(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년03월07일
(11) 등록번호 10-2507287
(24) 등록일자 2023년03월02일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
*C07D 487/04* (2006.01) *A61K 31/519* (2006.01)
*A61P 17/00* (2006.01)
(52) CPC특허분류
*C07D 487/04* (2022.08)
*A61K 31/519* (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-7007113(분할)
(22) 출원일자(국제) 2012년08월31일
심사청구일자 2022년04월01일
(85) 번역문제출일자 2022년03월02일
(65) 공개번호 10-2022-0035265
(43) 공개일자 2022년03월21일
(62) 원출원 특허 10-2021-7013147
원출원일자(국제) 2012년08월31일
심사청구일자 2021년05월31일
(86) 국제출원번호 PCT/US2012/053398
(87) 국제공개번호 WO 2013/033569
국제공개일자 2013년03월07일
(30) 우선권주장
61/530,866 2011년09월02일 미국(US)
*(뒷면에 계속)*
(56) 선행기술조사문헌
WO2007042806 A1
WO2010036380 A1
Current Medicinal Chemistry, 18(18), 2686-2714, 2011.
KR102371532 B1*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
**인사이트 홀딩스 코포레이션**
미국 델라웨어주 19803 윌밍턴 어거스틴 컷-오프 1801
(72) 발명자
**리 윈-룽**
미국 펜실베이니아주 19317 채즈 포드 핀 오크 드라이브 1
**야오 원칭**
미국 펜실베이니아주 19348 케네트 스퀘어 미도우뱅크 로드 748
*(뒷면에 계속)*
(74) 대리인
**장훈**

전체 청구항 수 : 총 23 항 심사관 : 성선영

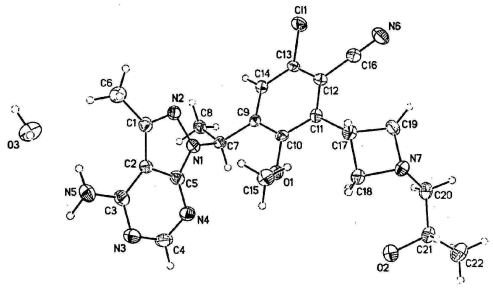
(54) 발명의 명칭 **ＰＩ３Ｋ 억제제로서 헤테로시클릴아민**

## (57) 요 약

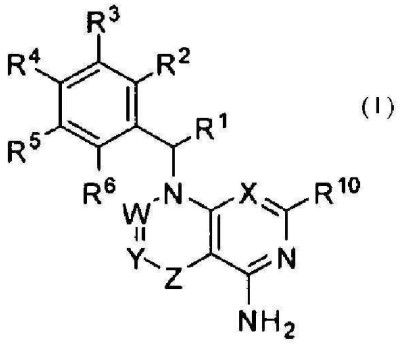
본 발명은 포스포이노시티드 3-키나제 (PI3Ks)의 활성을 조절하고 예를 들면, 염증성 장애, 면역-기반 장애, 암,

(뒷면에 계속)

*대 표 도* - 도1



및 다른 질환을 포함하는 PI3Ks의 활성과 관련된 질환의 치료에 유용한 식 I의 헤테로시클릴아민 유도체를 제공한다:



(I)

여기서 상기 변수는 본원에서 규정되어 있다.

(52) CPC특허분류
*A61P 17/00* (2018.01)

(72) 발명자
**컴즈 앤드류 피.**
미국 펜실베이니아주 19348 케네트 스퀘어 이스트 도 런 로드 329
**웨 에디 더블유**
미국 펜실베이니아주 19350 랜덴버그 알테무스 드라이브 9
**메이 쑹**
미국 델라웨어주 19808 윌밍턴 모넷 써클 151
**주 원위**
미국 펜실베이니아주 19063 미디어 아벨 플레이스 21
**글렌 조셉**
미국 뉴저지주 08061 마운트 로얄 디어 혼 드라이브 103
**마두스퀴 토마스 피. 주니어**
미국 델라웨어주 19803 윌밍턴 푸크스톤 로드 613
**스팍스 리차드 비.**
미국 델라웨어주 19810 윌밍턴 잉글우드 로드 3316
**두티 브렌트**
미국 펜실베이니아주 19320 이스트 팔로우필드 스트라스버그 로드 3420
**허 춘홍**
미국 펜실베이니아주 19317 채즈 포드 매그놀리아 웨이 40

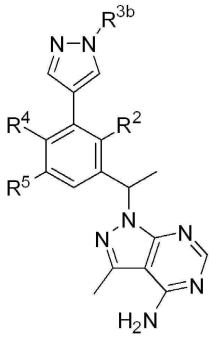
(30) 우선권주장
61/594,882 2012년02월03일 미국(US)
61/677,445 2012년07월30일 미국(US)

# 명 세 서

## 청구범위

### 청구항 1

하기 화학식의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:



상기 화학식에서,

$R^2$는 $C_{1-6}$ 알콕시이고;

$R^4$는 할로, CN 또는 $C_{1-4}$ 알킬이고;

$R^5$는 할로 또는 CN이고;

$R^{3b}$는 $Cy^1$ 및 $C_{1-6}$ 알킬로부터 선택되고, 여기서 상기 $C_{1-6}$ 알킬은 1, 2, 또는 3개의 독립적으로 선택된 $R^{11}$ 그룹으로 임의로 치환되고;

$Cy^1$은 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 $R^{11}$ 그룹으로 임의로 치환되는 6 원 헤테로사이클로알킬이고;

각각의 $R^{11}$은 OH, $C_{1-3}$ 알킬, 디($C_{1-3}$ 알킬)아미노, 카바밀, $C_{1-3}$ 알킬카바밀, 디($C_{1-3}$ 알킬)카바밀, 및 $C_{1-3}$ 알킬카보닐로부터 독립적으로 선택된다.

### 청구항 2

제1항에 있어서, $R^2$는 $C_{1-3}$ 알콕시인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

### 청구항 3

제1항에 있어서, $R^4$는 $C_{1-4}$ 알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

### 청구항 4

제1항에 있어서, $R^5$는 할로인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

### 청구항 5

삭제

### 청구항 6

제1항에 있어서, 하기로부터 선택되는 화합물:

2-(4-(3-(1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐)-1H-피라졸-1-일)에탄올;

1-(1-(5-클로로-2-메톡시-4-메틸-3-(1-(1-메틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)페닐)에틸)-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민;

1-(1-{3-[1-(1-아세틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일]-5-클로로-2-메톡시-4-메틸페닐}에틸)-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민;

1-[1-(5-클로로-3-{1-[2-(디메틸아미노)에틸]-1H-피라졸-4-일}-2-메톡시-4-메틸페닐)에틸]-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민;

2-(4-(3-(1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]-피리미딘-1-일)에틸)-5-클로로-2-에톡시-6-메틸페닐)-1H-피라졸-1-일)아세트아미드;

5-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-4-메톡시-2-메틸-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤조니트릴;

5-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-4-에톡시-2-메틸-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤조니트릴;

2-(4-(3-(1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-5-클로로-2-에톡시-6-메틸페닐)-1H-피라졸-1-일)-N-메틸아세트아미드;

2-(4-(3-(1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-5-클로로-2-에톡시-6-메틸페닐)-1H-피라졸-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드; 및

2-(4-(3-(1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐)-1H-피라졸-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드;

또는 상기 언급된 임의의 것의 약제학적으로 허용가능한 염.

**청구항 7**

하기로부터 선택되는 화합물:

4-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}-N,N-디메틸피리딘-2-카복사마이드;

4-(3-(1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐)-N-메틸피콜린아미드;

4-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}-N-(2-하이드록시에틸)피리딘-2-카복사마이드;

5-(3-(1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐)-N-(2-하이드록시에틸)-N-메틸피콜린아미드;

3'-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5'-클로로-3-플루오로-2'-메톡시-N,N,6'-트리메틸바이페닐-4-카복사마이드;

4-아미노-8-(1-{5-클로로-2-메톡시-4-메틸-3-[5-(메틸설포닐)피리딘-3-일]페닐}에틸)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;

5-{3-[1-(4-아미노-5-옥소피리도[2,3-d]피리미딘-8(5H)-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}니코티노니트릴;

4-아미노-8-[1-(5-클로로-2-메톡시-4-메틸-3-피리미딘-5-일페닐)에틸]피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;

4-아미노-8-{1-[5-클로로-3-(5-플루오로피리딘-3-일)-2-메톡시-4-메틸페닐]에틸}피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온;

3'-[1-(4-아미노-5-옥소피리도[2,3-d]피리미딘-8(5H)-일)에틸]-5'-클로로-2'-메톡시-N,N,6'-트리메틸바이페닐-

3-설폰아미드;

6-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-4-클로로-N-에틸-3',5'-디플루오로-3-메틸바이페닐-2-카복사마이드;

4-{3-[1-(4-아미노-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}-N,N-디메틸피리딘-2-카복사마이드;

4-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-시아노-2-메톡시-6-메틸페닐}-N-(2-하이드록시에틸)-N-메틸피리딘-2-카복사마이드;

4-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-6-클로로-3-에톡시-2-[5-(메틸설포닐)피리딘-3-일]벤조니트릴;

4-(1-(4-아미노-5-옥소피리도[2,3-d]피리미딘-8(5H)-일)에틸)-6-클로로-3-에톡시-2-(5-(메틸설포닐)피리딘-3-일)벤조니트릴;

5-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}-N,N-디메틸니코틴아미드;

3-{1-[4-아미노-3-(1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]에틸}-5-클로로-2-에톡시-N-에틸-6-메틸벤즈아미드;

3-{1-[4-아미노-3-(3-플루오로-5-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]에틸}-5-클로로-2-에톡시-N-에틸-6-메틸벤즈아미드;

3-(1-(4-아미노-3-(2-아미노벤조[d]옥사졸-5-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-5-클로로-2-에톡시-N-에틸-6-메틸벤즈아미드;

3-{1-[4-아미노-3-(2-아미노-1,3-벤조티아졸-6-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]에틸}-5-클로로-2-에톡시-N-에틸-6-메틸벤즈아미드;

3-{1-[4-아미노-3-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]에틸}-5-클로로-2-에톡시-N-에틸-6-메틸벤즈아미드;

3-{1-[4-아미노-3-(1H-인다졸-6-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]에틸}-5-클로로-2-에톡시-N-에틸-6-메틸벤즈아미드;

3-{1-[4-아미노-3-(1H-인돌-5-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]에틸}-5-클로로-2-에톡시-N-에틸-6-메틸벤즈아미드;

1-{1-[5-클로로-2-메톡시-4-메틸-3-(1-메틸피페리딘-4-일)페닐]에틸}-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민;

1-(4-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}피페리딘-1-일)-2-메틸프로판-2-올;

3-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}사이클로부탄올;

5-(3-(1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐)-N-사이클로프로필-N-메틸니코틴아미드;

1-[1-(5-클로로-3-사이클로프로필-2-메톡시-4-메틸페닐)에틸]-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민; 및

4-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-6-클로로-3-에톡시-2-피롤리딘-1-일벤조니트릴;

또는 상기 언급된 임의의 것의 약제학적으로 허용가능한 염.

**청구항 8**

환자의 질환을 치료하기 위한, 제1항 내지 제4항, 제6항 및 제7항 중 어느 한 항의 치료적 유효량의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물로서, 상기 질환은 골관절염, 재협착증, 죽상

경화증, 관절염, 당뇨 망막병증, 건선, 양성 전립선 비대, 염증, 신생혈관형성, 췌장염, 염증성 장질환, 중증 근무력증, 다발성 경화증, 또는 쇼그렌 증후군인, 약제학적 조성물.

**청구항 9**

제8항에 있어서, 상기 질환은 중증 근무력증인, 약제학적 조성물.

**청구항 10**

제8항에 있어서, 상기 질환은 쇼그렌 증후군인, 약제학적 조성물.

**청구항 11**

제8항에 있어서, 상기 질환은 관절염인, 약제학적 조성물.

**청구항 12**

제8항에 있어서, 상기 화합물의 하나 초과가 투여되는, 약제학적 조성물.

**청구항 13**

환자의 면역-기반 질환(immune-based disease)을 치료하기 위한, 제1항 내지 제4항, 제6항 및 제7항 중 어느 한 항의 치료적 유효량의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물로서, 상기 면역-기반 질환은 류마티스성 관절염, 알러지, 천식, 사구체신염 또는 낭창인, 약제학적 조성물.

**청구항 14**

제13항에 있어서, 상기 질환은 알러지인, 약제학적 조성물.

**청구항 15**

제13항에 있어서, 상기 질환은 천식인, 약제학적 조성물.

**청구항 16**

제13항에 있어서, 상기 질환은 낭창인, 약제학적 조성물.

**청구항 17**

제13항에 있어서, 상기 질환은 사구체신염인, 약제학적 조성물.

**청구항 18**

제13항에 있어서, 상기 질환은 류마티스성 관절염인, 약제학적 조성물.

**청구항 19**

환자의 암을 치료하기 위한, 제1항 내지 제4항, 제6항 및 제7항 중 어느 한 항의 치료적 유효량의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물로서, 상기 암은 유방암, 전립선암, 결장암, 자궁내막암, 뇌암, 방광암, 피부암, 자궁암, 난소암, 폐암, 췌장암, 신장암, 위암 또는 혈액암인, 약제학적 조성물.

**청구항 20**

제19항에 있어서, 상기 암은 급성 골수아세포 백혈병, 만성 골수성 백혈병 및 B 세포 림프종으로부터 선택되는 혈액암인, 약제학적 조성물.

**청구항 21**

제19항에 있어서, 상기 암은 급성 골수아세포 백혈병인 혈액암인, 약제학적 조성물.

**청구항 22**

제19항에 있어서, 상기 암은 B 세포 림프종인 혈액암인, 약제학적 조성물.

**청구항 23**

제19항에 있어서, 상기 암은 미만성 거대 B 세포 림프종인 혈액암인, 약제학적 조성물.

**청구항 24**

환자의 폐 질환을 치료하기 위한, 제1항 내지 제4항, 제6항 및 제7항 중 어느 한 항의 치료적 유효량의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물로서, 상기 폐 질환은 급성 폐 손상(ALI) 또는 성인 호흡 곤란 증후군(ARDS)인, 약제학적 조성물.

**청구항 25**

삭제

**청구항 26**

삭제

**청구항 27**

삭제

**청구항 28**

삭제

**청구항 29**

삭제

**청구항 30**

삭제

**청구항 31**

삭제

**청구항 32**

삭제

**청구항 33**

삭제

**청구항 34**

삭제

**청구항 35**

삭제

**청구항 36**

삭제

## *발명의 설명*

### *기 술 분 야*

[0001] 본원은 미국 가출원 번호 61/530,866 (2011년 9월 2일 출원), 미국 가출원 번호 61/594,882 (2012년 2월 3일

출원), 및 미국 가출원 번호 61/677,445 (2012년 7월 30일 출원)을 우선권으로 주장하며, 이들 각각은 그 전체가 참고로 본원에 포함되어 있다.

[0002] **발명의 분야**

[0003] 본 발명은 포스포이노시티드 3-키나제 (PI3Ks)의 활성을 조절하고 예를 들면, 염증성 장애, 면역-기반 장애, 암, 및 다른 질환을 포함하는 PI3Ks의 활성과 관련된 질환의 치료에서 유용한 헤테로시클릴아민 유도체, 예를 들면, 피라졸로피리미딘을 제공한다.

## *배 경 기 술*

[0004] 포스포이노시티드 3-키나아제(PI3K)는 이노시톨 고리의 D3 위치에 있는 포스포이노시티드를 인산화시키는 지질 신호전달 키나아제의 거대한 패밀리에 속한다(Cantley, Science, 2002, 296(5573):1655-7). PI3K는 이들의 구조, 조절 및 기질 특이성에 따라 3가지 클래스로 나뉜다(클래스 I, II, 및 III). PI3Kα, PI3Kβ, PI3Kγ, 및 PI3Kδ를 포함하는 클래스 I PI3K는 포스파티딜이노시토-4,5-비스포스페이트($PIP_2$)의 인산화를 촉매하여 포스파티딜이노시토-3,4,5-트리포스페이트($PIP_3$)를 생성하는 이중 특이성 지질 및 단백질 키나아제의 패밀리이다. $PIP_3$은 성장, 생존, 부착 및 이동을 포함하는 수많은 세포 과정을 제어하는 2차 전달자로서 기능한다. 4개의 클래스 I PI3K 동형체 모두는 촉매 서브유닛(p110) 및 이들의 발현, 활성화, 및 세포 내 위치정보를 제어하는 단단히 결합된 조절 서브유닛으로 구성된 헤테로다이머로서 존재한다. PI3Kα, PI3Kβ, 및 PI3Kδ는 p85로 알려진 조절 서브유닛과 결합하고 티로신 키나아제-의존 기전을 통해 성장 인자 및 사이토카인에 의해 활성화되는 반면(Jimenez, et al., J Biol Chem., 2002, 277(44):41556-62), PI3Kγ는 2개의 조절 서브유닛(p101 및 p84)과 결합하고 그 활성화는 G-단백질-커플링된 수용체의 활성화에 의해 진행된다(Brock, et al., J Cell Biol., 2003, 160(1):89-99). PI3Kα 및 PI3Kβ는 도처에서 발현된다. 그에 반해, PI3Kγ 및 PI3Kδ는 백혈구에서 주로 발현된다(Vanhaesebroeck, et al., Trends Biochem Sci., 2005, 30(4):194-204).

[0005] PI3K 동형체들의 상이한 조직 분포는 이들의 뚜렷한 생물학적 기능에 영향을 미친다. PI3Kα 또는 PI3Kβ의 유전적 제거는 배아 치사를 야기하는데, 이는 PI3Kα 및 PI3Kβ가 적어도 발달 동안 필수적이고 필요한 기능을 갖는다는 것을 가리킨다(Vanhaesebroeck, et al., 2005). 그에 반해, PI3Kγ 및 PI3Kδ가 존재하는 마우스는, 이들이 변화된 면역계를 보이긴 하지만, 생식력이 있고, 정상적인 수명을 갖는다. PI3Kγ 결핍은 염증 부위로의 대식세포 및 중성구의 손상된 동원(recruitment) 뿐만 아니라 손상된 T 세포 활성화를 야기한다(Sasaki, et al., Science, 2000, 287(5455):1040-6). PI3Kδ-돌연변이 마우스는 B 세포 신호전달에서 항원 자극 후 손상된 B 세포 발달 및 감소된 항체 반응을 야기하는 특정 결함이 있다(Clayton, et al., J Exp Med. 2002, 196(6):753-63; Jou, et al., Mol Cell Biol. 2002, 22(24):8580-91; Okkenhaug, et al., Science, 2002, 297(5583):1031-4).

[0006] PI3Kγ 및 PI3Kδ-돌연변이 마우스의 표현형은 이들 효소가 염증 및 다른 면역 기반 질환에 역할을 할 수 있음을 제시하며 이는 임상전 모델에서 입증된다. PI3Kγ-돌연변이 마우스는 류마티스성 관절염(RA) 및 천식의 마우스 모델에서 질환으로부터 상당히 보호된다(Camps, et al., Nat Med. 2005, 11(9):936-43; Thomas, et al., Eur J Immunol. 2005, 35(4):1283-91). 또한, PI3Kγ의 선택적 억제제를 이용한 야생형 마우스의 치료는 사구체신염을 감소시키고 전신 낭창성 신염(SLE)의 MRL-lpr 모델의 생존을 연장하며 RA 모델에서 관절 염증 및 손상을 억제하는 것으로 나타났다(Barber, et al., Nat Med. 2005, 11(9):933-5; Camps, et al., 2005). 마찬가지로, PI3Kδ의 선택적 억제제로 처리된 PI3Kδ-돌연변이체 마우스 및 야생형 마우스 모두는 천식 마우스 모델에서 약화된 알레르기 기도 염증 및 과반응성을 가지며(Ali, et al., Nature. 2004, 431(7011):1007-11; Lee, et al., FASEB J. 2006, 20(3):455-65), RA 모델에서 약화된 질환을 갖는 것으로 나타났다(Randis, et al., Eur. J. Immunol., 2008, 38(5):1215-24).

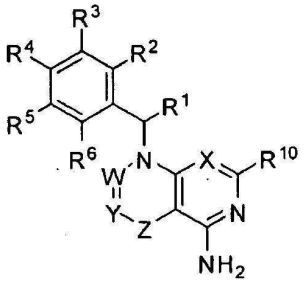
[0007] 염증성 질환에서의 이들의 잠재적인 역할 외에도, 4개의 클래스 I PI3K 동형체 모두는 암에서 역할을 할 수 있다. p110α를 코딩하는 유전자는 유방암, 전립선암, 결장암 및 자궁내막암을 포함하는 통상적인 암에서 빈번하게 돌연변이된다(Samuels, et al., Science, 2004, 304(5670):554; Samuels, et al., Curr Opin Oncol. 2006, 18(1):77-82). 이들 돌연변이 중 80%는 효소의 나선 또는 키나아제 도메인에서의 3개의 아미노산 치환 중 하나로 대표되며, 키나아제 활성의 유의한 상향조절을 야기하여 세포 배양 및 동물 모델에서 발암성 변형을 초래한다(Kang, et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 2005, 102(3):802-7; Bader, et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 2006, 103(5):1475-9). 그러한 돌연변이가 악성종양의 발달 및 진행에 기여할 수 있다는 증거가 있음에도 불구하고, 상기 돌연변이는 다른 PI3K 동형체에서 확인되지 않았다. PI3Kδ의 일관된 과발현이 급성 골수아세포

백혈병에서 관찰되고(Sujobert, et al., Blood, 2005, 106(3):1063-6), PI3Kδ의 억제제는 백혈병 세포의 성장을 방지할 수 있다(Billottet, et al., Oncogene. 2006, 25(50):6648-59). PI3Kγ의 발현 상승이 만성 골수성 백혈병에서 관찰된다(Hickey, et al., J Biol Chem. 2006, 281(5):2441-50). PI3Kβ, PI3Kγ 및 PI3Kδ의 발현 변화 역시 뇌암, 결장암 및 방광암에서 관찰되었다(Benistant, et al., Oncogene, 2000, 19(44):5083-90; Mizoguchi, et al., Brain Pathol. 2004, 14(4):372-7; Knobbe, et al., Neuropathol Appl Neurobiol. 2005, 31(5):486-90). 또한, 이들 동형체들은 모두 세포 배양에서 발암성인 것으로 나타났다(Kang, et al., 2006).

[0008] 따라서, 면역 및 염증 경로의 확대 또는 억제를 겨냥한 새롭고 보다 효과적인 의약품(예컨대, 장기 이식을 위한 면역억제제) 뿐만 아니라 자가면역 질환(예를 들면, 다발성 경화증, 류마티스성 관절염, 천식, 제I형 당뇨병, 염증성 장질환, 크론병, 자가면역 갑상선 장애, 알츠하이머병, 신장염), 과반응 염증성 반응(예를 들면, 습진), 알레르기, 폐질환, 암(예를 들면, 전립선, 유방, 백혈병, 다발성 골수종), 및 다른 치료제에 의해 야기되는 일부 면역 반응(예를 들면, 피부 발진 또는 접촉 피부염 또는 설사)의 예방 및 치료용 제제를 개발하기 위해, PI3K와 같은 키나아제를 억제하는 새로운 또는 개선된 제제가 지속적으로 요구된다. 본원에 기재된 화합물, 조성물, 및 방법은 이러한 요구 등에 맞춰져 있다.

[0009] **요약**

[0010] 본 발명은, 그 중에서도, 식 I의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공한다:



[0011] I

[0012] 여기서 상기 변수는 아래에서 규정되어 있다.

[0013] 본 발명은 추가로, 본 발명의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 조성물을 제공한다.

[0014] 본 발명은 또한, PI3K 키나아제의 활성을 조절하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 상기 키나아제를 본 발명의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염과 접촉시키는 것을 포함한다.

[0015] 본 발명은 추가로, 환자의 질환을 치료하는 방법을 제공하고, 여기서 상기 질환은 PI3K 키나아제의 비정상 발현 또는 활성과 연관되어 있고, 상기 방법은 상기 환자에게 치료적 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함한다.

[0016] 본 발명은 추가로, 환자의 면역-기반 질환을 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 상기 환자에게 치료적 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함한다.

[0017] 본 발명은 또한, 환자의 암을 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 상기 환자에게 치료적 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함한다.

[0018] 본 발명은 추가로, 환자의 폐 질환을 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 상기 환자에게 치료적 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함한다.

[0019] 본 발명은 또한, 본원에 기재된 방법 중 임의의 것에서 사용하기 위한 본 발명의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공한다.

[0020] 본 발명은 추가로, 본원에 기재된 방법 중 임의의 것에서 사용하기 위한 약제의 제조를 위한 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공한다.

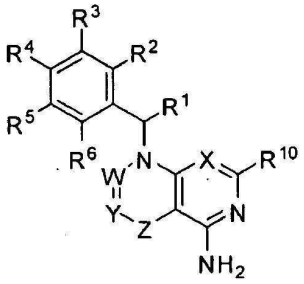
## *도면의 간단한 설명*

[0021] **도 1**은 실시예 269의 화합물의 결정 구조를 묘사한다.

## *발명을 실시하기 위한 구체적인 내용*

[0022] **상세한 설명**

[0023] 본 발명은, 그 중에서도, 식 I의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공한다:



I

[0024]

[0025] 여기서:

[0026] X는 $CR^9$ 또는 N이고;

[0027] W는 $CR^7$ 또는 N이고;

[0028] Y는 $CR^8$, $CR^{8a}$, 또는 N이고;

[0029] Z는 결합 또는 C(=O)이고;

[0030] 단, -W=Y-Z-는 $-CR^7=CR^8$, $-N=CR^8-$, $-CR^7=CR^{8a}-C(=O)-$, $-N=CR^{8a}-C(=O)-$, 또는 $-CR^7=N-C(=O)-$이고;

[0031] $R^1$은 $C_{1-3}$ 알킬이고;

[0032] $R^2$는 할로, $C_{1-6}$ 알킬, $C_{1-6}$ 알콕시, $C_{1-6}$ 할로알킬, $C_{1-6}$ 할로알콕시, 페닐, 또는 5-6 원 헤테로아릴이고; 여기서 상기 페닐 및 5-6 원 헤테로아릴 각각은 할로, OH, CN, $C_{1-4}$ 알킬, $C_{1-4}$ 알콕시, 및 $C_{1-4}$ 할로알콕시로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 또는 4 개의 치환체에 의해 임의로 치환되고;

[0033] $R^3$은 Cy, $-(C_{1-3}$ 알킬렌$)$-Cy, 할로, CN, $NO_2$, $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알케닐, $C_{2-6}$ 알키닐, $C_{1-6}$ 할로알킬, $OR^a$, $SR^a$, $C(=O)R^b$, $C(=O)NR^cR^d$, $C(=O)OR^a$, $OC(=O)R^b$, $OC(=O)NR^cR^d$, $NR^cR^d$, $NR^cC(=O)R^b$, $NR^cC(=O)OR^b$, $NR^cC(=O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)R^b$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cS(=O)_2R^b$, $NR^cS(=O)_2NR^cR^d$, $S(=O)_2R^b$, 또는 $S(=O)_2NR^cR^d$이고; 여기서 상기 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알케닐, 및 $C_{2-6}$ 알키닐 각각은 1, 2, 3, 또는 4 개의 독립적으로 선택된 $R^{3a}$ 그룹에 의해 임의로 치환되고;

[0034] $R^4$는 H, 할로, OH, CN, $C_{1-4}$ 알킬, $C_{1-4}$ 할로알킬, $C_{1-4}$ 알콕시, 또는 $C_{1-4}$ 할로알콕시이고;

[0035] $R^5$는 할로, OH, CN, $C_{1-4}$ 알킬, $C_{1-4}$ 할로알킬, $C_{1-4}$ 알콕시, $C_{1-4}$ 할로알콕시, 또는 사이클로프로필이고;

[0036] $R^6$는 H, 할로, OH, CN, $C_{1-4}$ 알킬, $C_{1-4}$ 할로알킬, $C_{1-4}$ 알콕시, 또는 $C_{1-4}$ 할로알콕시이고;

[0037] $R^7$은 H 또는 $C_{1-4}$ 알킬이고;

[0038] $R^8$는 H, 할로, -OH, -CN, $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알케닐, $C_{2-6}$ 알키닐, $C_{1-6}$ 할로알킬, $Cy^2$, $-(C_{1-3}$ 알킬렌$)$-$Cy^2$, $OR^{a2}$, $SR^{a2}$, $C(=O)R^{b2}$, $C(=O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=O)OR^{a2}$, $OC(=O)R^{b2}$, $OC(=O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(=O)OR^{b2}$,

$NR^{c2}C(=O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e})R^{b2}$, $C(=NR^{e})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(=O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(=O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(=O)R^{b2}$, 또는 $S(=O)_2NR^{c2}R^{d2}$이고; 여기서 상기 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알케닐, $C_{2-6}$ 알키닐 각각은 1, 2, 3, 또는 4 개의 독립적으로 선택된 $R^{11}$ 그룹에 의해 임의로 치환되고;

[0039] $R^{8a}$는 H, 할로, -CN, $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알케닐, $C_{2-6}$ 알키닐, $C_{1-6}$ 할로알킬, $Cy^2$, $-(C_{1-3}$ 알킬렌$)-Cy^2$, $C(=O)R^{b2}$, $C(=O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=O)OR^{a2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(=O)OR^{b2}$, $NR^{c2}C(=O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(=O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(=O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(=O)R^{b2}$, 또는 $S(=O)_2NR^{c2}R^{d2}$이고; 여기서 상기 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알케닐, $C_{2-6}$ 알키닐 각각은 1, 2, 3, 또는 4 개의 독립적으로 선택된 $R^{11}$ 그룹에 의해 임의로 치환되고;

[0040] $R^{9}$는 H, 할로, OH, CN, $C_{1-4}$ 알킬, $C_{1-4}$ 할로알킬, $C_{1-4}$ 알콕시, 또는 $C_{1-4}$ 할로알콕시이고;

[0041] $R^{10}$은 H 또는 $C_{1-4}$ 알킬이고;

[0042] 각각의 $R^{a}$, $R^{b}$, $R^{c}$, 및 $R^{d}$는 H, $C_{1-6}$ 알킬, $C_{1-6}$ 할로알킬, $C_{2-6}$ 알케닐, $C_{2-6}$ 알키닐, 및 Cy로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 상기 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알케닐, 및 $C_{2-6}$ 알키닐 각각은 1, 2, 또는 3 개의 독립적으로 선택된 $R^{3b}$ 그룹으로 임의로 치환되고;

[0043] 또는 $R^{c}$ 및 $R^{d}$는, 이들이 부착되는 N 원자와 함께, 4-, 5-, 6-, 또는 7 원 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성하고, 이 그룹은 -OH 또는 $C_{1-3}$ 알킬로 임의로 치환되고;

[0044] 각각의 $R^{e}$은 H, CN, OH, $C_{1-4}$ 알킬, 및 $C_{1-4}$ 알콕시로부터 독립적으로 선택되고;

[0045] 각각의 Cy는 $C_{3-7}$ 사이클로알킬, 4-10 원 헤테로사이클로알킬, 페닐, 나프틸, 및 5-10 원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고, 이들 각각은 1, 2, 3, 또는 4 개의 독립적으로 선택된 $R^{3b}$ 그룹으로 임의로 치환되고;

[0046] 각각의 $R^{3a}$은 할로, CN, $NO_2$, $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알케닐, $C_{2-6}$ 알키닐, $C_{1-6}$ 할로알킬, $OR^{a1}$, $SR^{a1}$, $C(=O)R^{b1}$, $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=O)OR^{a1}$, $OC(=O)R^{b1}$, $OC(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(=O)OR^{b1}$, $NR^{c1}C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e})R^{b1}$, $C(=NR^{e})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(=O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(=O)_2R^{b1}$, 및 $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$ 로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 상기 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알케닐, $C_{2-6}$ 알키닐 각각은 1, 2, 또는 3 개의 독립적으로 선택된 $R^{11}$ 그룹으로 임의로 치환되고;

[0047] 각각의 $R^{3b}$은 $Cy^1$, $-(C_{1-3}$ 알킬렌$)-Cy^1$, 할로, CN, $NO_2$, $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알케닐, $C_{2-6}$ 알키닐, $C_{1-6}$ 할로알킬, $OR^{a1}$, $SR^{a1}$, $C(=O)R^{b1}$, $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=O)OR^{a1}$, $OC(=O)R^{b1}$, $OC(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(=O)OR^{b1}$, $NR^{c1}C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e})R^{b1}$, $C(=NR^{e})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(=O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(=O)R^{b1}$, 및 $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 상기 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알케닐, $C_{2-6}$ 알키닐 각각은 1, 2, 또는 3 개의 독립적으로 선택된 $R^{11}$ 그룹으로 임의로 치환되고;

[0048] 각각의 $Cy^1$은 $C_{3-7}$ 사이클로알킬, 4-7 원 헤테로사이클로알킬, 페닐, 및 5-6 원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고, 이들 각각은 1, 2, 3, 또는 4 개의 독립적으로 선택된 $R^{11}$ 그룹으로 임의로 치환되고;

[0049] 각각의 $R^{a1}$, $R^{b1}$, $R^{c1}$, 및 $R^{d1}$은 H, $C_{1-6}$ 알킬, $C_{1-6}$ 할로알킬, $C_{2-6}$ 알케닐, $C_{2-6}$ 알키닐, $C_{3-7}$ 사이클로알킬, 4-7 원 헤테로사이클로알킬, 페닐, 및 5-6 원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 상기 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알케

닐, $C_{2-6}$ 알키닐, $C_{3-7}$ 사이클로알킬, 4-7 원 헤테로사이클로알킬, 페닐 및 5-6 원 헤테로아릴 각각은 1, 2, 또는 3 개의 독립적으로 선택된 $R^{11}$ 그룹으로 임의로 치환되고;

[0050] 또는 $R^{c1}$ 및 $R^{d1}$은, 이들이 부착되는 N 원자와 함께, 4-, 5-, 6-, 또는 7 원 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성하고, 이 그룹은 -OH 또는 $C_{1-3}$ 알킬로 임의로 치환되고;

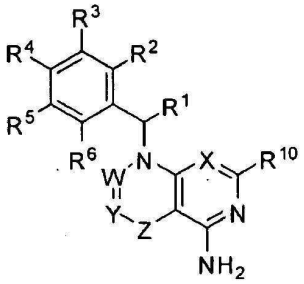
[0051] 각각의 $Cy^2$은 $C_{3-7}$ 사이클로알킬, 4-7 원 헤테로사이클로알킬, 페닐, 및 5-6 원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고, 이들 각각은 1, 2, 3, 또는 4 개의 독립적으로 선택된 $R^{11}$ 그룹으로 임의로 치환되고;

[0052] 각각의 $R^{a2}$, $R^{b2}$, $R^{c2}$, 및 $R^{d2}$은 H, $C_{1-6}$ 알킬, $C_{1-6}$ 할로알킬, $C_{2-6}$ 알케닐, $C_{2-6}$ 알키닐, $C_{3-7}$ 사이클로알킬, 4-7 원 헤테로사이클로알킬, 페닐, 및 5-6 원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 상기 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알케닐, $C_{2-6}$ 알키닐, $C_{3-7}$ 사이클로알킬, 4-7 원 헤테로사이클로알킬, 페닐 및 5-6 원 헤테로아릴 각각은 1, 2, 또는 3 개의 독립적으로 선택된 $R^{11}$ 그룹으로 임의로 치환되고;

[0053] 또는 $R^{c2}$ 및 $R^{d2}$는, 이들이 부착되는 N 원자와 함께, 4-, 5-, 6-, 또는 7 원 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성하고, 이 그룹은 -OH 또는 $C_{1-3}$ 알킬로 임의로 치환되고;

[0054] 각각의 $R^{11}$은 OH, $NO_2$, CN, 할로, $C_{1-3}$ 알킬, $C_{2-3}$ 알케닐, $C_{2-3}$ 알키닐, $C_{1-3}$ 할로알킬, 시아노-$C_{1-3}$ 알킬, HO-$C_{1-3}$ 알킬, $C_{1-3}$ 알콕시-$C_{1-3}$ 알킬, $C_{3-7}$ 사이클로알킬, $C_{1-3}$ 알콕시, $C_{1-3}$ 할로알콕시, 아미노, $C_{1-3}$ 알킬아미노, 디($C_{1-3}$ 알킬)아미노, 티오, $C_{1-3}$ 알킬티오, $C_{1-3}$ 알킬설피닐, $C_{1-3}$ 알킬설포닐, 카바밀, $C_{1-3}$ 알킬카바밀, 디($C_{1-3}$ 알킬)카바밀, 카복시, $C_{1-3}$ 알킬카보닐, $C_{1-3}$ 알콕시카보닐, $C_{1-3}$ 알킬카보닐아미노, $C_{1-3}$ 알킬설포닐아미노, 아미노설포닐, $C_{1-3}$ 알킬아미노설포닐, 디($C_{1-3}$ 알킬)아미노설포닐, 아미노설포닐아미노, $C_{1-3}$ 알킬아미노설포닐아미노, 디($C_{1-3}$ 알킬)아미노설포닐아미노, 아미노카보닐아미노, $C_{1-3}$ 알킬아미노카보닐아미노, 및 디($C_{1-3}$ 알킬)아미노카보닐아미노로부터 독립적으로 선택된다.

[0055] 본 발명은 또한, 식 I의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공한다:



I

[0056]

[0057] 여기서:

[0058] X는 $CR^9$ 또는 N이고;

[0059] W는 $CR^7$ 또는 N이고;

[0060] Y는 $CR^8$, $CR^{8a}$, 또는 N이고;

[0061] Z는 결합 또는 C(=O)이고;

[0062] 단, -W=Y-Z-는 $-CR^7=CR^8$, $-N=CR^8-$, $-CR^7=CR^{8a}-C(=O)-$, $-N=CR^{8a}-C(=O)-$, 또는 $-CR^7=N-C(=O)-$이고;

[0063] $R^1$은 $C_{1-3}$ 알킬이고;

[0064] $R^2$는 할로, $C_{1-6}$ 알킬, $C_{1-6}$ 알콕시, $C_{1-6}$ 할로알킬, $C_{1-6}$ 할로알콕시, 페닐, 또는 5-6 원 헤테로아릴이고; 여기서 상기 페닐 및 5-6 원 헤테로아릴 각각은 할로, OH, CN, $C_{1-4}$ 알킬, $C_{1-4}$ 알콕시, 및 $C_{1-4}$ 할로알콕시로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 또는 4 개의 치환체에 의해 임의로 치환되고;

[0065] $R^3$은 Cy, -($C_{1-3}$ 알킬렌)-Cy, 할로, CN, $NO_2$, $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알케닐, $C_{2-6}$ 알키닐, $C_{1-6}$ 할로알킬, $OR^a$, $SR^a$, $C(=O)R^b$, $C(=O)NR^cR^d$, $C(=O)OR^a$, $OC(=O)R^b$, $OC(=O)NR^cR^d$, $NR^cR^d$, $NR^cC(=O)R^b$, $NR^cC(=O)OR^b$, $NR^cC(=O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)R^b$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cS(=O)_2R^b$, $NR^cS(=O)_2NR^cR^d$, $S(=O)_2R^b$, 또는 $S(=O)_2NR^cR^d$이고; 여기서 상기 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알케닐, 및 $C_{2-6}$ 알키닐 각각은 1, 2, 3, 또는 4 개의 독립적으로 선택된 $R^{3a}$ 그룹에 의해 임의로 치환되고;

[0066] $R^4$는 H, 할로, OH, CN, $C_{1-4}$ 알킬, $C_{1-4}$ 할로알킬, $C_{1-4}$ 알콕시, 또는 $C_{1-4}$ 할로알콕시이고;

[0067] $R^5$는 할로, OH, CN, $C_{1-4}$ 알킬, $C_{1-4}$ 할로알킬, $C_{1-4}$ 알콕시, $C_{1-4}$ 할로알콕시, 또는 사이클로프로필이고;

[0068] $R^6$는 H, 할로, OH, CN, $C_{1-4}$ 알킬, $C_{1-4}$ 할로알킬, $C_{1-4}$ 알콕시, 또는 $C_{1-4}$ 할로알콕시이고;

[0069] $R^7$은 H 또는 $C_{1-4}$ 알킬이고;

[0070] $R^8$는 H, 할로, -OH, -CN, $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알케닐, $C_{2-6}$ 알키닐, $C_{1-6}$ 할로알킬, $Cy^2$, -($C_{1-3}$ 알킬렌)-$Cy^2$, $OR^{a2}$, $SR^{a2}$, $C(=O)R^{b2}$, $C(=O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=O)OR^{a2}$, $OC(=O)R^{b2}$, $OC(=O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(=O)OR^{b2}$, $NR^{c2}C(=O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^e)R^{b2}$, $C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(=O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(=O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(=O)R^{b2}$, $S(=O)_2R^{b2}$, 또는 $S(=O)_2NR^{c2}R^{d2}$이고; 여기서 상기 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알케닐, $C_{2-6}$ 알키닐 각각은 1, 2, 3, 또는 4 개의 독립적으로 선택된 $R^{11}$ 그룹에 의해 임의로 치환되고;

[0071] $R^{8a}$는 H, 할로, -CN, $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알케닐, $C_{2-6}$ 알키닐, $C_{1-6}$ 할로알킬, $Cy^2$, -($C_{1-3}$ 알킬렌)-$Cy^2$, $C(=O)R^{b2}$, $C(=O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=O)OR^{a2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(=O)OR^{b2}$, $NR^{c2}C(=O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(=O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(=O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(=O)R^{b2}$, $S(=O)_2R^{b2}$, 또는 $S(=O)_2NR^{c2}R^{d2}$이고; 여기서 상기 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알케닐, $C_{2-6}$ 알키닐 각각은 1, 2, 3, 또는 4 개의 독립적으로 선택된 $R^{11}$ 그룹에 의해 임의로 치환되고;

[0072] $R^9$는 H, 할로, OH, CN, $C_{1-4}$ 알킬, $C_{1-4}$ 할로알킬, $C_{1-4}$ 알콕시, 또는 $C_{1-4}$ 할로알콕시이고;

[0073] $R^{10}$은 H 또는 $C_{1-4}$ 알킬이고;

[0074] 각각의 $R^a$, $R^b$, $R^c$, 및 $R^d$는 H, $C_{1-6}$ 알킬, $C_{1-6}$ 할로알킬, $C_{2-6}$ 알케닐, $C_{2-6}$ 알키닐, 및 Cy로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 상기 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알케닐, 및 $C_{2-6}$ 알키닐 각각은 1, 2, 또는 3 개의 독립적으로 선택된 $R^{3b}$ 그룹으로 임의로 치환되고;

[0075] 또는 $R^c$ 및 $R^d$는, 이들이 부착되는 N 원자와 함께, 4-, 5-, 6-, 또는 7 원 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성하고, 이 그룹은 -OH 또는 $C_{1-3}$ 알킬로 임의로 치환되고;

[0076] 각각의 $R^e$은 H, CN, OH, $C_{1-4}$ 알킬, 및 $C_{1-4}$ 알콕시로부터 독립적으로 선택되고;

[0077] 각각의 Cy는 $C_{3-7}$ 사이클로알킬, 4-10 원 헤테로사이클로알킬, 페닐, 나프틸, 및 5-10 원 헤테로아릴로부터 독립

적으로 선택되고, 이들 각각은 1, 2, 3, 또는 4 개의 독립적으로 선택된 $R^{3b}$ 그룹으로 임의로 치환되고;

[0078] 각각의 $R^{3a}$은 할로, CN, $NO_2$, $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알케닐, $C_{2-6}$ 알키닐, $C_{1-6}$ 할로알킬, $OR^{a1}$, $SR^{a1}$, $C(=O)R^{b1}$, $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=O)OR^{a1}$, $OC(=O)R^{b1}$, $OC(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(=O)OR^{b1}$, $NR^{c1}C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e})R^{b1}$, $C(=NR^{e})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(=O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(=O)_2R^{b1}$, 및 $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 상기 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알케닐, $C_{2-6}$ 알키닐 각각은 1, 2, 또는 3 개의 독립적으로 선택된 $R^{11}$ 그룹으로 임의로 치환되고;

[0079] 각각의 $R^{3b}$은 $Cy^1$, -($C_{1-3}$ 알킬렌)-$Cy^1$, 할로, CN, $NO_2$, $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알케닐, $C_{2-6}$ 알키닐, $C_{1-6}$ 할로알킬, $OR^{a1}$, $SR^{a1}$, $C(=O)R^{b1}$, $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=O)OR^{a1}$, $OC(=O)R^{b1}$, $OC(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(=O)OR^{b1}$, $NR^{c1}C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e})R^{b1}$, $C(=NR^{e})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(=O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(=O)R^{b1}$, $S(=O)_2R^{b1}$, 및 $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 상기 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알케닐, $C_{2-6}$ 알키닐 각각은 1, 2, 또는 3 개의 독립적으로 선택된 $R^{11}$ 그룹으로 임의로 치환되고;

[0080] 각각의 $Cy^1$은 $C_{3-7}$ 사이클로알킬, 4-7 원 헤테로사이클로알킬, 페닐, 및 5-6 원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고, 이들 각각은 1, 2, 3, 또는 4 개의 독립적으로 선택된 $R^{11}$ 그룹으로 임의로 치환되고;

[0081] 각각의 $R^{a1}$, $R^{b1}$, $R^{c1}$, 및 $R^{d1}$은 H, $C_{1-6}$ 알킬, $C_{1-6}$ 할로알킬, $C_{2-6}$ 알케닐, $C_{2-6}$ 알키닐, $C_{3-7}$ 사이클로알킬, 4-7 원 헤테로사이클로알킬, 페닐, 및 5-6 원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 상기 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알케닐, $C_{2-6}$ 알키닐, $C_{3-7}$ 사이클로알킬, 4-7 원 헤테로사이클로알킬, 페닐 및 5-6 원 헤테로아릴 각각은 1, 2, 또는 3 개의 독립적으로 선택된 $R^{11}$ 그룹으로 임의로 치환되고;

[0082] 또는 $R^{c1}$ 및 $R^{d1}$은, 이들이 부착되는 N 원자와 함께, 4-, 5-, 6-, 또는 7 원 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성하고, 이 그룹은 -OH 또는 $C_{1-3}$ 알킬로 임의로 치환되고;

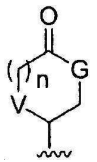
[0083] 각각의 $Cy^2$은 $C_{3-7}$ 사이클로알킬, 4-7 원 헤테로사이클로알킬, 페닐, 5-6 원 헤테로아릴, 또는 9-10-원 바이사이클릭 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고, 이들 각각은 1, 2, 3, 또는 4 개의 독립적으로 선택된 $R^{11}$ 그룹으로 임의로 치환되고;

[0084] 각각의 $R^{a2}$, $R^{b2}$, $R^{c2}$, 및 $R^{d2}$은 H, $C_{1-6}$ 알킬, $C_{1-6}$ 할로알킬, $C_{2-6}$ 알케닐, $C_{2-6}$ 알키닐, $C_{3-7}$ 사이클로알킬, 4-7 원 헤테로사이클로알킬, 페닐, 및 5-6 원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 상기 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알케닐, $C_{2-6}$ 알키닐, $C_{3-7}$ 사이클로알킬, 4-7 원 헤테로사이클로알킬, 페닐 및 5-6 원 헤테로아릴 각각은 1, 2, 또는 3 개의 독립적으로 선택된 $R^{11}$ 그룹으로 임의로 치환되고;

[0085] 또는 $R^{c2}$ 및 $R^{d2}$는, 이들이 부착되는 N 원자와 함께, 4-, 5-, 6-, 또는 7 원 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성하고, 이 그룹은 -OH 또는 $C_{1-3}$ 알킬로 임의로 치환되고;

[0086] 각각의 $R^{11}$은 OH, $NO_2$, CN, 할로, $C_{1-3}$ 알킬, $C_{2-3}$ 알케닐, $C_{2-3}$ 알키닐, $C_{1-3}$ 할로알킬, 시아노-$C_{1-3}$ 알킬, HO-$C_{1-3}$ 알킬, $C_{1-3}$ 알콕시-$C_{1-3}$ 알킬, $C_{3-7}$ 사이클로알킬, $C_{1-3}$ 알콕시, $C_{1-3}$ 할로알콕시, 아미노, $C_{1-3}$ 알킬아미노, 디($C_{1-3}$ 알킬)아미노, 티오, $C_{1-3}$ 알킬티오, $C_{1-3}$ 알킬설피닐, $C_{1-3}$ 알킬설포닐, 카바밀, $C_{1-3}$ 알킬카바밀, 디($C_{1-3}$ 알킬)카바밀, 카복시, $C_{1-3}$ 알킬카보닐, $C_{1-4}$ 알콕시카보닐, $C_{1-3}$ 알킬카보닐아미노, $C_{1-3}$ 알킬설포닐아미노, 아미노설포닐, $C_{1-3}$ 알킬아미노설포닐, 디($C_{1-3}$ 알킬)아미노설포닐, 아미노설포닐아미노, $C_{1-3}$ 알킬아미노설포닐아미노, 디($C_{1-3}$ 알킬)아미

노설포닐아미노, 아미노카보닐아미노, $C_{1-3}$ 알킬아미노카보닐아미노, 및 디($C_{1-3}$ 알킬)아미노카보닐아미노로부터 독립적으로 선택된다.



[0087] 이전의 구현예의 하나의 구현예에서, Cy는 이 아니고, 여기서:

[0088] G는 NH이고, n은 1이고,V는 O이거나;

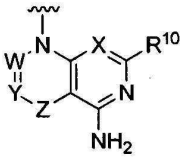
[0089] G는 NH이고, n은 0이고,V는 O 또는 $CH_2$이거나;

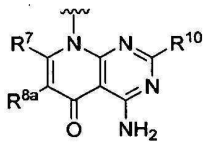
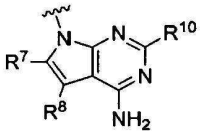
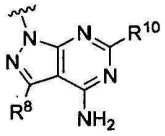
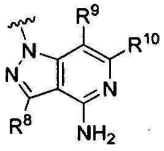
[0090] G는 O이고, n은 0이고 V는 NH이다.

[0091] 이전의 구현예의 일 구현예에서, $R^3$은 이다.

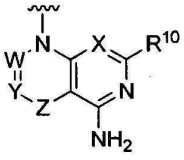
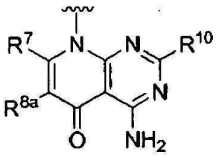
[0092] 이전의 구현예의 일 구현예에서, $R^3$은 Cy이고, 여기서 각각의 Cy는 아제티딘 고리, 피라졸 고리, 피리딘 고리, 피리미딘 고리, 및 페닐 고리로부터 독립적으로 선택되고, 이들 각각은 1, 2, 3, 또는 4 개의 독립적으로 선택된 R3b 그룹으로 임의로 치환된다.

[0093] 일부 구현예에서:

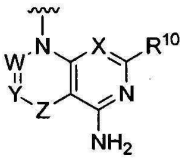
[0094]  모이어티는,

[0095]    또는  이고;

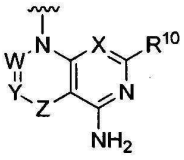
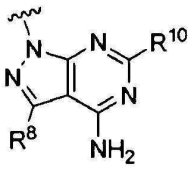
[0096] 일부 구현예에서:

[0097]  모이어티는  이다.

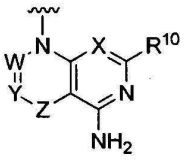
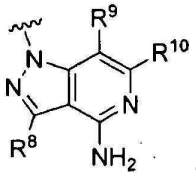
[0098] 일부 구현예에서:

[0099]  모이어티는 이다.

[0100] 일부 구현예에서:

[0101]  모이어티는  이다.

[0102] 일부 구현예에서:

[0103]  모이어티는  이다.

[0104] 일부 구현예에서, $R^1$은 메틸이다.

[0105] 일부 구현예에서, $R^2$는 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{1-3}$ 알콕시, 또는 페닐이고; 여기서 상기 페닐은 할로로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 또는 4 개의 치환체에 의해 임의로 치환된다.

[0106] 일부 구현예에서, 각각의 $R^a$, $R^b$, $R^c$, 및 $R^d$는 H, $C_{1-6}$ 알킬, 및 $C_{1-6}$ 할로알킬로부터 독립적으로 선택된다.

[0107] 일부 구현예에서, $R^3$은 Cy 또는 $C(=O)NR^cR^d$이고; 여기서 각각의 $R^c$ 및 $R^d$는 $C_{1-6}$ 알킬로부터 독립적으로 선택된다.

[0108] 일부 구현예에서, $R^3$은 Cy이다.

[0109] 일부 구현예에서, $R^3$은 $C(=O)NR^cR^d$이고; 여기서 각각의 $R^c$ 및 $R^d$는 $C_{1-6}$ 알킬로부터 독립적으로 선택된다.

[0110] 일부 구현예에서, 각각의 Cy는 $C_{3-7}$ 사이클로알킬, 4-7 원 헤테로사이클로알킬, 페닐, 및 5-6 원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고, 이들 각각은 1, 2, 3, 또는 4 개의 독립적으로 선택된 $R^{3b}$ 그룹으로 임의로 치환된다.

[0111] 일부 구현예에서, 각각의 Cy는 아제티딘 고리, 피라졸 고리, 피리딘 고리, 피리미딘 고리, 및 페닐 고리로부터 독립적으로 선택되고, 이들 각각은 1, 2, 3, 또는 4 개의 독립적으로 선택된 $R^{3b}$ 그룹으로 임의로 치환된다.

[0112] 일부 구현예에서:

[0113] 각각의 Cy는 $C_{3-7}$ 사이클로알킬, 4-7 원 헤테로사이클로알킬, 페닐, 및 5-6 원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고, 이들 각각은 $Cy^1$, $-(C_{1-3}$ 알킬렌$)-Cy^1$, 할로, CN, OH, $C_{1-6}$ 알킬, $C_{1-6}$ 알콕시, $C_{1-6}$ 할로알킬, $C(=O)R^{b1}$, $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(=O)R^{b1}$, 및 $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2 개의 $R^{3b}$로 임의로 치환되고; 여기서 상기 $C_{1-6}$ 알킬은 1, 2, 또는 3 개의 독립적으로 선택된 $R^{11}$ 그룹으로 임의로 치환되고;

[0114] $Cy^1$은 $C_{3-6}$ 사이클로알킬 또는 4-7 원 헤테로사이클로알킬이고;

[0115] 각각의 $R^{a1}$, $R^{b1}$, $R^{c1}$, 및 $R^{d1}$은 H, $C_{1-6}$ 알킬, 및 $C_{1-6}$ 할로알킬로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 상기 $C_{1-6}$ 알킬은 1, 2, 또는 3 개의 독립적으로 선택된 $R^{11}$ 그룹으로 임의로 치환되고;

[0116] 각각의 $R^{11}$은 독립적으로 OH 또는 $C_{1-3}$ 알콕시이다.

[0117] 일부 구현예에서:

[0118] 각각의 Cy는 아제티딘 고리, 피라졸 고리, 피리딘 고리, 피리미딘 고리, 페닐 고리로부터 독립적으로 선택되고, 이들 각각은 $Cy^1$, $-(C_{1-3}$ 알킬렌$)-Cy^1$, 할로, CN, OH, $C_{1-6}$ 알킬, $C_{1-6}$ 알콕시, $C_{1-6}$ 할로알킬, $C(=O)R^{b1}$, $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(=O)R^{b1}$, 및 $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$로부터 선택된 하나의 $R^{3b}$로 임의로 치환되고; 여기서 상기 $C_{1-6}$ 알킬은 1, 2, 또는 3 개의 독립적으로 선택된 $R^{11}$ 그룹으로 임의로 치환되고;

[0119] $Cy^1$은 $C_{3-6}$ 사이클로알킬 또는 4-7 원 헤테로사이클로알킬이고;

[0120] 각각의 $R^{a1}$, $R^{b1}$, $R^{c1}$, 및 $R^{d1}$은 H, $C_{1-6}$ 알킬, 및 $C_{1-6}$ 할로알킬로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 상기 $C_{1-6}$ 알킬은 1, 2, 또는 3 개의 독립적으로 선택된 $R^{11}$ 그룹으로 임의로 치환되고;

[0121] 각각의 $R^{11}$은 독립적으로 OH 또는 $C_{1-3}$ 알콕시이다.

[0122] 일부 구현예에서:

[0123] 각각의 Cy는 $C_{3-7}$ 사이클로알킬, 4-7 원 헤테로사이클로알킬, 페닐, 및 5-6 원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고, 이들 각각은 $Cy^1$, -($C_{1-3}$ 알킬렌)-$Cy^1$, 할로, CN, OH, $C_{1-6}$ 알킬, $C_{1-6}$ 알콕시, $C_{1-6}$ 할로알킬, $C(=O)R^{b1}$, $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(=O)R^{b1}$, 및 $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2 개의 $R^{3b}$로 임의로 치환되고; 여기서 상기 $C_{1-6}$ 알킬은 1, 2, 또는 3 개의 독립적으로 선택된 $R^{11}$ 그룹으로 임의로 치환되고;

[0124] $Cy^1$은 $C_{3-6}$ 사이클로알킬 또는 4-7 원 헤테로사이클로알킬이고;

[0125] 각각의 $R^{a1}$, $R^{b1}$, $R^{c1}$, 및 $R^{d1}$은 H, $C_{1-6}$ 알킬, 및 $C_{1-6}$ 할로알킬로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 상기 $C_{1-6}$ 알킬은 1, 2, 또는 3 개의 독립적으로 선택된 $R^{11}$ 그룹으로 임의로 치환되고;

[0126] 각각의 $R^{11}$은 독립적으로 OH, CN, 할로, $C_{1-3}$ 알킬, $C_{1-3}$ 할로알킬, HO-$C_{1-3}$ 알킬, $C_{1-3}$ 알콕시-$C_{1-3}$ 알킬, $C_{1-3}$ 알콕시, $C_{1-3}$ 할로알콕시, 아미노, $C_{1-3}$ 알킬아미노, 디($C_{1-3}$ 알킬)아미노, 카바밀, $C_{1-3}$ 알킬카바밀, 또는 디($C_{1-3}$ 알킬)카바밀이다.

[0127] 일부 구현예에서:

[0128] 각각의 Cy는 아제티딘 고리, 피라졸 고리, 피리딘 고리, 피리미딘 고리, 페닐 고리로부터 독립적으로 선택되고, 이들 각각은 $Cy^1$, -($C_{1-3}$ 알킬렌)-$Cy^1$, 할로, CN, OH, $C_{1-6}$ 알킬, $C_{1-6}$ 알콕시, $C_{1-6}$ 할로알킬, $C(=O)R^{b1}$, $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(=O)R^{b1}$, 및 $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$로부터 선택된 하나의 $R^{3b}$로 임의로 치환되고; 여기서 상기 $C_{1-6}$ 알킬은 1, 2, 또는 3 개의 독립적으로 선택된 $R^{11}$ 그룹으로 임의로 치환되고;

[0129] $Cy^1$은 $C_{3-6}$ 사이클로알킬 또는 4-7 원 헤테로사이클로알킬이고;

[0130] 각각의 $R^{a1}$, $R^{b1}$, $R^{c1}$, 및 $R^{d1}$은 H, $C_{1-6}$ 알킬, 및 $C_{1-6}$ 할로알킬로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 상기 $C_{1-6}$ 알킬은 1, 2, 또는 3 개의 독립적으로 선택된 $R^{11}$ 그룹으로 임의로 치환되고;

[0131] 각각의 $R^{11}$은 독립적으로 OH, CN, 할로, $C_{1-3}$ 알킬, $C_{1-3}$ 할로알킬, HO-$C_{1-3}$ 알킬, $C_{1-3}$ 알콕시-$C_{1-3}$ 알킬, $C_{1-3}$ 알콕시, $C_{1-3}$ 할로알콕시, 아미노, $C_{1-3}$ 알킬아미노, 디($C_{1-3}$ 알킬)아미노, 카바밀, $C_{1-3}$ 알킬카바밀, 또는 디($C_{1-3}$ 알킬)카바밀이다.

[0132] 일부 구현예에서, $R^4$는 할로, CN, 또는 $C_{1-4}$ 알킬이다.

[0133] 일부 구현예에서, $R^4$는 F, Cl, CN, 또는 메틸이다.

[0134] 일부 구현예에서, $R^4$는 F이다.

[0135] 일부 구현예에서, $R^4$는 Cl이다.

[0136] 일부 구현예에서, $R^4$는 CN이다.

[0137] 일부 구현예에서, $R^4$는 메틸이다.

[0138] 일부 구현예에서, $R^5$는 할로 또는 CN이다.

[0139] 일부 구현예에서, $R^5$는 Cl이다.

[0140] 일부 구현예에서, $R^6$은 H이다.

[0141] 일부 구현예에서, $R^7$은 H이다.

[0142] 일부 구현예에서, $R^8$는 H, 할로, CN, $C_{1-6}$ 알킬, 또는 $Cy^2$이고; 여기서 $Cy^2$는 $C_{3-6}$ 사이클로알킬, 페닐, 5-6 원 헤테로아릴, 및 4-7 원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고, 이들 각각은 1 또는 2 개의 독립적으로 선택된 $R^{11}$ 그룹에 의해 임의로 치환된다.

[0143] 일부 구현예에서, $R^8$는 H, 할로, CN, $C_{1-6}$ 알킬, 또는 $Cy^2$이고; 여기서 $Cy^2$는 $C_{3-6}$ 사이클로알킬, 페닐, 5-6 원 헤테로아릴, 또는 4-7 원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고, 이들 각각은 OH, CN, 할로, $C_{1-3}$ 알킬, $C_{1-3}$ 할로알킬, HO-$C_{1-3}$ 알킬, $C_{1-3}$ 알콕시-$C_{1-3}$ 알킬, $C_{1-3}$ 알콕시, $C_{1-3}$ 할로알콕시, 아미노, $C_{1-3}$ 알킬아미노, 디($C_{1-3}$ 알킬)아미노, 카바밀, $C_{1-3}$ 알킬카바밀, 및 디($C_{1-3}$ 알킬)카바밀로부터 선택된 1 개의 $R^{11}$에 의해 임의로 치환된다.

[0144] 일부 구현예에서, $R^8$는 H, 할로, CN, 메틸, 또는 $Cy^2$이고; 여기서 $Cy^2$는 사이클로프로필, 페닐, 피라졸 고리, 피리딘 고리, 또는 피리미딘 고리로부터 선택되고, 이들 각각은 OH, CN, 플루오로, 메틸, 2-하이드록시에틸, 디메틸카바밀, 아미노, 메틸카바밀, 및 디메틸카바밀로부터 선택된 1 개의 $R^{11}$에 의해 임의로 치환된다.

[0145] 일부 구현예에서, $R^8$은 H, 메틸, F, Cl, 또는 I이다.

[0146] 일부 구현예에서, $R^8$은 메틸이다.

[0147] 일부 구현예에서, $R^8$은 H이다.

[0148] 일부 구현예에서, $R^8$는 F이다.

[0149] 일부 구현예에서, $R^8$는 Cl이다.

[0150] 일부 구현예에서, $R^8$은 I이다.

[0151] 일부 구현예에서, 각각의 $R^{11}$은 독립적으로 OH, CN, 할로, $C_{1-3}$ 알킬, $C_{1-3}$ 할로알킬, HO-$C_{1-3}$ 알킬, $C_{1-3}$ 알콕시-$C_{1-3}$ 알킬, $C_{1-3}$ 알콕시, $C_{1-3}$ 할로알콕시, 아미노, $C_{1-3}$ 알킬아미노, 디($C_{1-3}$ 알킬)아미노, 카바밀, $C_{1-3}$ 알킬카바밀, 또는 디($C_{1-3}$ 알킬)카바밀이다.

[0152] 일부 구현예에서, $R^{8a}$는 H, 할로, -CN, $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알케닐, $C_{2-6}$ 알키닐, $C_{1-6}$ 할로알킬, 또는 $Cy^2$.

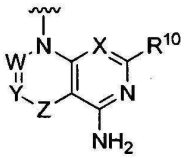
[0153] 일부 구현예에서, $R^{8a}$은 H 또는 할로이다.

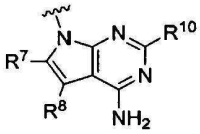
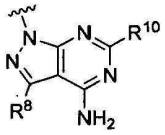
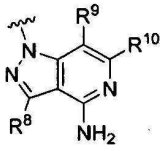
[0154] 일부 구현예에서, $R^{8a}$은 H이다.

[0155] 일부 구현예에서, $R^9$은 H이다.

[0156] 일부 구현예에서, $R^{10}$은 H이다.

[0157] 일부 구현예에서:

[0158]  모이어티는,

[0159]   또는  이고;

[0160] $R^1$은 메틸이고;

[0161] $R^2$는 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{1-3}$ 알콕시, 또는 페닐이고; 여기서 상기 페닐은 할로로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 또는 4 개의 치환체에 의해 임의로 치환되고;

[0162] $R^3$은 Cy 또는 $C(=O)NR^cR^d$이고; 여기서 각각의 $R^c$ 및 $R^d$는 $C_{1-6}$ 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0163] Cy는 $C_{3-7}$ 사이클로알킬, 4-7 원 헤테로사이클로알킬, 페닐, 및 5-6 원 헤테로아릴로부터 선택되고, 이들 각각은 1, 2, 3, 또는 4 개의 독립적으로 선택된 $R^{3b}$ 그룹으로 임의로 치환되고;

[0164] $R^4$는 할로, CN, 또는 $C_{1-4}$ 알킬이고;

[0165] $R^5$는 할로 또는 CN이고;

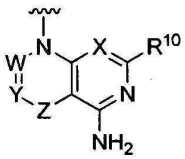
[0166] $R^6$, $R^7$, $R^9$, 및 $R^{10}$ 각각은 H이고;

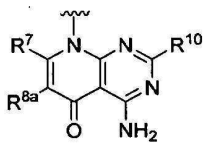
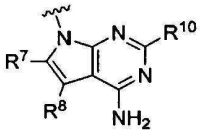
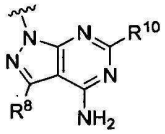
[0167] $R^8$는 H, 할로, CN, $C_{1-6}$ 알킬, 또는 $Cy^2$이고; 여기서 $Cy^2$는 $C_{3-6}$ 사이클로알킬, 페닐, 5-6 원 헤테로아릴, 및 4-7 원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고, 이들 각각은 1 또는 2 개의 독립적으로 선택된 $R^{11}$ 그룹에 의해 임의로 치환되고;

[0168] $R^{8a}$은 H 또는 할로이고;

[0169] 각각의 $R^{11}$은 독립적으로 OH, CN, 할로, $C_{1-3}$ 알킬, $C_{1-3}$ 할로알킬, HO-$C_{1-3}$ 알킬, $C_{1-3}$ 알콕시-$C_{1-3}$ 알킬, $C_{1-3}$ 알콕시, $C_{1-3}$ 할로알콕시, 아미노, $C_{1-3}$ 알킬아미노, 디($C_{1-3}$ 알킬)아미노, 카바밀, $C_{1-3}$ 알킬카바밀, 또는 디($C_{1-3}$ 알킬)카바밀이다.

[0170] 일부 구현예에서:

[0171]  모이어티는,

[0172]    또는 이고;

[0173] $R^1$은 메틸이고;

[0174] $R^2$는 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{1-3}$ 알콕시, 또는 페닐이고; 여기서 상기 페닐은 할로로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 또는 4

개의 치환체에 의해 임의로 치환되고;

[0175] $R^3$은 Cy 또는 $C(=O)NR^cR^d$이고; 여기서 각각의 $R^c$ 및 $R^d$는 $C_{1-6}$ 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0176] Cy는 $C_{3-7}$ 사이클로알킬, 4-7 원 헤테로사이클로알킬, 페닐, 및 5-6 원 헤테로아릴로부터 선택되고, 이들 각각은 $Cy^1$, $-(C_{1-3}$ 알킬렌$)-Cy^1$, 할로, CN, OH, $C_{1-6}$ 알킬, $C_{1-6}$ 알콕시, $C_{1-6}$ 할로알킬, $C(=O)R^{b1}$, $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(=O)R^{b1}$, 및 $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2 개의 $R^{3b}$로 임의로 치환되고; 여기서 상기 $C_{1-6}$ 알킬은 1, 2, 또는 3 개의 독립적으로 선택된 $R^{11}$ 그룹으로 임의로 치환되고;

[0177] $Cy^1$은 $C_{3-6}$ 사이클로알킬 또는 4-7 원 헤테로사이클로알킬이고;

[0178] 각각의 $R^{a1}$, $R^{b1}$, $R^{c1}$, 및 $R^{d1}$은 H, $C_{1-6}$ 알킬, 및 $C_{1-6}$ 할로알킬로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 상기 $C_{1-6}$ 알킬은 1, 2, 또는 3 개의 독립적으로 선택된 $R^{11}$ 그룹으로 임의로 치환되고;

[0179] $R^4$는 할로, CN, 또는 $C_{1-4}$ 알킬이고;

[0180] $R^5$는 할로 또는 CN이고;

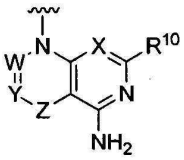
[0181] $R^6$, $R^7$, $R^9$, 및 $R^{10}$ 각각은 H이고;

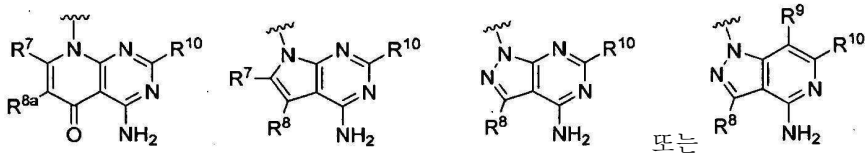
[0182] $R^8$는 H, 할로, CN, $C_{1-6}$ 알킬, 또는 $Cy^2$이고; 여기서 $Cy^2$는 $C_{3-6}$ 사이클로알킬, 페닐, 5-6 원 헤테로아릴, 및 4-7 원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고, 이들 각각은 1 개의 $R^{11}$ 그룹에 의해 임의로 치환되고;

[0183] $R^{8a}$은 H 또는 할로이고;

[0184] 각각의 $R^{11}$은 독립적으로 OH, CN, 할로, $C_{1-3}$ 알킬, $C_{1-3}$ 할로알킬, HO-$C_{1-3}$ 알킬, $C_{1-3}$ 알콕시-$C_{1-3}$ 알킬, $C_{1-3}$ 알콕시, $C_{1-3}$ 할로알콕시, 아미노, $C_{1-3}$ 알킬아미노, 디($C_{1-3}$ 알킬)아미노, 카바밀, $C_{1-3}$ 알킬카바밀, 또는 디($C_{1-3}$ 알킬)카바밀이다.

[0185] 일부 구현예에서:

[0186]  모이어티는,

[0187]  또는  이고;

[0188] $R^1$은 메틸이고;

[0189] $R^2$는 $C_{1-3}$ 알콕시이고;

[0190] $R^3$은 Cy이고;

[0191] Cy는 $C_{3-7}$ 사이클로알킬, 4-7 원 헤테로사이클로알킬, 페닐, 및 5-6 원 헤테로아릴로부터 선택되고, 이들 각각은 1, 2, 3, 또는 4 개의 독립적으로 선택된 $R^{3b}$ 그룹으로 임의로 치환되고;

[0192] $R^4$는 할로, CN, 또는 $C_{1-4}$ 알킬이고;

[0193] $R^5$는 할로 또는 CN이고;

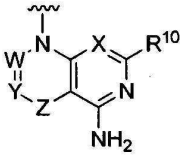
[0194] $R^6$, $R^7$, $R^9$, 및 $R^{10}$ 각각은 H이고;

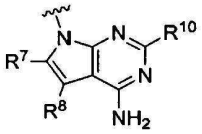
[0195] $R^8$는 H, 할로, CN, $C_{1-6}$ 알킬, 또는 $Cy^2$이고; 여기서 $Cy^2$는 $C_{3-6}$ 사이클로알킬, 페닐, 5-6 원 헤테로아릴, 및 4-7 원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고, 이들 각각은 1 또는 2 개의 독립적으로 선택된 $R^{11}$ 그룹에 의해 임의로 치환되고;

[0196] $R^{8a}$은 H 또는 할로이고;

[0197] 각각의 $R^{11}$은 독립적으로 OH, CN, 할로, $C_{1-3}$ 알킬, $C_{1-3}$ 할로알킬, HO-$C_{1-3}$ 알킬, $C_{1-3}$ 알콕시-$C_{1-3}$ 알킬, $C_{1-3}$ 알콕시, $C_{1-3}$ 할로알콕시, 아미노, $C_{1-3}$ 알킬아미노, 디($C_{1-3}$ 알킬)아미노, 카바밀, $C_{1-3}$ 알킬카바밀, 또는 디($C_{1-3}$ 알킬)카바밀이다.

[0198] 일부 구현예에서:

[0199]  모이어티는,

[0200]  또는 이고;

[0201] $R^1$은 메틸이고;

[0202] $R^2$은 페닐이고; 여기서 상기 페닐은 할로로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 또는 4 개의 치환체에 의해 임의로 치환되고;

[0203] $R^3$은 $C(=O)NR^cR^d$이고; 여기서 각각의 $R^c$ 및 $R^d$는 $C_{1-6}$ 알킬이고;

[0204] Cy는 $C_{3-7}$ 사이클로알킬, 4-7 원 헤테로사이클로알킬, 페닐, 및 5-6 원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고, 이들 각각은 1, 2, 3, 또는 4 개의 독립적으로 선택된 $R^{3b}$ 그룹으로 임의로 치환되고;

[0205] $R^4$는 할로, CN, 또는 $C_{1-4}$ 알킬이고;

[0206] $R^5$는 할로 또는 CN이고;

[0207] $R^6$, $R^7$, $R^9$, 및 $R^{10}$ 각각은 H이고;

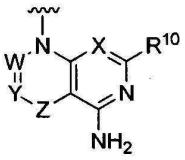
[0208] $R^8$는 H, 할로, CN, $C_{1-6}$ 알킬, 또는 $Cy^2$이고; 여기서 $Cy^2$는 $C_{3-6}$ 사이클로알킬, 페닐, 5-6 원 헤테로아릴, 및 4-7 원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고, 이들 각각은 1 또는 2 개의 독립적으로 선택된 $R^{11}$ 그룹에 의해 임의로 치환되고;

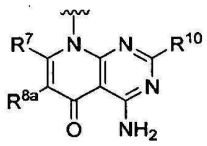
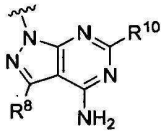
[0209] $R^{8a}$은 H 또는 할로이고;

[0210] 각각의 $R^{11}$은 독립적으로 OH, CN, 할로, $C_{1-3}$ 알킬, $C_{1-3}$ 할로알킬, HO-$C_{1-3}$ 알킬, $C_{1-3}$ 알콕시-$C_{1-3}$ 알킬, $C_{1-3}$ 알콕

시, $C_{1-3}$ 할로알콕시, 아미노, $C_{1-3}$ 알킬아미노, 디($C_{1-3}$ 알킬)아미노, 카바밀, $C_{1-3}$ 알킬카바밀, 또는 디($C_{1-3}$ 알킬)카바밀이다.

[0211] 일부 구현예에서:

[0212]  모이어티는,

[0213]   또는 이고;

[0214] $R^1$은 메틸이고;

[0215] $R^2$는 $C_{1-3}$ 알콕시이고;

[0216] $R^3$는 Cy이고;

[0217] Cy는 $C_{3-7}$ 사이클로알킬, 4-7 원 헤테로사이클로알킬, 페닐, 및 5-6 원 헤테로아릴로부터 선택되고, 이들 각각은 $Cy^1$, -($C_{1-3}$ 알킬렌)-$Cy^1$, 할로, CN, OH, $C_{1-6}$ 알킬, $C_{1-6}$ 알콕시, $C_{1-6}$ 할로알킬, $C(=O)R^{b1}$, $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(=O)R^{b1}$, 및 $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2 개의 $R^{3b}$로 임의로 치환되고; 여기서 상기 $C_{1-6}$ 알킬은 1, 2, 또는 3 개의 독립적으로 선택된 $R^{11}$ 그룹으로 임의로 치환되고;

[0218] $Cy^1$은 $C_{3-6}$ 사이클로알킬 또는 4-7 원 헤테로사이클로알킬이고;

[0219] 각각의 $R^{a1}$, $R^{b1}$, $R^{c1}$, 및 $R^{d1}$은 H, $C_{1-6}$ 알킬, 및 $C_{1-6}$ 할로알킬로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 상기 $C_{1-6}$ 알킬은 1, 2, 또는 3 개의 독립적으로 선택된 $R^{11}$ 그룹으로 임의로 치환되고;

[0220] $R^4$는 할로, CN, 또는 $C_{1-4}$ 알킬이고;

[0221] $R^5$는 할로 또는 CN이고;

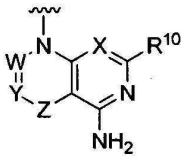
[0222] $R^6$, $R^7$, $R^9$, 및 $R^{10}$ 각각은 H이고;

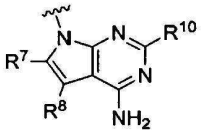
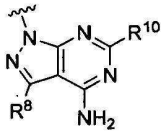
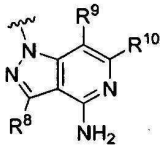
[0223] $R^8$는 H, 할로, CN, $C_{1-6}$ 알킬, 또는 $Cy^2$이고; 여기서 $Cy^2$는 $C_{3-6}$ 사이클로알킬, 페닐, 5-6 원 헤테로아릴, 및 4-7 원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고, 이들 각각은 1 개의 $R^{11}$ 그룹에 의해 임의로 치환되고;

[0224] $R^{8a}$은 H 또는 할로이고;

[0225] 각각의 $R^{11}$은 독립적으로 OH, CN, 할로, $C_{1-3}$ 알킬, $C_{1-3}$ 할로알킬, HO-$C_{1-3}$ 알킬, $C_{1-3}$ 알콕시-$C_{1-3}$ 알킬, $C_{1-3}$ 알콕시, $C_{1-3}$ 할로알콕시, 아미노, $C_{1-3}$ 알킬아미노, 디($C_{1-3}$ 알킬)아미노, 카바밀, $C_{1-3}$ 알킬카바밀, 또는 디($C_{1-3}$ 알킬)카바밀이다.

[0226] 일부 구현예에서:

[0227]  모이어티는,

[0228]   또는  이고;

[0229] $R^1$은 메틸이고;

[0230] $R^2$은 페닐이고; 여기서 상기 페닐은 할로로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 또는 4 개의 치환체에 의해 임의로 치환되고;

[0231] $R^3$은 $C(=O)NR^cR^d$이고; 여기서 각각의 $R^c$ 및 $R^d$는 $C_{1-6}$ 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0232] Cy는 $C_{3-7}$ 사이클로알킬, 4-7 원 헤테로사이클로알킬, 페닐, 및 5-6 원 헤테로아릴로부터 선택되고, 이들 각각은 $Cy^1$, $-(C_{1-3}$ 알킬렌$)-Cy^1$, 할로, CN, OH, $C_{1-6}$ 알킬, $C_{1-6}$ 알콕시, $C_{1-6}$ 할로알킬, $C(=O)R^{b1}$, $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(=O)R^{b1}$, 및 $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2 개의 $R^{3b}$로 임의로 치환되고; 여기서 상기 $C_{1-6}$ 알킬은 1, 2, 또는 3 개의 독립적으로 선택된 $R^{11}$ 그룹으로 임의로 치환되고;

[0233] $Cy^1$은 $C_{3-6}$ 사이클로알킬 또는 4-7 원 헤테로사이클로알킬이고;

[0234] 각각의 $R^{a1}$, $R^{b1}$, $R^{c1}$, 및 $R^{d1}$은 H, $C_{1-6}$ 알킬, 및 $C_{1-6}$ 할로알킬로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 상기 $C_{1-6}$ 알킬은 1, 2, 또는 3 개의 독립적으로 선택된 $R^{11}$ 그룹으로 임의로 치환되고;

[0235] $R^4$는 할로, CN, 또는 $C_{1-4}$ 알킬이고;

[0236] $R^5$는 할로 또는 CN이고;

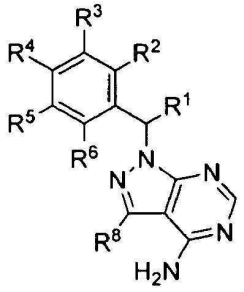
[0237] $R^6$, $R^7$, $R^9$, 및 $R^{10}$ 각각은 H이고;

[0238] $R^8$는 H, 할로, CN, $C_{1-6}$ 알킬, 또는 $Cy^2$이고; 여기서 $Cy^2$는 $C_{3-6}$ 사이클로알킬, 페닐, 5-6 원 헤테로아릴, 및 4-7 원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고, 이들 각각은 1 개의 $R^{11}$ 그룹에 의해 임의로 치환되고;

[0239] $R^{8a}$은 H 또는 할로이고;

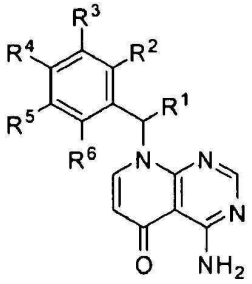
[0240] 각각의 $R^{11}$은 독립적으로 OH, CN, 할로, $C_{1-3}$ 알킬, $C_{1-3}$ 할로알킬, HO-$C_{1-3}$ 알킬, $C_{1-3}$ 알콕시-$C_{1-3}$ 알킬, $C_{1-3}$ 알콕시, $C_{1-3}$ 할로알콕시, 아미노, $C_{1-3}$ 알킬아미노, 디($C_{1-3}$ 알킬)아미노, 카바밀, $C_{1-3}$ 알킬카바밀, 또는 디($C_{1-3}$ 알킬)카바밀이다.

[0241] 일부 구현예에서, 본 화합물은 식 Ⅱ로 나타내는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염이다:



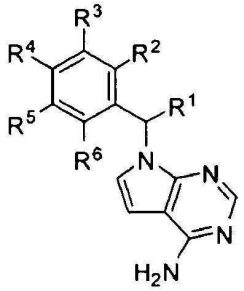
[0242] II .

[0243] 일부 구현예에서, 본 화합물은 식 III으로 나타내는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염이다:



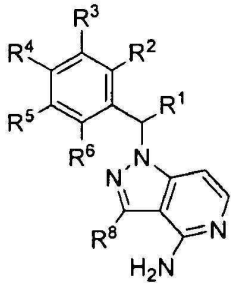
[0244] III .

[0245] 일부 구현예에서, 본 화합물은 식 IV로 나타내는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염이다:



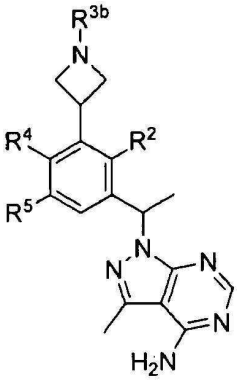
[0246] IV .

[0247] 일부 구현예에서, 본 화합물은 식 V로 나타내는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염이다:



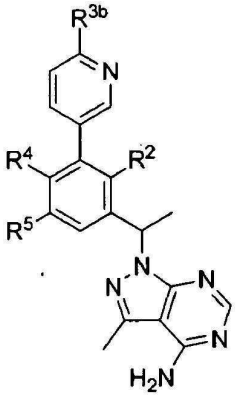
[0248] V .

[0249] 일부 구현예에서, 본 화합물은 식 VIa로 나타내는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염이다:



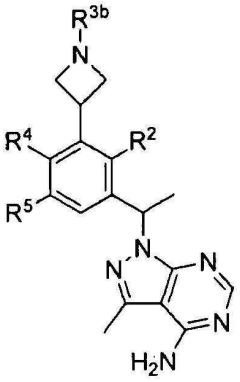
[0250] VIa .

[0251] 일부 구현예에서, 본 화합물은 식 VIb로 나타내는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염이다:



[0252] VIb .

[0253] 일부 구현예에서, 본 화합물은 식 VIa로 나타내는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염이다:



[0254] VIa

[0255] 여기서:

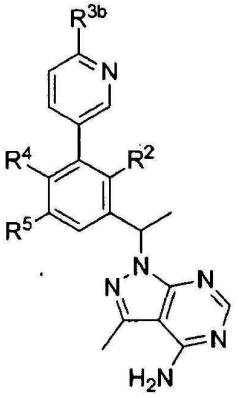
[0256] $R^2$는 메톡시 또는 에톡시이고;

[0257] $R^{3b}$는 F, OH, 및 $C_{1-3}$ 알콕시 그룹로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2 개의 그룹에 의해 임의로 치환된 $C_{1-6}$ 알킬이고;

[0258] $R^4$는 F, CN, 메틸 또는 에틸이고;

[0259] $R^5$는 F, Cl, 메틸 또는 에틸이다.

[0260] 일부 구현예에서, 본 화합물은 식 VIb로 나타내는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염이다:



[0261] VIb

[0262] 여기서:

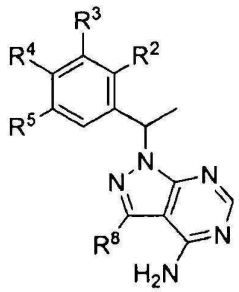
[0263] $R^2$는 메톡시 또는 에톡시이고;

[0264] $R^{3b}$는 $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$이고;

[0265] $R^4$는 F, CN, 메틸 또는 에틸이고;

[0266] $R^5$는 F, Cl, 메틸 또는 에틸이다.

[0267] 일부 구현예에서, 본 화합물은 식 IIa로 나타내는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염이다:



[0268] IIa

[0269] 여기서:

[0270] $R^2$는 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{1-3}$ 알콕시, 또는 페닐이고; 여기서 상기 페닐은 할로로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 또는 4 개의 치환체에 의해 임의로 치환되고;

[0271] $R^3$은 Cy 또는 $C(=O)NR^cR^d$이고; 여기서 각각의 $R^c$ 및 $R^d$는 $C_{1-6}$ 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0272] Cy는 $C_{3-7}$ 사이클로알킬, 4-7 원 헤테로사이클로알킬, 페닐, 및 5-6 원 헤테로아릴로부터 선택되고, 이들 각각은 $Cy^1$, $-(C_{1-3}$ 알킬렌$)-Cy^1$, 할로, CN, OH, $C_{1-6}$ 알킬, $C_{1-6}$ 알콕시, $C_{1-6}$ 할로알킬, $C(=O)R^{b1}$, $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(=O)R^{b1}$, 및 $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2 개의 $R^{3b}$로 임의로 치환되고; 여기서 상기 $C_{1-6}$ 알킬은 1, 2, 또는 3 개의 독립적으로 선택된 $R^{11}$ 그룹으로 임의로 치환되고;

[0273] $Cy^1$은 $C_{3-6}$ 사이클로알킬 또는 4-7 원 헤테로사이클로알킬이고;

[0274] 각각의 $R^{a1}$, $R^{b1}$, $R^{c1}$, 및 $R^{d1}$은 H, $C_{1-6}$ 알킬, 및 $C_{1-6}$ 할로알킬로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 상기 $C_{1-6}$ 알킬

은 1, 2, 또는 3 개의 독립적으로 선택된 $R^{11}$ 그룹으로 임의로 치환되고;

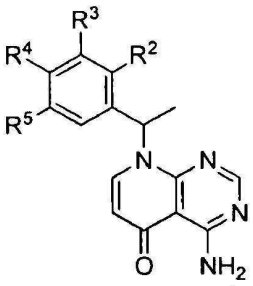
[0275] $R^4$는 할로, CN, 또는 $C_{1-4}$ 알킬이고;

[0276] $R^5$는 할로 또는 CN이고;

[0277] $R^8$는 H, 할로, CN, $C_{1-6}$ 알킬, 또는 $Cy^2$이고; 여기서 $Cy^2$는 $C_{3-6}$ 사이클로알킬, 페닐, 5-6 원 헤테로아릴, 및 4-7 원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고, 이들 각각은 1 개의 $R^{11}$ 그룹에 의해 임의로 치환되고;

[0278] 각각의 $R^{11}$은 독립적으로 OH, CN, 할로, $C_{1-3}$ 알킬, $C_{1-3}$ 할로알킬, HO-$C_{1-3}$ 알킬, $C_{1-3}$ 알콕시-$C_{1-3}$ 알킬, $C_{1-3}$ 알콕시, $C_{1-3}$ 할로알콕시, 아미노, $C_{1-3}$ 알킬아미노, 디($C_{1-3}$ 알킬)아미노, 카바밀, $C_{1-3}$ 알킬카바밀, 또는 디($C_{1-3}$ 알킬)카바밀이다.

[0279] 일부 구현예에서, 본 화합물은 IIIa로 나타내는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염이다:



IIIa

[0280]

[0281] 여기서:

[0282] $R^2$는 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{1-3}$ 알콕시, 또는 페닐이고; 여기서 상기 페닐은 할로로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 또는 4 개의 치환체에 의해 임의로 치환되고;

[0283] $R^3$은 Cy 또는 $C(=O)NR^cR^d$이고; 여기서 각각의 $R^c$ 및 $R^d$는 $C_{1-6}$ 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0284] Cy는 $C_{3-7}$ 사이클로알킬, 4-7 원 헤테로사이클로알킬, 페닐, 및 5-6 원 헤테로아릴로부터 선택되고, 이들 각각은 $Cy^1$, -($C_{1-3}$ 알킬렌)-$Cy^1$, 할로, CN, OH, $C_{1-6}$ 알킬, $C_{1-6}$ 알콕시, $C_{1-6}$ 할로알킬, $C(=O)R^{b1}$, $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(=O)R^{b1}$, 및 $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2 개의 $R^{3b}$로 임의로 치환되고; 여기서 상기 $C_{1-6}$ 알킬은 1, 2, 또는 3 개의 독립적으로 선택된 $R^{11}$ 그룹으로 임의로 치환되고;

[0285] $Cy^1$은 $C_{3-6}$ 사이클로알킬 또는 4-7 원 헤테로사이클로알킬이고;

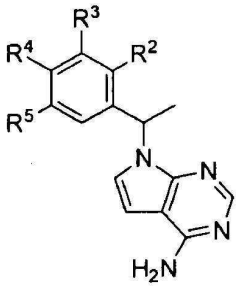
[0286] 각각의 $R^{a1}$, $R^{b1}$, $R^{c1}$, 및 $R^{d1}$은 H, $C_{1-6}$ 알킬, 및 $C_{1-6}$ 할로알킬로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 상기 $C_{1-6}$ 알킬은 1, 2, 또는 3 개의 독립적으로 선택된 $R^{11}$ 그룹으로 임의로 치환되고;

[0287] $R^4$는 할로, CN, 또는 $C_{1-4}$ 알킬이고;

[0288] $R^5$는 할로 또는 CN이고;

[0289] 각각의 $R^{11}$은 독립적으로 OH, CN, 할로, $C_{1-3}$ 알킬, $C_{1-3}$ 할로알킬, HO-$C_{1-3}$ 알킬, $C_{1-3}$ 알콕시-$C_{1-3}$ 알킬, $C_{1-3}$ 알콕시, $C_{1-3}$ 할로알콕시, 아미노, $C_{1-3}$ 알킬아미노, 디($C_{1-3}$ 알킬)아미노, 카바밀, $C_{1-3}$ 알킬카바밀, 또는 디($C_{1-3}$ 알킬)카바밀이다.

[0290] 일부 구현예에서, 본 화합물은 식 IVa로 나타내는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염이다:



[0291] IVa

[0292] 여기서:

[0293] $R^2$는 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{1-3}$ 알콕시, 또는 페닐이고; 여기서 상기 페닐은 할로로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 또는 4 개의 치환체에 의해 임의로 치환되고;

[0294] $R^3$은 Cy 또는 $C(=O)NR^cR^d$이고; 여기서 각각의 $R^c$ 및 $R^d$는 $C_{1-6}$ 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0295] Cy는 $C_{3-7}$ 사이클로알킬, 4-7 원 헤테로사이클로알킬, 페닐, 및 5-6 원 헤테로아릴로부터 선택되고, 이들 각각은 $Cy^1$, $-(C_{1-3}$ 알킬렌$)-Cy^1$, 할로, CN, OH, $C_{1-6}$ 알킬, $C_{1-6}$ 알콕시, $C_{1-6}$ 할로알킬, $C(=O)R^{b1}$, $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(=O)R^{b1}$, 및 $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2 개의 $R^{3b}$로 임의로 치환되고; 여기서 상기 $C_{1-6}$ 알킬은 1, 2, 또는 3 개의 독립적으로 선택된 $R^{11}$ 그룹으로 임의로 치환되고;

[0296] $Cy^1$은 $C_{3-6}$ 사이클로알킬 또는 4-7 원 헤테로사이클로알킬이고;

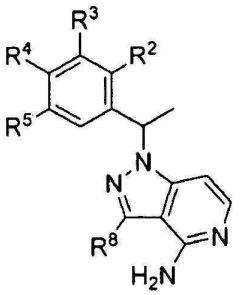
[0297] 각각의 $R^{a1}$, $R^{b1}$, $R^{c1}$, 및 $R^{d1}$은 H, $C_{1-6}$ 알킬, 및 $C_{1-6}$ 할로알킬로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 상기 $C_{1-6}$ 알킬은 1, 2, 또는 3 개의 독립적으로 선택된 $R^{11}$ 그룹으로 임의로 치환되고;

[0298] $R^4$는 할로, CN, 또는 $C_{1-4}$ 알킬이고;

[0299] $R^5$는 할로 또는 CN이고;

[0300] 각각의 $R^{11}$은 독립적으로 OH, CN, 할로, $C_{1-3}$ 알킬, $C_{1-3}$ 할로알킬, $HO-C_{1-3}$ 알킬, $C_{1-3}$ 알콕시-$C_{1-3}$ 알킬, $C_{1-3}$ 알콕시, $C_{1-3}$ 할로알콕시, 아미노, $C_{1-3}$ 알킬아미노, 디($C_{1-3}$ 알킬)아미노, 카바밀, $C_{1-3}$ 알킬카바밀, 또는 디($C_{1-3}$ 알킬)카바밀이다.

[0301] 일부 구현예에서, 본 화합물은 식 Va로 나타내는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염이다:



[0302] Va

[0303] 여기서:

[0304] $R^2$는 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{1-3}$ 알콕시, 또는 페닐이고; 여기서 상기 페닐은 할로로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 또는 4 개의 치환체에 의해 임의로 치환되고;

[0305] $R^3$은 Cy 또는 $C(=O)NR^cR^d$이고, 여기서 각각의 $R^c$ 및 $R^d$는 $C_{1-6}$ 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0306] Cy는 $C_{3-7}$ 사이클로알킬, 4-7 원 헤테로사이클로알킬, 페닐, 및 5-6 원 헤테로아릴로부터 선택되고, 이들 각각은 $Cy^1$, $-(C_{1-3}$ 알킬렌$)-Cy^1$, 할로, CN, OH, $C_{1-6}$ 알킬, $C_{1-6}$ 알콕시, $C_{1-6}$ 할로알킬, $C(=O)R^{b1}$, $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(=O)R^{b1}$, 및 $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2 개의 $R^{3b}$로 임의로 치환되고; 여기서 상기 $C_{1-6}$ 알킬은 1, 2, 또는 3 개의 독립적으로 선택된 $R^{11}$ 그룹으로 임의로 치환되고;

[0307] $Cy^1$은 $C_{3-6}$ 사이클로알킬 또는 4-7 원 헤테로사이클로알킬이고;

[0308] 각각의 $R^{a1}$, $R^{b1}$, $R^{c1}$, 및 $R^{d1}$은 H, $C_{1-6}$ 알킬, 및 $C_{1-6}$ 할로알킬로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 상기 $C_{1-6}$ 알킬은 1, 2, 또는 3 개의 독립적으로 선택된 $R^{11}$ 그룹으로 임의로 치환되고;

[0309] $R^4$는 할로, CN, 또는 $C_{1-4}$ 알킬이고;

[0310] $R^5$는 할로 또는 CN이고;

[0311] $R^8$는 H, 할로, CN, $C_{1-6}$ 알킬, 또는 $Cy^2$이고; 여기서 $Cy^2$는 $C_{3-6}$ 사이클로알킬, 페닐, 5-6 원 헤테로아릴, 및 4-7 원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고, 이들 각각은 1 개의 $R^{11}$ 그룹에 의해 임의로 치환되고;

[0312] 각각의 $R^{11}$은 독립적으로 OH, CN, 할로, $C_{1-3}$ 알킬, $C_{1-3}$ 할로알킬, $HO-C_{1-3}$ 알킬, $C_{1-3}$ 알콕시-$C_{1-3}$ 알킬, $C_{1-3}$ 알콕시, $C_{1-3}$ 할로알콕시, 아미노, $C_{1-3}$ 알킬아미노, 디($C_{1-3}$ 알킬)아미노, 카바밀, $C_{1-3}$ 알킬카바밀, 또는 디($C_{1-3}$ 알킬)카바밀이다.

[0313] 식 IIa, IIIa, Iva 또는 Va에 대한 상기 구현예에서, $R^2$는 $C_{1-3}$ 알콕시이고; $R^3$은 Cy이다.

[0314] 식 IIa, IIIa, Iva 또는 Va에 대한 상기 구현예에서, $R^2$은 페닐이고; 여기서 상기 페닐은 할로로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 또는 4 개의 치환체로 임의로 치환되고; $R^3$은 $C(=O)NR^cR^d$이고; 여기서 각각의 $R^c$ 및 $R^d$는 $C_{1-6}$ 알킬로부터 독립적으로 선택된다.

[0315] 상기 언급된 어느 것의 구현예에서, $R^2$ 또는 $R^3$은 적어도 하나의 사이클릭 모이어티를 포함한다.

[0316] 일부 구현예에서, 본 화합물은 하기로부터 선택된다:

[0317] 1-{1-[5-클로로-3-(1-이소프로필아제티딘-3-일)-2-메톡시-4-메틸페닐]에틸}-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민;

[0318] 1-{1-[3-(1-아세틸아제티딘-3-일)-5-클로로-2-메톡시-4-메틸페닐]에틸}-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민;

[0319] 1-{1-[5-클로로-2-메톡시-4-메틸-3-(1-프로피노일아제티딘-3-일)페닐]에틸}-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민;

[0320] 1-(1-{5-클로로-3-[1-(사이클로프로필메틸)아제티딘-3-일]-2-메톡시-4-메틸페닐}에틸)-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민;

[0321] 1-{1-[5-클로로-2-메톡시-4-메틸-3-(1-메틸아제티딘-3-일)페닐]에틸}-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민;

[0322] 1-{1-[5-클로로-3-(1-에틸아제티딘-3-일)-2-메톡시-4-메틸페닐]에틸}-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민;

[0323] 1-{1-[5-클로로-3-(1-이소부틸아제티딘-3-일)-2-메톡시-4-메틸페닐]에틸}-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민;

[0324] 1-{1-[3-(1-sec-부틸아제티딘-3-일)-5-클로로-2-메톡시-4-메틸페닐]에틸}-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민;

[0325] 1-(1-{5-클로로-2-메톡시-3-[1-(2-메톡시에틸)아제티딘-3-일]-4-메틸페닐}에틸)-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민;

[0326] 3-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}-*N*-메틸아제티딘-1-카복사마이드;

[0327] 5-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}-*N*,*N*-디메틸피리딘-2-카복사마이드;

[0328] 5-{3-[1-(4-아미노-7*H*-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}-*N*,*N*-디메틸피리딘-2-카복사마이드;

[0329] 1-{1-[5-클로로-4-플루오로-3-(1-이소프로필아제티딘-3-일)-2-메톡시페닐]에틸}-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민;

[0330] 5-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-에톡시-6-메틸페닐}-*N*,*N*-디메틸피리딘-2-카복사마이드;

[0331] 5-{3-[1-(4-아미노-3-아이오도-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-에톡시-6-메틸페닐}-*N*,*N*-디메틸피리딘-2-카복사마이드;

[0332] 4-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}-*N*,*N*-디메틸피리딘-2-카복사마이드;

[0333] 4-(3-(1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐)-*N*-메틸피콜린아미드;

[0334] 4-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}-*N*-(2-하이드록시에틸)피리딘-2-카복사마이드;

[0335] 4-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}-*N*-(2-하이드록시에틸)-*N*-메틸피리딘-2-카복사마이드;

[0336] 2-(4-(3-(1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐)-1*H*-피라졸-1-일)에탄올;

[0337] 3'-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5'-클로로-3-플루오로-2'-메톡시-*N*,*N*,6'-트리메틸바이페닐-4-카복사마이드;

[0338] 3'-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5'-클로로-3-플루오로-2'-메톡시-*N*,6'-디메틸바이페닐-4-카복사마이드;

[0339] 5-(3-(1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐)-*N*-(2-하이드록시에틸)피콜린아미드;

[0340] 4-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}-*N*-(2-하이드록시에틸)-*N*-메틸피리딘-2-카복사마이드;

[0341] 5-{3-[1-(4-아미노-5-옥소피리도[2,3-d]피리미딘-8(5*H*)-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}-*N*,*N*-디메틸피리딘-2-카복사마이드;

[0342] 4-아미노-8-(1-{5-클로로-2-메톡시-4-메틸-3-[5-(메틸설포닐)피리딘-3-일]페닐}에틸)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8*H*)-온;

[0343] 5-{3-[1-(4-아미노-5-옥소피리도[2,3-d]피리미딘-8(5*H*)-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}니코티노니트릴;

[0344] 4-아미노-8-[1-(5-클로로-2-메톡시-4-메틸-3-피리딘-3-일페닐)에틸]피리도[2,3-d]피리미딘-5(8*H*)-온;

[0345] 4-아미노-8-[1-(5-클로로-2-메톡시-4-메틸-3-피리미딘-5-일페닐)에틸]피리도[2,3-d]피리미딘-5(8*H*)-온;

[0346] 3'-[1-(4-아미노-5-옥소피리도[2,3-d]피리미딘-8(5*H*)-일)에틸]-5'-클로로-2'-메톡시-*N*,*N*,6'-트리메틸바이페닐-3-카복사마이드;

[0347] 4-아미노-8-{1-[5-클로로-3-(5-플루오로피리딘-3-일)-2-메톡시-4-메틸페닐]에틸}피리도[2,3-d]피리미딘-5(8*H*)-온;

[0348] 3'-[1-(4-아미노-5-옥소피리도[2,3-d]피리미딘-8(5*H*)-일)에틸]-5'-클로로-2'-메톡시-*N*,*N*,6'-트리메틸바이페닐-3-설폰아미드;

[0349] 5-{3-[1-(4-아미노-5-옥소피리도[2,3-d]피리미딘-8(5*H*)-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}-*N*-메틸피리딘-2-카복사마이드;

[0350] 4-아미노-8-{1-[5-클로로-3-(1-이소프로필아제티딘-3-일)-2-메톡시-4-메틸페닐]에틸}피리도[2,3-d]피리미딘-5(8*H*)-온;

[0351] 4-아미노-8-{1-[5-클로로-2-에톡시-3-(1-이소프로필아제티딘-3-일)-4-메틸페닐]에틸}피리도[2,3-d]피리미딘-5(8*H*)-온;

[0352] 5-{3-[1-(4-아미노-5-옥소피리도[2,3-d]피리미딘-8(5*H*)-일)에틸]-5-클로로-2-에톡시-6-메틸페닐}-*N*,*N*-디메틸피리딘-2-카복사마이드;

[0353] 6-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-4-클로로-*N*-에틸-3',5'-디플루오로-3-메틸바이페닐-2-카복사마이드;

[0354] 4-{3-[1-(4-아미노-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}-*N*,*N*-디메틸피리딘-2-카복사마이드;

[0355] 4-{3-[1-(4-아미노-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}-*N*-(2-하이드록시에틸)피리딘-2-카복사마이드;

[0356] 4-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-시아노-2-메톡시-6-메틸페닐}-*N*-(2-하이드록시에틸)-*N*-메틸피리딘-2-카복사마이드;

[0357] 5-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}-*N*,*N*-디메틸피리딘-2-카복사마이드;

[0358] 5-{3-[1-(4-아미노-5-메틸-7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-7-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}-*N*,*N*-디메틸피리딘-2-카복사마이드;

[0359] 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-6-클로로-3-에톡시-2-[5-(메틸설포닐)피리딘-3-일]벤조니트릴;

[0360] 5-(3-(1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-5-클로로-6-시아노-2-에톡시펜일)-N,N-디메틸피콜린아미드;

[0361] 5-{3-[1-(4-아미노-5-옥소피리도[2,3-d]피리미딘-8(5H)-일)에틸]-5-클로로-6-시아노-2-에톡시페닐}-N,N-디메틸피리딘-2-카복사마이드;

[0362] 4-(1-(4-아미노-5-옥소피리도[2,3-d]피리미딘-8(5H)-일)에틸)-6-클로로-3-에톡시-2-(5-(메틸설포닐)피리딘-3-일)벤조니트릴;

[0363] 5-(3-{1-[4-아미노-3-(3-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]에틸}-5-클로로-2-에톡시-6-메틸페닐)-*N*,*N*-디메틸피리딘-2-카복사마이드;

[0364] 5-(3-{1-[4-아미노-3-(1*H*-피라졸-4-일)-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]에틸}-5-클로로-2-에톡시-6-메틸페닐)-*N*,*N*-디메틸피리딘-2-카복사마이드;

[0365] 5-(3-{1-[4-아미노-3-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]에틸}-5-클로로-2-에톡시-6-메틸페닐)-*N*,*N*-디메틸피리딘-2-카복사마이드;

[0366] 5-(3-{1-[4-아미노-3-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]에틸}-5-클로로-2-에톡시-6-메틸페닐)-*N*,*N*-디메틸피리딘-2-카복사마이드;

[0367] 5-(3-{1-[4-아미노-3-(1*H*-피라졸-3-일)-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]에틸}-5-클로로-2-에톡시-6-메틸페닐)-*N*,*N*-디메틸피리딘-2-카복사마이드;

[0368] 5-[3-(1-{4-아미노-3-[1-(2-하이드록시에틸)-1*H*-피라졸-4-일]-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일}에틸)-5-클로로-2-에톡시-6-메틸페닐]-*N*,*N*-디메틸피리딘-2-카복사마이드;

[0369] 5-{3-[1-(4-아미노-3-사이클로프로필-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-에톡시-6-메틸페닐}-*N*,*N*-디메틸피리딘-2-카복사마이드;

[0370] 5-{3-[1-(4-아미노-3-시아노-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-에톡시-6-메틸페닐}-*N*,*N*-디메틸피리딘-2-카복사마이드;

[0371] 5-(3-{1-[4-아미노-3-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]에틸}-5-클로로-2-에톡시-6-메틸페닐)-N,N-디메틸피리딘-2-카복사마이드;

[0372] 5-{4-아미노-1-[1-(5-클로로-3-{6-[(디메틸아미노)카보닐]피리딘-3-일}-2-에톡시-4-메틸페닐)에틸]-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-*N*,*N*-디메틸피리딘-2-카복사마이드;

[0373] 5-(3-{1-[4-아미노-3-(5-시아노피리딘-3-일)-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]에틸}-5-클로로-2-에톡시-6-메틸페닐)-*N*,*N*-디메틸피리딘-2-카복사마이드;

[0374] 5-(3-{1-[4-아미노-3-(2-아미노피리미딘-5-일)-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]에틸}-5-클로로-2-에톡시-6-메틸페닐)-*N*,*N*-디메틸피리딘-2-카복사마이드;

[0375] 5-{3-[1-(4-아미노-3-{6-[(메틸아미노)카보닐]피리딘-3-일}-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-에톡시-6-메틸페닐}-*N*,*N*-디메틸피리딘-2-카복사마이드;

[0376] 5-{3-[1-(4-아미노-3-피리딘-4-일-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-에톡시-6-메틸페닐}-*N*,*N*-디메틸피리딘-2-카복사마이드;

[0377] 5-{3-[1-(4-아미노-3-피리딘-3-일-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-에톡시-6-메틸페닐}-*N*,*N*-디메틸피리딘-2-카복사마이드;

[0378] 5-{3-[1-(4-아미노-3-{5-[(디메틸아미노)카보닐]피리딘-3-일}-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-에톡시-6-메틸페닐}-*N*,*N*-디메틸피리딘-2-카복사마이드;

[0379] 1-{1-[5-클로로-2-메톡시-4-메틸-3-(1-옥세탄-3-일아제티딘-3-일)페닐]에틸}-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민;

[0380] 1-(1-{5-클로로-2-메톡시-4-메틸-3-[1-(테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)아제티딘-3-일]페닐}에틸)-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민;

[0381] 5-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}-*N*,*N*-디메틸니코틴아미드; 및

[0382] 5-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}-*N*,*N*-디메틸피리딘-2-카복사마이드;

[0383] 또는 상기 언급된 어느 것의 약제학적으로 허용가능한 염.

[0384] 일부 구현예에서, 본 화합물은 하기로부터 선택된다:

[0385] 4-(1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-6-클로로-2-(1-(2-하이드록시프로필)아제티딘-3-일)-3-메톡시벤조니트릴;

[0386] 4-((S)-1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-6-클로로-2-(1-((S)-2-하이드록시프로필)아제티딘-3-일)-3-메톡시벤조니트릴;

[0387] 4-((R)-1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-6-클로로-2-(1-((S)-2-하이드록시프로필)아제티딘-3-일)-3-메톡시벤조니트릴;

[0388] 4-((S)-1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-6-클로로-2-(1-((R)-2-하이드록시프로필)아제티딘-3-일)-3-메톡시벤조니트릴;

[0389] 4-((R)-1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-6-클로로-2-(1-((R)-2-하이드록시프로필)아제티딘-3-일)-3-메톡시벤조니트릴;

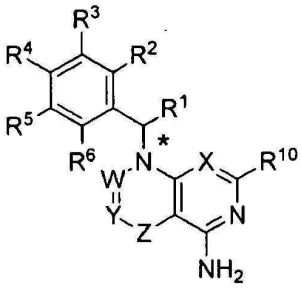
[0390] 4-(1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-6-클로로-2-(1-(2-하이드록시에틸)아제티딘-3-일)-3-메톡시벤조니트릴;

[0391] (S)-4-(1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-6-클로로-2-(1-(2-하이드록시에틸)아제티딘-3-일)-3-메톡시벤조니트릴; 및

[0392] (R)-4-(1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-6-클로로-2-(1-(2-하이드록시에틸)아제티딘-3-일)-3-메톡시벤조니트릴;

[0393] 또는 상기 언급된 어느 것의 약제학적으로 허용가능한 염.

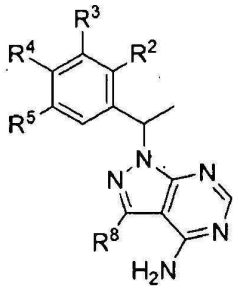
[0394] 일부 구현예에서, 식 I:



[0395] I

[0396] 중 별표가 있는 탄소는 키랄 탄소이고 상기 화합물 또는 상기 염은 (S)-거울상이성질체이다.

[0397] 일부 구현예에서, 본 화합물은 식 IIa로 나타내는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염이다:



[0398] IIa

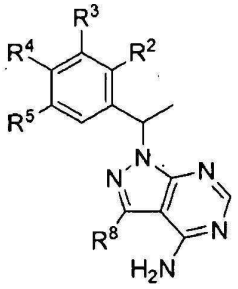
[0399] 여기서:

[0400] $R^2$는 메톡시, 에톡시, $-OCHF_2$, 메틸, -F, 또는 $-CHF_2$이고;

[0401] $R^4$는 메틸, Cl, F, 또는 CN이고;

[0402] $R^5$는 메틸, Cl, F, 또는 CN이다.

[0403] 일부 구현예에서, 본 화합물은 식 IIa로 나타내는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염이다:



[0404] IIa

[0405] 여기서:

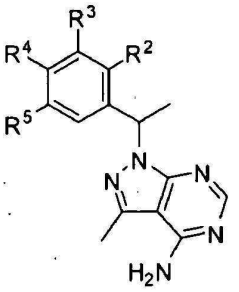
[0406] $R^2$는 메톡시, 에톡시, $-OCHF_2$, 메틸, -F, 또는 $-CHF_2$이고;

[0407] $R^4$는 메틸, Cl, F, 또는 CN이고;

[0408] $R^5$는 메틸, Cl, F, 또는 CN이고;

[0409] $R^8$는 H, 할로, CN, 메틸, 또는 $Cy^2$이고; 여기서 상기 $Cy^2$는 사이클로프로필, 페닐, 피라졸 고리, 피리딘 고리, 또는 피리미딘 고리로부터 선택되고, 이들 각각은 OH, CN, 플루오로, 메틸, 2-하이드록시에틸, 디메틸카바밀, 아미노, 메틸카바밀, 및 디메틸카바밀로부터 선택된 1 개의 $R^{11}$에 의해 임의로 치환된다.

[0410] 일부 구현예에서, 본 화합물은 식 IIb로 나타내는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염이다:



[0411] IIb

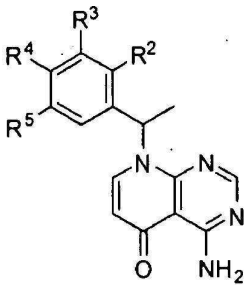
[0412] 여기서:

[0413] $R^2$는 메톡시, 에톡시, $-OCHF_2$, 메틸, -F, 또는 $-CHF_2$이고;

[0414] $R^4$는 메틸, Cl, F, 또는 CN이고;

[0415] $R^5$는 메틸, Cl, F, 또는 CN이다.

[0416] 일부 구현예에서, 본 화합물은 식 IIIa로 나타내는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염이다:



[0417] IIIa

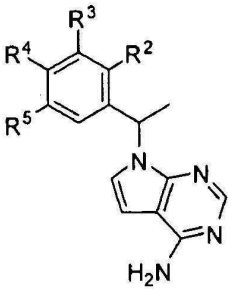
[0418] 여기서:

[0419] $R^2$는 메톡시, 에톡시, $-OCHF_2$, 메틸, -F, 또는 $-CHF_2$이고;

[0420] $R^4$는 메틸, Cl, F, 또는 CN이고;

[0421] $R^5$는 메틸, Cl, F, 또는 CN이다.

[0422] 일부 구현예에서, 본 화합물은 식 IVa로 나타내는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염이다:



[0423] IVa

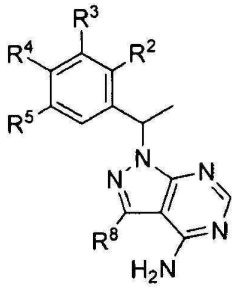
[0424] 여기서:

[0425] $R^2$는 메톡시, 에톡시, $-OCHF_2$, 메틸, -F, 또는 $-CHF_2$;

[0426] $R^4$는 메틸, Cl, F, 또는 CN이고;

[0427] $R^5$는 메틸, Cl, F, 또는 CN이다.

[0428] 일부 구현예에서, 본 화합물은 식 Va로 나타내는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염이다:



[0429] Va

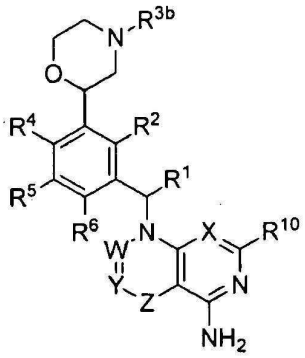
[0430] 여기서:

[0431] $R^2$는 메톡시, 에톡시, $-OCHF_2$, 메틸, -F, 또는 $-CHF_2$이고;

[0432] $R^4$는 메틸, Cl, F, 또는 CN이고;

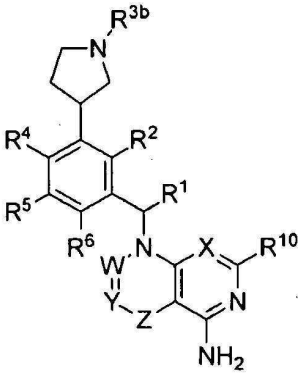
[0433] $R^5$는 메틸, Cl, F, 또는 CN이다.

[0434] 일부 구현예에서, 본 화합물은 식 Ⅷ로 나타내는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염이다:



[0435] VIII .

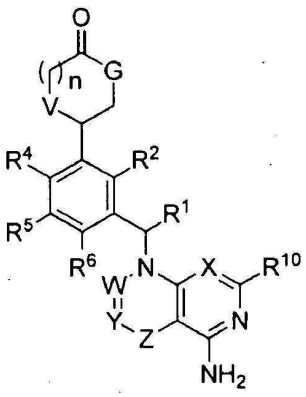
[0436] 일부 구현예에서, 본 화합물은 식 IX로 나타내는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염이다:



[0437] IX .

[0438] 명괘함을 위해, 별개의 구현예의 문맥에서 기재된 본 발명의 어떤 특징은 단일 구현예와 조합하여 또한 제공될 수 있다는 것이 추가로 인정된다.

[0439] 본원은 식 VII의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 추가로 제공한다:



[0440] VII

[0441] 여기서:

[0442] G는 NH이고, n은 1이고,V는 O이거나;

[0443] G는 NH이고, n은 0이고,V는 O 또는 $CH_2$이거나;

[0444] G는 O이고, n은 0이고 V는 NH이고;

[0445] X는 $CR^9$ 또는 N이고;

[0446] W는 $CR^7$ 또는 N이고;

[0447] Y는 $CR^{8}$, $CR^{8a}$, 또는 N이고;

[0448] Z는 결합 또는 C(=O)이고;

[0449] 단, -W=Y-Z-는 $-CR^{7}=CR^{8}$, $-N=CR^{8}-$, $-CR^{7}=CR^{8a}-C(=O)-$, $-N=CR^{8a}-C(=O)-$, 또는 $-CR^{7}=N-C(=O)-$이고;

[0450] $R^{1}$은 $C_{1-3}$ 알킬이고;

[0451] $R^{2}$는 할로, $C_{1-6}$ 알킬, $C_{1-6}$ 알콕시, $C_{1-6}$ 할로알킬, $C_{1-6}$ 할로알콕시, 페닐, 또는 5-6 원 헤테로아릴이고; 여기서 상기 페닐 및 5-6 원 헤테로아릴 각각은 할로, OH, CN, $C_{1-4}$ 알킬, $C_{1-4}$ 알콕시, 및 $C_{1-4}$ 할로알콕시로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 또는 4 개의 치환체에 의해 임의로 치환되고;

[0452] $R^{4}$는 H, 할로, OH, CN, $C_{1-4}$ 알킬, $C_{1-4}$ 할로알킬, $C_{1-4}$ 알콕시, 또는 $C_{1-4}$ 할로알콕시이고;

[0453] $R^{5}$는 할로, OH, CN, $C_{1-4}$ 알킬, $C_{1-4}$ 할로알킬, $C_{1-4}$ 알콕시, $C_{1-4}$ 할로알콕시, 또는 사이클로프로필이고;

[0454] $R^{6}$는 H, 할로, OH, CN, $C_{1-4}$ 알킬, $C_{1-4}$ 할로알킬, $C_{1-4}$ 알콕시, 또는 $C_{1-4}$ 할로알콕시이고;

[0455] $R^{7}$은 H 또는 $C_{1-4}$ 알킬이고;

[0456] $R^{8}$는 H, 할로, -OH, -CN, $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알케닐, $C_{2-6}$ 알키닐, $C_{1-6}$ 할로알킬, $Cy^{2}$, $-(C_{1-3}$ 알킬렌$)-Cy^{2}$, $OR^{a2}$, $SR^{a2}$, $C(=O)R^{b2}$, $C(=O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=O)OR^{a2}$, $OC(=O)R^{b2}$, $OC(=O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(=O)OR^{b2}$, $NR^{c2}C(=O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e})R^{b2}$, $C(=NR^{e})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(=O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(=O)_{2}NR^{c2}R^{d2}$, $S(=O)R^{b2}$, $S(=O)_{2}R^{b2}$, 또는 $S(=O)_{2}NR^{c2}R^{d2}$이고; 여기서 상기 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알케닐, $C_{2-6}$ 알키닐 각각은 1, 2, 3, 또는 4 개의 독립적으로 선택된 $R^{11}$ 그룹에 의해 임의로 치환되고;

[0457] $R^{8a}$는 H, 할로, -CN, $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알케닐, $C_{2-6}$ 알키닐, $C_{1-6}$ 할로알킬, $Cy^{2}$, $-(C_{1-3}$ 알킬렌$)-Cy^{2}$, $C(=O)R^{b2}$, $C(=O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=O)OR^{a2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(=O)OR^{b2}$, $NR^{c2}C(=O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(=O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(=O)_{2}NR^{c2}R^{d2}$, $S(=O)R^{b2}$, $S(=O)_{2}R^{b2}$, 또는 $S(=O)_{2}NR^{c2}R^{d2}$이고; 여기서 상기 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알케닐, $C_{2-6}$ 알키닐 각각은 1, 2, 3, 또는 4 개의 독립적으로 선택된 $R^{11}$ 그룹에 의해 임의로 치환되고;

[0458] $R^{9}$는 H, 할로, OH, CN, $C_{1-4}$ 알킬, $C_{1-4}$ 할로알킬, $C_{1-4}$ 알콕시, 또는 $C_{1-4}$ 할로알콕시이고;

[0459] $R^{10}$은 H 또는 $C_{1-4}$ 알킬이고;

[0460] 각각의 $R^{e}$은 H, CN, OH, $C_{1-4}$ 알킬, 및 $C_{1-4}$ 알콕시로부터 독립적으로 선택되고;

[0461] 각각의 $Cy^{2}$은 $C_{3-7}$ 사이클로알킬, 4-7 원 헤테로사이클로알킬, 페닐, 5-6 원 헤테로아릴, 또는 9-10-원 바이사이클릭 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고, 이들 각각은 1, 2, 3, 또는 4 개의 독립적으로 선택된 $R^{11}$ 그룹으로 임의로 치환되고;

[0462] 각각의 $R^{a2}$, $R^{b2}$, $R^{c2}$, 및 $R^{d2}$은 H, $C_{1-6}$ 알킬, $C_{1-6}$ 할로알킬, $C_{2-6}$ 알케닐, $C_{2-6}$ 알키닐, $C_{3-7}$ 사이클로알킬, 4-7 원 헤테로사이클로알킬, 페닐, 및 5-6 원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 상기 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알케닐, $C_{2-6}$ 알키닐, $C_{3-7}$ 사이클로알킬, 4-7 원 헤테로사이클로알킬, 페닐 및 5-6 원 헤테로아릴 각각은 1, 2, 또는 3 개의 독립적으로 선택된 $R^{11}$ 그룹으로 임의로 치환되고;

[0463] 또는 $R^{c2}$ 및 $R^{d2}$는, 이들이 부착되는 N 원자와 함께, 4-, 5-, 6-, 또는 7 원 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성하고, 이 그룹은 -OH 또는 $C_{1-3}$ 알킬로 임의로 치환되고;

[0464] 각각의 $R^{11}$은 OH, $NO_2$, CN, 할로, $C_{1-3}$ 알킬, $C_{2-3}$ 알케닐, $C_{2-3}$ 알키닐, $C_{1-3}$ 할로알킬, 시아노-$C_{1-3}$ 알킬, HO-$C_{1-3}$ 알킬, $C_{1-3}$ 알콕시-$C_{1-3}$ 알킬, $C_{3-7}$ 사이클로알킬, $C_{1-3}$ 알콕시, $C_{1-3}$ 할로알콕시, 아미노, $C_{1-3}$ 알킬아미노, 디($C_{1-3}$ 알킬)아미노, 티오, $C_{1-3}$ 알킬티오, $C_{1-3}$ 알킬설피닐, $C_{1-3}$ 알킬설포닐, 카바밀, $C_{1-3}$ 알킬카바밀, 디($C_{1-3}$ 알킬)카바밀, 카복시, $C_{1-3}$ 알킬카보닐, $C_{1-4}$ 알콕시카보닐, $C_{1-3}$ 알킬카보닐아미노, $C_{1-3}$ 알킬설포닐아미노, 아미노설포닐, $C_{1-3}$ 알킬아미노설포닐, 디($C_{1-3}$ 알킬)아미노설포닐, 아미노설포닐아미노, $C_{1-3}$ 알킬아미노설포닐아미노, 디($C_{1-3}$ 알킬)아미노설포닐아미노, 아미노카보닐아미노, $C_{1-3}$ 알킬아미노카보닐아미노, 및 디($C_{1-3}$ 알킬)아미노카보닐아미노로부터 독립적으로 선택된다.

[0465] 일 구현예에서, 식 Ⅶ의 화합물은 실시예 310-311 및 323-325의 화합물이 아니다. 또 하나의 구현예에서, 식 Ⅶ의 화합물은 실시예 310-311 및 323-325의 화합물로부터 선택된다.

[0466] 일부 구현예에서, $R^1$은 메틸이다.

[0467] 일부 구현예에서, $R^2$는 $C_{1-3}$ 알콕시이다.

[0468] 일부 구현예에서, $R^4$는 할로, CN, 또는 $C_{1-4}$ 알킬이다.

[0469] 일부 구현예에서, $R^4$은 메틸이다.

[0470] 일부 구현예에서, $R^5$는 할로이다.

[0471] 일부 구현예에서, $R^5$는 클로로 또는 플루오로이다.

[0472] 일부 구현예에서, $R^6$은 H이다.

[0473] 일부 구현예에서, $R^8$는 $C_{1-6}$ 알킬.

[0474] 일부 구현예에서, $R^8$은 메틸이다.

[0475] 일부 구현예에서, $R^{10}$은 H이다.

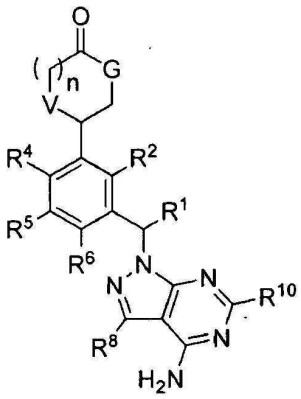
[0476] 일부 구현예에서,G는 NH이고, n은 0이고 V는 O이다.

[0477] 일부 구현예에서,G는 NH이고, n은 0이고 V는 $CH_2$이다.

[0478] 일부 구현예에서,G는 NH이고, n은 1이고 V는 O이다.

[0479] 일부 구현예에서,G는 O이고, n은 0이고 V는 NH이다.

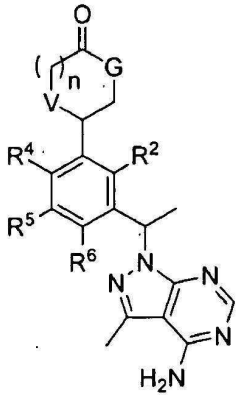
[0480] 일부 구현예에서, 화합물은 식 Ⅶa로 표시되는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염이다:



VIIa

[0481]

[0482] 일부 구현예에서, 화합물은 식 VIIb로 표시되는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염이다:



VIIb

[0483]

[0484] 일부 구현예에서:

[0485] G는 NH이고;

[0486] n은 0이고;

[0487] V는 O이고;

[0488] $R^2$는 $C_{1-3}$ 알콕시이고;

[0489] $R^4$는 할로, CN, 또는 $C_{1-4}$ 알킬이고;

[0490] $R^5$는 할로이고;

[0491] $R^6$은 H이다.

[0492] 일부 구현예에서:

[0493] G는 NH이고;

[0494] n은 0이고;

[0495] V는 $CH_2$이고;

[0496] $R^2$는 $C_{1-3}$ 알콕시이고;

[0497] $R^4$는 할로, CN, 또는 $C_{1-4}$ 알킬이고;

[0498] $R^5$는 할로이고;

[0499] $R^6$은 H이다.

[0500] 일부 구현예에서:

[0501] G는 NH이고;

[0502] n은 1이고;

[0503] V는 O이고;

[0504] $R^2$는 $C_{1-3}$ 알콕시이고;

[0505] $R^4$는 할로, CN, 또는 $C_{1-4}$ 알킬이고;

[0506] $R^5$는 할로이고;

[0507] $R^6$은 H이다.

[0508] 일부 구현예에서:

[0509] G는 O이고;

[0510] n은 0이고;

[0511] V는 NH이고;

[0512] $R^2$는 $C_{1-3}$ 알콕시이고;

[0513] $R^4$는 할로이고;

[0514] $R^5$는 할로이고;

[0515] $R^6$은 H이다.

[0516] 일부 구현예에서, 본 화합물은 하기로부터 선택된다:

[0517] 4-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-에톡시-6-메틸페닐}피롤리딘-2-온;

[0518] 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-6-클로로-3-에톡시-2-(2-옥소-1,3-옥사졸리딘-5-일)벤조니트릴;

[0519] 6-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}모폴린-3-온;

[0520] 5-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}-1,3-옥사졸리딘-2-온;

[0521] 4-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-에톡시-6-플루오로페닐}피롤리딘-2-온;

[0522] 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-6-클로로-3-에톡시-2-(5-옥소피롤리딘-3-일)벤조니트릴;

[0523] 4-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-에톡시-6-플루오로페닐}-1,3-옥사졸리딘-2-온; 및

[0524] 5-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-에톡시-6-플루오로페닐}-1,3-옥사졸리딘-2-온,

[0525] 또는 상기 언급된 어느 것의 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

[0526] 일부 구현예에서, 본 화합물은 하기로부터 선택된다:

[0527] 4-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-에톡시-6-플루오로페닐}피롤리딘-2-온;

[0528] (S)-4-(3-((S)-1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-5-클로로-2-에톡시-6-플루오로페닐)피롤리딘-2-온;

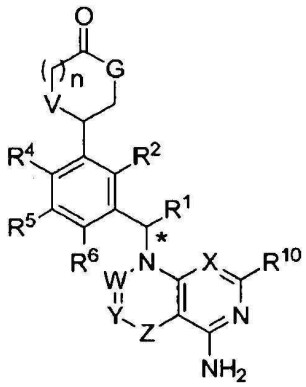
[0529] (R)-4-(3-((S)-1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-5-클로로-2-에톡시-6-플루오로페닐)피롤리딘-2-온;

[0530] (S)-4-(3-((R)-1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-5-클로로-2-에톡시-6-플루오로페닐)피롤리딘-2-온; 및

[0531] (R)-4-(3-((R)-1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-5-클로로-2-에톡시-6-플루오로페닐)피롤리딘-2-온;

[0532] 또는 상기 언급된 어느 것의 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

[0533] 일부 구현예에서, 식 Ⅶ:



VII

[0534]

[0535] 중 별표가 있는 탄소는 키랄 탄소이고 상기 화합물 또는 염은 (S)-거울상이성질체이다.

[0536] 반대로, 간결함을 위해, 단일 구현예의 문맥에서 기재된 본 발명의 다양한 특징은 별도로 또는 임의의 적당한 하위조합에서 또한 제공될 수 있다.

[0537] 본 명세서의 많은 곳에서, 2가 연결 치환체가 기재되어 있다. 각 2가 연결 치환체는 연결 치환체의 전방 및 후방 형태를 포함하는 것으로 구체적으로 의도된다. 예를 들면, $-NR(CR'R'')_n-$는 $-NR(CR'R'')_n-$ 및 $-(CR'R'')_nNR-$ 둘 모두를 포함한다. 구조가 명확히 연결 그룹을 필요로 하는 경우, 그 그룹에 대해 열거된 마커쉬 변수는 연결 그룹인 것으로 이해된다.

[0538] n이 정수인 용어 "n-원"은, 고리-형성 원자의 수가 n인 모이어티에서 고리-형성 원자의 수를 전형적으로 기재한다. 예를 들면, 피페리디닐은 6-원 헤테로사이클로알킬 고리의 예이고, 피라졸릴은 5-원 헤테로아릴 고리의 예이고, 피리딜은 6-원 헤테로아릴 고리의 예이고, 1,2,3,4-테트라하이드로-나프탈렌은 10-원 사이클로알킬 그룹의 예이다.

[0539] 본원에서 사용된 바와 같이, 어구 "임의로 치환된"은 비치환된 또는 치환된 것을 의미한다. 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "치환된"은, 수소 원자가 제거되고 치환체에 의해 대체된 것을 의미한다. 주어진 원자에서의 치환은 가수에 의해 제한된다는 것으로 이해되어야 한다.

[0540] 정의 전체를 통해, 용어 "$C_{n-m}$"은 종료점을 포함하는 범위를 나타내고, 여기서 n 및 m은 정수이고 탄소의 수를 나타낸다. 그 예는 $C_{1-4}$, $C_{1-6}$, 등을 포함한다.

[0541] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "$C_{n-m}$ 알킬"은, 단독으로 또는 다른 용어들과 조합하여 이용되고, 직쇄 또는 분지될 수 있고, n 내지 m 개의 탄소를 갖는 포화된 탄화수소 그룹을 의미한다. 일부 구현예에서, 알킬 그룹은 c1

내지 6 개의 탄소 원자, 1 내지 4 개의 탄소 원자, 1 내지 3 개의 탄소 원자, 또는 1 내지 2 개의 탄소 원자를 함유한다. 알킬 모이어티의 예는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 화학적 그룹 예컨대 메틸, 에틸, *n*-프로필, 이소프로필, *n*-부틸, *tert*-*부틸*, 이소부틸, *sec*-부틸; 고급 동족체 예컨대 2-메틸-1-부틸, *n*-펜틸, 3-펜틸, *n*-헥실, 1,2,2-트리메틸프로필, 등.

[0542] 본원에서 사용된 바와 같이, "$C_{n-m}$ 알케닐"은 하나 이상의 이중 탄소-탄소 결합을 가지며 n 내지 m 개의 탄소를 갖는 알킬 그룹을 의미한다. 일부 구현예에서, 알케닐 모이어티는 2 내지 6, 2 내지 4, 또는 2 내지 3 개의 탄소 원자를 함유한다. 알케닐 그룹의 예는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 에테닐, *n*-프로페닐, 이소프로페닐, *n*-부테닐, *sec*-부테닐, 등.

[0543] 본원에서 사용된 바와 같이, "$C_{n-m}$ 알키닐"은 하나 이상의 삼중 탄소-탄소 결합을 가지며 n 내지 m 개의 탄소를 갖는 알킬 그룹을 의미한다. 알키닐 그룹의 예는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 에티닐, 프로핀-1-일, 프로핀-2-일, 등. 일부 구현예에서, 알키닐 모이어티는 2 내지 6, 2 내지 4, 또는 2 내지 3 개의 탄소 원자를 함유한다.

[0544] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "알킬렌"은, 단독으로 또는 다른 용어들과 조합하여 이용되고, 2가 알킬 연결 그룹을 의미한다. 알킬렌 그룹의 예는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 에탄-1,2-디일, 프로판-1,3-디일, 프로판-1,2-디일, 부탄-1,4-디일, 부탄-1,3-디일, 부탄-1,2-디일, 2-메틸-프로판-1,3-디일, 등.

[0545] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "$C_{n-m}$ 알콕시"는, 단독으로 또는 다른 용어들과 조합하여 이용되고, 식 -O-알킬의 그룹을 의미하고, 여기서 알킬 그룹은 n 내지 m 개의 탄소를 갖는다. 알콕시 그룹의 예는 메톡시, 에톡시, 프로폭시 (예를 들면, n-프로폭시 및 이소프로폭시), t-부톡시, 등을 포함한다. 일부 구현예에서, 알킬 그룹은 1 내지 6, 1 내지 4, 또는 1 내지 3 개의 탄소 원자를 갖는다.

[0546] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "$C_{n-m}$ 알킬아미노"는 식 -NH(알킬)의 그룹을 의미하고, 여기서 알킬 그룹은 n 내지 m 개의 탄소 원자를 갖는다. 일부 구현예에서, 알킬 그룹은 1 내지 6, 1 내지 4, 또는 1 내지 3 개의 탄소 원자를 갖는다.

[0547] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "$C_{n-m}$ 알콕시카보닐"은 식 -C(O)O-알킬의 그룹을 의미하고, 여기서 알킬 그룹은 n 내지 m 개의 탄소 원자를 갖는다. 일부 구현예에서, 알킬 그룹은 1 내지 6, 1 내지 4, 또는 1 내지 3 개의 탄소 원자를 갖는다.

[0548] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "$C_{n-m}$ 알킬카보닐"은 식 -C(O)-알킬의 그룹을 의미하고, 여기서 알킬 그룹은 n 내지 m 개의 탄소 원자를 갖는다. 일부 구현예에서, 알킬 그룹은 1 내지 6, 1 내지 4, 또는 1 내지 3 개의 탄소 원자를 갖는다.

[0549] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "$C_{n-m}$ 알킬카보닐아미노"는 식 -NHC(O)-알킬의 그룹을 의미하고, 여기서 알킬 그룹은 n 내지 m 개의 탄소 원자를 갖는다. 일부 구현예에서, 알킬 그룹은 1 내지 6, 1 내지 4, 또는 1 내지 3 개의 탄소 원자를 갖는다.

[0550] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "$C_{n-m}$ 알킬설포닐아미노"는 식 -NHS(O)$_2$-알킬의 그룹을 의미하고, 여기서 알킬 그룹은 n 내지 m 개의 탄소 원자를 갖는다. 일부 구현예에서, 알킬 그룹은 1 내지 6, 1 내지 4, 또는 1 내지 3 개의 탄소 원자를 갖는다.

[0551] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "아미노설포닐"은 식 -S(O)$_2$NH$_2$의 그룹을 의미한다.

[0552] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "$C_{n-m}$ 알킬아미노설포닐"은 식 -S(O)$_2$NH(알킬)의 그룹을 의미하고, 여기서 알킬 그룹은 n 내지 m 개의 탄소 원자를 갖는다. 일부 구현예에서, 알킬 그룹은 1 내지 6, 1 내지 4, 또는 1 내지 3 개의 탄소 원자를 갖는다.

[0553] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "디($C_{n-m}$ 알킬)아미노설포닐"은 식 -S(O)$_2$N(알킬)$_2$의 그룹을 의미하고, 여기서 각각의 알킬 그룹 독립적으로 n 내지 m 개의 탄소 원자를 갖는다. 일부 구현예에서, 각각의 알킬 그룹은 독립적으로 1 내지 6, 1 내지 4, 또는 1 내지 3 개의 탄소 원자를 갖는다.

[0554] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "아미노설포닐아미노"는 식 -NHS(O)$_2$NH$_2$의 그룹을 의미한다.

[0555] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "$C_{n-m}$ 알킬아미노설포닐아미노"는 식 $-NHS(O)_2NH$(알킬)의 그룹을 의미하고, 여기서 알킬 그룹은 n 내지 m 개의 탄소 원자를 갖는다. 일부 구현예에서, 알킬 그룹은 1 내지 6, 1 내지 4, 또는 1 내지 3 개의 탄소 원자를 갖는다.

[0556] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "디($C_{n-m}$ 알킬)아미노설포닐아미노"는 식 $-NHS(O)_2N$(알킬)$_2$의 그룹을 의미하고, 여기서 각각의 알킬 그룹 독립적으로 n 내지 m 개의 탄소 원자를 갖는다. 일부 구현예에서, 각각의 알킬 그룹은 독립적으로 1 내지 6, 1 내지 4, 또는 1 내지 3 개의 탄소 원자를 갖는다.

[0557] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "아미노카보닐아미노"는, 단독으로 또는 다른 용어들과 조합하여 이용되고, 식 $-NHC(O)NH_2$의 그룹을 의미한다.

[0558] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "$C_{n-m}$ 알킬아미노카보닐아미노"는 식 $-NHC(O)NH$(알킬)의 그룹을 의미하고, 여기서 알킬 그룹은 n 내지 m 개의 탄소 원자를 갖는다. 일부 구현예에서, 알킬 그룹은 1 내지 6, 1 내지 4, 또는 1 내지 3 개의 탄소 원자를 갖는다.

[0559] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "디($C_{n-m}$ 알킬)아미노카보닐아미노"는 식 $-NHC(O)N$(알킬)$_2$의 그룹을 의미하고, 여기서 각각의 알킬 그룹 독립적으로 n 내지 m 개의 탄소 원자를 갖는다. 일부 구현예에서, 각각의 알킬 그룹은 독립적으로 1 내지 6, 1 내지 4, 또는 1 내지 3 개의 탄소 원자를 갖는다.

[0560] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "$C_{n-m}$ 알킬카바밀"은 식 $-C(O)-NH$(알킬)의 그룹을 의미하고, 여기서 알킬 그룹은 n 내지 m 개의 탄소 원자를 갖는다. 일부 구현예에서, 알킬 그룹은 1 내지 6, 1 내지 4, 또는 1 내지 3 개의 탄소 원자를 갖는다.

[0561] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "티오"는 식 $-SH$의 그룹을 의미한다.

[0562] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "$C_{n-m}$ 알킬티오"는 식 $-S-$알킬의 그룹을 의미하고, 여기서 알킬 그룹은 n 내지 m 개의 탄소 원자를 갖는다. 일부 구현예에서, 알킬 그룹은 1 내지 6, 1 내지 4, 또는 1 내지 3 개의 탄소 원자를 갖는다.

[0563] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "$C_{n-m}$ 알킬설피닐"은 식 $-S(O)-$알킬의 그룹을 의미하고, 여기서 알킬 그룹은 n 내지 m 개의 탄소 원자를 갖는다. 일부 구현예에서, 알킬 그룹은 1 내지 6, 1 내지 4, 또는 1 내지 3 개의 탄소 원자를 갖는다.

[0564] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "$C_{n-m}$ 알킬설포닐"은 식 $-S(O)_2-$알킬의 그룹을 의미하고, 여기서 알킬 그룹은 n 내지 m 개의 탄소 원자를 갖는다. 일부 구현예에서, 알킬 그룹은 1 내지 6, 1 내지 4, 또는 1 내지 3 개의 탄소 원자를 갖는다.

[0565] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "아미노"는 식 $-NH_2$의 그룹을 의미한다.

[0566] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "카바밀"은 식 $-C(O)NH_2$의 그룹을 의미한다.

[0567] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "카보닐"은, 단독으로 또는 다른 용어들과 조합하여 이용되고, $-C(O)-$의 그룹을 의미한다.

[0568] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "시아노-$C_{1-3}$ 알킬"은 식 $-(C_{1-3}$ 알킬렌$)-CN$의 그룹을 의미한다.

[0569] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "HO-$C_{1-3}$ 알킬"은 식 $-(C_{1-3}$ 알킬렌$)-OH$의 그룹을 의미한다.

[0570] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "$C_{1-3}$ 알콕시-$C_{1-3}$ 알킬"은 식 $-(C_{1-3}$ 알킬렌$)-O(C_{1-3}$ 알킬)의 그룹을 의미한다.

[0571] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "카복시"는 식 $-C(O)OH$의 그룹을 의미한다.

[0572] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "디($C_{n-m}$-알킬)아미노"는 식 $-N$(알킬)$_2$의 그룹을 의미하고, 상기 2 개의 알킬 그룹 각각은 독립적으로 n 내지 m 개의 탄소 원자를 갖는다. 일부 구현예에서, 각각의 알킬 그룹 독립적으로 1 내지 6, 1 내지 4, 또는 1 내지 3 개의 탄소 원자를 갖는다.

[0573] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "디($C_{n-m}$-알킬)카바밀"은 식 $-C(O)N$(알킬)$_2$의 그룹을 의미하고, 상기 2 개의

알킬 그룹 각각은 독립적으로 n 내지 m 개의 탄소 원자를 갖는다. 일부 구현예에서, 각각의 알킬 그룹 독립적으로 1 내지 6, 1 내지 4, 또는 1 내지 3 개의 탄소 원자를 갖는다.

[0574] 본원에서 사용된 바와 같이, "할로"는 F, Cl, Br, 또는 I의 그룹을 의미한다. 일부 구현예에서, 할로 그룹은 F 또는 Cl이다.

[0575] 본원에서 사용된 바와 같이, "$C_{n-m}$ 할로알콕시"는 n 내지 m 개의 탄소 원자를 갖는 식 -O-할로알킬의 그룹을 의미한다. 할로알콕시 그룹의 예는 $OCF_3$이다. 일부 구현예에서, 할로알콕시 그룹은 단지 플루오르화된다. 일부 구현예에서, 알킬 그룹은 1 내지 6, 1 내지 4, 또는 1 내지 3 개의 탄소 원자를 갖는다.

[0576] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "$C_{n-m}$ 할로알킬"은, 단독으로 또는 다른 용어들과 조합하여 이용되고, 동일 또는 상이할 수 있는 하나의 할로겐 원자 내지 2s+1 할로겐 원자를 갖는 알킬 그룹을 의미하고, 여기서 "s"는 알킬 그룹에서 탄소 원자의 수이고, 여기서 알킬 그룹은 n 내지 m 개의 탄소 원자를 갖는다. 일부 구현예에서, 할로알킬 그룹은 단지 플루오르화된다. 일부 구현예에서, 알킬 그룹은 1 내지 6, 1 내지 4, 또는 1 내지 3 개의 탄소 원자를 갖는다.

[0577] 본원에서 사용된 바와 같이, "사이클로알킬"은 고리화된 알킬 및/또는 알케닐 그룹을 포함하는 비-방향족 사이클릭 탄화수소를 의미한다. 사이클로알킬 그룹은 (예를 들면, 2, 3 또는 4 융합 고리를 갖는) 모노- 또는 폴리사이클릭 그룹 및 스피로사이클을 포함할 수 있다. 사이클로알킬 그룹은 3, 4, 5, 6, 또는 7 개의 고리-형성 탄소 ($C_{3-7}$)를 가질 수 있다. 사이클로알킬 그룹의 고리-형성 탄소 원자는 옥소 또는 설피도에 의해 임의로 치환될 수 있다. 사이클로알킬 그룹은 또한 사이클로알킬리덴을 포함한다. 사이클로알킬 그룹의 예는 하기를 포함한다: 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로펜테닐, 사이클로헥세닐, 사이클로헥사디에닐, 사이클로헵타트리에닐, 노르보르닐, 노르피닐, 노르카르닐, 등. 일부 구현예에서, 사이클로알킬은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 또는 사이클로헥실을 포함한다. 사이클로알킬 고리, 예를 들면, 사이클로펜탄, 사이클로헥산, 등의 벤조 또는 티에닐 유도체에 융합된 (즉 그 유도체와 함께 결합을 갖는) 하나 이상의 방향족 고리를 갖는 모이어티가 사이클로알킬의 정의에 또한 포함된다. 융합된 방향족 고리를 함유하는 사이클로알킬 그룹은 융합된 방향족 고리의 고리-형성 원자를 포함하는 임의의 고리-형성 원자를 통해 부착될 수 있다.

[0578] 본원에서 사용된 바와 같이, "헤테로아릴"은 황, 산소, 및 질소로부터 선택된 적어도 하나의 헤테로원자 고리 멤버를 갖는 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 방향족 헤테로사이클을 의미한다. 일부 구현예에서, 헤테로아릴 고리는 질소, 황 및 산소로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 또는 4 개의 헤테로원자 고리 멤버를 갖는다. 일부 구현예에서, 헤테로아릴 모이어티 중 임의의 고리-형성 N은 N-옥사이드일 수 있다. 일부 구현예에서, 헤테로아릴은 5-10 개의 고리 원자 및 질소, 황 및 산소로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4 개의 헤테로원자 고리 멤버를 갖는다. 일부 구현예에서, 헤테로아릴은 5-6 개의 고리 원자 및 질소, 황 및 산소로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2 개의 헤테로원자 고리 멤버를 갖는다. 일부 구현예에서, 헤테로아릴은 5-원 또는 6-원화된 헤테로아릴 고리이다.

[0579] 5-원 헤테로아릴 고리는 5 개의 고리 원자를 갖는 고리를 갖는 헤테로 아릴이고, 여기서 하나 이상 (예를 들면, 1, 2, 또는 3)의 고리 원자는 N, O, 및 S로부터 독립적으로 선택된다. 예시적인 5-원 고리 헤테로아릴은 하기이다: 티에닐, 푸릴, 피롤릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 피라졸릴, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 1,2,3-트리아졸릴, 테트라졸릴, 1,2,3-티아디아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,3,4-트리아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 및 1,3,4-옥사디아졸릴.

[0580] 6-원 헤테로아릴 고리는 6 개의 고리 원자를 갖는 고리를 갖는 헤테로아릴이고, 여기서 하나 이상 (예를 들면, 1, 2, 또는 3)의 고리 원자는 N, O, 및 S로부터 독립적으로 선택된다. 예시적인 6-원 고리 헤테로아릴은 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 트리아지닐 및 피리다지닐이다.

[0581] "바이사이클릭 $C_{9-10}$ 헤테로아릴"은 9 내지 10 개의 고리 멤버를 갖는 바이사이클릭 융합된 헤테로아릴이다.

[0582] 본원에서 사용된 바와 같이, "헤테로사이클로알킬"은 비-방향족 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 헤테로사이클을 의미하고 이것은 O, N, 또는 S로부터 선택된 하나 이상의 고리-형성 헤테로원자를 갖는다. 모노사이클릭 4-, 5-, 6-, 및 7-원 헤테로사이클로알킬 그룹이 헤테로사이클로알킬에 포함된다. 헤테로사이클로알킬 그룹은 또한 스피로사이클을 포함할 수 있다. 헤테로사이클로알킬 그룹의 예는 하기를 포함한다: 피롤리딘-2-온, 1,3-이속사졸리딘-2-온, 피라닐, 테트라하이드로푸란, 옥세타닐, 아제티딜, 모폴리노, 티오모폴리노, 피페라지닐, 테트라

하이드로푸라닐, 테트라하이드로-티에닐, 피페리디닐, 피롤리디닐, 이속사졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 피라졸리디닐, 옥사졸리디닐, 티아졸리디닐, 이미다졸리디닐, 아제파닐, 벤즈아자펜, 등. 헤테로사이클로알킬 그룹의 고리-형성 탄소 원자 및 헤테로원자는 옥소 또는 설피도 (예를 들면, C(O), S(O), C(S), 또는 $S(O)_2$, 등)에 의해 임의로 치환될 수 있다. 헤테로사이클로알킬 그룹은 고리-형성 탄소 원자 또는 고리-형성 헤테로원자를 통해 부착될 수 있다. 일부 구현예에서, 헤테로사이클로알킬 그룹은 0 내지 3 개의 이중 결합을 함유한다. 일부 구현예에서, 헤테로사이클로알킬 그룹은 0 내지 2 개의 이중 결합을 함유한다. 또한, 헤테로사이클로알킬의 정의에, 사이클로알킬 고리, 예를 들면, 피페리딘, 모폴린, 아제핀, 등의 벤조 또는 티에닐 유도체에 융합된 (즉, 그것과 함께 결합을 갖는) 하나 이상의 방향족 고리를 갖는 모이어티가 포함된다. 헤테로융합된 방향족 고리를 함유하는 사이클로알킬 그룹은 융합된 방향족 고리의 고리-형성 원자를 포함하는 임의의 고리-형성 원자를 통해 부착될 수 있다. 일부 구현예에서, 헤테로사이클로알킬은 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2 개의 헤테로원자를 가지며 하나 이상의 산화된 고리 멤버를 갖는 4-10, 4-7 또는 4-6 개의 고리 원자를 갖는다.

[0583] 어떤 곳에서, 정의 또는 구현예는 특정 고리 (예를 들면, 아제티딘 고리, 피리딘 고리, 등)를 의미한다. 달리 지적되지 않으면, 이들 고리는 부착된 임의의 고리 멤버일 수 있고, 단, 원자의 가수가 초과되지 않는다. 예를 들면, 아제티딘 고리는 고리의 임의의 위치에서 부착될 수 있고, 반면에 아제티딘-3-일 고리는 3-위치에서 부착된다.

[0584] 본원에서 기재된 화합물은 (*예를 들면*, 하나 이상의 입체중심을 갖는) 비대칭일 수 있다. 모든 입체이성질체, 예컨대 거울상이성질체들 및 부분입체이성질체는, 달리 지적되지 않으면, 의도된다. 비대칭으로 치환된 탄소 원자를 함유하는 본 발명의 화합물은 광학 활성 또는 라세미 형태로 단리될 수 있다. 광학적으로 불활성 개시 물질로부터 광학 활성 형태를 어떻게 제조하는지에 관한 방법은, 예컨대 라세미 혼합물의 분할 또는 입체선택적 합성에 의해 당해분야에서 공지되어 있다. 올레핀, C=N 이중 결합의 많은 기하 이성질체 등은 본원에서 기재된 화합물에서 또한 존재할 수 있고, 모든 그와 같은 안정한 아이소머가 본 발명에서 고려된다. 본 발명의 화합물의 시스 및 트랜스 기하 이성질체가 기재되어 있고 이성질체의 혼합물로서 또는 분리된 아이소머 형태로서 단리될 수 있다.

[0585] 일부 구현예에서, 화합물은 (*R*)-배치를 갖는다. 일부 구현예에서, 화합물은 (*S*)-배치를 갖는다.

[0586] 화합물의 라세미 혼합물의 분할은 수많은 당해분야에서 공지된 방법 중 임의의 것에 의해 수행될 수 있다. 방법의 예는 광학 활성인 키랄 분할 산, 염 형성 유기산을 사용하는 분별 재결정을 포함한다. 분별 재결정화 방법에 대한 적당한 분할제는, 예를 들면, 광학 활성 산, 예컨대 타르타르산, 디아세틸타르타르산, 디벤조일타르타르산, 만델산, 말산, 락트산 또는 다양한 광학 활성 캄포르설폰산 예컨대 β-캄포르설폰산의 D 및 L 형태이다. 분별 결정 방법에 적당한 다른 분할제는 입체이성질체적으로 순수한 형태의 α-메틸-벤질-아민 (*예를 들면*, *S* 및 *R* 형태, 또는 부분입체이성질체적으로 순수한 형태), 2-페닐글리시놀, 노르에페드린, 에페드린, N-메틸에페드린, 사이클로헥실에틸아민, 1,2-디아미노사이클로헥산, 등을 포함한다.

[0587] 라세미 혼합물의 분할은 광학 활성 분할제 (*예를 들면*, 디나이트로벤조일페닐글리신)로 충전된 칼럼 상에서 용출에 의해 또한 수행될 수 있다. 적당한 용출 용매 조성물은 당해분야의 숙련가에의해 결정될 수 있다.

[0588] 본 발명의 화합물은 또한 호변체 형태를 포함한다. 호변체 형태는 양성자의 수반되는 이동과 함께 단일결합을 인접한 이중 결합으로 교체하여 생긴다. 호변체 형태는 동일한 실험식 및 총 전하를 갖는 아이소머 양성자첨가 상태인 양성자성 호변체를 포함한다. 양성자성 호변체의 예는 케톤 - 엔올 쌍, 아미드 - 이미드산 쌍, 락탐 - 락팀 쌍, 에나민 - 이민 쌍, 및 환상 형태를 포함하고, 여기서 양성자는 헤테로사이클릭 시스템, 예를 들면, 1H- 및 3H-이미다졸, 1H-, 2H- 및 4H- 1,2,4-트리아졸, 1H- 및 2H- 이소인돌, 및 1H- 및 2H-피라졸의 2개 이상의 위치를 차지할 수 있다. 호변체 형태는 평형 상태에 있거나 적절한 치환에 의해 하나의 형태로부터 입체적으로 잠겨질 수 있다.

[0589] 본 발명의 화합물은 중간체 또는 최종 화합물에서 생기는 원자의 모든 동위원소를 또한 포함한다. 동위원소는 동일한 원자 번호를 갖지만 질량수가 상이한 원자를 포함한다. 예를 들면, 수소의 동위원소는 트리튬 및 중수소를 포함한다.

[0590] 용어, "화합물"은, 본원에서 사용된 바와 같이, 묘사된 구조의 모든 입체이성질체, 기하학적 이성질체, 호변체, 및 동위원소를 포함하는 것을 의미한다. 하나의 특정한 호변체 형태로서 명칭 또는 구조에 의해 확인된 본원의 화합물은, 달리 구체화되지 않으면 다른 호변체 형태를 포함하는 것으로 의도된다.

[0591] 모든 화합물, 및 약제학적으로 허용가능한 그의 염은 다른 물질 예컨대 물 및 용매 (예를 들면 히드레이트 및 용매화물)과 함께 발견될 수 있거나 단리될 수 있다.

[0592] 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물, 또는 그의 염은 실질적으로 단리된다. "실질적으로 단리된"이란, 화합물이 이의 형성 또는 검출된 환경으로부터 적어도 부분적으로 또는 실질적으로 분리된다는 것을 의미한다. 부분적 분리는 본 발명의 화합물에서 풍부한, 예를 들면, 조성물을 포함할 수 있다. 실질적인 분리는 본 발명의 화합물, 또는 그의 염의 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97%, 또는 적어도 약 99중량 %를 함유하는 조성물을 포함할 수 있다. 화합물 및 이의 염을 단리하는 방법은 당해분야에서 일상적인 것이다.

[0593] 어구 "약제학적으로 허용가능한"은 본원에서 이용되고, 건전한 의학 판단의 범위 내에 있고, 과도한 독성, 자극, 알러지 반응, 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉하는데 사용하기에 적당하며, 합리적인 유익/유해 비율과 어울리는 화합물, 물질, 조성물, 및/또는 복용 형태를 의미한다.

[0594] 표면, "주위 온도" 및 "실온" 또는 "rt"는, 본원에서 사용된 바와 같이, 당해기술에서 이해되고 일반적으로 온도, *예를 들면* 반응 온도, 즉 반응이 수행되는 룸(room)의 대략적인 온도, 예를 들면, 약 20 ℃ 내지 약 30 ℃의 온도를 의미한다.

[0595] 본 발명은 또한 본원에서 기재된 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 본원에서 사용된 바와 같이, "약제학적으로 허용가능한 염"은 개시된 화합물의 유도체를 의미하고, 여기서 모 화합물은 현존하는 산 또는 염기 모이어티를 그것의 염 형태로 전환시킴으로써 변형된다. 약제학적으로 허용가능한 염의 예는, 비제한적으로, 염기성 잔기 예컨대 아민의 무기 또는 유기 산 염; 산성 잔기 예컨대 카복실산의 알칼리 또는 유기 염; 등을 포함한다. 본 발명의 약제학적으로 허용가능한 염은, 예를 들면, 비-독성 무기 또는 유기 산으로부터 형성된 모 화합물의 종래의 비-독성 염을 포함한다. 본 발명의 약제학적으로 허용가능한 염은 종래의 화학적 방법에 의해 염기성 또는 산성 모이어티를 함유하는 모 화합물로부터 합성될 수 있다. 일반적으로, 그와 같은 염은 물 또는 유기 용매에서 또는 이들 둘의 혼합물에서 이들 화합물의 유리 산 또는 염기 형태를 화학양론 양의 적절한 염기 또는 산과 반응시켜서 제조될 수 있고; 일반적으로, 비-수성 매체 예컨대 에테르, 에틸 아세테이트, 알코올 (예를 들면, 메탄올, 에탄올, 이소-프로판올, 또는 부탄올) 또는 아세토니트릴 (ACN)이 바람직하다. 적당한 염의 목록은 하기에서 발견된다: *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17판, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 및 *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2 (1977), 이들 각각은 그 전체가 참고로 본원에 포함되어 있다.

[0596] *합성*

[0597] 염을 포함하는 본 발명의 화합물은 공지된 유기 합성 기술을 사용하여 제조될 수 있고 수많은 가능한 합성 경로 중 임의의 것에 따라 합성될 수 있다.

[0598] 본 발명의 화합물을 제조하는 반응은 유기 합성의 당해분야의 숙련가에 의해 쉽게 선택될 수 있는 적당한 용매에서 수행될 수 있다. 적당한 용매는, 반응이 수행되는 온도 *예를 들면*, 용매의 냉동 온도 내지 용매의 비등 온도의 범위일 수 있는 온도에서 개시 물질 (반응물), 중간체, 또는 생성물과 실질적으로 비반응성일 수 있다. 주어진 반응은 하나의 용매 또는 하나 초과의 용매의 혼합물에서 수행될 수 있다. 특정한 반응 단계에 따라, 특정한 반응 단계에 대한 적당한 용매는 숙련가에 의해 선택될 수 있다.

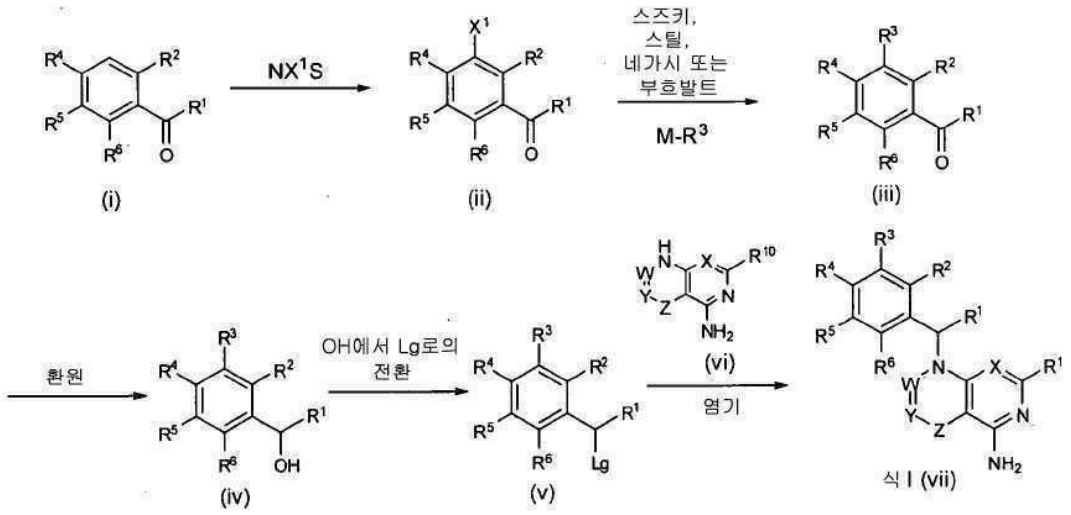
[0599] 본 발명의 화합물의 제조는 다양한 화학적 그룹의 보호 및 탈보호를 수반할 수 있다. 보호 및 탈보호의 필요, 및 적절한 보호 그룹의 선택은 당해분야의 숙련가에 의해 쉽게 결정될 수 있다. 보호 그룹의 화학은 예를 들면 하기에서 발견될 수 있다: T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3판, Wiley & Sons, Inc., New York (1999), 이것은 그 전체가 참고로 본원에 포함되어 있다.

[0600] 반응은 당해분야에서 공지된 임의의 적당한 방법에 따라 모니터링될 수 있다. 예를 들면, 생성물 형성은 분광수단, 예컨대 핵자기 공명 분광계 (예를 들면, $^{1}H$ 또는 $^{13}C$), 적외선 분광계, 분광광도법 (*예를 들면*, UV-가시광), 질량 분광분석법, 또는 크로마토그래피법 예컨대 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC), 액체 크로마토그래피-질량 분광계 (LCMS), 또는 박층 크로마토그래피 (TLC)에 의해 모니터링될 수 있다. 화합물은 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC) ("*Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization*" Karl F. Blom, Brian Glass, Richard Sparks, Andrew P. Combs *J. Combi. Chem.* **2004**, 6(6), 874-883, 이것은 그 전체가 참고로 본원에 포함되어 있다) 및 정상 실리카 크로마토그래피를 포함하는 다양한

방법에 의해 당해분야의 숙련가에 의해 정제될 수 있다.

[0601] 예를 들면, 식 I의 화합물은 도식 I에서 보여진 바와 같이 형성될 수 있다. 화합물 (i)은 *N*-클로로석신아미드, *N*-브로모석신아미드 또는 *N*-아이오도석신아미드로 할로겐화되어 화합물 (ii)를 얻을 수 있고, 여기서 $X^1$ = Cl, Br, 또는 I. (ii)의 할로 그룹은 표준 스즈키 조건 또는 표준 스틸 조건 하에서 (예를 들면, 팔라듐(0) 촉매, 예컨대 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) 및 염기 (예를 들면, 바이카보네이트 또는 카보네이트 염기의 존재에서) 또는 표준 네기시 조건 하에서 (예를 들면, 팔라듐(0) 촉매, 예컨대 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)의 존재에서), $R^3$-M (여기서 M은 붕산, 붕소산 에스테르 또는 적절하게 치환된 금속 (예를 들면, $R^3$-M은 $R^3$-$B(OH)_2$, $R^3$-$Sn(Bu)_4$, 또는 Zn-$R^3$)이다)에 커플링되어 식 (iii)의 유도체를 형성할 수 있다. 대안적으로, $R^3$-M은 사이클릭 아민 (여기서 M은 H이고 아민 질소에 부착된다)일 수 있고, 염기 또는 부흐발트 조건에서 (예를 들면, 팔라듐(0) 촉매, 예컨대 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) 및 염기 (예를 들면, 알콕사이드 염기)의 존재에서) 가열에 의해 미리형성된 화합물 (ii)에 대한 커플링으로 케톤 (iii)을 얻을 수 있다. 적당한 시약, 예컨대 나트륨 테트라하이드로보레이트에 의한 케톤 (iii)의 환원은 알코올 (iv)를 제공할 수 있고 이것은 이탈 그룹을 보유하는 유도체 (v)로 전환될 수 있다 (예를 들면, Lg는 시아누르산 염화물과의 반응을 통한 클로라이드 또는 메탄설폰산 무수물과의 반응을 통한 메실레이트이다). 마지막으로, 화합물 (v)은 적절한 헤테로사이클 (vi) (예를 들면, 3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민 또는 4-아미노피리도[2,3-*d*]피리미딘-5(8*H*)-온)과 염기 조건 (예를 들면, NaH 또는 $CsCO_3$ 또는 $K_2CO_3$) 하에서 반응하여 식 I (vii)의 화합물을 얻을 수 있다.

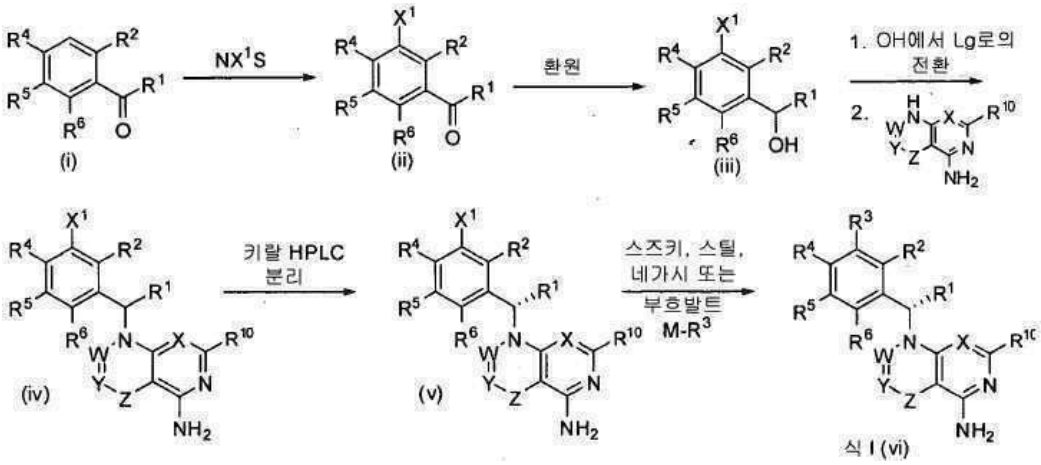
[0602] **도식 I**




[0603]

[0604] 대안적으로, 식 I의 화합물은 또한 도식 II에서 보여진 바와 같이 형성될 수 있다. 케톤 화합물 (i)은 *N*-클로로석신아미드, *N*-브로모석신아미드 또는 *N*-아이오도석신아미드과 할로겐화되어 화합물 (ii) (여기서 $X^1$ = Cl, Br, 또는 I)을 얻을 수 있다. 케톤 (ii)는 적당한 시약, 예컨대 나트륨 테트라하이드로보레이트에 의하 환원되어, 알코올 (iii)을 얻을 수 있고, 이것은 이탈 그룹을 보유하는 유도체 (예를 들면, Lg는 시아누르산 염화물과의 반응을 통한 클로라이드 또는 메탄설폰산 무수물과의 반응을 통한 메실레이트이다)로 전환되고 그 다음 헤테로사이클과 반응하여 헤테로사이클릭 유도체 (iv)를 얻을 수 있다. 화합물 (iv)의 거울상이성질체들은 키랄 크로마토그래피로 분리되어 헤테로사이클릭 화합물 (v)의 단일 거울상이성질체를 얻을 수 있다. 마지막으로, (v)의 할로 그룹은 표준 스즈키 조건 또는 표준 스틸 조건 하에서 (예를 들면, 팔라듐(0) 촉매, 예컨대 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) 및 염기 (예를 들면, 바이카보네이트 또는 카보네이트 염기의 존재에서) 또는 표준 네기시 조건 (예를 들면, 팔라듐(0) 촉매, 예컨대 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)의 존재에서 $R^3$-M (여기서 M은 붕산, 붕소산 에스테르 또는 적절하게 치환된 금속 (예를 들면, $R^3$-M은 $R^3$-$B(OH)_2$, $R^3$-$Sn(Bu)_4$, 또는 Zn-$R^3$이다)이다)에 커플링되어, 식 I (vi)의 유도체를 얻을 수 있다.

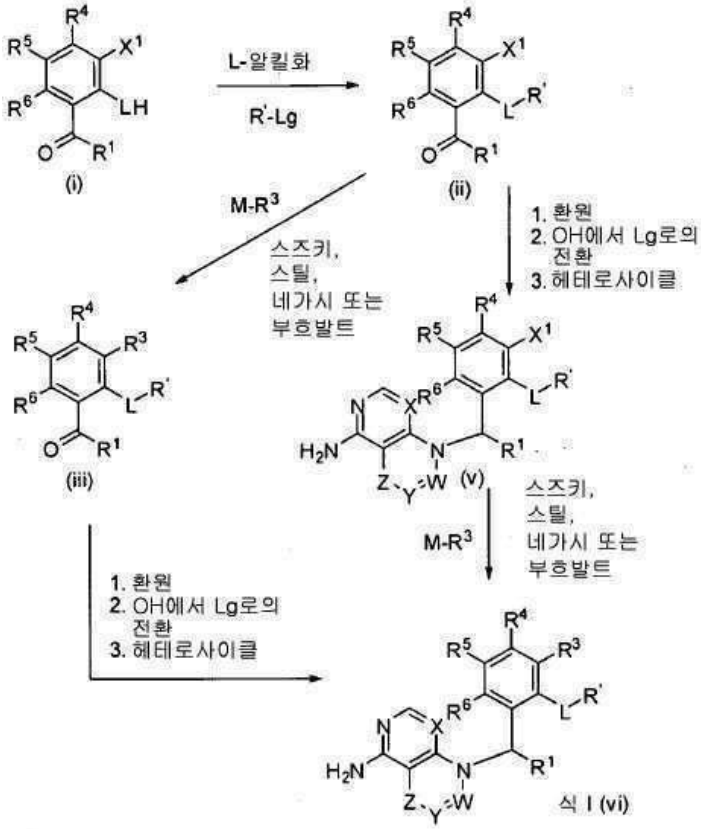
[0605] **도식 Ⅱ**




[0606]

[0607] 식 I의 화합물 (여기서 L은 O, N, 또는 S이다)은 도식 Ⅲ에서 보여진 바와 같이 형성될 수 있다. 티올, 페놀 또는 아민 (ⅰ)은 미츠노부 조건 (예를 들면, R'OH, DEAD, $Ph_3P$) 또는 표준 알킬화 조건 (R'-Lg, Lg = 이탈 그룹)을 사용하여 알킬화되어 티오에테르, 에테르, 또는 알킬아민 유도체 (ii), 각각을 얻을 수 있다. (ii)의 할로 그룹은 표준 스즈키 조건 또는 표준 스틸 조건 하에서 (예를 들면, 팔라듐(0) 촉매, 예컨대 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) 및 염기 (예를 들면, 바이카보네이트 또는 카보네이트 염기의 존재에서) 또는 표준 네기시 조건 (예를 들면, 팔라듐(0) 촉매, 예컨대 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)의 존재에서, $R^3$-M (여기서 M은 붕산, 붕소산 에스테르 또는 적절하게 치환된 금속 (예를 들면, $R^3$-M은 $R^3$-$B(OH)_2$, $R^3$-$Sn(Bu)_4$, 또는 Zn-$R^3$이다)이다)에 커플링되어, 식 (iii)의 유도체를 얻을 수 있다. 대안적으로, $R^3$-M은 사이클릭 아민 (여기서 M은 H이고 아민 질소에 부착된다)일 수 있고, 염기 또는 부흐발트 조건에서 (예를 들면, 팔라듐(0) 촉매, 예컨대 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) 및 염기 (예를 들면, 알콕사이드 염기)의 존재에서) 가열에 의해 미리형성된 화합물 (ii)에 대한 커플링에 의해 케톤 (iii)을 얻을 수 있다. 케톤 (iii)은 도식 I 및 Ⅱ에서 보여진 것과 같은 유사한 방법을 사용하여 변형되어 식 I (iv)의 화합물을 얻을 수 있다. 대안적으로, 할로-케톤 (ii)는 도식 I 및 Ⅱ에서 보여진 것과 같은 유사한 방법을 사용하여 변형되어 할로 중간체 (v)를 얻을 수 있다. 도식 I 및 Ⅱ에서 기재된 유사한 방법에 의해 할로 중간체 (v)에 의한 $R^3$-M의 스즈키, 스틸, 네기시 또는 부흐발트 커플링으로 또한 식 I (vi)의 화합물을 얻을 수 있다.

[0608] 도식 III



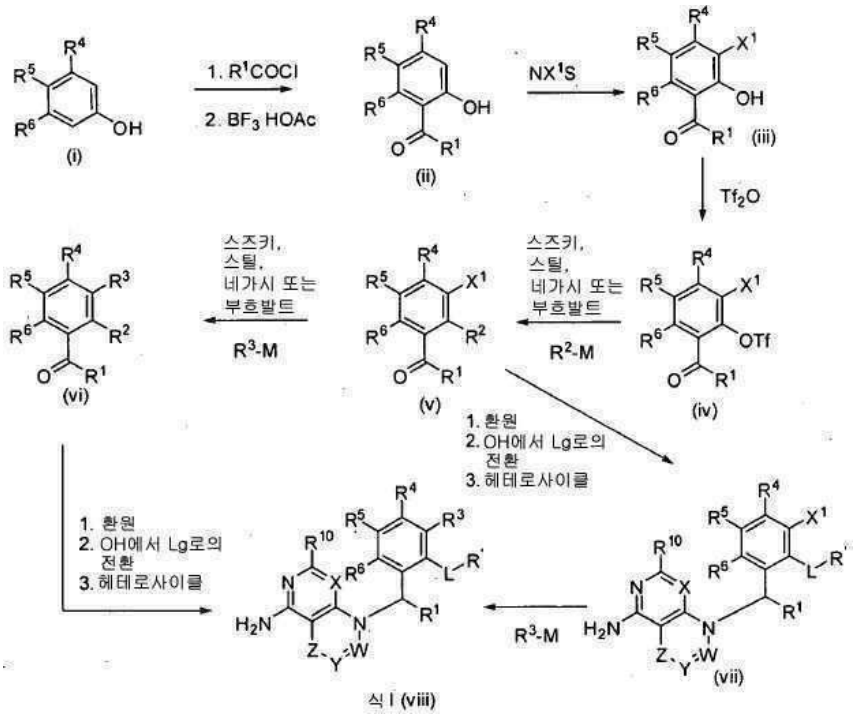

[0609]

[0610] 식 I의 화합물은 도식 IV에서 보여진 바와 같이 형성될 수 있다. 화합물 (i)은 적당한 아실화 시약 (예를 들면, $R^1$-COCl)으로 아실화되어 에스테르를 형성할 수 있고 이것은 루이스산 조건 예를 들면, $BF_3$/HOAc 복합물) 하에서 재배열되어 케톤 (ii)를 얻을 수 있다. $NX^1S$ (예를 들면, $NX^1S$ = *N*-클로로석신아미드, *N*-브로모석신아미드 또는 *N*-아이오도석신아미드)를 사용하는 케톤 (ii)의 할로겐화로 화합물 (iii) (여기서 $X^1$ = Cl, Br, 또는 I)을 얻을 수 있다. 페놀은 표준 조건 (예를 들면, $Tf_2O$)을 사용하여 트리플레이트 (iv)로 변환될 수 있다. (iv)의 트리플레이트 그룹은 표준 스즈키 조건 또는 표준 스틸 조건 하에서 (예를 들면, 팔라듐(0) 촉매, 예컨대 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) 및 염기 (예를 들면, 바이카보네이트 또는 카보네이트 염기의 존재에서) 또는 표준 네기시 조건 하에서 (예를 들면, 팔라듐(0) 촉매, 예컨대 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)의 존재에서), $R^3$-M (여기서 M은 붕산, 붕소산 에스테르 또는 적절하게 치환된 금속 (예를 들면, $R^3$-M은 $R^3$-$B(OH)_2$, $R^3$-$Sn(Bu)_4$, 또는 Zn-$R^3$이다)이다)에 커플링되, 식 (v)의 유도체를 얻을 수 있다. 대안적으로, $R^2$-M은 사이클릭 아민 (여기서 M은 H이고 아민 질소에 부착된다)일 수 있고, 염기 또는 부흐발트 조건에서 (예를 들면, 팔라듐(0) 촉매, 예컨대 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) 및 염기 (예를 들면, 알콕사이드 염기)의 존재에서) 가열에 의해 미리형성된 화합물 (iv)에 대한 커플링에 의해 케톤 (v)을 얻을 수 있다. (v)의 할로 그룹은 표준 스즈키 조건 또는 표준 스틸 조건 하에서 (예를 들면, 팔라듐(0) 촉매, 예컨대 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) 및 염기 (예를 들면, 바이카보네이트 또는 카보네이트 염기)의 존재에서) $R^3$-M (여기서 M은 붕산, 붕소산 에스테르 또는 적절하게 치환된 금속 (예를 들면, $R^3$-M은 $R^3$-$B(OH)_2$, $R^3$-$Sn(Bu)_4$, 또는 Zn-$R^3$이다)이다)에 커플링되어 식 (vi)의 유도체를 얻을 수 있다. 대안적으로, $R^3$-M은 사이클릭 아민 (여기서 M은 H이고 아민 질소에 부착된다)일 수 있고 염기 또는 부흐발트 조건에서 (예를 들면, 팔라듐(0) 촉매, 예컨대 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) 및 염기 (예를 들면, 알콕사이드 염기)의 존재에서) 가열에 의해 미리 형성된 화합물 (iv)에 대한 커플링으로 케톤 (vi)을 얻을 수 있다. 케톤 (vi)은 도식 I 및 II에서 보여진 것과 같은 유사한 방법을 사용하여 변형되어 식 I (viii)의 화합물을 얻을 수 있다.

[0611] 대안적으로, 할로-케톤 (v)은 도식 I 및 II에서 보여진 것과 같은 유사한 방법을 사용하여 변형되어 할로 중간

체 (vii)를 얻을 수 있다. 도식 I 및 II에서 기재된 유사한 방법에 의해 화합물 (vii)에 의한 M-$R^3$의 스즈키, 스틸, 네기시 또는 부흐발트 커플링으로 또한 식 I (viii)의 화합물을 얻을 수 있다.

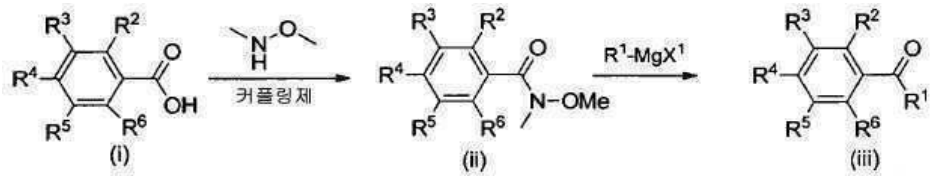
[0612] **도식 IV**




[0613]

[0614] 도식 I, II 및 III의 과정에서 사용될 수 있는 케톤은 이하의 도식 V에서 보여진 바와 같이 합성될 수 있다. 카복실산 (i)은 커플링제 (예를 들면, HBTU, HATU 또는 EDC)으로 활성되고 그 다음 *N,O*-디메틸하이드록실아민 과 반응하여 *N*-메톡시-*N*-메틸카복사마이드 유도체 (ii)를 얻을 수 있다. 그 다음 아미드 (ii)는 식 $R^1$-Mg$X^1$ ($X^1$ = 할로)의 그리냐드 시약과 반응되어 케톤 (iii)을 얻을 수 있다. 케톤 (iii)은 도식 I, II 및 III에서 보여진 바와 같은 유사한 방법을 사용하여 변형되어 식 I의 화합물을 얻을 수 있다.

[0615] **도식 V**

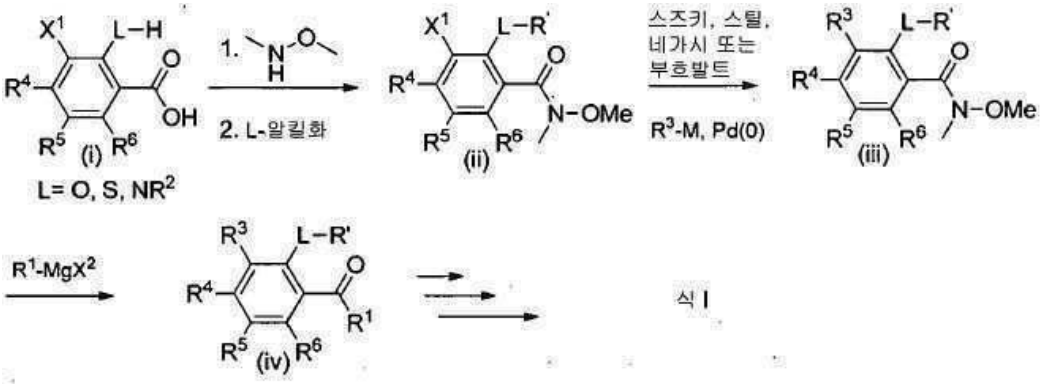



[0616]

[0617] 도식 I, II 및 III의 과정에서 사용될 수 있는 케톤은, 또한 이하의 도식 VI에서 보여진 바와 같이 형성될 수 있다. 카복실산 (i)은 커플링제 (예를 들면 HBTU 또는 HATU)로 활성화되고 그 다음 *N,O*-디메틸하이드록실아민과 반응하여 *N*-메톡시-*N*-메틸카복사마이드를 얻을 수 있다. 티올, 페놀 또는 아민은 미츠노부 조건 (예를 들면, R'OH, DEAD, $Ph_3P$) 또는 표준 알킬화 조건 (R'-Lg, Lg = 이탈 그룹)을 사용하여 알킬화되어 티오에테르, 에테르 또는 알킬아민 유도체 (ii), 각각을 얻을 수 있다. (ii)의 할로 그룹 ($X^1$은 할로이다)은 $R^3$-M (여기서 M은 붕산, 붕소산 에스테르 또는 적절하게 치환된 금속 (예를 들면, $R^3$-M은 $R^3$-B$(OH)_2$, $R^3$-Sn$(Bu)_4$, 또는 Zn-$R^3$이다)이다)로, 표준 스즈키 조건 또는 표준 스틸 조건 하에서 (예를 들면, 팔라듐(0) 촉매, 예컨대 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) 및 염기 (예를 들면, 바이카보네이트 또는 카보네이트 염기의 존재에서) 또는 표준 네기시 조건 (예를 들면, 팔라듐(0) 촉매, 예컨대 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)의 존재에서 커플링되어 식 (iii)의 유도체를 얻을 수 있다. 대안적으로, $R^3$-M은 사이클릭 아민 (여기서 M은 H이고 아민 질소에 부착된다)일 수 있고 염기 또는 부흐발트 조건에서 (예를 들면, 팔라듐(0) 촉매, 예컨대 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) 및 염기 (예를 들면, 알콕사이드 염기)의 존재에서) 가열에 의해 미리 형성된 화합물 (ii)에 대

한 커플링으로 아미드 (iii)을 얻을 수 있다. 화합물 (iii)과 식 $R^1$-Mg$X^2$ ($X^2$ = 할로)의 그리냐드 시약과의 반응으로 케톤 (iv)를 얻을 수 있다. 케톤 (iv)은 도식 I, II 및 III에서 보여진 바와 같은 유사한 방법을 사용하여 변형되어 식 I의 화합물을 얻을 수 있다.

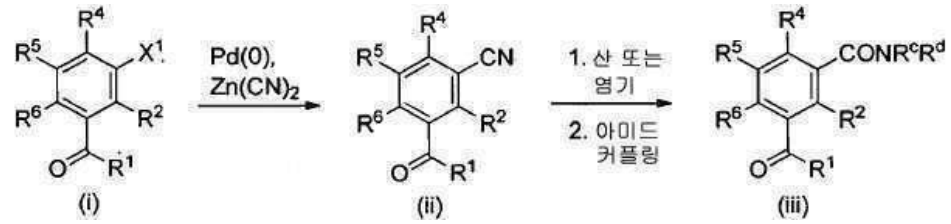
[0618] **도식 VI**




[0619]

[0620] 도식 I-III의 과정에서 사용될 수 있는 화합물은 또한 도식 VII에서 보여진 바와 같이 형성될 수 있다. 할로-케톤 (i) ($X^1$은 할로이다)은 표준 시안화 조건 (예를 들면, Pd(0) 및 $Zn(CN)_2$)을 사용하여 시아노-케톤 (ii)로 전환될 수 있다. 산 또는 염기 조건 하의 (ii)의 시아노 그룹의 가수분해로 카복실산을 얻을 수 있고 이것은 커플링제 (예를 들면, HATU, HBTU, EDC) 및 적절한 아민 ($HNR^cR^d$)을 사용하여 아민으로 커플링되어 아미드 (iii)을 얻을 수 있다. 일부 구현예에서, $R^c$ 및 $R^d$는, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 임의로 고리화하여 4-7 원 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성할 수 있다 (그렇게 함으로써 화합물을 제공하고, 여기서 $R^3$은 $C(O)R^b$이고, 여기서 $R^b$는 4-7 원 헤테로사이클로알킬이다). 아미드 (iii)의 케톤은 도식 I, II 및 III에서 보여진 바와 같은 유사한 방법을 사용하여 변형되어 식 I의 화합물을 얻을 수 있다.

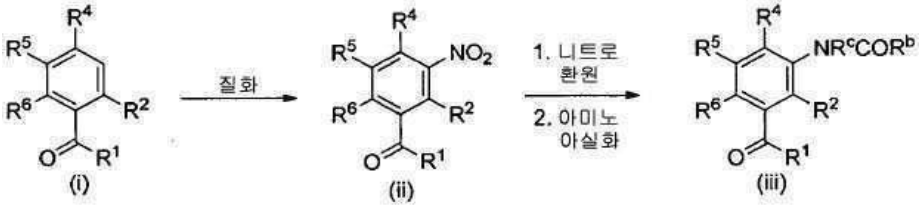
[0621] **도식 VII**




[0622]

[0623] 부가적 도식 I-III의 과정에서 사용될 수 있는 화합물은 도식 VIII에서 보여진 바와 같이 합성될 수 있다. 케톤 (i)은 표준 질화 조건 (예를 들면, $HNO_3$)을 사용하여 니트로-케톤 (ii)으로 전환될 수 있다. 표준 조건 (예를 들면, Pd/C 상 Fe, Zn, $H_2$) 하의 (ii)의 니트로 그룹의 환원으로 아미노 화합물을 얻을 수 있고 이것은 적절한 아실화제 (예를 들면, RC=OCl, ROC=OCl, $SO_2Cl$, RRNC=O)로 아실화되어 케톤 (iii)을 얻을 수 있다. 케톤 (iii)은 도식 I, II 및 III에서 보여진 바와 같은 유사한 방법을 사용하여 변형되어 식 I의 화합물을 얻을 수 있다. 일부 구현예에서, $R^c$ 및 $R^d$는, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 임의로 고리화하여 4-7 원 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성할 수 있다 (그렇게 함으로써 화합물을 제공하고, 여기서 $R^3$은 $C(O)R^b$, 여기서 $R^b$는 4-7 원 헤테로사이클로알킬이다).

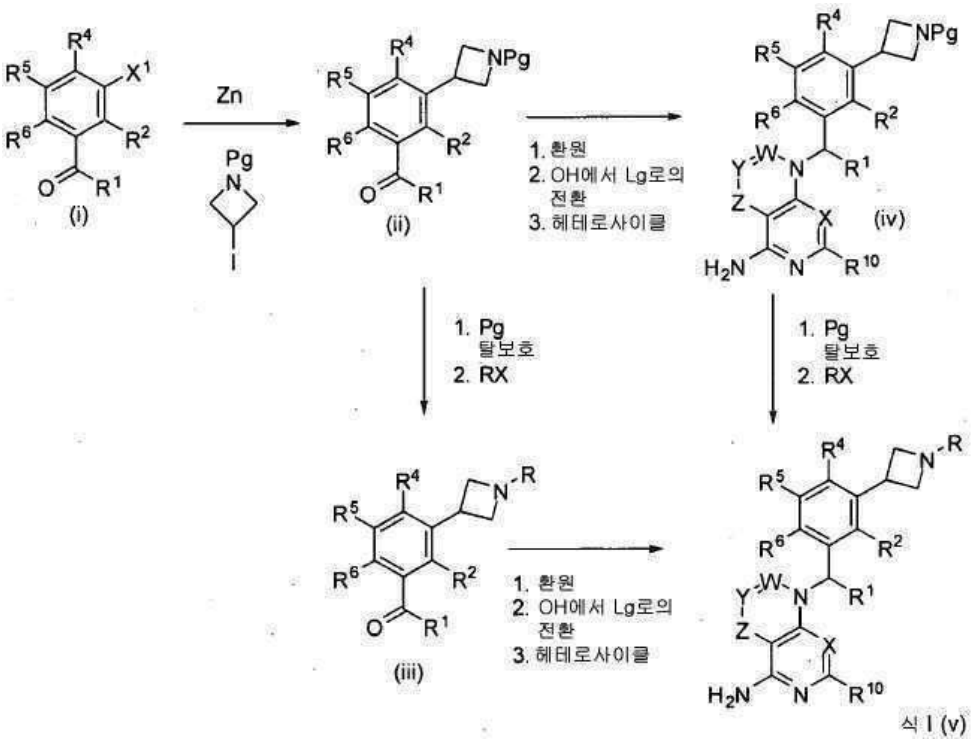
[0624] **도식 Ⅷ**




[0625]

[0626] 도식 I, II 및 III의 과정에서 사용될 수 있는 케톤은, 또한 이하의 도식 IX에서 보여진 바와 같이 형성될 수 있다. (ⅰ)의 할로 그룹 (예를 들면, $X^1$ = I)은 표준 크노켈 /네기시 조건 하에서 (예를 들면, 팔라듐(0) 촉매, 예컨대 트리-(2-푸릴)포스핀 및 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) 및 1,2-디브로모에탄 및 클로로트리메틸실란의 존재에서) 아연 시약 $R^3$-Zn (예를 들면, 예컨대 Zn 분진을 갖는 *tert-부틸* 3-아이오도아제티딘-1-카복실레이트)에 커플링되어 식 (ii)의 유도체를 얻을 수 있다. 아제티딘 (ii)는 탈보호될 수 있고 (예를 들면, Pg = Boc, TFA 사용), 그 다음 알킬화, 아실화 또는 환원 아미노화 (예를 들면, RX 예컨대 R-Br, RCOCl, R-$SO_2$Cl, RN=C=O 또는 RCHO 및 환원제) 조건 하에서 반응되어 케톤 유도체 (iii)을 얻을 수 있고 이것은 도식 I, II, 및 III에서 보여진 유사한 방법으로 식 I의 화합물 (v)로 전환될 수 있다). 대안적으로, 케톤 (ii)는 적당한 시약 ($NaBH_4$ 또는 코레이 키랄 CBS 촉매)로 환원되어 주로 알코올의 하나의 아이소머를 얻을 수 있고, 수득한 알코올은 이탈 그룹 (예를 들면, Lg는 시아누르산 염화물과의 반응을 통한 클로라이드 또는 메탄설폰산 무수물과의 반응을 통한 메실레이트이다)으로 전환될 수 있고 그 다음 클로라이드 또는 메실레이트는 (예를 들면, 도식 I, II 및 III에서 보여진 방법과 유사한) 적절한 헤테로사이클과 반응되어 식 (iv)의 유도체를 얻을 수 있다. 아민 상의 보호 그룹은 표준 조건 하에서 제거될 수 있고 그 다음 알킬화, 아실화 또는 환원 아미노화 조건 (예를 들면, RX 예컨대 R-Br, RCOCl, R-$SO_2$Cl, RN=C=O 또는 RCHO 및 환원제) 하에서 반응되어 식 I (v)의 화합물을 얻을 수 있다.

[0627] **도식 IX**

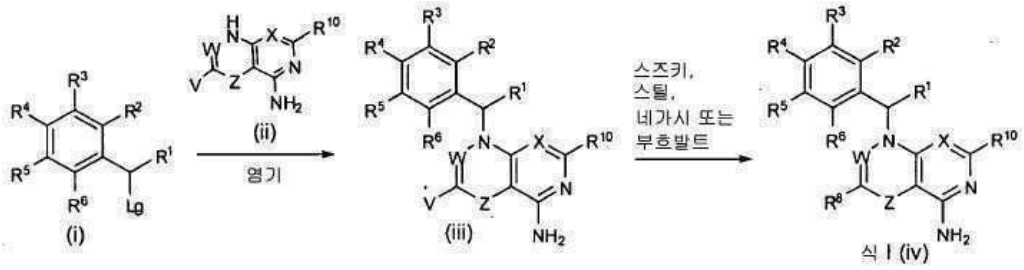



[0628]

[0629] 식 I의 화합물은 또한 도식 X에서 보여진 바와 같이 형성될 수 있다. 화합물 (ⅰ)은 염기 조건 (예를 들면, NaH 또는 $CsCO_3$ 또는 $K_2CO_3$)하에서 할로-치환된 헤테로사이클 (ii) (예를 들면, 3-아이오도-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민 또는 4-아미노-6-아이오도피리도[2,3-*d*]피리미딘-5(8*H*)-온)와 반응되어 화합물 (iii) (여기서 V = Cl, Br, 또는 I)을 얻을 수 있다. (iii)의 할로 그룹은 표준 스즈키 조건 또는 표준 스틸 조건 하에서 (예를 들

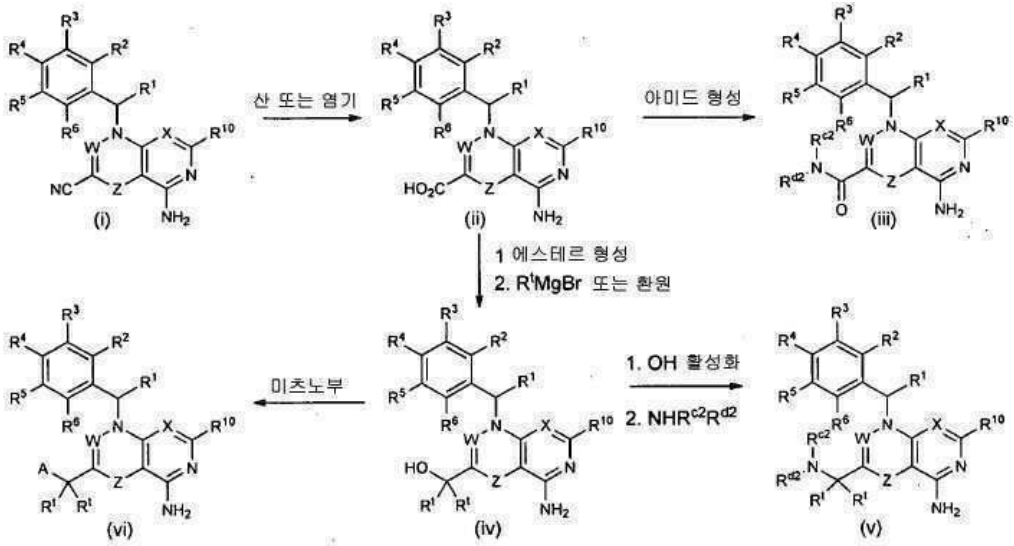
면, 팔라듐(0) 촉매, 예컨대 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) 및 염기 (예를 들면, 바이카보네이트 또는 카보네이트 염기의 존재에서) 또는 표준 네기시 조건 하에서 (예를 들면, 팔라듐(0) 촉매, 예컨대 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)의 존재에서) $R^3$-M (여기서 M은 붕산, 붕소산 에스테르 또는 적절하게 치환된 금속 (예를 들면, $R^8$-M은 $R^8$-B(OH)$_2$, $R^8$-Sn(Bu)$_4$, 또는 Zn-$R^8$)에 커플링되어 식 (iii)의 유도체를 얻을 수 있다. 대안적으로, $R^8$-M은 사이클릭 아민 (여기서 M은 H이고 아민 질소에 부착된다)일 수 있고 염기 또는 부흐발트 조건에서 (예를 들면, 팔라듐(0) 촉매, 예컨대 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) 및 염기 (예를 들면, 알콕사이드 염기)의 존재에서) 가열에 의해 미리형성된 화합물 (iii)에 대해 커플링되어 식 I (iv)의 화합물을 얻을 수 있다.

[0630] **도식 X**

[0631] 


[0632] 식 I의 화합물은 또한 도식 XI에서 보여진 바와 같이 형성될 수 있다. 시아노 유도체 (i)은 (예를 들면 산 또는 염기의 존재에서) 산으로 가수분해되어 상응하는 산 (ii)를 얻을 수 있다. 카복실산 (ii)는 적절한 커플링제 (예를 들면 HATU, HBTU, EDC) 염기, 예컨대 TEA 또는 DIEA의 존재에서 아민 (예를 들면, $HNR^{c2}R^{d2}$는 디메틸아민이다) (iii)으로 커플링되어 아미드 (iii)을 얻을 수 있다. 카복실산 (ii)는 또한 적절한 환원제 (예를 들면 LAH 또는 $NaBH_4$)로 알코올 (iv) (여기서 $R^t$ = H)로 환원되거나 에스테르로 전환되고 그리냐드 시약 (예를 들면 $R^t$MgBr) 또는 알킬리튬 (예를 들면 $R^t$Li)과 반응하여 2차 또는 삼차 알콜 (iv)를 얻을 수 있다. 알코올 (iv)은 적당한 시약, 예컨대 시아누르산 염화물과의 반응에 의해 이탈 그룹, 예컨대 할라이드로 전환되어 활성화되고, 그 다음 적절한 아민 (예를 들면 $HNR^{c2}R^{d2}$)과 반응하여 식 I (v)의 화합물을 얻을 수 있다. 대안적으로, 알코올 (iv)은 미츠노부 조건 하에서 (예를 들면 DEAD, 트리페닐포스핀 및 화합물 A (예를 들면 NH, 예를 들면 이미다졸를 보유하는 페놀 또는 헤테로아릴)의 존재에서 반응되어 식 I (vi)의 화합물을 얻을 수 있다. 다른 변형은 도식 XI에서 묘사된 화합물 (예를 들면, 알코올의 에스테르화, 등)로부터 개시하여 당해분야의 숙련가에게 쉽게 분명해진다.

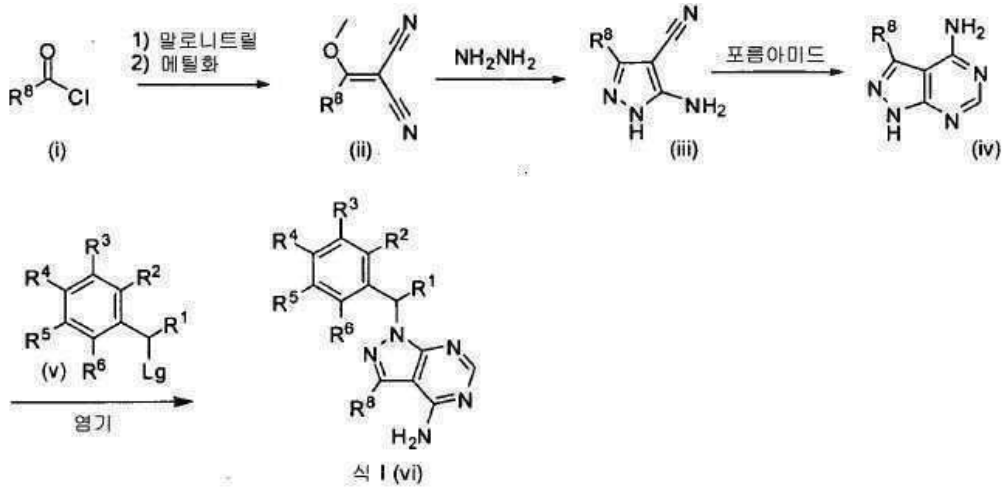
[0633] **도식 XI**

[0634] 


[0635] 식 I의 화합물은 도식 XII에서 실증된 바와 같이 산 클로라이드 화합물 (i)로부터 합성될 수 있다. 염기, 예컨대 나트륨 하이드라이드의 존재에서 말로노니트릴에 의한 산 클로라이드 (i)의 축합은 디시아노에놀 중간체를

얻을 수 있고, 이것은 적절한 염기, 예컨대 중탄산나트륨의 존재에서 적절한 시약, 예컨대 디메틸 설페이트로 *O*-메틸화되어 엔올 에테르 (ii)를 얻을 수 있다. 적당한 염기, 예컨대 트리에틸아민의 존재에서 엔올 에테르 (ii)와 하이드라진 디하이드로클로라이드와의 반응은 피라졸 화합물 (iii)을 얻을 수 있다. 그 다음 피라졸 화합물 (iii)은 포름아미드와 반응하여 피라졸로피리미딘 (iv)를 얻을 수 있다. 마지막으로, 화합물 (iv)은 염기 조건 하에서 이탈 그룹 (v)을 보유하는 적절한 화합물과 반응하여 식 I (vi)의 화합물을 얻을 수 있다.

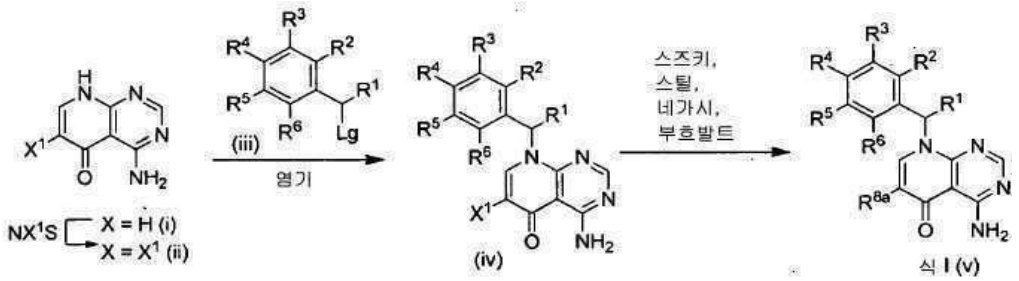
[0636] **도식 XII**




[0637]

[0638] 식 I의 화합물은 상업적으로 이용가능한 4-아미노피리도[2,3-*d*]피리미딘-5(8*H*)-온 (i)로부터 합성될 수 있다. 적당한 시약, 예컨대 *N*-할로 석신아미드 ($NX^1S$, 여기서 $X^1$ = Cl, Br 또는 I)에 의한 화합물 (i)의 할로겐화는 상응하는 할로 화합물 (ii)를 얻을 수 있다. 적당한 염기 (*예를 들면* 디이소프로필에틸아민)의 존재에서 할로 유도체 (ii)와 이탈 그룹을 보유하는 화합물 (iii)과의 반응으로 화합물 (iv)를 얻을 수 있다. 할로 화합물 (iv)은, 표준 스즈키 조건 또는 표준 스틸 조건 하에서 (예를 들면, 팔라듐(0) 촉매, 예컨대 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) 및 염기 (예를 들면, 바이카보네이트 또는 카보네이트 염기) 또는 표준 네기시 조건 (예를 들면, 팔라듐(0) 촉매, 예컨대 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)의 존재에서), $R^{8a}$-M (여기서 M은 붕산, 붕소산 에스테르 또는 적절하게 치환된 금속 (예를 들면, $R^{8a}$-M은 $R^{8a}$-$B(OH)_2$, $R^{8a}$-$Sn(Bu)_4$, 또는 Zn-$R^{8a}$이다)이다)에 커플링되어 식 (iii)의 유도체를 얻을 수 있다. 대안적으로, $R^{8a}$-M은 사이클릭 아민 (여기서 M은 H이고 아민 질소에 부착된다)일 수 있고 염기 또는 부흐발트 조건에서 (예를 들면, 팔라듐(0) 촉매, 예컨대 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) 및 염기 (예를 들면, 알콕사이드 염기)의 존재에서) 가열로 미리형성된 화합물 (iii)에 대해 커플링되어 식 I (v)의 화합물을 얻을 수 있다.

[0639] **도식 XIII**

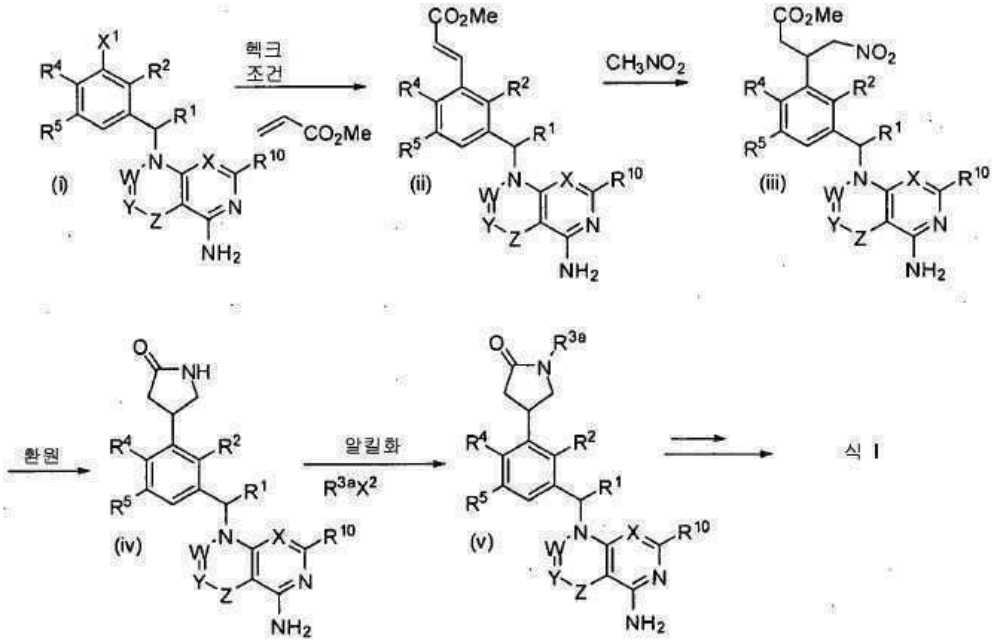



[0640]

[0641] 식 I의 화합물은 또한 도식 XIV에서 보여진 바와 같이 형성될 수 있다. (i)의 할로 그룹, $X^1$은 표준 헥크 (Heck) 조건 하에서 (예를 들면, 팔라듐(II) 촉매, 예컨대 팔라듐 아세테이트의 존재에서) 알켄 (예를 들면, 아크릴레이트 또는 아크릴아미드)으로 커플링되어 식 (ii)의 알켄을 얻을 수 있다. DBU의 존재에서 알켄 (ii)와 니트로메탄과의 반응으로 니트로 유도체 (iii)을 얻을 수 있고, 이것은 표준 조건 (예를 들면, $NiCl_2$ / $NaBH_4$) 하에서 환원되어 유리 아민을 얻을 수 있고, 이것은 고리화되어 락탐 (iv)를 형성할 수 있다. 락탐은 표준 조건

하에서 (예를 들면, $R^{3a}$-$X^2$, 여기서 $X^2$ = 할로 염기, 예컨대 TEA 또는 NaH의 존재에서) 알킬화되어 *N*-알킬-락탐 (v)을 얻을 수 있다. 식 (v)의 화합물, 및 적당한 환원제, 예컨대 $LiAlH_4$에 의한 락탐 (v)의 환원으로부터 유로된 피롤리딘은 도식 I, II 및 III에서 기재된 조건을 사용하여 식 I의 화합물로 전환될 수 있다.

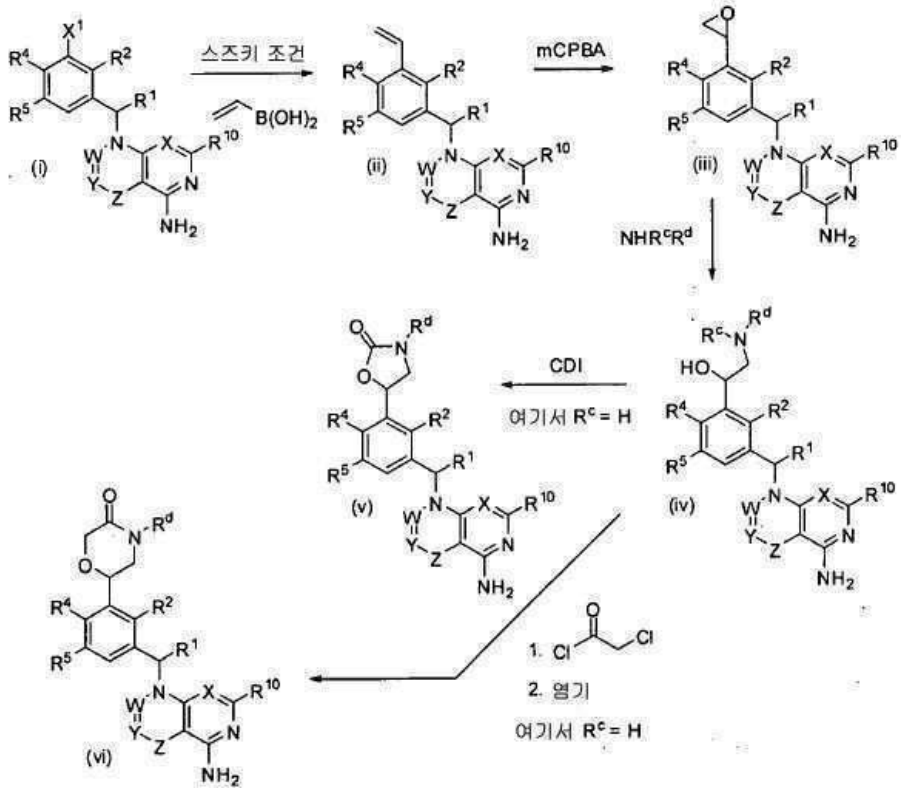
[0642] **도식 XIV**




[0643]

[0644] 식 I의 화합물은 또한 도식 XV에서 보여진 바와 같이 형성될 수 있다. (i)의 할로 그룹 $X^1$은 표준 스즈키 조건하에서 (예를 들면, 팔라듐(0) 촉매, 예컨대 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)의 존재에서) $R^3$-M (여기서 M은 적절하게 치환된 금속 (예를 들면, $R^3$-M은 $R^3B(OH)_2$이다)이고; $R^3$-M를 산출하기 위한 적절한 비제한적인 개시 물질은 도식 XII에서 보여진다)에 커플링되어 식 (ii)의 알켄을 얻을 수 있다. *m*CPBA에 의한 알켄 (ii)의 에폭시화로 에폭사이드 (iii)을 얻을 수 있고 이것은 2차 또는 일차 아민 (아민 = $NHR^cR^d$; 일차 아민에 대한 $R^c$ = H)와 반응하여 식 (iv)의 아미노 화합물을 얻을 수 있다. 2차 또는 3차 아민 유도체 (iv)은 카보닐디아미다졸 또는 포스겐과 추가로 반응하여 옥사졸리디논 (v) 또는 아세틸-할라이드 (예를 들면, 클로로-아세틸클로라이드, 염기, 예컨대 TEA의 존재에서)을 형성하여 *N*-아실 유도체를 얻을 수 있고 이것은 염기 (예를 들면, NaH)에 의한 처리시 모폴리논 유도체 (vi)로 전환될 수 있다. 식 (iv, v, 및 vi)의 화합물은 표준 조건 (예를 들면, THP 그룹으로 보호된 화합물은 산, 예컨대 TFA 또는 HCl으로 처리될 수 있다)을 사용하여 탈보호되어 식 I의 화합물을 얻을 수 있다.

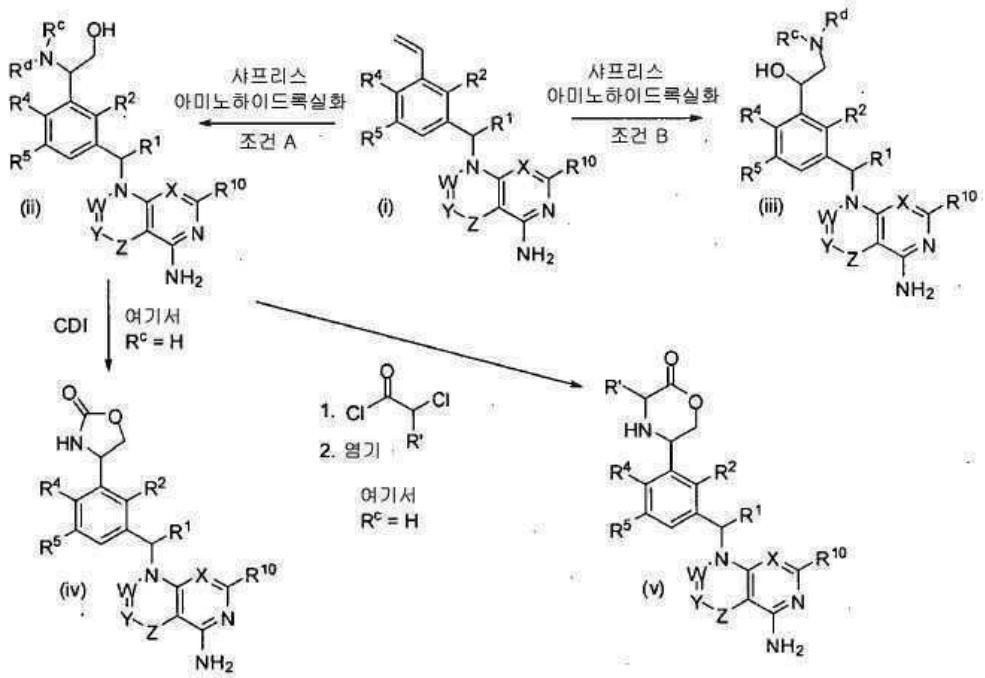
[0645] 도식 XV




[0646]

[0647] 식 I의 화합물은 또한 도식 XVI에서 보여진 바와 같이 형성될 수 있다. 적당한 조건 (*JACS*, 2001, 123(9), 1862-1871 및 *J. Org. Chem*, 2011, 76, 358-372에서 기재된 A 또는 B) 하에서 식 (i)의 알켄의 샤프리스 (Sharpless) 아미노-하이드록실화로 아미노-하이드록시 아이소머 (ii) 또는 (iii)을 얻을 수 있다. 화합물 (ii) 및 (iii)은 카보닐디아미다졸 또는 포스겐과 반응되어 옥사졸리디논 (iv), 또는 아세틸-할라이드 (예를 들면,, 염기, 예컨대 TEA의 존재에서 클로로-아세틸클로라이드)를 형성하여 *N*-아실 유도체를 얻을 수 있고 이것은 염기 (예를 들면, NaH)에 의한 처리시 모폴리논 유도체 (v)로 전환될 수 있다. 번갈아 생기는 아미노-하이드록시 아이소머 (iii)은 도식 XV에서 보여진 옥사졸리디논 및 모폴리논 유도체로 전환될 수 있다.

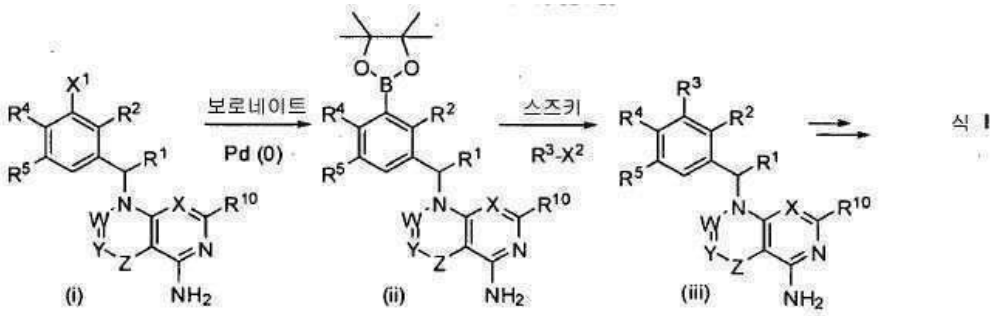
[0648] 도식 XVI




[0649]

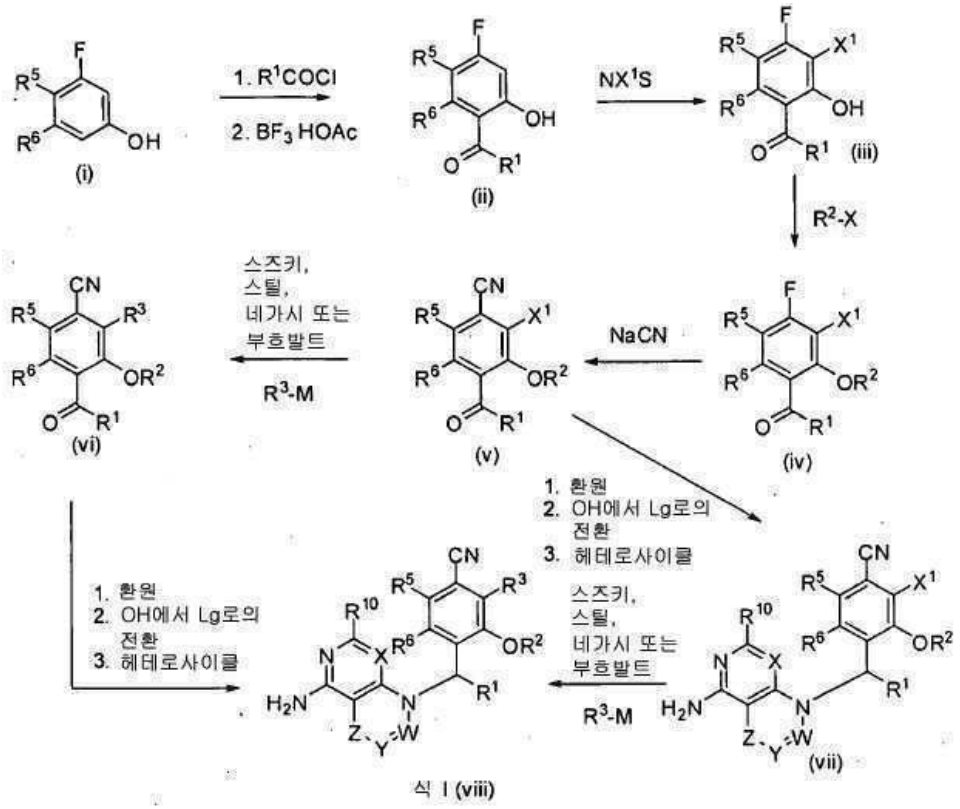
[0650] 식 I의 화합물은 도식 XVII에서 보여진 바와 같이 합성될 수 있다. (ⅰ)의 할로 그룹 (예를 들면, $X^1$ = Cl, Br, I)은 표준 조건 하에서 (예를 들면, 핀나클 보로네이트 에스테르 팔라듐(0) 촉매, 예컨대 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)의 존재에서) 보로네이트 에스테르 (ⅱ)로 전환될 수 있다. 보로네이트 (ⅱ)는 스즈키 조건 하에서 (예를 들면, 팔라듐(0) 촉매, 예컨대 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) 및 염기, 예컨대 $Na_2CO_3$의 존재에서) 아릴 할라이드 또는 헤테로아릴할라이드 (예를 들면, $R^3$-$X^2$)와 반응하여 식 (ⅲ)을 얻을 수 있다. 식 (ⅲ)은 도식 I, Ⅱ 또는 Ⅲ에서 기재된 반응 조건을 사용하여 식 I로 전환될 수 있다.

[0651] **도식 XVII**

[0652] 


[0653] 식 I의 화합물 (여기서 $R^4$ = F 또는 CN)은 도식 XVIII에서 보여진 바와 같이 형성될 수 있다. 화합물 (ⅰ)은 적당한 아실화 시약 (예를 들면, $R^1$-COCl)으로 아실화되어 에스테르를 형성할 수 있고 이것은 루이스산 조건 (예를 들면, $BF_3$/HOAc 복합물) 하에서 재배열되어 케톤 (ⅱ)를 얻을 수 있다. 케톤 (ⅱ)는 *N*-클로로석신아미드, *N*-브로모석신아미드 또는 *N*-아이오도석신아미드로 할로겐화되어 페놀 (ⅲ) (여기서 $X^1$ = Cl, Br, 또는 I)을 얻을 수 있다. 화합물 (ⅲ)은 (예를 들면 $R^2$-X 및 염기, 예컨대 NaH 또는 $Na_2CO_3$; 또는 미츠노부 조건 하에서) 알킬화되어 에테르 (ⅳ)를 얻을 수 있다. (ⅳ)의 플루오로 그룹은 (예를 들면, NaCN 또는 KCN와)로 대체되어 시아노 유도체 (ⅴ)를 얻을 수 있다. (ⅴ)의 할로 그룹은 표준 스즈키 조건 또는 표준 스틸 조건 하에서 (예를 들면, 팔라듐(0) 촉매, 예컨대 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) 및 염기 (예를 들면, 바이카보네이트 또는 카보네이트 염기의 존재에서) 또는 표준 네기시 조건 하에서 (예를 들면, 팔라듐(0) 촉매, 예컨대 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)의 존재에서) $R^3$-M (여기서 M은 붕산, 붕소산 에스테르 또는 적절하게 치환된 금속 (예를 들면, $R^3$-M은 $R^3$-$B(OH)_2$, $R^3$-$Sn(Bu)_4$, 또는 Zn-$R^3$)이다)이다)에 커플링되어 식 (ⅵ)의 유도체를 얻을 수 있다. 대안적으로, $R^3$-M은 사이클릭 아민 (여기서 M은 H이고 아민 질소에 부착된다)일 수 있고 염기 또는 부흐발트 조건에서 (예를 들면, 팔라듐(0) 촉매, 예컨대 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) 및 염기 (예를 들면, 알콕사이드 염기)의 존재에서) 가열에 의해 화합물 (ⅴ)에 커플링되어 케톤 (ⅵ)을 얻을 수 있다. 적당한 시약, 예컨대 나트륨 테트라하이드로보레이트 또는 코레이 CBS 시약에 의한 케톤 (ⅵ)의 환원으로 알코올을 제공할 수 있고 이것은 이탈 그룹을 보유하는 유도체, (예를 들면, Lg는 시아누르산 염화물과의 반응을 통한 클로라이드 또는 메탄설폰산 무수물과의 반응을 통한 메실레이트이다)으로 전환될 수 있고 및 그 다음 염기 (예를 들면, NaH 또는 $CsCO_3$ 또는 $K_2CO_3$) 조건 하에서 적절한 헤테로사이클 (예를 들면, 3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민 또는 4-아미노피리도[2,3-*d*]피리미딘-5(8*H*)-온)과 반응하여 식 I (ⅷ)의 화합물을 얻을 수 있다. 대안적으로, 마지막 2 개의 단계는 반전될 수 있고 이로써 케톤 (ⅴ)은 환원되어 알코올을 얻을 수 있고 이것은 이탈 그룹으로 전환되고 먼저 헤테로사이클로 대체되고 그 다음 스즈키, 스틸, 네기시 또는 부흐발트 커플링은 미리형성되어 식 I (ⅷ)의 화합물을 얻을 수 있다. 플루오로 유도체 (ⅳ)는 도식 XVIII에서 시안화 단계를 제거하여 식 I의 화합물로 또한 전환될 수 있다.

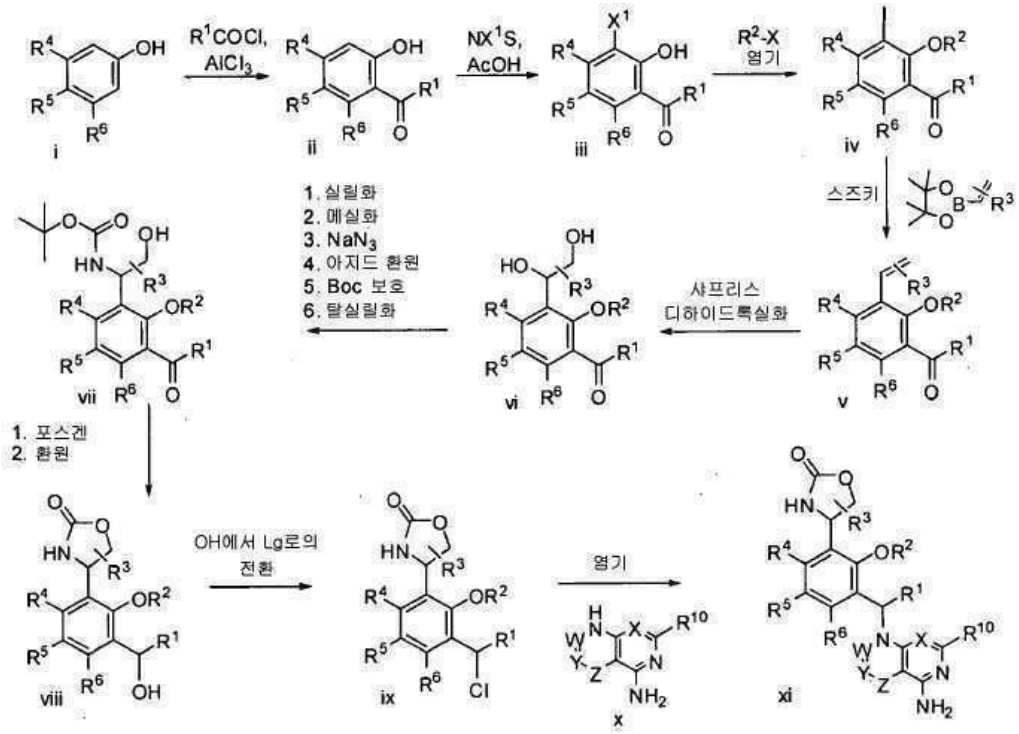
[0654] 도식 XVIII




[0655]

[0656] 식 I의 화합물은 또한 도식 XIX에서 보여진 바와 같이 형성될 수 있다. 화합물 ( i )은 적당한 아실화 시약 (예를 들면, $R^1$-COCl)로 아실화되어 에스테르를 형성할 수 있고 이것은 루이스산 조건 (예를 들면, $AlCl_3$ 또는 $BF_3$/HOAc 복합물) 하에서 재배열되어 케톤 ( ii)를 얻을 수 있다. $NX^1S$ (예를 들면, $NX^1S$ = *N*-클로로석신아미드, *N*-브로모석신아미드 또는 *N*-아이오도석신아미드)를 사용하는 케톤 ( ii)의 할로겐화로 화합물 (iii) ( 여기서 $X^1$ = Cl, Br, 또는 I)을 얻을 수 있다. 페놀은 표준 조건 (예를 들면, 무기 염기, 예컨대 $K_2CO_3$, 및 알킬 할라이드, 예컨대 Et-I)을 사용하여 에테르 (iv)로 전환될 수 있다. (iv)의 할로 그룹은 표준 스즈키 조건 또는 표준 스틸 조건 하에서 (예를 들면, 팔라듐(0) 촉매, 예컨대 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) 및 염기 (예를 들면, 바이카보네이트 또는 카보네이트 염기의 존재에서) $R^3$-M (여기서 M은 붕산, 붕소산 에스테르 또는 적절하게 치환된 금속 (예를 들면, $R^3$-M은 $R^3$-B(OH)$_2$, $R^3$-Sn(Bu)$_4$, 또는 Zn-$R^3$이고 $R^3$은 치환된 또는 비치환된 올레핀, 예컨대 비닐이다)이다)에 커플링되어 식 (v)의 유도체를 얻을 수 있다. 그 다음 알켄은 샤프리스 (Sharpless) 조건을 사용하여 디하이드록실레이트되어 디올 (vi)을 얻을 수 있다. 2차 알코올의 하나의 거울상 이성질체의 증대는 표준 샤프리스(Sharpless) 비대칭 디하이드록실화 방법을 사용하여 달성될 수 있다. 2차 알코올은 일차 알코올의 6 단계 과정 (예를 들면 실릴 보호 (예를 들면, TBS-Cl 및 DIEA), 2차 알코올의 메실화, $NaN_3$에 의한 메실레이트의 대체, $Ph_3P$에 의한 아자이드의 환원, 수득한 일차 아민의 Boc 보호 및 그 다음 TBAF에 의한 일차 알코올 상의 실릴 보호 그룹의 탈보호)를 통해 N-Boc 보호된 아민으로 전환되어 아미노-알코올 (vii)을 얻을 수 있다. 아미노-알코올 (vii)은 포스겐에 의한 처리로 옥사졸리디논으로 전환될 수 있고 적당한 시약, 예컨대 나트륨 테트라하이드로보레이트 또는 나트륨 보로하이드라이드에 의한 케톤의 차후의 환원으로 알코올 (viii)을 제공할 수 있고 이것은 이탈 그룹을 보유하는 유도체 (ix)로 전환될 수 있다 (예를 들면, Lg는 시아누르산 염화물과의 반응을 통한 클로라이드 또는 메탄설폰산 무수물과의 반응을 통한 메실레이트이다). 마지막으로, 화합물 (ix)은 염기 조건 (예를 들면, NaH 또는 $Cs_2CO_3$ 또는 $K_2CO_3$) 하에서 적절한 헤테로사이클 (x) (예를 들면, 3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민 또는 4-아미노피리도[2,3-*d*]피리미딘-5(8*H*)-온)과 반응되어 식 I (xi)의 화합물을 얻을 수 있다.

[0657] 도식 XIX




[0658]

[0659] *방법*

[0660] 본 발명의 화합물은, 예를 들면, 포스포이노시티드 3-키나아제(PI3K)를 포함하는 하나 이상의 다양한 키나아제의 활성을 조절할 수 있다. 용어 "조절하다"는 PI3K 패밀리의 하나 이상의 멤버의 활성을 증가시키거나 감소시키는 능력을 지칭하는 것을 의미한다. 따라서, 본 발명의 화합물은 PI3K를 본원에 기재된 어느 하나 이상의 화합물 또는 조성물과 접촉시켜 PI3K를 조절하는 방법에 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 하나 이상의 PI3K의 억제제로서 작용할 수 있다. 추가 구현예에서, 본 발명의 화합물은 본 발명의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 조절량을 투여함으로써 수용체의 조절이 필요한 개인에서 PI3K의 활성을 조절하는데 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 조절하는 것은 억제하는 것이다.

[0661] 암세포 성장 및 생존이 다중 신호전달 경로에 의해 영향을 받는다는 것을 고려할 때, 본 발명은 약물 내성 키나아제 돌연변이를 특징으로 하는 질환 상태를 치료하는데 유용하다. 또한, 이들이 활성을 조절하는 키나아제에 상이한 선호도를 나타내는 상이한 키나아제 억제제들이 병용되어 사용될 수 있다. 이 접근법은 다중 신호전달 경로를 표적으로 함으로써 질환 상태를 치료하는데 매우 효과적인 것으로 판명될 수 있고, 세포에서 일어나는 약물-내성의 가능성을 줄일 수 있으며, 질환에 대한 치료의 독성을 줄일 수 있다.

[0662] 본 화합물이 결합하고/거나 조절하는(예를 들면, 억제하는) 키나아제는 PI3K 패밀리의 임의의 멤버를 포함한다. 일부 구현예에서, PI3K는 PI3Kα, PI3Kβ, PI3Kγ, 또는 PI3Kδ이다. 일부 구현예에서, PI3K는 PI3Kγ, 또는 PI3Kδ이다. 일부 구현예에서, PI3K는 PI3Kγ이다. 일부 구현예에서, PI3K는 PI3Kδ이다. 일부 구현예에서, PI3K는 돌연변이를 포함한다. 돌연변이는 하나의 아미노산을 또 다른 아미노산으로 치환하는 것이거나, 하나 이상의 아미노산의 결실일 수 있다. 상기 구현예에서, 돌연변이는 PI3K의 키나아제 도메인 내에 존재할 수 있다.

[0663] 일부 구현예에서, 하나를 초과하는 본 발명의 화합물이 하나의 키나아제(예를 들면, PI3Kγ 또는 PI3Kδ)의 활성을 억제하는데 사용된다.

[0664] 일부 구현예에서, 하나를 초과하는 본 발명의 화합물이 하나를 초과하는 키나아제, 예컨대 적어도 두 가지 키나아제(예를 들면, PI3Kγ 및 PI3Kδ)를 억제하는데 사용된다.

[0665] 일부 구현예에서, 하나 이상의 화합물이 하나의 키나아제(예를 들면, PI3Kγ 또는 PI3Kδ)의 활성을 억제하기 위해 또 다른 키나아제와 병용되어 사용된다.

[0666] 일부 구현예에서, 하나 이상의 화합물이 하나를 초과하는 키나아제(예를 들면, PI3Kγ 또는 PI3Kδ), 예컨대 적어도 두 가지 키나아제의 활성을 억제하기 위해 또 다른 키나아제 억제제와 조합되어 사용된다.

[0667] 본 발명의 화합물은 선택적일 수 있다. "선택적"이라는 것은 화합물이 적어도 하나의 다른 키나아제와 비교하여 각각 더 큰 친화도 또는 효능으로 키나아제에 결합하거나 이를 억제한다는 것을 의미한다. 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 PI3Kα 및/또는 PI3Kβ보다 PI3Kγ 또는 PI3Kδ의 선택적 억제제이다. 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 PI3Kδ의 선택적 억제제이다(예를 들면, PI3Kα, PI3Kβ 및 PI3Kγ보다). 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 PI3Kγ의 선택적 억제제이다(예를 들면, PI3Kα, PI3Kβ 및 PI3Kδ보다). 일부 구현예에서, 상기 선택성은 적어도 약 2-배, 5-배, 10-배, 적어도 약 20-배, 적어도 약 50-배, 적어도 약 100-배, 적어도 약 200-배, 적어도 약 500-배 또는 적어도 약 1000-배일 수 있다. 선택성은 당업계에 일상적인 방법에 의해 측정될 수 있다. 일부 구현예에서, 선택성은 각 효소의 $K_m$ ATP 농도에서 시험될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물의 선택성은 특정한 PI3K 키나아제 활성과 연관된 세포 분석에 의해 결정될 수 있다.

[0668] 본 발명의 또 하나의 측면은 본 발명의 하나 이상의 화합물 또는 이의 약제학적 조성물의 치료적 유효량 또는 용량을 치료를 필요로 하는 개인에게 투여함으로써 개인(예를 들면, 환자)에서 키나아제(예컨대 PI3K)-연관된 질환 또는 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다. PI3K-연관된 질환은 과발현 및/또는 비정상 활성 수준을 포함하는, PI3K의 발현 또는 활성과 직접적으로 또는 간접적으로 관련된 임의의 질환, 장애 또는 상태를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 질환은 Akt(단백질 키나아제 B), 라파마이신의 포유동물 표적(mTOR), 또는 포스포이노시티드-의존적 키나아제 1(PDK1)과 관련될 수 있다. 일부 구현예에서, mTOR-관련 질환은 염증, 죽상경화증, 건선, 재협착증, 양성 전립샘 비대, 골 장애, 췌장염, 신생혈관형성, 당뇨 망막병증, 죽상경화증, 관절염, 면역학적 장애, 신장 질환, 또는 암일 수 있다. PI3K-연관된 질환은 또한 PI3K 활성을 조절함으로써 예방되거나, 개선되거나, 또는 치료될 수 있는 임의의 질환, 장애 또는 상태를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 질환은 PI3K의 비정상 활성을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 상기 질환은 돌연변이 PI3K를 특징으로 한다. 그러한 구현예에서, 상기 돌연변이는 PI3K의 키나아제 도메인 내에 존재할 수 있다.

[0669] PI3K-연관된 질환의 예는, 예를 들면, 류마티스성 관절염, 알레르기, 천식, 사구체신염, 낭창, 또는 상기 중 어느 하나와 관련된 염증을 포함하는 시스템을 수반하는 면역-기반 질환을 포함한다.

[0670] PI3K-연관된 질환의 추가 예는 암, 예컨대 유방암, 전립선암, 결장암, 자궁내막암, 뇌암, 방광암, 피부암, 자궁암, 난소암, 폐암, 췌장암, 신장암, 위암, 또는 혈액암을 포함한다.

[0671] 일부 구현예에서, 혈액암은 급성 골수아세포 백혈병(AML) 또는 만성 골수성 백혈병(CML), 또는 B 세포 림프종이다.

[0672] PI3K-연관된 질환의 추가 예는 폐질환, 예컨대 급성 폐 손상(ALI) 및 성인 호흡곤란 증후군(ARDS)을 포함한다.

[0673] PI3K-연관된 질환의 추가 예는 골관절염, 재협착증, 죽상경화증, 골 장애, 관절염, 당뇨 망막병증, 건선, 양성 전립샘 비대, 염증, 신생혈관형성, 췌장염, 신장 질환, 염증성 장질환, 중증 근무력증, 다발성 경화증, 또는 쇼그렌 증후군 등을 포함한다.

[0674] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "접촉시키는 것"은 시험관내 시스템 또는 생체내 시스템에서 제시된 모이어티들을 합치는 것을 지칭한다. 예를 들면, PI3K를 본 발명의 화합물과 "접촉시키는 것"은, PI3K를 갖는, 인간과 같은, 개인 또는 환자에게 본 발명의 화합물을 투여하는 것 뿐만 아니라, 예를 들면, PI3K를 함유하는 세포 제제 또는 정제 제제를 함유하는 샘플 내로 본 발명의 화합물을 도입하는 것을 포함한다.

[0675] 본원에서 사용된 바와 같이, 상호교환적으로 사용된 용어 "개인" 또는 "환자"는 포유동물을 포함하는 임의의 동물, 바람직하게는 마우스, 랫트, 기타 설치류, 토끼, 개, 고양이, 돼지, 소, 양, 말, 또는 영장류, 및 가장 바람직하게는 인간을 지칭한다.

[0676] 본원에서 사용된 바와 같이, 어구 "치료적 유효량"은 연구자, 수의사, 의사 또는 다른 임상의에 의해 조직, 시스템, 동물, 개인 또는 인간에서 추구되고 있는 생물학적 또는 약효 반응을 유발하는 활성 화합물 또는 약제학적 제제의 양을 지칭한다. 일부 구현예에서, 환자 또는 개인에게 투여된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 복용량은 약 1 mg 내지 약 2 g, 약 1 mg 내지 약 1000 mg, 약 1 mg 내지 약 500 mg, 약 1 mg 내지 약 100 mg, 약 1 mg 내지 50 mg, 또는 약 50 mg 내지 약 500 mg이다.

[0677] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "치료하는 것" 또는 "치료"는 (1) 질환을 예방하는 것; 예를 들면, 질환, 상태 또는 장애에 취약할 수 있지만 상기 질환의 병리 또는 징후를 아직 경험하지 않거나 나타내지 않는 개인에서 질환, 상태 또는 장애를 예방하는 것;(2) 질환을 억제하는 것; 예를 들면, 질환, 상태 또는 장애의 병리 또는 징후를 경험하고 있거나 나타내고 있는 개인에서 질환, 상태 또는 장애를 억제하는 것(즉, 병리학 및/또는 징후

의 추가 발달을 저지하는 것); 및 (3) 질환을 개선하는 것; 예를 들면, 질환, 상태 또는 장애의 병리 또는 징후를 경험하고 있거나 나타내고 있는 개인에서 질환, 상태 또는 장애를 개선하는 것(즉, 병리학 및/또는 징후를 되돌리는 것), 예컨대 질환의 중증도를 감소시키는 것 중 하나 이상을 지칭한다.

[0678] *병용 요법*

[0679] 하나 이상의 부가적 약제학적 제제, 예컨대, 화학치료제, 항-염증제, 스테로이드, 면역억제제 뿐만 아니라 Bcr-Abl, Flt-3, EGFR, HER2, JAK(예를 들면, JAK1 또는 JAK2), c-MET, VEGFR, PDGFR, cKit, IGF-1R, RAF, FAK,Akt mTOR, PIM, 및 AKT(예를 들면, AKT1, AKT2, 또는 AKT3) 키나아제 억제제, 예컨대, WO 제2006/056399호에 기재된 것, 또는 다른 제제, 예컨대, 치료 항체들이 PI3K-연관된 질환, 장애 또는 상태의 치료를 위해 본 발명의 화합물과 병용되어 사용될 수 있다. 하나 이상의 부가적 약제학적 제제들은 환자에게 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다.

[0680] 병용 요법에서 사용하기 위한 예시적인 항체는 비제한적으로 트라스투주맙(예를 들면 항-HER2), 라니바이주맙(예를 들면 항-VEGF-A), 베바시주맙(상표명 아바스틴, 예를 들면 항-VEGF, 파니투무맙(예를 들면 항-EGFR), 세툭시맙(예를 들면 항-EGFR), 리툭산(항-CD20) 및 c-MET에 대한 항체를 포함한다.

[0681] 하기 제제들 중 하나 이상이 본 발명의 화합물과 병용으로 사용될 수 있고, 이들은 비제한적인 목록으로서 제시된다: 세포증식억제제, 시스플라틴, 독소루비신, 탁소테르, 탁솔, 에토포사이드, 이리노테칸, 캄프토스타, 토포테칸, 파클리탁셀, 도세탁셀, 에포틸론, 타목시펜, 5-플루오로우라실, 메톡스트렉세이트, 테모졸로마이드, 사이클로포스파마이드, SCH 66336, R115777, L778,123, BMS 214662, 이레싸, 타르세바, EGFR에 대한 항체, Gleevec™, 인트론, 아라-C, 아드리아마이신, 사이톡산, 젬시타빈, 우라실 머스타드, 클로르메틴, 이포스파미드, 멜팔란, 클로르암부실, 피포브로만, 트리에틸렌멜라민, 트리에틸렌티오포스포르아민, 부설판, 카르무스틴, 로무스틴, 스트렙토조신, 다카르바진, 플록수리딘, 사이타라빈, 6-머캅토퓨린, 6-티오구아닌, 플루다라빈 포스페이트, 옥살리플라틴, 류코비린, ELOXATIN™, 펜토스타틴, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신, 블레오마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 독소루비신, 에피루비신, 아이다루비신, 미트라마이신, 데옥시코포르마이신, 미토마이신-C, L-아스파라기나제, 테니포사이드 17.알파.-에티닐에스트라디올, 디에틸스틸베스트롤, 테스토스테론, 프레드니손, 플루옥시메스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 테스토락톤, 메게스트롤아세테이트, 메틸프레드니솔론, 메틸테스토스테론, 프레드니솔론, 트리암시놀론, 클로로트리아니센, 하이드록시프로게스테론, 아미노글루테티마이드, 에스트라무스틴, 메드록시프로게스테론아세테이트, 류프롤라이드, 플루타미드, 토레미펜, 고세렐린, 시스플라틴, 카보플라틴, 하이드록시우레아, 암사크린, 프로카르바진, 미토탄, 미톡산트론, 레바미솔, 나벨벤, 아나스트라졸, 레트라졸, 카페시타빈, 렐록사핀, 드롤록사핀, 헥사메틸멜라민, 아바스틴, 헤르셉틴, 벡사르, 벨케이드, 제발린, 트리세녹스, 크셀로다, 비노렐빈, 리보프린, 어비툭스, 리포좀, 티오테파, 알트레타민, 멜팔란, 트라스투주맙, 레로졸, 풀베스트란트, 엑세메스탄, 풀베스트란트, 이포스포마이드, 리툭시맙, C225, 캄파쓰, 클로파라빈, 클라드리빈, 아피디콜론, 리툭산, 선니티닙, 다사티닙, 테자시타빈, Sml1, 플루다라빈, 펜토스타틴, 트리아핀, 디독스, 트리미독스, 아미녹스, 3-AP, MDL-101,731, 및 벤다무스틴(Treanda).

[0682] 예시적인 화학치료제는 프로테오좀 억제제(예를 들면, 보르테조밉), 탈리도마이드, 레블리미드, 및 DNA-손상제, 예컨대 멜팔란, 독소루비신, 사이클로포스파마이드, 빈크리스틴, 에토포사이드, 카르무스틴 등을 포함한다.

[0683] 예시적인 스테로이드는 코르티코스테로이드, 예컨대 덱사메타존 또는 프레드니손을 포함한다.

[0684] 예시적인 Bcr-Abl 억제제는 미국 특허 제5,521,184호, WO 제04/005281호, 및 미국 출원 제60/578,491호에 개시된 속 및 종의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다.

[0685] 예시적인 적합한 Flt-3 억제제는 WO 제03/037347호, WO 제03/099771호, 및 WO 제04/046120호에 개시된 바와 같은, 화합물 및 이들의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다.

[0686] 예시적인 적합한 RAF 억제제는 WO 제00/09495호 및 WO 제05/028444호에 개시된 바와 같은, 화합물 및 이들의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다..

[0687] 예시적인 적합한 FAK 억제제는 WO 제04/080980호, WO 제04/056786호, WO 제03/024967호, WO 제01/064655호, WO 제00/053595호, 및 WO 제01/014402호에 개시된 바와 같은, 화합물 및 이들의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다..

[0688] 예시적인 적당한 mTOR 억제제는 WO 제2011/025889호에 개시된 바와 같은, 화합물 및 이들의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다..

[0689] 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은, 특히 이마티닙 또는 다른 키나아제 억제제에 내성인 환자를 치료하기 위해, 이마티닙을 포함하는 하나 이상의 다른 키나아제 억제제와 병용되어 사용될 수 있다.

[0690] 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 암, 예컨대 다발성 골수종의 치료를 위해 화학치료제와 병용되어 사용될 수 있고, 그 독성 효과의 악화없이, 화학요법제 단독에 대한 반응과 비해 치료 반응을 개선할 수 있다. 다발성 골수종의 치료에 사용되는 부가적 약제학적 제제의 예는, 예를 들면, 비제한적으로, 멜팔란, 멜팔란 및 프레드니손[MP], 독소루비신, 덱사메타존, 및 벨케이드(보르테조밉)을 포함할 수 있다. 다발성 골수종의 치료에 사용되는 또 다른 추가 제제는 Bcr-Abl, Flt-3, RAF 및 FAK 키나아제 억제제를 포함한다. 부가 또는 상승 효과는 본 발명의 PI3K 억제제를 추가 제제와 병용하는 바람직한 결과이다. 더욱이, 덱사메타존과 같은 제제에 대한 다발성 골수종 세포의 내성은 본 발명의 PI3K 억제제로 처리시 되돌릴 수 있다. 상기 제제들은 단일 또는 연속 복용 형태로 본 화합물과 병용될 수 있거나, 상기 제제들은 별개의 복용 형태로서 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다.

[0691] 일부 구현예에서, 덱사메타존과 같은 코르티코스테로이드는 본 발명의 화합물과 병용되어 환자에게 투여되며, 여기에서 덱사메타존은 연속적보다는 간헐적으로 투여된다.

[0692] 일부 추가 구현예에서, 본 발명의 화합물과 다른 치료제와의 병용은 골수 이식 또는 줄기세포 이식 전, 동안, 및/또는 후에 환자에게 투여될 수 있다.

[0693] *약제학적 제형 및 복용 형태*

[0694] 의약품으로 사용될 때, 본 발명의 화합물은 약제학적 조성물의 형태로 투여될 수 있다. 이들 조성물은 약제학적 기술에서 공지된 방식으로 제조될 수 있고, 국소 또는 전신 치료가 요망되는지 여부 및 치료 부위에 따라, 다양한 경로로 투여될 수 있다. 투여는 국소(경피, 표피, 안과, 및 비강내, 질 및 직장 전달을 포함하는 점막으로의 국소를 포함함), 폐(예를 들면, 분무기에 의한 것을 포함하는, 분말 또는 에어로졸의 흡입에 의해; 기관내 또는 비강내), 경구 또는 비경구일 수 있다. 비경구 투여는 정맥내, 동맥내, 피하, 복강내, 근육내 또는 주사 또는 주입; 또는 두개내, 예를 들면, 척추강내 또는 뇌실내 투여를 포함한다. 비경구 투여는 단일 볼러스 용량의 형태일 수 있거나, 예를 들면, 연속 관류 펌프에 의할 수 있다. 국소 투여용 약제학적 조성물 및 제형은 경피 패치, 연고, 로션, 크림, 겔, 점적약, 좌약, 스프레이, 액체 및 분말을 포함할 수 있다. 종래의 약제학적 담체, 수성, 분말 또는 오일성 기재, 증점제 등이 필요하거나 바람직할 수 있다. 본 발명은 또한 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 담체(부형제)와 조합된, 활성 성분으로서, 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 함유하는 약제학적 조성물을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 조성물은 국소 투여에 적합하다. 본 발명의 조성물의 제조에서, 활성 성분은 전형적으로 부형제와 혼합되거나, 부형제에 의해 희석되거나, 예를 들면, 캡슐, 샤세트, 종이, 또는 다른 용기의 형태로 상기 담체 내에 동봉된다. 부형제가 희석제로서 작용하는 경우, 이는 고체, 반고체 또는 액체 물질일 수 있고, 이는 활성 성분을 위한 비히클, 담체 또는 매질로서 작용한다. 따라서, 상기 조성물은 정제, 알약, 분말, 로젠지, 샤세트, 카셰, 엘릭시르, 현탁액, 유화액, 용액, 시럽, 에어로졸(고체로서 또는 액체 매질 내에), 예를 들면, 최대 10중량%의 활성 화합물을 함유하는 연고, 연질 및 경질 젤라틴 캡슐, 좌약, 멸균 주사가능 용액, 및 멸균 포장된 분말의 형태일 수 있다.

[0695] 제형의 제조시, 활성 화합물은 다른 성분과 조합되기 전에 적절한 입자 크기를 제공하도록 분쇄될 수 있다. 만약 활성 화합물이 실질적으로 불용성이면, 이는 200 메쉬 미만의 입자 크기로 분쇄될 수 있다. 만약 활성 화합물이 실질적으로 수용성이면, 입자 크기는 제형 내에서 실질적으로 균일한 분포를 제공하기 위해 분쇄에 의해, 예를 들면 40 메쉬로 조절될 수 있다.

[0696] 본 발명의 화합물은 정제 형성 및 다른 제형 유형에 적절한 입자 크기를 얻기 위해 공지된 분쇄 과정, 예컨대 습식 분쇄를 이용하여 분쇄될 수 있다. 본 발명의 화합물의 미분된(나노미립자) 제제는 당업계에 공지된 공정에 의해 제조될 수 있으며, 예를 들면, 국제출원 WO 제2002/000196호를 참조한다.

[0697] 적합한 부형제의 몇 가지 예는 락토오스, 덱스트로스, 수크로오스, 소르비톨, 만니톨, 전분, 아카시아검, 칼슘 포스페이트, 알기네이트, 트라가칸쓰, 젤라틴, 칼슘 실리케이트, 미세결정성 셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로오스, 물, 시럽, 및 메틸 셀룰로오스를 포함한다. 제형은 부가적으로 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 미네랄 오일과 같은 윤활제; 습윤제; 유화제 및 현탁화제; 메틸- 및 프로필하이드록시-벤조에이트와 같은 보존제; 감미제; 및 풍미제를 포함할 수 있다. 본 발명의 조성물은 당업계에 공지된 절차를 이용하여 환자에게 투여 후 활성 성분의 신속하거나, 지속적이거나, 지연된 방출을 제공하기 위해 제형화될 수 있다.

[0698] 조성물은 단위 복용 형태로 제형화될 수 있고, 각 복용량은 약 5 내지 약 1000 mg(1 g), 보다 일반적으로 약

100 내지 약 500 mg의 활성 성분을 함유한다. 용어 "단위 복용 형태"는 인간 대상 및 다른 포유동물을 위한 통합 복용량으로서 적합한 물리적으로 구별되는 단위를 지칭하고, 각 단위는, 적합한 약제학적 부형제와 함께, 원하는 치료 효과를 낳도록 계산된 미리결정된 양의 활성 물질을 함유한다.

[0699] 일부 구현예에서, 본 발명의 조성물은 약 5 내지 약 50 mg의 활성 성분을 함유한다. 당해분야의 숙련가는 이것이 약 5 내지 약 10, 약 10 내지 약 15, 약 15 내지 약 20, 약 20 내지 약 25, 약 25 내지 약 30, 약 30 내지 약 35, 약 35 내지 약 40, 약 40 내지 약 45, 또는 약 45 내지 약 50 mg의 활성 성분을 함유하는 조성물을 구현한다는 것을 인식할 것이다.

[0700] 일부 구현예에서, 본 발명의 조성물은 약 50 내지 약 500 mg의 활성 성분을 함유한다. 당해분야의 숙련가는 이것이 약 50 내지 약 100, 약 100 내지 약 150, 약 150 내지 약 200, 약 200 내지 약 250, 약 250 내지 약 300, 약 350 내지 약 400, 또는 약 450 내지 약 500 mg의 활성 성분을 함유하는 조성물을 구현한다는 것을 인식할 것이다.

[0701] 일부 구현예에서, 본 발명의 조성물은 약 500 내지 약 1000 mg의 활성 성분을 함유한다. 당해분야의 숙련가는 이것이 약 500 내지 약 550, 약 550 내지 약 600, 약 600 내지 약 650, 약 650 내지 약 700, 약 700 내지 약 750, 약 750 내지 약 800, 약 800 내지 약 850, 약 850 내지 약 900, 약 900 내지 약 950, 또는 약 950 내지 약 1000 mg의 활성 성분을 함유하는 조성물을 구현한다는 것을 인식할 것이다.

[0702] 본 발명의 방법 및 사용에서 본원에 기재된 화합물의 유사한 복용량이 사용될 수 있다.

[0703] 활성 화합물은 넓은 복용 범위에 걸쳐 효과적일 수 있으며 일반적으로 약제학적 유효량으로 투여된다. 그러나, 실제로 투여된 화합물의 양은 치료될 상태, 선택된 투여 경로, 투여된 실제 화합물, 개별 환자의 연령, 체중, 및 반응, 환자의 증상의 중증도 등을 포함하는 관련 상황에 따라, 의사에 의해 보통 결정될 것으로 이해될 것이다.

[0704] 정제와 같은 고체 조성물을 제조하기 위해, 주요 활성 성분은 약제학적 부형제와 혼합되어 본 발명의 화합물의 균질한 혼합물을 함유하는 고체 초기제형(preformulation) 조성물을 형성한다. 이들 초기제형 조성물을 균질하다고 지칭할 경우, 조성물이 동등하게 효과적인 단위 복용 형태, 예컨대 정제, 알약 및 캡슐로 쉽게 세분화될 수 있도록, 활성 성분이 전형적으로 조성물 전체에 걸쳐 고르게 분산된다. 이 고체 초기제형은 이후, 예를 들면, 약 0.1 내지 약 1000 mg의 본 발명의 활성 성분을 함유하는 상기 기재된 유형의 단위 복용 형태로 세분화된다.

[0705] 본 발명의 정제 또는 환제는 코팅되거나 그렇지 않은 경우 혼합되어 연장된 작용의 이점을 제공하는 복용 형태를 제공할 수 있다. 예를 들면, 정제 또는 환제는 내부 복용 성분 및 외부 복용 성분을 포함할 수 있고, 후자는 전자를 덮는 외피의 형태이다. 상기 두 성분은 위에서의 붕해를 견디고 내부 성분이 손상되지 않고 십이지장 내로 통과하게 하거나 방출이 지연되게 하는 역할을 하는 장용 층에 의해 분리될 수 있다. 다양한 물질이 상기 장용 층 또는 코팅에 사용될 수 있고, 상기 물질은 수많은 중합체성 산 및 중합체성 산과 셸락, 세틸 알콜 및 셀룰로오스 아세테이트와 같은 물질들과의 혼합물을 포함한다.

[0706] 본 발명의 화합물 및 조성물이 경구 투여용으로 또는 주사에 의해 혼입될 수 있는 액체 형태는 수용액, 적합하게 풍미를 갖는 시럽, 수성 또는 유성 현탁액, 및 면실유, 참기름, 코코넛 오일, 또는 땅콩 오일과 같은 식용유와의 풍미를 갖는 유화액 뿐만 아니라 엘릭시르 및 유사한 약제학적 비히클을 포함한다.

[0707] 흡입용 조성물은 약제학적으로 허용가능한, 수성 또는 유기 용매 중의 용액 및 현탁액, 또는 이의 혼합물, 및 분말을 포함한다. 액체 또는 고체 조성물은 상기에서 기재된 바와 같은 적합한 약제학적으로 허용가능한 부형제를 함유할 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 조성물은 국소 또는 전신 효과를 위해 경구 또는 비강 호흡 경로에 의해 투여된다. 조성물은 불활성 기체를 사용하여 분무될 수 있다. 분무된 용액은 분무 장치로부터 직접 호흡되거나 상기 분무 장치는 얼굴 마스크, 텐트, 또는 간헐적 양압 호흡기에 부착될 수 있다. 용액, 현탁액, 또는 분말 조성물은 적절한 방식으로 제형을 전달하는 장치로부터 경구로 또는 비강으로 투여될 수 있다.

[0708] 국소 제형은 하나 이상의 통상적인 담체를 함유할 수 있다. 일부 구현예에서, 연고는 물 및, 예를 들면, 액체 파라핀, 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르, 프로필렌 글리콜, 화이트 바셀린 등으로부터 선택되는 하나 이상의 소수성 담체를 함유할 수 있다. 크림의 담체 조성물은 글리세롤 및 하나 이상의 다른 성분, 예를 들면 글리세린모노스테아레이트, PEG-글리세린모노스테아레이트 및 세틸스테아릴 알코올과 조합된 물에 기반할 수 있다. 겔은, 예를 들면, 글리세롤, 하이드록시에틸 셀룰로오스 등과 같은 기타 성분들과 적합하게 조합되어 이소프로필 알코올 및 물을 이용하여 제형화될 수 있다. 일부 구현예에서, 국소 제형은 적어도 약 0.1, 적어도 약 0.25, 적어도 약

0.5, 적어도 약 1, 적어도 약 2, 또는 적어도 약 5 중량%의 본 발명의 화합물을 함유한다. 국소 제형은, 선택적으로, 예를 들면, 선택 징후, 예를 들면, 건선 또는 다른 피부 질환의 치료를 위한 지침과 결부된 100 g의 튜브 내에 적당하게 포장될 수 있다.

[0709] 환자에게 투여되는 화합물 또는 조성물의 양은 투여될 것, 예방 또는 치료와 같은 투여 목적, 환자의 상태, 투여 방식 등에 따라 달라질 것이다. 치료 적용에서, 조성물은 질환 및 그 합병증의 증상을 치료하거나 적어도 부분적으로 저지하는데 충분한 양으로 질환으로부터 이미 고통받고 있는 환자에게 투여될 수 있다. 유효량은 치료될 질환 상태에 좌우될 뿐만 아니라, 질환의 중증도, 환자의 연령, 체중 및 일반적인 상태 등과 같은 인자에 따른 주치 임상의의 판단에 의해 좌우될 것이다.

[0710] 환자에게 투여되는 조성물은 상기 기재된 약제학적 조성물의 형태일 수 있다. 이들 조성물은 통상적인 멸균 기술에 의해 멸균되거나 멸균 여과될 수 있다. 수용액은 있는 그대로 사용하기 위해 포장되거나 동결건조될 수 있고, 동결건조된 제제는 투여 전 멸균 수성 담체와 조합된다. 화합물 제제의 pH는 전형적으로 3 내지 11, 더 바람직하게는 5 내지 9 및 가장 바람직하게는 7 내지 8일 것이다. 소정의 전술한 부형제, 담체 또는 안정제의 사용은 약제학적 염을 형성할 것임이 이해될 것이다.

[0711] 본 발명의 화합물의 치료 복용량은, 예를 들면, 치료가 이뤄지는 특정 용도, 화합물의 투여 방식, 환자의 건강 및 상태, 및 처방의의 판단에 따라 달라질 수 있다. 약제학적 조성물 내에서 본 발명의 화합물의 비율 및 농도는 복용량, 화학적 특성(예를 들면, 소수성), 및 투여 경로를 포함하는 수많은 인자에 따라 달라질 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 화합물은 비경구 투여를 위해 약 0.1 내지 약 10% w/v의 화합물을 함유하는 수성 생리 완충액으로 제공될 수 있다. 일부 전형적인 용량 범위는 하루당 약 1 μg/kg 내지 약 1 g/kg 체중이다. 일부 구현예에서, 용량 범위는 하루당 약 0.01 mg/kg 내지 약 100 mg/kg 체중이다. 복용량은 질환 또는 장애의 유형 및 진행 정도, 특정 환자의 전체 건강 상태, 선택된 화합물의 상대적인 생물학적 효능, 부형제의 배합, 및 그 투여 경로와 같은 변수에 좌우될 가능성이 있다. 유효량은 시험관내 또는 동물 모델 시험 시스템으로부터 도출된 용량-반응 곡선으로부터 외삽될 수 있다.

[0712] 본 발명의 조성물은 화학치료제, 스테로이드, 항염증 화합물 또는 면역억제제와 같은 하나 이상의 부가적인 약제학적 제제를 추가로 포함할 수 있으며, 그 예가 본원에 열거되어 있다.

[0713] *표지된 화합물 및 분석법*

[0714] 본 발명의 또 하나의 측면은 인간을 포함한 조직 샘플에서 PI3K를 국소화하고 정량화하기 위해, 그리고 표지된 화합물의 결합을 억제함으로써 PI3K 리간드를 확인하기 위해, 시각화 기술에서 뿐만 아니라 시험관내 및 생체내 분석에서 유용할 표지된 본 발명의 화합물(방사선-표지, 형광-표지 등)에 관한 것이다. 따라서, 본 발명은 그러한 표지된 화합물을 함유하는 PI3K 분석을 포함한다.

[0715] 본 발명은 동위원소로 표지된 본 발명의 화합물을 추가로 포함한다. "동위원소성" 또는 "방사선-표지된" 화합물은 하나 이상의 원자가 전형적으로 자연계에서 발견되는(즉, 자연 발생적인) 원자 질량 또는 질량수와 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자로 대체되거나 치환된 본 발명의 화합물이다. 본 발명의 화합물에 혼입될 수 있는 적합한 방사선핵종은 비제한적으로 $^{3}H$(또한 트리튬에 대해 T로서 기재됨), $^{11}C$, $^{13}C$, $^{14}C$, $^{13}N$, $^{15}N$, $^{15}O$, $^{17}O$, $^{18}O$, $^{18}F$, $^{35}S$, $^{36}Cl$, $^{82}Br$, $^{75}Br$, $^{76}Br$, $^{77}Br$, $^{123}I$, $^{124}I$, $^{125}I$ 및 $^{131}I$를 포함한다. 본 발명의 방사선-표지된 화합물에 혼입되는 방사선핵종은 상기 방사선-표지된 화합물의 특정한 응용에 좌우될 것이다. 예를 들면, 시험관내 PI3K 표지 및 경쟁 검정의 경우, $^{3}H$, $^{14}C$, $^{82}Br$, $^{125}I$ , $^{131}I$, $^{35}S$를 혼입하는 화합물이 일반적으로 가장 유용할 것이다. 방사선-시각화 응용의 경우 $^{11}C$, $^{18}F$, $^{125}I$, $^{123}I$, $^{124}I$, $^{131}I$, $^{75}Br$, $^{76}Br$ 또는 $^{77}Br$이 일반적으로 가장 유용할 것이다.

[0716] "방사선-표지된" 또는 "표지된 화합물"은 적어도 하나의 방사선핵종을 혼입한 화합물인 것으로 이해된다. 일부 구현예에서 방사선핵종은 $^{3}H$, $^{14}C$, $^{125}I$ , $^{35}S$ 및 $^{82}B$로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 임의의 화합물에 대해 하나 이상의 H 원자가 각각 중수소 원자로 대체된다.

[0717] 본 발명은 본 발명의 화합물 내로 방사선 동위원소를 혼입시키는 합성 방법을 추가로 포함할 수 있다. 방사선 동위원소를 유기 화합물 내로 혼입시키는 합성 방법은 당업계에 공지되어 있고, 당해분야의 숙련가는 본 발명의 화합물에 적용가능한 방법을 쉽게 인식할 것이다.

[0718] 본 발명의 표지된 화합물은 화합물을 확인/평가하는 선별 분석에 사용될 수 있다. 예를 들면, 표지의 추적을 통

해, PI3K와 접촉할 때 그 농도 변화를 관찰함으로써, 표지된, 새로 합성된 또는 확인된 화합물(즉, 시험 화합물)이 PI3K에 결합하는 능력을 평가할 수 있다. 예를 들면, PI3K에 결합하는 것으로 알려진 또 다른 화합물(즉, 표준 화합물)의 결합을 감소시키는 시험 화합물(표지됨)의 능력을 평가할 수 있다. 따라서, PI3K에 결합하기 위하여 표준 화합물과 경쟁하는 시험 화합물의 능력은 그 결합 친화도와 직접 관련된다. 반대로, 일부 다른 선별 분석에서, 표준 화합물은 표지되고, 시험 화합물은 표지되지 않는다. 따라서, 표준 화합물과 시험 화합물 간의 경쟁을 평가하기 위해 표지된 표준 화합물의 농도를 관찰하여 시험 화합물의 상대 결합 친화도를 확인한다.

[0719] *키트*

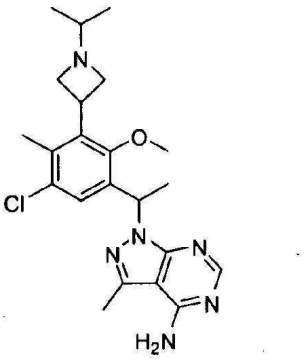
[0720] 본 발명은 또한 암과 같은 PI3K-연관된 질환 또는 장애의 치료 또는 예방에 유용한 약제학적 키트를 포함하고, 이는 치료적 유효량의 본 발명의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 함유하는 하나 이상의 용기를 포함한다. 그러한 키트는, 당해분야의 숙련가에게 명백한 바와 같이, 원한다면, 예를 들면, 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 담체를 갖는 용기, 부가적 용기 등과 같은 하나 이상의 다양한 통상적인 약제학적 키트 구성요소를 추가로 포함할 수 있다. 투여될 성분의 양, 투여 지침, 및/또는 성분을 혼합하기 위한 지침을 표시하는, 삽입물로서 또는 표지로서의 지침이 또한 상기 키트에 포함될 수 있다.

[0721] 본 발명은 특정 실시예에 의해 더 상세히 설명될 것이다. 하기 실시예는 예시적인 목적을 위해 제공되고, 어떤 방식으로든 본 발명을 제한하고자 하는 것은 아니다. 당해분야의 숙련가는 본질적으로 동일한 결과를 생성할 수 있도록 변화되거나 변형될 다양한 비-임계적 파라미터를 쉽게 인식할 것이다. 실시예의 화합물은 본원에 기재된 적어도 하나의 분석에 따라 PI3K 억제제인 것으로 확인되었다.

[0722] **실시예**

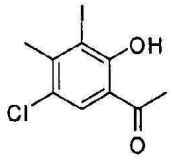
[0723] 하나 이상의 키랄 중심을 함유하는 하기의 실시예 화합물은, 달리 구체화되지 않으면 라세미체 형태로 또는 아이소머 혼합물로서 수득되었다. 하기의 임의의 생성물에 의해 표시된 염 화학양론은 단지 정황적 화학양론을 나타내는 것을 의미하고, 다른 화학양론에서 염의 가능한 형성을 제외하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 약어 "h" 및 "min"은 시간(들) 및 분(들)을 각각 의미한다.

[0724] **실시예 1. 1-{1-[5-클로로-3-(1-이소프로필아제티딘-3-일)-2-메톡시-4-메틸페닐]에틸}-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 비스(트리플루오로아세테이트)**



[0725] 2 - TFA

[0726] *단계 1. 1-(5-클로로-2-하이드록시-3-아이오도-4-메틸페닐)에타논*

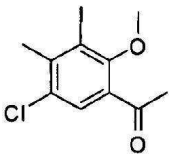


[0727]

[0728] 아세트산 (300 mL) 중 1-(5-클로로-2-하이드록시-4-메틸페닐)에타논 (Oakwood로부터, 50.0 g, 271 mmol)의 교반된 용액에 *N*-아이오도석신이미드 (73.1 g, 325 mmol)을 부가하고 수득한 혼합물을 60 내지 80 ℃의 가열 맨틀 상에서 3.5 시간에 걸쳐 교반하고 그 다음 실온으로 냉각하고 밤새 교반했다. 물 (500 mL)을 나누어서 혼합물에 부가하고, 이로써 흑색 고형물이 형성되었다. 10 분 동안 교반 후, 고형물을 여과하고, 부가적 물로 세정했다. 밝은 내지 어두운 갈색 고형물을 진공 하에서 4 시간 동안 건조하고 그 다음 주말에 걸쳐 공기 건조하여 81.3 g (97%)의 원하는 생성물을 얻었다. $C_9H_9ClIO_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 310.9; 실측치; 311.0. $^1H$ NMR

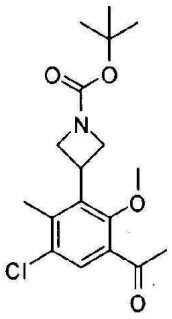
(300 MHz, $CDCl_3$): δ 13.21 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.63 (s, 3H) ppm.

[0729] *단계 2. 1-(5-클로로-3-아이오도-2-메톡시-4-메틸페닐)에타논*

[0730] 

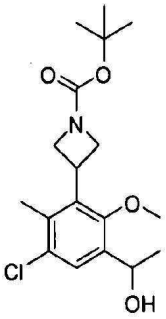
[0731] 칼륨 카보네이트 (72.4 g, 524 mmol)을 *N,N*-디메틸포름아미드 (250 mL) 중 1-(5-클로로-2-하이드록시-3-아이오도-4-메틸페닐)에타논 (81.3 g, 262 mmol) 및 메틸 아이오다이드 (19.6 mL, 314 mmol)의 혼합물에 부가했다. 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반했다. 물 (500 mL)을 부가하고 15 분 동안 교반했다. 흑색 고형물을 여과하고, 진공에서 건조하여 42.3 g의 원하는 생성물을 얻었다. 여과물을 EtOAc (4x)로 추출했다. 조합된 여과물을 물 (2x) 및 염수로 세정하고, ($MgSO_4$) 상에서 건조하고, 여과하고, 농축했다. 고형물을 진공에서 건조하여 부가적 37.2 g의 원하는 생성물을 얻었다. 생성물을 추가 정제 없이 사용했다. $C_{10}H_{11}ClIO_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 324.9; 실측치; 325.0. $^1H$ NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.62 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.62 (s, 3H) ppm.

[0732] *단계 3. tert-부틸 3-(3-아세틸-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐)아제티딘-1-카복실레이트*

[0733] 

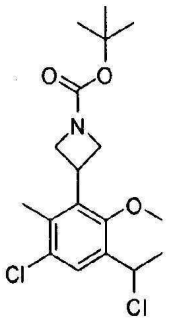
[0734] 아연 (1.71 g, 26.2 mmol)을 *N,N*-디메틸포름아미드 (45.0 mL)에서 현탁시키고 1,2-디브로모에탄 (210 μL, 2.5 mmol)을 부가했다. 혼합물을 60 ℃에서 10 분 동안 가열하고 그 다음 실온으로 냉각했다. 클로로트리메틸실란 (330 μL, 2.6 mmol)을 부가하고 60 ℃에서 10 분 동안 교반하고 실온으로 냉각했다. *N,N*-디메틸포름아미드 (5.0 mL) 중 *tert-부틸* 3-아이오도아제티딘-1-카복실레이트 (Oakwood로부터, 6.25 g, 22.1 mmol)의 용액을 그 다음 부가하고 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반했다. 1-(5-클로로-3-아이오도-2-메톡시-4-메틸페닐)에타논 (5.00 g, 15.4 mmol), 트리-(2-푸릴)포스핀 (358 mg, 1.54 mmol), 및 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (0.70 g, 0.77 mmol)을 순서대로 부가하고 반응 혼합물을 70 ℃로 따뜻하게 하고 밤새 교반했다. 혼합물을 실온으로 냉각하고  에틸 아세테이트 (EtOAc) 및 *포화* $NH_4Cl$ 용액 사이에서 분할했다. 층들을 분리하고 수성 물질을 EtOAc (2x)로 추가 추출했다. 조합된 유기물을  물 및 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고 농축했다. 잔여물을 헥산 중 0-30% EtOAc로 용출하는 실리카겔 상에서 정제하여 3.0 g (55%)의 원하는 생성물을 오렌지 고체로서 얻었다. $C_{18}H_{24}ClNO_4Na$ $(M+Na)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 376.1; 실측치; 376.0. $^1H$ NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.52 (s, 1H), 4.32, (m, 2H), 4.16 (m, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.45 (s, 9H) ppm.

[0735] 단계 4. *tert*-부틸 3-[3-클로로-5-(1-하이드록시에틸)-6-메톡시-2-메틸페닐]아제티딘-1-카복실레이트

[0736] 

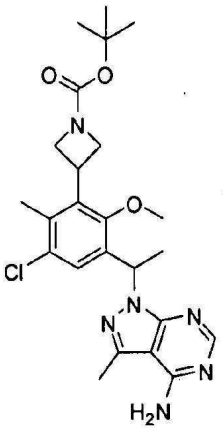
[0737] 0 ℃에서 교반된 메탄올 (20 mL) 중 *tert*-부틸 3-(3-아세틸-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐)아제티딘-1-카복실레이트 (1.3 g, 3.7 mmol)의 용액에 나트륨 테트라하이드로보레이트 (0.167 g, 4.41 mmol)를 부가했다. 혼합물을 0 내지 5 ℃에서 1 시간 동안 교반했다. 반응을 물로 켄칭하고 EtOAc (3x)로 추출했다. 조합된 추출물을 $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여 1.3 g (100%)의 원하는 생성물을 얻었다. $C_{18}H_{26}ClNO_4Na$ $(M+Na)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 378.2; 실측치; 378.1. $^1H$ NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.37 (s, 1H), 5.10 (q, 1H), 4.30 (m, 2H), 4.14 (m, 3H), 3.63 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.48 (d, 3H), 1.44 (s, 9H) ppm.

[0738] *단계 5. tert*-부틸 3-[3-클로로-5-(1-클로로에틸)-6-메톡시-2-메틸페닐]아제티딘-1-카복실레이트

[0739] 

[0740] 시아누르산 염화물 (Aldrich로부터, 1.22 g, 6.62 mmol)을 플라스크로 계체하고 *N,N*-디메틸포름아미드 (0.512 mL, 6.62 mmol)을 부가했다. 몇 분 동안 교반 후 메틸렌 클로라이드 (30 mL) 중 *tert*-부틸 3-[3-클로로-5-(1-하이드록시에틸)-6-메톡시-2-메틸페닐]아제티딘-1-카복실레이트 (1.5 g, 4.2 mmol)의 용액을 부가했다. 수득한 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 물을 부가하고, 그 다음 디클로로메탄으로 희석했다. 층들을 분리하고 유기물을 *포화* $NaHCO_3$ 용액, 물, 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 농축했다. 수득한 잔여물을 헥산 중 0-35% EtOAc로 용출하는 실리카겔 상에서 정제하여 원하는 생성물을 얻었다 (1.36 g, 86%). $C_{13}H_{17}ClNO$ $(M-Cl-Boc+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 238.1; 실측치; 238.1. $^1H$ NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.46 (s, 1H), 5.44, (q, 1H), 4.32 (m, 2H), 4.18 - 4.10 (m, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.79 (d, 3H), 1.44 (s, 9H) ppm.

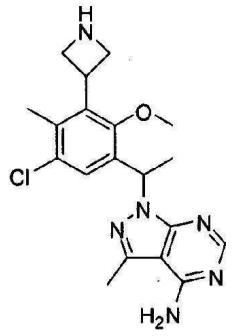
[0741] *단계 6. tert*-부틸 3-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}아제티딘-1-카복실레이트



[0742]

[0743] 실온에서, 나트륨 하이드라이드 (0.32 g, 8.0 mmol)을 *N,N*-디메틸포름아미드 (20 mL) 중 3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 (ChemBridge로부터, 0.59 g, 4.0 mmol)의 서스펜션에 부가했다. 수득한 혼합물을 실온에서 25 분 동안 교반하고 그 시간 동안 서스펜션은 거의 맑은 용액이 되었다. 그 결과로 생긴 혼합물에 *N,N*-디메틸포름아미드 (10 mL) 중 *tert*-부틸 3-[3-클로로-5-(1-클로로에틸)-6-메톡시-2-메틸페닐]아제티딘-1-카복실레이트 (1.35 g, 3.61 mmol, 실시예 1, 단계 5로부터)의 용액에 부가했다. 혼합물을 50 ℃에서 밤새 교반했다. 냉각 후, 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc (2x)로 추출했다. 조합된 추출물을 물 및 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 농축했다. 수득한 잔여물을 디클로로메탄 중 0-10% MeOH로 용출된 실리카겔 상에서 정제하여 1.03 g (59%)의 원하는 생성물을 황색 검으로서 얻었다. 라세미 생성물을 18 mL/분, 4 mg/주입의 유속으로 헥산 중 10% 에탄올로 용출하는 Phenomenex Lux-셀룰로오스 2 칼럼 (21.1x250 mm, 5 마이크론 입자 크기) 상에 적용하고, 2 개의 거울상이성질체를 제공했다. 제 1 피크에 대한 체류 시간은 8.34 분이고 제 2 피크에 대한 체류 시간은 10.92 분이었다. 피크 1 (463 mg), $C_{24}H_{32}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 487.2; 실측치; 487.1. $^1H$ NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.21 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.30, (q, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.23 (m, 2H), 4.17 ~ 4.00 (m, 3H), 3.57 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.76 (d, 3H), 1.37 (s, 9H) ppm.

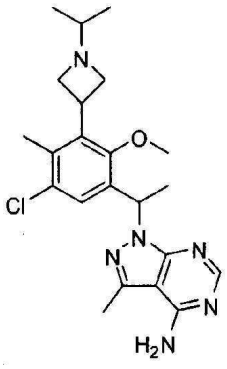
[0744] *단계 7. 1-[1-(3-아제티딘-3-일-5-클로로-2-메톡시-4-메틸페닐)에틸]-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드*



[0745] 2 - HCl

[0746] 메틸렌 클로라이드 (3.2 mL) *tert*-부틸 3-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}아제티딘-1-카복실레이트 (318 mg, 0.653 mmol) (상기로부터의 피크 1)의 용액에 1,4-디옥산 (1.6 mL, 6.5 mmol) 중 4.0 M 염화수소를 부가했다. 수득한 혼합물을 실온에서 75 분 동안 교반했다. 용매를 증발시키고 잔여물을 진공에서 건조하여 0.30 g의 원하는 생성물을 비스-HCl 염으로서 얻었다. $C_{19}H_{24}ClN_6O$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 387.2; 실측치; 387.1.

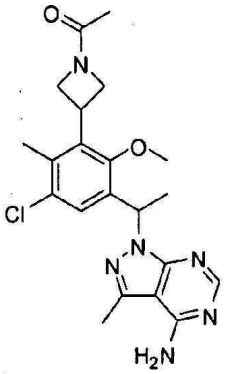
[0747] *단계 8. 1-{1-[5-클로로-3-(1-이소프로필아제티딘-3-일)-2-메톡시-4-메틸페닐]에틸}-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 비스(트리플루오로아세테이트)*



[0748] 2 - TFA

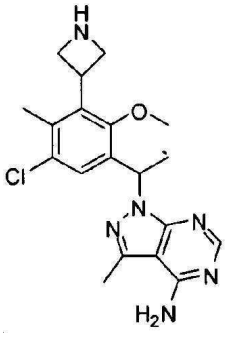
[0749] 메틸렌 클로라이드 (1.0 mL) 중 1-[1-(3-아제티딘-3-일-5-클로로-2-메톡시-4-메틸페닐)에틸]-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드 (58 mg, 0.13 mmol), 아세톤 (18.5 μL, 0.252 mmol) 및 트리에틸아민 (54.5 μL, 0.391 mmol)의 혼합물에 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (108 mg, 0.249 mmol)의 수지를 부가했다. 수득한 혼합물을 3 시간 동안 실온에서 교반했다. 혼합물을 여과하고, 농축했다. 조 생성물을 RP-HPLC (XBridge C18 칼럼, 0.05% TFA를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출, 30 mL/분의 유속에서)을 사용하여 정제하여 50 mg (60%)의 원하는 생성물을 TFA 염으로서 얻었다. $C_{22}H_{30}ClN_6O$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 429.2; 실측치; 429.1. 생성물을 단일 거울상이성질체로서 단리했다. $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$): δ 8.47 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.29 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.52 (m, 2H), 4.21 (m, 1H), 4.15 (t, *J* = 9.8 Hz, 1H), 4.06 (t, *J* = 9.7 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.39 ~ 3.27 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.75 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.11 (dd, *J* = 6.0, 3.8 Hz, 6H) ppm.

[0750] **실시예 2. 1-{1-[3-(1-아세틸아제티딘-3-일)-5-클로로-2-메톡시-4-메틸페닐]에틸}-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 트리플루오로아세테이트**



[0751] TFA

[0752] *단계 1. 1-[1-(3-아제티딘-3-일-5-클로로-2-메톡시-4-메틸페닐)에틸]-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드*

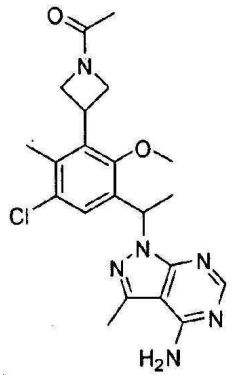


[0753] 2-HCl

[0754] 메틸렌 클로라이드 (1.5 mL) 중 라세미 *tert*-부틸 3-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}아제티딘-1-카복실레이트 (146 mg, 0.300 mmol) (실시예 1 단계 6으로부터의 라세미 중간체)의 용액에 1,4-디옥산 (0.75

mL, 3.0 mmol) 4.0 M 염화수소를 부가했다. 실온에서 2 시간 동안 교반한 후, 용매를 증발시키고 수득한 잔여물을 진공에서 건조하여 138 mg의 원하는 생성물을 HCl 염으로서 얻었다. $C_{19}H_{24}ClN_6O$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 387.2; 실측치; 387.1.

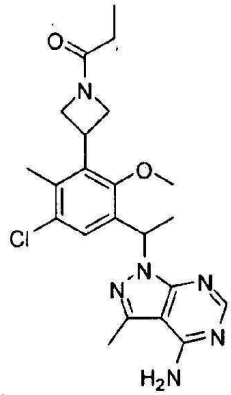
[0755] *단계 2. 1-{1-[3-(1-아세틸아제티딘-3-일)-5-클로로-2-메톡시-4-메틸페닐]에틸}-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 트리플루오로아세테이트*



[0756]

[0757] 메틸렌 클로라이드 (0.20 mL) 중 1-[1-(3-아제티딘-3-일-5-클로로-2-메톡시-4-메틸페닐)에틸]-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드 (20.0 mg, 0.0435 mmol, 실시예 2, 단계 1로부터) 및 트리에틸아민 (30.3 μL, 0.217 mmol)의 혼합물에 아세틸 클로라이드 (6.18 μL, 0.0870 mmol)를 부가했다. 수득한 혼합물을 밤새 실온에서 교반했다. 용매를 증발시키고 조 물질을 RP-HPLC (XBridge C18 칼럼, 0.05% TFA를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출, 30 mL/분의 유속에서)를 사용하여 정제하여 원하는 생성물을 TFA 염으로서 얻었다. 생성물을 라세미 혼합물로서 단리했다. $C_{21}H_{26}ClN_6O_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 429.2; 실측치; 429.1. $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 8.35 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.26 (q, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.28 ~ 4.20 (m, 2H), 4.01 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.75 ~ 1.71 (m, 6H) ppm.

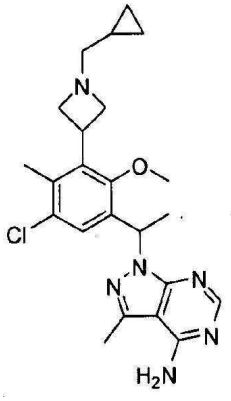
[0758] **실시예 3. 1-{1-[5-클로로-2-메톡시-4-메틸-3-(1-프로피노일아제티딘-3-일)페닐]에틸}-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 트리플루오로아세테이트**



[0759] TFA

[0760] 이 화합물을 실시예 2와 유사한 절차를 사용하여 제조하고, 프로파노일 클로라이드를 아세틸 클로라이드 대신에 사용했다. 생성물을 라세미 혼합물로서 단리했다. $C_{22}H_{28}ClN_6O_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 443.2; 실측치; 443.2. $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.30 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.25 (q, 1H), 4.49 (m, 1H), 4.27 ~ 4.18 (m, 2H), 4.02 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.05 (q, 2H), 1.72 (d, 3H), 0.93 (t, 3H) ppm.

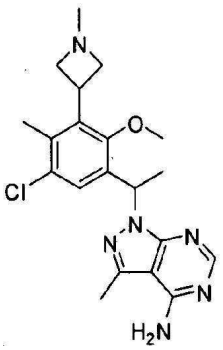
[0761] **실시예 4. 1-(1-{5-클로로-3-[1-(사이클로프로필메틸)아제티딘-3-일]-2-메톡시-4-메틸페닐}에틸)-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 비스(트리플루오로아세테이트)**



[0762] 2 - TFA

[0763] 이 화합물을 실시예 1과 유사한 절차를 사용하여 제조했는데, 실시예 2, 단계 1로부터 라세미 1-[1-(3-아제티딘-3-일-5-클로로-2-메톡시-4-메틸페닐)에틸]-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드 및 사이클로프로판카복스알데하이드 (Aldrich로부터)을 아세톤 대신에 사용했다. 생성물을 라세미 혼합물로서 단리했다. $C_{23}H_{30}ClN_6O$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 441.2; 실측치; 441.1. $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 8.06 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.96 (q, 1H), 4.22 (m, 2H), 4.07 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.68 (t, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.45 (d, 3H), 0.64 (m, 1H), 0.24 (m, 2H), 0.01 (m, 2H) ppm.

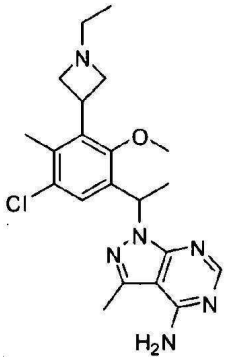
[0764] **실시예 5. 1-{1-[5-클로로-2-메톡시-4-메틸-3-(1-메틸아제티딘-3-일)페닐]에틸}-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민**



[0765]

[0766] 이 화합물을 실시예 1과 유사한 절차를 사용하여 제조했는데, 실시예 2, 단계 1로부터 라세미 1-[1-(3-아제티딘-3-일-5-클로로-2-메톡시-4-메틸페닐)에틸]-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드 및 포름알데하이드를 아세톤 대신에 사용했다. 조 물질을 RP-HPLC (XBridge C18 칼럼, 0.1% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출, 30 mL/분의 유속에서)로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다. 생성물을 라세미 혼합물로서 단리했다. $C_{20}H_{26}ClN_6O$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 401.2; 실측치; 401.2.

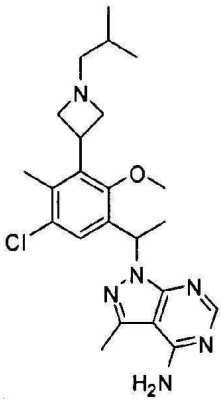
[0767] **실시예 6. 1-{1-[5-클로로-3-(1-에틸아제티딘-3-일)-2-메톡시-4-메틸페닐]에틸}-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민**



[0768]

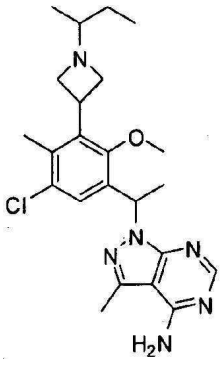
[0769] 이 화합물을 실시예 1과 유사한 절차를 사용하여 제조했는데, 실시예 2, 단계 1로부터 라세미 1-[1-(3-아제티딘-3-일-5-클로로-2-메톡시-4-메틸페닐)에틸]-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드 및 아세트알데하이드를 아세톤 대신에 사용했다. 조 물질을 RP-HPLC (XBridge C18 칼럼, 0.1% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출, 30 mL/분의 유속에서)로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다. 생성물을 라세미 혼합물로서 단리했다. $C_{21}H_{28}ClN_6O$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 415.2; 실측치; 415.1

[0770] **실시예 7. 1-{1-[5-클로로-3-(1-이소부틸아제티딘-3-일)-2-메톡시-4-메틸페닐]에틸}-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민**

[0771] 

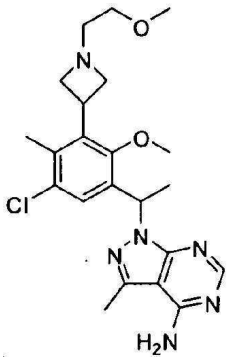
[0772] 이 화합물을 실시예 1과 유사한 절차를 사용하여 제조했는데, 실시예 2, 단계 1로부터 라세미 1-[1-(3-아제티딘-3-일-5-클로로-2-메톡시-4-메틸페닐)에틸]-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드 및 이소부티르알데하이드를 아세톤 대신에 사용했다. 조 물질을 RP-HPLC (XBridge C18 칼럼, 0.1% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출, 30 mL/분의 유속에서)로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다. 생성물을 라세미 혼합물로서 단리했다. $C_{23}H_{32}ClN_6O$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 443.2; 실측치; 443.1. $^1H$ NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.29 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.37 (q, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.01 (m, 2H), 3.87 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.05 (t, 1H), 2.86 (t, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.18 (d, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.82 (d, 3H), 1.62 (m, 1H), 0.89 (d, 6H) ppm.

[0773] **실시예 8. 1-{1-[3-(1-sec-부틸아제티딘-3-일)-5-클로로-2-메톡시-4-메틸페닐]에틸}-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민**

[0774] 

[0775] 이 화합물을 실시예 1과 유사한 절차를 사용하여 제조했는데, 실시예 2, 단계 1로부터 라세미 1-[1-(3-아제티딘-3-일-5-클로로-2-메톡시-4-메틸페닐)에틸]-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드 및 2-부타논을 아세톤 대신에 사용했다. 조 물질을 RP-HPLC (XBridge C18 칼럼, 0.1% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출, 30 mL/분의 유속에서)로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다. 생성물을 부분입체이성질체의 혼합물로서 단리했다. $C_{23}H_{32}ClN_6O$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 443.2; 실측치; 443.1

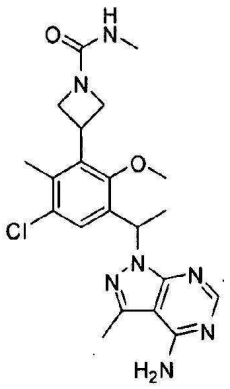
[0776] **실시예 9. 1-(1-{5-클로로-2-메톡시-3-[1-(2-메톡시에틸)아제티딘-3-일]-4-메틸페닐}에틸)-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민**



[0777]

[0778] 이 화합물을 실시예 1과 유사한 절차를 사용하여 제조했는데, 실시예 2, 단계 1로부터 라세미 1-[1-(3-아제티딘-3-일-5-클로로-2-메톡시-4-메틸페닐)에틸]-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드 및 메톡시아세트알데하이드를 아세톤 대신에 사용했다. 조 물질을 RP-HPLC (XBridge C18 칼럼, 0.1% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출, 30 mL/분의 유속에서)로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다. 생성물을 라세미 혼합물로서 단리했다. $C_{22}H_{30}ClN_6O_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 445.2; 실측치; 445.2.

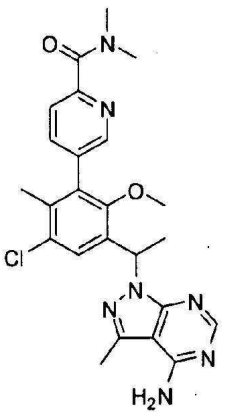
[0779] **실시예 10. 3-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}-N-메틸아제티딘-1-카복사마이드**



[0780]

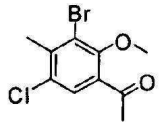
[0781] 이 화합물을 실시예 2와 유사한 절차를 사용하여 제조하고, 메틸 이소시아네이트를 아세틸 클로라이드 대신에 사용했다. 조 물질을 RP-HPLC (XBridge C18 칼럼, 0.1% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출, 30 mL/분의 유속에서)로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다. 생성물을 라세미 혼합물로서 단리했다. $C_{21}H_{27}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 444.2; 실측치; 444.2.

[0782] **실시예 11. 5-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}-*N*,*N*-디메틸피리딘-2-카복사마이드 비스(트리플루오로아세테이트)**



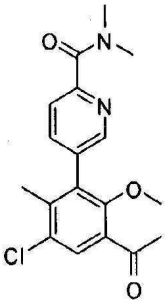
[0783] 2 - TFA

[0784] *단계 1. 1-(3-브로모-5-클로로-2-메톡시-4-메틸페닐)에타논*

[0785] 

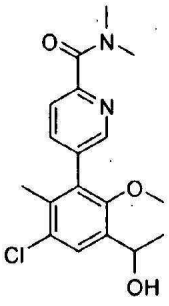
[0786] 아세트산 (100 mL) 중 1-(5-클로로-2-메톡시-4-메틸페닐)에타논 (5.00 g, 25.2 mmol, Oakwood로부터)의 교반된 용액에 *N*-브로모석신이마이드 (4.93 g, 27.7 mmol)을 부가하고 수득한 혼합물을 100 ℃에서 18 시간 동안 가열했다. 주위 온도로 냉각한 후, 반응 혼합물을 진공에서 농축하고, 그 다음 포화 중탄산나트륨으로 중화시키고, 불용성 석신이마이드를 여과 제거했다. 여과물을 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 그 다음 감압 하에서 농축 건조했다. 잔여물을 헥산 중 0 내지 50 % EtOAc로 용출하는 실리카겔 상에서 정제하여 원하는 생성물을 얻었다 (2.66 g, 38%). $C_{10}H_{11}BrClO_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 277.0; 실측치; 277.0. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, 300 MHz): δ 7.70 (1H, s), 3.77 (3H, s), 2.57 (3H, s), 2.50 (3H, s) ppm.

[0787] *단계 2. 5-(3-아세틸-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐)-N,N-디메틸피리딘-2-카복사마이드*

[0788] 

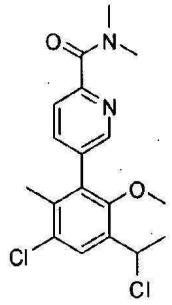
[0789] 1,4-디옥산 (6 mL) 중 1-(3-브로모-5-클로로-2-메톡시-4-메틸페닐)에타논 (0.38 g, 1.4 mmol) 및 *N,N*-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-카복사마이드 (PepTech로부터, 0.46 g, 1.6 mmol)의 혼합물에, 물 (2 mL) 중 칼륨 카보네이트 (0.38 g, 2.7 mmol)을 부가했다. 반응 혼합물에 질소 거품을 일으켰다. 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.095 g, 0.082 mmol)을 부가하고 반응을 밤새 100 ℃에서 교반했다. 반응을 물로 희석하고, EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 층들을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 농축하고 (헥산 중 0-100% EtOAc로 용출하는) 실리카겔 상에서 정제하여 원하는 생성물을 얻었다. $C_{18}H_{20}ClN_2O_3$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 347.1; 실측치; 347.1

[0790] *단계 3. 5-[3-클로로-5-(1-하이드록시에틸)-6-메톡시-2-메틸페닐]-N,N-디메틸피리딘-2-카복사마이드*

[0791] 

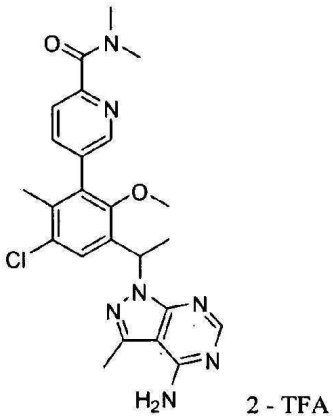
[0792] 0 ℃에서 냉각된 메탄올 (2 mL) 중 5-(3-아세틸-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐)-*N,N*-디메틸피리딘-2-카복사마이드 (106 mg, 0.306 mmol)의 용액에 나트륨 테트라하이드로보레이트 (14 mg, 0.37 mmol)를 부가했다. 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하고, 그 다음 물로 켄칭하고, EtOAc로 추출했다. 유기 층들을 $MgSO_4$ 상에서 건조하고 농축하여 조 알코올을 얻었다. $C_{18}H_{22}ClN_2O_3$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 349.1; 실측치; 349.1.

[0793] 단계 4. *5-[3-클로로-5-(1-클로로에틸)-6-메톡시-2-메틸페닐]-N,N-디메틸피리딘-2-카복사마이드*

[0794] 

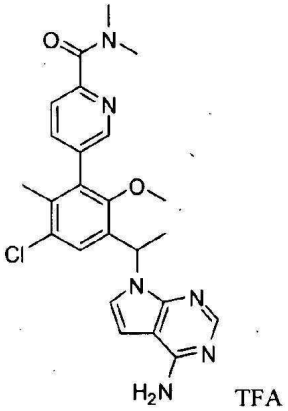
[0795] 시아누르산 염화물 (85 mg, 0.46 mmol)을 *N,N*-디메틸포름아미드 (0.036 mL, 0.46 mmol)에 실온에서 부가했다. 백색 고형물의 형성 (10 분) 후, 메틸렌 클로라이드 (2 mL), 그 다음 5-[3-클로로-5-(1-하이드록시에틸)-6-메톡시-2-메틸페닐]-*N,N*-디메틸피리딘-2-카복사마이드 (115 mg, 0.330 mmol, 실시예 11, 단계 3로부터)을 부가했다. 부가 후, 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 물을 부가하고, 그 다음 디클로로메탄으로 희석했다. 유기 상을 *포화* $NaHCO_3$ 용액, 물 및 염수로 세정하고, 그 다음 $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 농축했다. 잔여물을 (헥산 중 0 내지 80% EtOAc로 용출하는) 실리카겔 상에서 정제하여 원하는 생성물을 얻었다 (76 mg, 63%). $C_{18}H_{21}Cl_2N_2O_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 367.1; 실측치; 367.0.

[0796] *단계 5. 5-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}-N,N-디메틸피리딘-2-카복사마이드 비스(트리플루오로아세테이트)*

[0797] 


[0798] *N,N*-디메틸포름아미드 (0.4 mL) 중 3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 (6.1 mg, 0.041 mmol)의 용액에 나트륨 하이드라이드 (60%, 2.0 mg, 0.082 mmol)을 0 ℃에서 부가하고 혼합물을 실온에서 10 분 동안 교반했다. 그 결과로 생긴 혼합물에 *N,N*-디메틸포름아미드 (0.2 mL) 중 5-[3-클로로-5-(1-클로로에틸)-6-메톡시-2-메틸페닐]-*N,N*-디메틸피리딘-2-카복사마이드 (15.0 mg, 0.0408 mmol)의 용액을 부가했다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 조 혼합물을 RP-HPLC (XBridge C18 칼럼, 0.05% TFA를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출, 30 mL/분의 유속에서) 상에서 정제하여 원하는 생성물을 비스-TFA 염으로서 얻었다. 생성물을 라세미 혼합물로서 단리했다. $C_{24}H_{27}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 480.2; 실측치; 480.1.

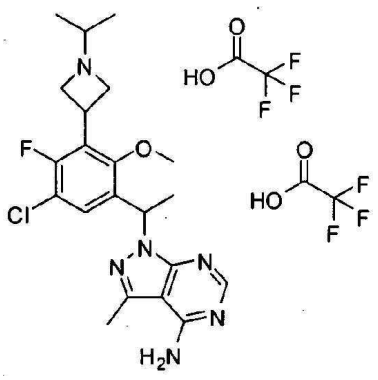
[0799] **실시예 12. 5-{3-[1-(4-아미노-7*H*-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}-*N,N*-디메틸피리딘-2-카복사마이드 트리플루오로아세테이트**



[0800] TFA

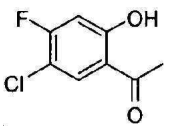
[0801] *N,N*-디메틸포름아미드 (0.91 mL) 중 7*H*-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 설페이트 (Oakwood로부터, 20 mg, 0.086 mmol), 세슘 카보네이트 (42 mg, 0.13 mmol) 및 칼륨 아이오다이드 (1.4 mg, 0.0086 mmol)의 혼합물에 5-[3-클로로-5-(1-클로로에틸)-6-메톡시-2-메틸페닐]-*N,N*-디메틸피리딘-2-카복사마이드 (32 mg, 0.086 mmol)을 부가하고 수득한 혼합물을 140 ℃에서 1 시간 동안 교반했다. 혼합물을 메탄올로 희석하고 RP-HPLC (XBridge C18 칼럼, 0.05% TFA를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출, 30 mL/분의 유속에서) 상에서 정제하여 원하는 생성물을 얻었다. 생성물을 라세미 혼합물로서 단리했다. $C_{24}H_{26}ClN_6O_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 465.2; 실측치; 465.1.

[0802] **실시예 13. 1-{1-[5-클로로-4-플루오로-3-(1-이소프로필아제티딘-3-일)-2-메톡시페닐]에틸}-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 비스(트리플루오로아세테이트)**



[0803]

[0804] *단계 1. 1-(5-클로로-4-플루오로-2-하이드록시페닐)에타논*



[0805]

[0806] 4-클로로-3-플루오로페놀 (Aldrich로부터, 20 g, 100 mmol)에 아세틸 클로라이드 (14.1 mL, 199 mmol)를 교반과 함께 $N_2$ 하에서 부가했다. 수득한 혼합물은 실온에서 빠르게 맑은 용액으로 변했고 그것을 60 ℃에서 2 시간 동안 가열했다. 그 결과로 생긴 혼합물에 알루미늄 트리클로라이드 (25.0 g, 187 mmol)을 나누어서 부가하고 반응 혼합물을 180 ℃에서 30 분 동안 가열했다. 고형물 서서히 용해된 고온에서. 그 다음 반응 혼합물을, 플라스크를 주의 깊게 고체에 대해 순서로 휘저으면서 실온으로 냉각하여 플라스크 내부에 박층을 형성하고 그 다음 빙욕에서 냉각하면서 1.0 N HCl (300 mL)로 서서히 켄칭하고 밤새 교반했다. 황색 침전물을 물로 세정하고 건조된 진공 하에서 원하는 생성물을 황색 고체 (23.8 g)로서 얻었고, 이것을 직접적으로 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용했다.

[0807] *단계 2. 1-(5-클로로-4-플루오로-2-하이드록시-3-아이오도페닐)에타논*

[0808]

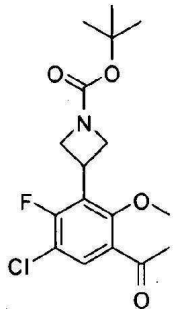
[0809] 아세트산 (100 mL) 중 1-(5-클로로-4-플루오로-2-하이드록시페닐)에타논 (23.8 g, 126 mmol)의 용액을 *N*-아이오도석신이미드 (34.1 g, 151 mmol)으로 처리하고 70 ℃에서 2 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 농축하고, EtOAc로 희석하고 거품 발생이 멈출 때까지 포화 $NaHCO_3$ 용액으로 켄칭했다. 유기 층들을 분리하고, 물로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고 원하는 생성물을 얻었고 이것을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용했다.

[0810] *단계 3. 1-(5-클로로-4-플루오로-3-아이오도-2-메톡시페닐)에타논*

[0811]

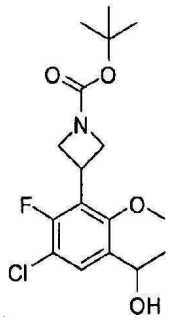
[0812] 1-(5-클로로-4-플루오로-2-하이드록시-3-아이오도페닐)에타논 (13 g, 41 mmol)을 *N,N*-디메틸포름아미드 (41.3 mL)에서 용해시켰다. 메틸 아이오다이드 (3.9 mL, 62 mmol) 그 다음 칼륨 카보네이트 (11 g, 83 mmol)을 부가했다. 반응을 60 ℃에서 1 시간 동안 가열했다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, 에테르로 희석했다. 유기 층들을 분리하고 조합하고, 물로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 농축하고 (헥산 중 0 내지 10% EtOAc로 용출하는) 실리카겔 상에서 정제하여 원하는 생성물을 얻었다 (10 g, 70%). $C_9H_8ClFIO_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 328.9; 실측치; 328.9.

[0813] 단계 4. *tert-부틸 3-(3-아세틸-5-클로로-6-플루오로-2-메톡시페닐)아제티딘-1-카복실레이트*

[0814] 

[0815] 아연 (0.682 g, 10.4 mmol)을 *N,N*-디메틸포름아미드 (12 mL) 중 1,2-디브로모에탄 (0.0598 mL, 0.694 mmol)와 함께 현탁시켰다. 혼합물을 70 ℃에서 10 분 동안 가열하고 그 다음 실온으로 냉각했다. 클로로트리메틸실란 (0.088 mL, 0.69 mmol)을 적가하고 교반을 1 시간 동안 계속했다. 그 다음 *N,N*-디메틸포름아미드 (10 mL) 중 *tert-부틸* 3-아이오도아제티딘-1-카복실레이트 (2.5 g, 8.7 mmol)의 용액을 부가하고 혼합물을 40 ℃에서 1 시간 동안 가열한 후 *N,N*-디메틸포름아미드 (20 mL) 중 1-(5-클로로-4-플루오로-3-아이오도-2-메톡시페닐)에타논 (3.0 g, 9.1 mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (0.16 g, 0.17 mmol) 및 트리-(2-푸릴)포스핀 (0.081 g, 0.35 mmol)의 혼합물 을 부가했다. 반응 혼합물을 70 ℃로 따뜻하게 하고 밤새 교반했다. 그 다음 혼합물을 실온으로 냉각하고 에테르 및 *포화* $NH_4Cl$ 용액 사이에서 분할했다. 유기 층들을 물로 세정하고, $MgSO_4$, 상에서 건조하고 농축하고 (헥산 중 0 내지 25% EtOAc로 용출하는) 실리카겔 상에서 정제하여 원하는 생성물을 얻었다 (0.8 g). $C_{17}H_{21}ClFNO_4Na$ $(M+Na)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 380.1; 실측치; 380.1.

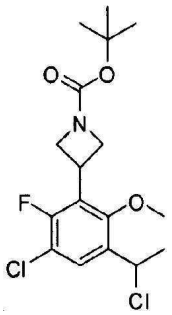
[0816] *단계 5. tert-부틸 3-[3-클로로-2-플루오로-5-(1-하이드록시에틸)-6-메톡시페닐]아제티딘-1-카복실레이트*



[0817]

[0818] 0 ℃에서 냉각된 메탄올 (3 mL) 중 *tert-부틸* 3-(3-아세틸-5-클로로-6-플루오로-2-메톡시페닐)아제티딘-1-카복실레이트 (0.17 g, 0.48 mmol)의 용액에 나트륨 테트라하이드로보레이트 (0.022 g, 0.57 mmol)을 부가했다. 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하고, 그 다음 물로 켄칭하고, EtOAc로 추출했다. 유기 층들을 조합하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고 농축하여 조 알코올 (0.19 g)을 얻었다. $C_{17}H_{23}ClFNO_4Na$ $(M+Na)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 382.1; 실측치; 382.0.

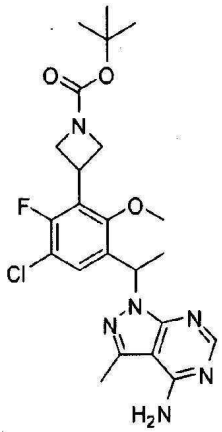
[0819] *단계 6. tert-부틸 3-[3-클로로-5-(1-클로로에틸)-2-플루오로-6-메톡시페닐]아제티딘-1-카복실레이트*



[0820]

[0821] 시아누르산 염화물 (140 mg, 0.78 mmol)을 *N,N*-디메틸포름아미드 (0.059 mL, 0.77 mmol)에 실온에서 부가했다. 백색 고형물의 형성 (약 10 분) 후, 메틸렌 클로라이드 (4 mL), 그 다음 *tert-부틸* 3-[3-클로로-2-플루오로-5-(1-하이드록시에틸)-6-메톡시페닐]아제티딘-1-카복실레이트 (197 mg, 0.547 mmol)을 부가했다. 부가 후, 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 물을 부가하고, 그 다음 디클로로메탄으로 희석했다. 유기상을 *포화* $NaHCO_3$ 용액, 물 및 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고 농축했다. 수득한 잔여물을 (헥산 중 0 내지 30% EtOAc로 용출하는) 실리카겔 상에서 정제하여 원하는 생성물을 얻었다 (110 mg, 53%).

[0822] *단계 7. tert-부틸 3-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-6-플루오로-2-메톡시페닐}아제티딘-1-카복실레이트*

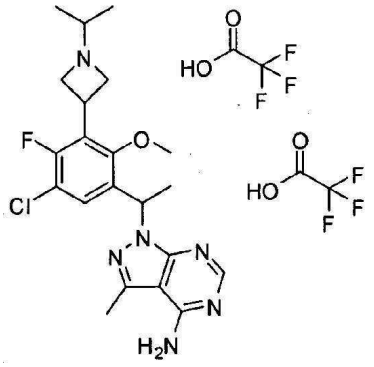


[0823]

[0824] *N,N*-디메틸포름아미드 (0.6 mL) 중 3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 (7.9 mg, 0.053 mmol)의 용액에 나트륨 하이드라이드 (60%, 2.5 mg, 0.11 mmol)을 0 ℃에서 부가하고 혼합물을 실온에서 10 분 동안 교반했다.

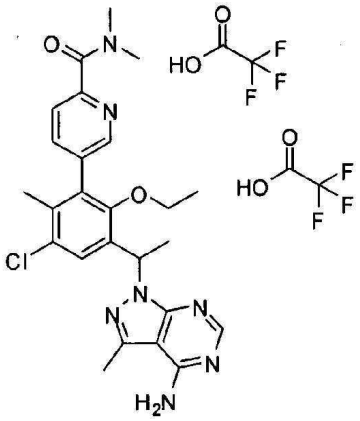
혼합물에 *N,N*-디메틸포름아미드 (0.3 mL) 중 *tert*-부틸 3-[3-클로로-5-(1-클로로에틸)-2-플루오로-6-메톡시페닐]아제티딘-1-카복실레이트 (20 mg, 0.053 mmol)의 용액을 부가했다. 반응 혼합물을 35 ℃에서 밤새 교반하고, 그 다음 물로 켄칭하고, 에테르로 추출했다. 조합된 유기 층들을 $MgSO_4$ 상에서 건조하고 농축하여 원하는 생성물을 얻었고, 이것을 다음 단계에서 직접적으로 사용했다. $C_{23}H_{29}ClFN_6O_3$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 491.2; 실측치; 491.1.

[0825] *단계 8. 1-{1-[5-클로로-4-플루오로-3-(1-이소프로필아제티딘-3-일)-2-메톡시페닐]에틸}-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 비스(트리플루오로아세테이트)*

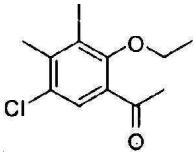
[0826] 

[0827] 메틸렌 클로라이드 (0.2 mL) 중 *tert*-부틸 3-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-6-플루오로-2-메톡시페닐}아제티딘-1-카복실레이트 (14 mg, 0.028 mmol)의 혼합물을 디옥산 (0.2 mL, 0.8 mmol) 중 4.0 M 염화수소로 실온에서 1 시간 동안 처리하고 그 다음 용매 제거하여 1-[1-(3-아제티딘-3-일-5-클로로-4-플루오로-2-메톡시페닐)에틸]-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 HCl 염을 얻었다. 아세토니트릴 (0.1 mL)/메탄올 (0.1 mL)/테트라하이드로푸란 (0.1 mL) 중 조 HCl 염의 혼합물에 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (0.1 mL, 0.6 mmol), 그 다음 아세톤 (0.050 mL, 0.68 mmol)을 부가했다. 혼합물을 30 분 동안 교반한 후 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (0.030 g, 0.14 mmol)의 부가했다. 반응을 실온에서 밤새 교반하고, 그 다음 켄칭하고 RP-HPLC (XBridge C18 칼럼, 0.05% TFA를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출, 30 mL/분의 유속에서) 상에서 정제하여 원하는 생성물을 TFA 염으로서 얻었다. 생성물을 라세미 혼합물로서 단리했다. $C_{21}H_{27}ClFN_6O$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 433.2; 실측치; 433.1.

[0828] **실시예 14. 5-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-에톡시-6-메틸페닐}-*N,N*-디메틸피리딘-2-카복사마이드 비스(트리플루오로아세테이트)**

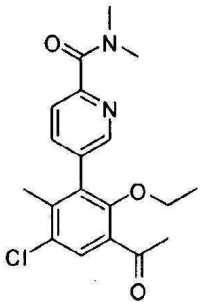
[0829] 

[0830] *단계 1. 1-(5-클로로-2-에톡시-3-아이오도-4-메틸페닐)에타논*

[0831] 

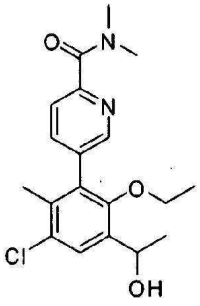
[0832] 1-(5-클로로-2-하이드록시-3-아이오도-4-메틸페닐)에타논 (18.9 g, 60.9 mmol) (실시예 1, 단계 1로부터)을 *N,N*-디메틸포름아미드 (60.8 mL)에서 용해시켰다. 아이오도에탄 (7.3 mL, 91 mmol) 그 다음 칼륨 카보네이트 (17 g, 120 mmol)을 부가했다. 반응을 60 ℃에서 1 시간 동안 가열했다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, 에테르로 희석했다. 유기 층들을 조합하고, 물로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고 농축하고 (헥산 중 0-10% EtOAc로 용출하는) 실리카겔 상에서 정제하여 원하는 생성물을 얻었다 (18.9 g, 91.7%). $C_{11}H_{13}ClIO_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 339.0; 실측치; 339.0.

[0833] *단계 2. 5-(3-아세틸-5-클로로-2-에톡시-6-메틸페닐)-N,N-디메틸피리딘-2-카복사마이드*

[0834] 

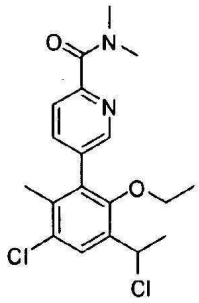
[0835] 1,4-디옥산 (10 mL) 중 1-(5-클로로-2-에톡시-3-아이오도-4-메틸페닐)에타논 (0.69 g, 2.0 mmol) 및 *N,N*-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-카복사마이드 (0.68 g, 2.4 mmol)의 혼합물에, 물 (3 mL, 200 mmol) 중 칼륨 카보네이트 (0.56 g, 4.1 mmol)을 부가했다. 반응에 질소 거품을 일으켰다. 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.24 g, 0.20 mmol)을 부가하고 질소 거품을 일으켰다. 반응을 밤새 95 ℃에서 교반했다. 반응을 물로 희석하고, EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 층들을 $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 농축하고 (헥산 중 0 내지 90% EtOAc로 용출하는) 실리카겔 상에서 정제하여 원하는 생성물을 얻었다 (0.6 g, 82%). $C_{19}H_{22}ClN_2O_3$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 361.1; 실측치; 361.0.

[0836] *단계 3. 5-[3-클로로-6-에톡시-5-(1-하이드록시에틸)-2-메틸페닐]-N,N-디메틸피리딘-2-카복사마이드*

[0837] 

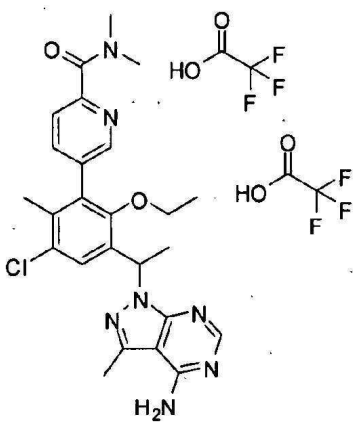
[0838] 0 ℃에서 냉각된 메탄올 (10 mL) 중 5-(3-아세틸-5-클로로-2-에톡시-6-메틸페닐)-*N,N*-디메틸피리딘-2-카복사마이드 (0.60 g, 1.7 mmol)의 용액에 나트륨 테트라하이드로보레이트 (0.075 g, 2.0 mmol)을 부가했다. 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하고, 그 다음 물로 켄칭하고, EtOAc로 추출했다. 추출물을 $MgSO_4$ 상에서 건조하고 농축하여 조 알코올 (0.6 g)을 얻었다. $C_{19}H_{24}ClN_2O_3$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 363.1; 실측치; 363.0.

[0839] 단계 4. *5-[3-클로로-5-(1-클로로에틸)-6-에톡시-2-메틸페닐]-N,N-디메틸피리딘-2-카복사마이드*

[0840] 

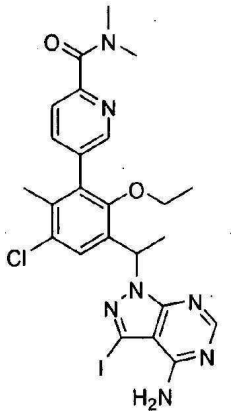
[0841] 시아누르산 염화물 (0.43 g, 2.3 mmol)을 *N,N*-디메틸포름아미드 (0.18 mL, 2.3 mmol)에 실온에서 부가했다. 백색 고형물의 형성 (10 분) 후, 메틸렌 클로라이드 (10 mL), 그 다음 5-[3-클로로-6-에톡시-5-(1-하이드록시에틸)-2-메틸페닐]-*N,N*-디메틸피리딘-2-카복사마이드 (0.6 g, 2 mmol)을 부가했다. 부가 후, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 그 다음 디클로로메탄으로 희석하고 *포화* $NaHCO_3$ 용액으로 세정했다. 유기 층들을 $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 농축했다. 잔여물을 (헥산 중 0 내지 50% EtOAc로 용출하는) 실리카겔 상에서 정제하여 원하는 생성물을 얻었다 (0.58, 90%). $C_{19}H_{23}Cl_2N_2O_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 381.1; 실측치; 381.0.

[0842] *단계 5. 5-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-에톡시-6-메틸페닐}-N,N-디메틸피리딘-2-카복사마이드 비스(트리플루오로아세테이트)*

[0843] 

[0844] *N,N*-디메틸포름아미드 (3 mL) 중 3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 (47 mg, 0.31 mmol)의 용액에 나트륨 하이드라이드 (60%, 12.6 mg, 0.524 mmol)을 0 ℃에서 부가하고 그 결과로 생긴 혼합물을 실온에서 10 분 동안 교반했다. 혼합물에 *N,N*-디메틸포름아미드 (1 mL) 중 5-[3-클로로-5-(1-클로로에틸)-6-에톡시-2-메틸페닐]-*N,N*-디메틸피리딘-2-카복사마이드 (100 mg, 0.3 mmol, 실시예 14, 단계 4로부터)의 용액을 부가했다. 반응을 35 ℃에서 밤새 교반했다. 반응을 켄칭하고 RP-HPLC (XBridge C18 칼럼, 0.05% TFA를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출, 30 mL/분의 유속에서) 상에 적용하여 원하는 생성물을 비스-TFA 염으로서 얻었다. 생성물을 라세미 혼합물로서 단리했다. $C_{25}H_{29}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 494.2; 실측치; 494.1.

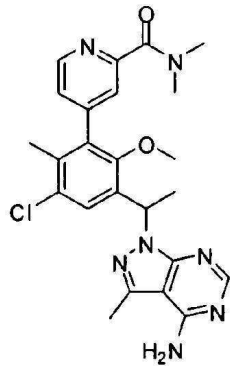
[0845] **실시예 15. 5-{3-[1-(4-아미노-3-아이오도-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-에톡시-6-메틸페닐}-*N,N*-디메틸피리딘-2-카복사마이드**



[0846]

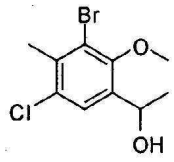
[0847] *N,N*-디메틸포름아미드 (1 mL) 중 3-아이오도-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 (CNH 기술로부터, 120 mg, 0.46 mmol), 세슘 카보네이트 (200 mg, 0.62 mmol) 및 칼륨 아이오다이드 (7.0 mg, 0.042 mmol)의 혼합물에 5-[3-클로로-5-(1-클로로에틸)-6-에톡시-2-메틸페닐]-*N,N*-디메틸피리딘-2-카복사마이드 (160 mg, 0.42 mmol, 실시예 14, 단계 4로부터)을 부가하고 혼합물을 140 ℃에서 1 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 에테르로 추출했다. 조합된 유기 층들을 $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 농축하고 (디클로로메탄 중 0 내지 10% MeOH로 용출하는) 실리카겔 상에서 정제하여 원하는 생성물을 얻었다 (0.12 g, 47%). 생성물을 라세미 혼합물로서 단리했다. $C_{24}H_{26}ClIN_7O_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 606.1; 실측치; 606.0.

[0848] **실시예 16. 4-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}-*N,N*-디메틸피리딘-2-카복사마이드**



[0849]

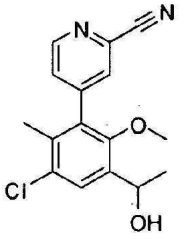
[0850] *단계 1. 1-(3-브로모-5-클로로-2-메톡시-4-메틸페닐)에탄올*



[0851]

[0852] 나트륨 테트라하이드로보레이트 (0.31 g, 8.1 mmol)을 메탄올 (25 mL) 중 1-(3-브로모-5-클로로-2-메톡시-4-메틸페닐)에타논 (실시예 11, 단계 1로부터) (1.5 g, 5.4 mmol)의 혼합물에 0 ℃에서 부가하고 그 결과로 생긴 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반했다. 용매를 제거하고 수득한 잔여물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 포화 $NaHCO_3$, 물, 염수로 세정하고, 그 다음 $Na_2SO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고, 농축했다. 조 생성물을 헥산 중 0 내지 40% EtOAc로 용출하는 실리카겔 크로마토그래피로 정제했다 (0.30 g, 90%).

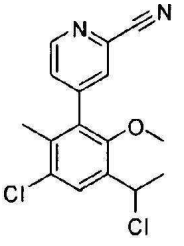
[0853] *단계 2. 4-[3-클로로-5-(1-하이드록시에틸)-6-메톡시-2-메틸페닐]피리딘-2-카보니트릴*



[0854]

[0855] 아세토니트릴 (8 mL)/물 (2 mL) 중 1-(3-브로모-5-클로로-2-메톡시-4-메틸페닐)에탄올 (0.30 g, 1.1 mmol), 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-카보니트릴 (Combi-Blocks로부터, 0.27 g, 1.2 mmol), 탄산나트륨 (230 mg, 2.1 mmol) 및 디클로로메탄 (1:1) (100 mg, 0.13 mmol)와 착화된 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(Ⅱ)의 혼합물을 탈가스하고 그 다음 질소로 재충전했다. 반응을 95 ℃에서 2 시간 동안 교반하고, 그 다음 냉각하고 에틸 아세테이트로 희석하고, 포화 $NaHCO_3$, 물, 염수로 세정하고, $Na_2SO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고, 농축했다. 조 생성물을 헥산 중 0 내지 40% EtOAc로 용출하는 실리카겔 크로마토그래피로 정제했다 (0.249 g, 75%). $C_{16}H_{16}ClN_2O_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 303.1; 실측치; 303.0

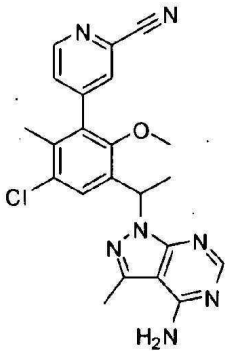
[0856] *단계 3. 4-[3-클로로-5-(1-클로로에틸)-6-메톡시-2-메틸페닐]피리딘-2-카보니트릴*



[0857]

[0858] 시아누르산 염화물 (170 mg, 0.94 mmol) 및 *N,N*-디메틸포름아미드 (73 μL, 0.94 mmol)의 혼합물을 실온에서 10 분 동안 교반하고 그 다음 메틸렌 클로라이드 (4 mL) 중 4-[3-클로로-5-(1-하이드록시에틸)-6-메톡시-2-메틸페닐]피리딘-2-카보니트릴 (190 mg, 0.628 mmol)의 용액을 부가하고 반응을 실온에서 밤새 교반했다. 혼합물을 메틸렌 클로라이드로 희석하고, 포화 $NaHCO_3$, 물, 염수로 세정하고, $Na_2SO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고, 농축했다. 조 생성물을 정제 없이 다음 단계에서 직접적으로 사용했다 (121 mg, 60%). $C_{16}H_{15}Cl_2N_2O$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 321.0; 실측치; 321.0

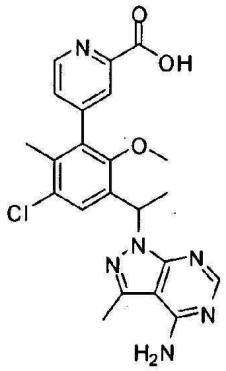
[0859] 단계 4. *4-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}피리딘-2-카보니트릴*



[0860]

[0861] 나트륨 하이드라이드 (20 mg, 0.50 mmol)을 *N,N*-디메틸포름아미드 (4 mL) 중 4-[3-클로로-5-(1-클로로에틸)-6-메톡시-2-메틸페닐]피리딘-2-카보니트릴 (90 mg, 0.28 mmol), 3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 (63 mg, 0.42 mmol)의 혼합물에 부가하고 반응을 30 ℃에서 밤새 교반했다. 혼합물을 냉각하고, 물로 처리하고 그 다음 여과하여 원하는 생성물을 제공했다. $C_{22}H_{21}ClN_7O$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 434.1; 실측치; 434.2

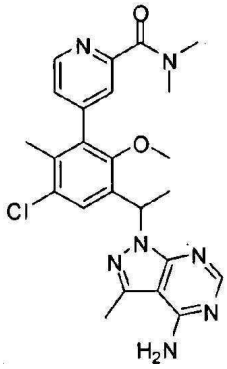
[0862] *단계 5. 4-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}피리딘-2-카복실산*



[0863]

[0864] 물 (0.70 mL, 0.70 mmol) 중 나트륨 하이드록사이드 (1.0 M)을 에탄올 (1.0 mL) 중 4-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}피리딘-2-카보니트릴 (0.060 g, 0.14 mmol)의 혼합물에 부가하고 그 결과로 생긴 혼합물을 95 ℃에서 6 시간 동안 가열했다. 이때, 농축 HCl을 부가하여 pH를 ~ 3으로 조정했다. 용매를 제거하고 잔여물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용했다. $C_{22}H_{22}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 453.1; 실측치; 453.2

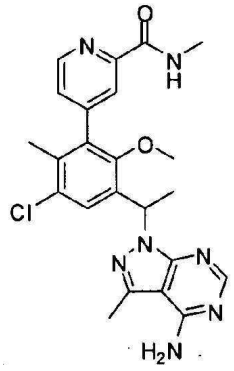
[0865] *단계 6. 4-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}-N,N-디메틸피리딘-2-카복사마이드*



[0866]

[0867] THF (0.14 mL, 0.28 mmol) 중 2.0 M 디메틸아민을 *N,N*-디메틸포름아미드 (0.7 mL) 중 4-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}피리딘-2-카복실산 (9.6 mg, 0.021 mmol) 및 벤조트리아졸-1-일옥시트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (10 mg, 0.03 mmol)의 용액에 실온에서 부가하고 그 다음 트리에틸아민 (8.8 μL, 0.064 mmol)의 부가했다. 반응을 1 시간 동안 교반했다. 조 혼합물을 RP-HPLC (XBridge C18 칼럼, 0.1% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출, 30 mL/분의 유속에서)로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다. 생성물을 라세미 혼합물로서 단리했다. $C_{24}H_{27}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 480.2; 실측치; 480.2.

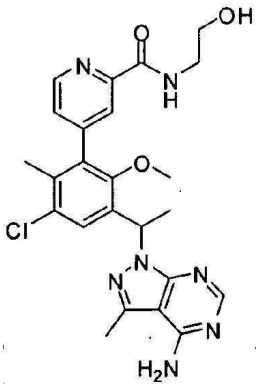
[0868] **실시예 17. 4-(3-(1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐)-*N*-메틸피콜린아미드**



[0869]

[0870] 이 화합물을 실시예 16, 단계 6과 유사한 절차를 사용하여 제조했는데, THF 중 메틸아민의 2.0 M 용액을 THF 중 2.0 M 디메틸아민 대신에 사용했다. 생성물을 라세미 혼합물로서 단리했다. $C_{23}H_{25}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 466.2; 실측치; 466.2.

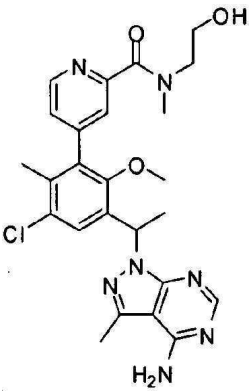
[0871] **실시예 18. 4-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}-*N*-(2-하이드록시에틸)피리딘-2-카복사마이드**



[0872]

[0873] 이 화합물을 실시예 16, 단계 6과 유사한 절차를 사용하여 제조했는데, 에탄올아민을 THF 중 2.0 M 디메틸아민 대신에 사용했다. 생성물을 라세미 혼합물로서 단리했다. $C_{24}H_{27}ClN_7O_3$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 496.2; 실측치; 496.2.

[0874] **실시예 19. 4-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}-*N*-(2-하이드록시에틸)-*N*-메틸피리딘-2-카복사마이드**

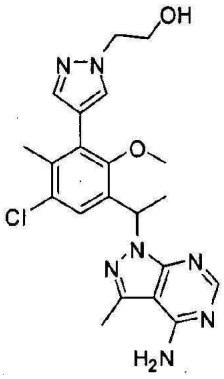


[0875]

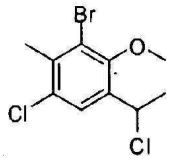
[0876] 이 화합물을 실시예 16, 단계 6과 유사한 절차를 사용하여 제조했는데, 2-(메틸아미노)에탄올을 THF 중 2.0 M 디메틸아민 대신에 사용했다. 생성물을 라세미 혼합물로서 단리했다. $C_{25}H_{29}ClN_7O_3$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 510.2; 실측치; 510.2.

[0877] **실시예 20. 2-(4-(3-(1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페**

닐)-1*H*-피라졸-1-일)에탄올

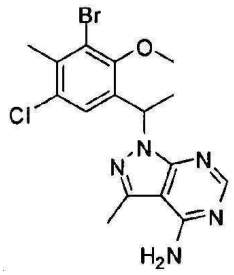
[0878] 

[0879] *단계 1. 3-브로모-1-클로로-5-(1-클로로에틸)-4-메톡시-2-메틸벤젠*

[0880] 

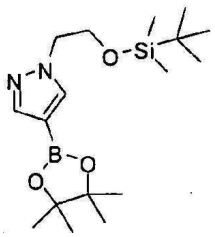
[0881] 시아누르산 염화물 (1.7 g, 9.2 mmol) 및 *N,N*-디메틸포름아미드 (710 μL, 9.2 mmol)의 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하고 그 다음 메틸렌 클로라이드 (34 mL) 중 1-(3-브로모-5-클로로-2-메톡시-4-메틸페닐)에탄올 (실시예 16, 단계 1로부터) (1.72 g, 6.15 mmol)의 용액을 부가하고 반응을 실온에서 밤새 교반했다. 혼합물을 메틸렌 클로라이드로 희석하고, 포화 $NaHCO_3$, 물, 염수로 세정하고, $Na_2SO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고, 농축했다. 조 생성물을 헥산 중 0 내지 10% EtOAc로 용출하는 실리카겔 크로마토그래피로 정제했다 (1.01 g, 60%).

[0882] *단계 2. 1-[1-(3-브로모-5-클로로-2-메톡시-4-메틸페닐)에틸]-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민*

[0883] 

[0884] 나트륨 하이드라이드 (36 mg, 0.91 mmol)을 *N,N*-디메틸포름아미드 (8 mL) 중 3-브로모-1-클로로-5-(1-클로로에틸)-4-메톡시-2-메틸벤젠 (150 mg, 0.503 mmol), 3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 (110 mg, 0.76 mmol)의 혼합물에 부가하고 반응을 30 ℃에서 밤새 교반했다. 혼합물을 메틸렌 클로라이드로 희석하고, 포화 $NaHCO_3$, 물, 염수로 세정하고, $Na_2SO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고, 농축했다. 조 생성물을 $CH_2Cl_2$ 중 0 내지 70% EtOAc로 용출하는 실리카겔 크로마토그래피로 정제했다 (103 mg, 50%). $C_{16}H_{18}BrClN_5O$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 410.0; 실측치; 410. 라세미 생성물을, 헥산 18 mL/분, ~ 13 mg/주입의 유속으로 헥산 중 5% 에탄올로 용출하는 Phenomenex Lux-셀룰로오스 1 칼럼 (21.1x250 mm, 5 마이크론 입자 크기) 상에 적용하여 2 개의 거울상이성질체를 제공했다.

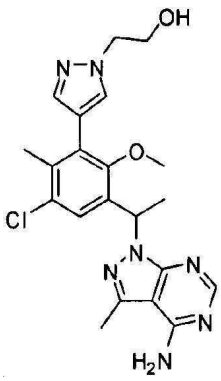
[0885] *단계 3. 1-(2-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}에틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸*



[0886]

[0887] THF (0.60 mL, 0.60 mmol) 중 칼륨 *tert*-부톡사이드 (1.0 M)을 *N,N*-디메틸포름아미드 (1.5 mL) 중 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1*H*-피라졸 (0.1 g, 0.5 mmol)의 용액에 0 ℃에서 부가했다. 반응 혼합물을 실온에서 5 분 동안 교반하고, 그 다음 0 ℃로 냉각하고 (2-브로모에톡시)(*tert*-*부틸*)디메틸실란 (0.2 mL, 0.8 mmol)로 처리했다. 반응을 실온에서 밤새 교반하고, 그 다음 에틸 아세테이트로 희석하고, 포화 $NaHCO_3$, 물, 염수로 세정하고, $Na_2SO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여 조 생성물을 제공하고 이것을 헥산 중 0 내지 30% EtOAc로 용출하는 실리카겔 크로마토그래피로 정제했다. $C_{17}H_{34}BN_2O_3Si$ $(M+H)^+$에 대한 계산치: m/z = 353.2; 실측치; 353.1.

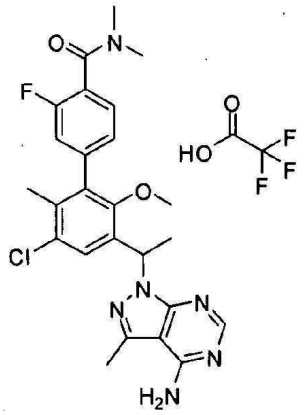
[0888] 단계 4. *2-(4-(3-(1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐)-1H-피라졸-1-일)에탄올*



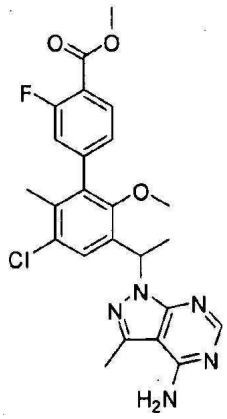
[0889]

[0890] 1-[1-(3-브로모-5-클로로-2-메톡시-4-메틸페닐)에틸]-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 (0.026 g, 0.062 mmol) (키랄 순수, 단계 2로부터 제 1 피크), 1-(2-{[*tert*-*부틸*(디메틸)실릴]옥시}에틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1*H*-피라졸 (0.024 g, 0.069 mmol), 탄산나트륨 (13 mg, 0.12 mmol) 및 아세토니트릴 (0.5 mL)/물 (0.1 mL) 중 디클로로메탄 (1:1) (6.1 mg, 0.0075 mmol)와 착화된[1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(Ⅱ)의 혼합물을을 탈가스하고 그 다음 질소로 재충전했다. 반응 혼합물을 95 ℃에서 2 시간 동안 교반하고, 그 다음 농축 HCl (0.1 mL)로 처리하고 그 다음 실온에서 1 시간 동안 교반했다. 조 혼합물을 RP-HPLC (XBridge C18 칼럼, 0.1% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출, 30 mL/분의 유속에서)로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다. 생성물을 단일 거울상이성질체로서 단리했다. $C_{21}H_{25}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 442.2; 실측치; 442.2.

[0891] **실시예 21. 3'-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5'-클로로-3-플루오로-2'-메톡시-*N,N*,6'-트리메틸바이페닐-4-카복사마이드 트리플루오로아세테이트**

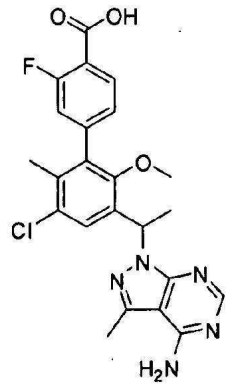
[0892] 

[0893] *단계 1. 메틸 3'-(1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-5'-클로로-3-플루오로-2'-메톡시-6'-메틸바이페닐-4-카복실레이트*

[0894] 

[0895] 아세토니트릴 (1.2 mL)/물 (0.3 mL) 중 1-[1-(3-브로모-5-클로로-2-메톡시-4-메틸페닐)에틸]-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 (60 mg, 0.15 mmol, 키랄 순수, 실시예 20, 단계 2로부터의 제 1 피크), [3-플루오로-4-(메톡시카보닐)페닐]붕산 (Combi-Blocks로부터, 0.041 g, 0.20 mmol), 탄산나트륨 (36 mg, 0.34 mmol) 및 디클로로메탄 (1:1) (6 mg, 0.007 mmol)와 착화된 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(Ⅱ)의 혼합물을 진공처리하고 그 다음 질소로 재충전했다. 반응을 95 ℃에서 2 시간 동안 교반했다. 그 다음 용매를 제거하고 $CH_2Cl_2$ 중 0 내지 70% EtOAc로 용출하는 조 혼합물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다 (54 mg, 75%). $C_{24}H_{24}ClFN_5O_3$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 484.2; 실측치; 484.1

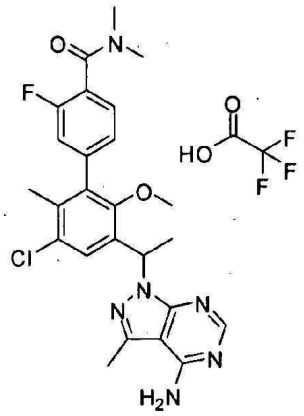
[0896] *단계 2. 3'-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5 -클로로-3-플루오로-2'-메톡시-6'-메틸바이페닐-4-카복실산*

[0897] 

[0898] 리튬 하이드록사이드, 모노히드레이트 (13 mg, 0.31 mmol)을 메탄올 (0.2 mL)/테트라하이드로푸란 (0.2 mL)/물 (0.09 mL) 중 상기에서 만들어진 메틸 3'-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5'-클로로-3-플루오로-2'-메톡시-6'-메틸바이페닐-4-카복실레이트 (0.030 g, 0.062 mmol)의 용액에 부가했다. 반응을

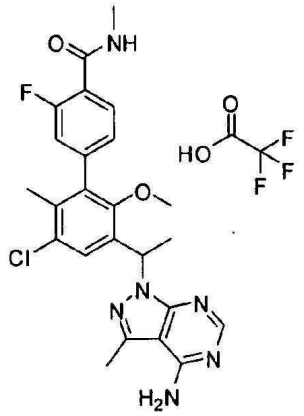
1.5 시간 동안 실온에서 교반하고, 그 다음 농축 HCl (60 uL)로 처리하여 pH를 2로 조정했다. 용매를 제거하여 조 생성물을 제공하고 이것을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용했다. $C_{23}H_{22}ClFN_5O_3$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 470.1; 실측치; 470.2

[0899] *단계 3. 3'-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5'-클로로-3-플루오로-2'-메톡시-N,N,6'-트리메틸바이페닐-4-카복사마이드 트리플루오로아세테이트*

[0900] 

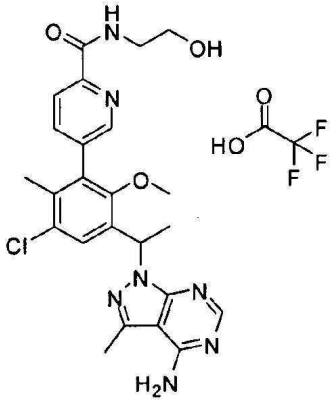
[0901] THF 중 2.0 M 디메틸아민 (0.1 mL, 0.2 mmol)을 *N,N*-디메틸포름아미드 (0.7 mL) 중 상기에서 만들어진 3'-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5'-클로로-3-플루오로-2'-메톡시-6'-메틸바이페닐-4-카복실산 (12 mg, 0.026 mmol) 및 벤조트리아졸-1-일옥시트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (20 mg, 0.04 mmol)의 용액에 실온에서 부가하고, 트리에틸아민 (11 μL, 0.077 mmol)을 부가했다. 반응을 1 시간 동안 교반하고, 물로 켄칭했다. 조 혼합물을 RP-HPLC (XBridge C18 칼럼, 0.05% TFA를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출, 30 mL/분의 유속에서) 상에 적용하여 원하는 생성물을 TFA 염으로서 얻었다. 생성물을 단일 거울상이성질체로서 단리했다. $C_{25}H_{27}ClFN_6O_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 497.2; 실측치; 497.2.

[0902] **실시예 22. 3'-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5'-클로로-3-플루오로-2'-메톡시-*N*,6'-디메틸바이페닐-4-카복사마이드 트리플루오로아세테이트**

[0903] 

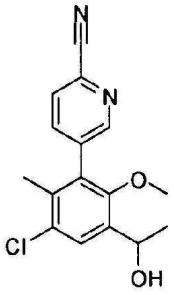
[0904] 이 화합물을 실시예 21, 단계 3과 유사한 절차를 사용하여 제조했는데, THF 중 2.0 M 메틸아민을 THF 중 2.0 M 디메틸아민 대신에 사용했다. 생성물을 단일 거울상이성질체로서 단리했다. $C_{24}H_{25}ClFN_6O_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 483.2; 실측치; 483.2.

[0905] **실시예 23. 5-(3-(1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐)-*N*-(2-하이드록시에틸)피콜린아미드 트리플루오로아세테이트**



[0906]

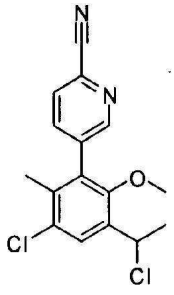
[0907] *단계 1. 5-[3-클로로-5-(1-하이드록시에틸)-6-메톡시-2-메틸페닐]피리딘-2-카보니트릴*



[0908]

[0909] 아세토니트릴 (4 mL)/물 (1 mL) 중 1-(3-브로모-5-클로로-2-메톡시-4-메틸페닐)에탄올 (0.15 g, 0.54 mmol), 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-카보니트릴 (Frontier로부터, 0.14 g, 0.59 mmol), 탄산나트륨 (110 mg, 1.1 mmol) 및 디클로로메탄 (1:1) (52 mg, 0.064 mmol)와 착화된 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(Ⅱ)의 혼합물을 탈가스하고 그 다음 질소로 재충전했다. 반응을 95 ℃에서 2 시간 동안 교반하고, 냉각하고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 포화 $NaHCO_3$, 물, 염수로 세정하고, 그 다음 $Na_2SO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고, 농축했다. 조 생성물을 헥산 중 0 내지 40% EtOAc로 용출하는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다 (114 mg, 70%). $C_{16}H_{16}ClN_2O_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 303.1; 실측치; 303.0

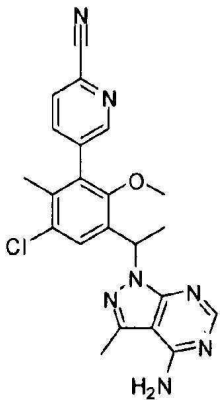
[0910] *단계 2. 5-[3-클로로-5-(1-클로로에틸)-6-메톡시-2-메틸페닐]피리딘-2-카보니트릴*



[0911]

[0912] 시아누르산 염화물 (170 mg, 0.94 mmol) 및 *N,N*-디메틸포름아미드 (73 μL, 0.94 mmol)의 혼합물을 실온에서 10 분 동안 교반하고 그 다음 메틸렌 클로라이드 (4 mL) 중 5-[3-클로로-5-(1-하이드록시에틸)-6-메톡시-2-메틸페닐]피리딘-2-카보니트릴 (190 mg, 0.628 mmol)의 용액을 부가하고 반응을 실온에서 밤새 교반했다. 혼합물을 메틸렌 클로라이드로 희석하고, 포화 $NaHCO_3$, 물, 염수로 세정하고, $Na_2SO_4$ 상에서 건조하고, 그 다음 여과하고, 농축했다. 그 결과로 생긴 조 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접적으로 사용했다 (110 mg, 55%). $C_{16}H_{15}Cl_2N_2O$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 321.0; 실측치; 321.0

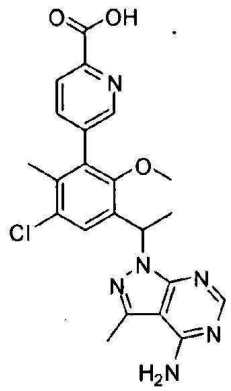
[0913] *단계 3. 5-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}피리딘-2-카보니트릴*



[0914]

[0915] 나트륨 하이드라이드 (20 mg, 0.50 mmol)을 *N,N*-디메틸포름아미드 (4 mL) 중 5-[3-클로로-5-(1-클로로에틸)-6-메톡시-2-메틸페닐]피리딘-2-카보니트릴 (90 mg, 0.28 mmol), 3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 (63 mg, 0.42 mmol)의 혼합물에 부가하고 반응을 30 ℃에서 밤새 교반했다. 혼합물을 물로 처리하고 그 다음 여과하여 원하는 생성물을 제공했다. $C_{22}H_{21}ClN_7O$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 434.1; 실측치; 434.2

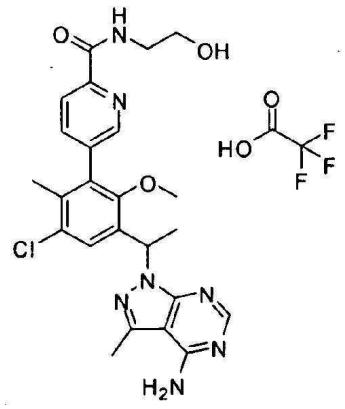
[0916] 단계 4. *5-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}피리딘-2-카복실산*



[0917]

[0918] 물 (0.70 mL, 0.70 mmol) 중 나트륨 하이드록사이드 (1.0 M)을 에탄올 (1.0 mL) 중 5-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}피리딘-2-카보니트릴 (0.060 g, 0.14 mmol)의 혼합물에 부가했다. 반응을 95 ℃에서 6 시간 동안 가열하고, 그 다음 농축 HCl를 부가하여 pH를 ~ 3으로 조정했다. 용매를 제거하고 그 결과로 생긴 잔여물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용했다. $C_{22}H_{22}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 453.1; 실측치; 453.2

[0919] *단계 5. 5-(3-(1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐)-N-(2-하이드록시에틸)피콜린아미드 트리플루오로아세테이트*

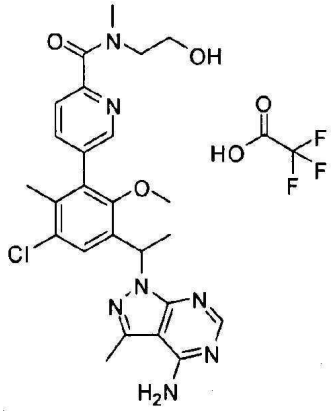


[0920]

[0921] 에탄올아민 (15 μL, 0.25 mmol)을 *N,N*-디메틸포름아미드 (0.7 mL) 중 5-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로

[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}피리딘-2-카복실산 (9.6 mg, 0.021 mmol) 및 벤조트리아졸-1-일옥시트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (10 mg, 0.03 mmol)의 용액에 실온에서 부가하고 그 다음 트리에틸아민 (8.8 μL, 0.064 mmol)을 부가했다. 반응을 1 시간 동안 교반하고, 그 다음 물로 켄칭했다. 조 혼합물을 RP-HPLC (XBridge C18 칼럼, 0.05% TFA를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출, 30 mL/분의 유속에서) 상에 적용하여 원하는 생성물을 TFA 염으로서 얻었다. 생성물을 라세미 혼합물로서 단리했다. $C_{24}H_{27}ClN_7O_3$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 496.2; 실측치; 496.2.

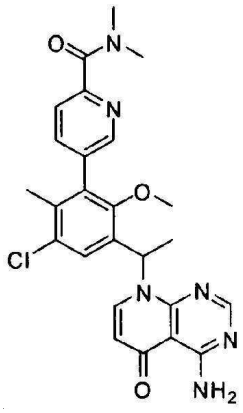
[0922] **실시예 24. 4-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}-*N*-(2-하이드록시에틸)-*N*-메틸피리딘-2-카복사마이드 트리플루오로아세테이트**



[0923]

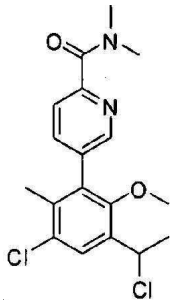
[0924] 이 화합물을 실시예 23과 유사한 절차를 사용하여 제조했는데, 2-(메틸아미노)에탄올을 에탄올아민 대신에 사용했다. 생성물을 라세미 혼합물로서 단리했다. $C_{25}H_{29}ClN_7O_3$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 510.2; 실측치; 510.2.

[0925] **실시예 25. 5-{3-[1-(4-아미노-5-옥소피리도[2,3-d]피리미딘-8(5*H*)-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}-*N*,*N*-디메틸피리딘-2-카복사마이드**



[0926]

[0927] *단계 1. 5-[3-클로로-5-(1-클로로에틸)-6-메톡시-2-메틸페닐]-N,N-디메틸피리딘-2-카복사마이드*

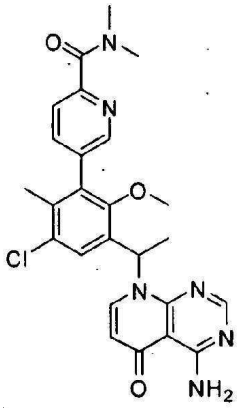


[0928]

[0929] 시아누르산 염화물 (Aldrich로부터, 690 mg, 3.7 mmol) 및 *N*,*N*-디메틸포름아미드 (290 μL, 3.7 mmol)의 혼합

물을 실온에서 10 분 동안 교반하고 그 다음 메틸렌 클로라이드 (14 mL) 중 5-[3-클로로-5-(1-하이드록시에틸)-6-메톡시-2-메틸페닐]-*N*,*N*-디메틸피리딘-2-카복사마이드 (869 mg, 2.49 mmol)의 용액을 부가하고 반응을 실온에서 밤새 교반했다. 혼합물을 메틸렌 클로라이드로 희석하고, 포화 $NaHCO_3$, 물, 염수로 세정하고, $Na_2SO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고, 농축했다. 헥산 중 0 내지 100% EtOAc로 용출하는 생성물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제했다.

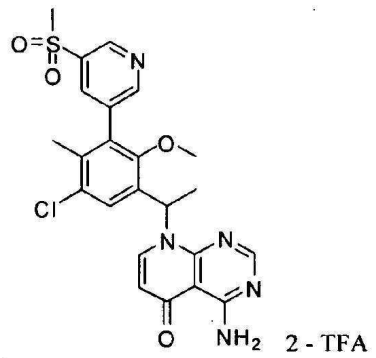
[0930] *단계 2. 5-{3-[1-(4-아미노-5-옥소피리도[2,3-d]피리미딘-8(5H)-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}-N,N-디메틸피리딘-2-카복사마이드*



[0931]

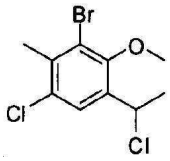
[0932] *N*,*N*-디메틸포름아미드 (0.1 mL) 중 4-아미노피리도[2,3-d]피리미딘-5(8*H*)-온 (VWR로부터, 4.8 mg, 0.030 mmol), 세슘 카보네이트 (14 mg, 0.044 mmol) 및 칼륨 아이오다이드 (0.50 mg, 0.0030 mmol)의 혼합물에 5-[3-클로로-5-(1-클로로에틸)-6-메톡시-2-메틸페닐]-*N*,*N*-디메틸피리딘-2-카복사마이드 (11 mg, 0.030 mmol)을 부가했다. 혼합물을 140 ℃에서 1 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 RP-HPLC (XBridge C18 칼럼, 0.1% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출, 30 mL/분의 유속에서) 상에 적용하여 원하는 생성물을 얻었다. $C_{25}H_{26}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 493.2; 실측치; 493.1. 라세미 생성물을 18 mL/분, 4.2 mg/주입의 유속으로 헥산 중30% 에탄올로 용출하는 Phenomenex Lux-셀룰로오스 1 칼럼 (21.1x250 mm, 5 마이크론 입자 크기) 상에 적용하여 2 개의 단리된 거울상이성질체를 제공했다. 이러한 제 1 단리된 피크는 체류 시간 15.39 분을 가졌고 제 2 피크는 체류 시간 22.98을 가졌다. 제 2 피크에 대해: $^1$H NMR (CDCl3,400 MHz) δ 9.86 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.36 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.65~7.58 (m, 2H), 7.37 (m, 2H), 6.84 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.22 (d, *J* = 8.0 Hz), 5.95 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.08 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.93 (m, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.68 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H) ppm.

[0933] **실시예 26. 4-아미노-8-(1-{5-클로로-2-메톡시-4-메틸-3-[5-(메틸설포닐)피리딘-3-일]페닐}에틸)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8*H*)-온 비스(트리플루오로아세테이트)**



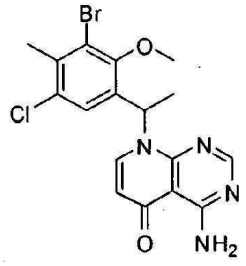
[0934] 2 - TFA

[0935] *단계 1. 3-브로모-1-클로로-5-(1-클로로에틸)-4-메톡시-2-메틸벤젠*

[0936] 

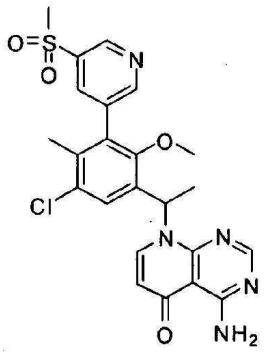
[0937] 시아누르산 염화물 (1.7 g, 9.2 mmol) 및 *N,N*-디메틸포름아미드 (710 μL, 9.2 mmol)의 혼합물을 실온에서 10 분 동안 교반하고 그 다음 메틸렌 클로라이드 (34 mL) 중 1-(3-브로모-5-클로로-2-메톡시-4-메틸페닐)에탄올 (1.72 g, 6.15 mmol)의 용액을 부가하고 반응을 실온에서 밤새 교반했다. 혼합물을 메틸렌 클로라이드로 희석하고, 포화 $NaHCO_3$, 물, 염수로 세정하고, $Na_2SO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고, 농축했다. 헥산 중 0 내지 10% EtOAc로 용출하는 조 생성물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제했다.

[0938] *단계 2. 4-아미노-8-[1-(3-브로모-5-클로로-2-메톡시-4-메틸페닐)에틸]피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온*

[0939] 

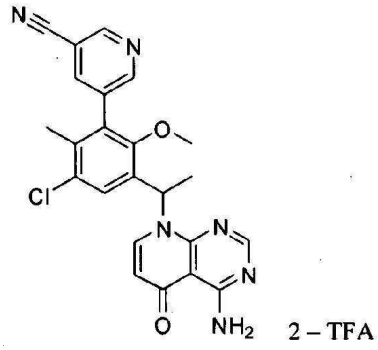
[0940] *N,N*-디메틸포름아미드 (20 mL) 중 4-아미노피리도[2,3-d]피리미딘-5(8*H*)-온 (0.80 g, 4.9 mmol), 세슘 카보네이트 (2.4 g, 7.3 mmol) 및 칼륨 아이오다이드 (82 mg, 0.49 mmol)의 혼합물에 3-브로모-1-클로로-5-(1-클로로에틸)-4-메톡시-2-메틸벤젠 (1.47 g, 4.93 mmol)을 부가하고 혼합물을 140 ℃에서 1 시간 동안 교반했다. 혼합물을 물 및 에틸 아세테이트로 희석했다. 침전물을 수집하고 건조하여 원하는 화합물을 얻었다. $C_{17}H_{17}BrClN_4O_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 423.0; 실측치; 423.0.

[0941] *단계 3. 4-아미노-8-(1-{5-클로로-2-메톡시-4-메틸-3-[5-(메틸설포닐)피리딘-3-일]페닐}에틸)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온 비스(트리플루오로아세테이트)*

[0942]  2 - TFA

[0943] 아세토니트릴 (0.5 mL) /물 (0.1 mL) 중 4-아미노-8-[1-(3-브로모-5-클로로-2-메톡시-4-메틸페닐)에틸]피리도[2,3-d]피리미딘-5(8*H*)-온 (25 mg, 0.059 mmol), 3-(메틸설포닐)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 (PepTech로부터, 18 mg, 0.065 mmol), 탄산나트륨 (13 mg, 0.12 mmol) 및 디클로로메탄 (1:1) (5.8 mg, 0.0071 mmol)와 착화된 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(Ⅱ)의 혼합물을 질소로 탈가스하고 그 다음 90 ℃에서 2 시간 동안 교반했다. 조 혼합물을 냉각하고 RP-HPLC (XBridge C18 칼럼, 0.05% 트리플루오로아세트산을 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출, 30 mL/분의 유속에서)로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다. 생성물을 라세미 혼합물로서 단리했다. $C_{23}H_{23}ClN_5O_4S$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 500.1; 실측치; 500.0.

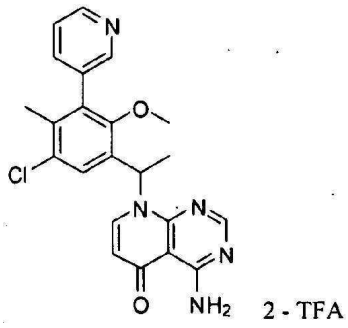
[0944] **실시예 27. 5-{3-[1-(4-아미노-5-옥소피리도[2,3-d]피리미딘-8(5*H*)-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}니코티노니트릴 비스(트리플루오로아세테이트)**



[0945] 2 – TFA

[0946] 이 화합물을 실시예 26과 유사한 절차를 사용하여 제조했는데, 3-시아노피리딘-5-붕산 피나콜 에스테르(Frontier로부터)을 3-(메틸설포닐)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 대신에 사용했다. 생성물을 라세미 혼합물로서 단리했다. $C_{23}H_{20}ClN_6O_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 447.1; 실측치; 447.1.

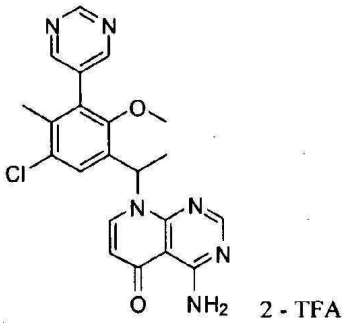
[0947] **실시예 28. 4-아미노-8-[1-(5-클로로-2-메톡시-4-메틸-3-피리딘-3-일페닐)에틸]피리도[2,3-d]피리미딘-5(8*H*)-온 비스(트리플루오로아세테이트)**



[0948] 2 - TFA

[0949] 이 화합물을 실시예 26과 유사한 절차를 사용하여 제조했는데, 피리딘-3-붕산 (Aldrich로부터)을 3-(메틸설포닐)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 대신에 사용했다. 생성물을 라세미 혼합물로서 단리했다. $C_{22}H_{21}ClN_5O_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 422.1; 실측치; 422.0.

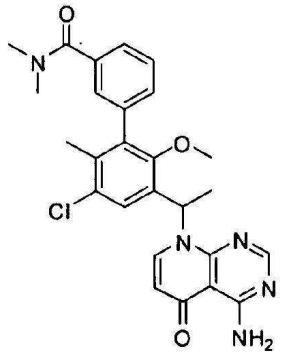
[0950] **실시예 29. 4-아미노-8-[1-(5-클로로-2-메톡시-4-메틸-3-피리미딘-5-일페닐)에틸]피리도[2,3-d]피리미딘-5(8*H*)-온 비스(트리플루오로아세테이트)**



[0951] 2 - TFA

[0952] 이 화합물을 실시예 26과 유사한 절차를 사용하여 제조했는데, 피리미딘-5-붕산 (Frontier로부터)을 3-(메틸설포닐)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 대신에 사용했다. 생성물을 라세미 혼합물로서 단리했다. $C_{21}H_{20}ClN_6O_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 423.1; 실측치; 423.0.

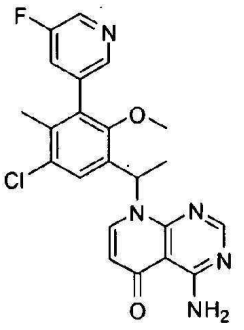
[0953] **실시예 30. 3'-[1-(4-아미노-5-옥소피리도[2,3-d]피리미딘-8(5*H*)-일)에틸]-5'-클로로-2'-메톡시-*N*,*N*,6'-트리메틸바이페닐-3-카복사마이드 비스(트리플루오로아세테이트)**



[0954] 2 - TFA

[0955] 이 화합물을 실시예 26과 유사한 절차를 사용하여 제조했는데, 3-(*N,N*-디메틸아미노카보닐)벤젠 붕산 (Frontier로부터)을 3-(메틸설포닐)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 대신에 사용했다. 생성물을 라세미 혼합물로서 단리했다. $C_{26}H_{27}ClN_5O_3$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 492.2; 실측치; 492.1.

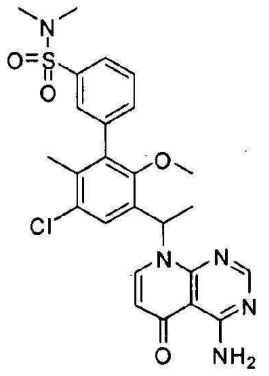
[0956] **실시예 31. 4-아미노-8-{1-[5-클로로-3-(5-플루오로피리딘-3-일)-2-메톡시-4-메틸페닐]에틸}피리도[2,3-d]피리미딘-5(8*H*)-온 비스(트리플루오로아세테이트)**



[0957] 2 - TFA

[0958] 이 화합물을 실시예 26과 유사한 절차를 사용하여 제조했는데, 5-플루오로피리딘-3-붕산 (Combi-Blocks로부터)을 3-(메틸설포닐)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 대신에 사용했다. 생성물을 라세미 혼합물로서 단리했다. $C_{22}H_{20}ClFN_5O_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 440.1; 실측치; 440.0.

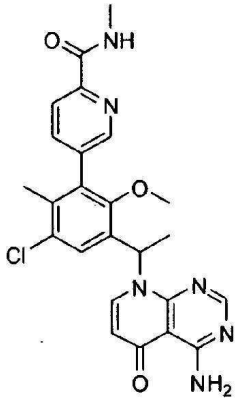
[0959] **실시예 32. 3'-[1-(4-아미노-5-옥소피리도[2,3-d]피리미딘-8(5*H*)-일)에틸]-5'-클로로-2'-메톡시-*N,N*,6'-트리메틸바이페닐-3-설폰아미드 비스(트리플루오로아세테이트)**



[0960] 2 - TFA

[0961] 이 화합물을 실시예 26과 유사한 절차를 사용하여 제조했는데, *N,N*-디메틸 3-보로노벤젠설폰아미드 (Combi-Blocks로부터)을 3-(메틸설포닐)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 대신에 사용했다. 생성물을 라세미 혼합물로서 단리했다. $C_{25}H_{27}ClN_5O_4S$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 528.1; 실측치; 528.1.

[0962] **실시예 33. 5-{3-[1-(4-아미노-5-옥소피리도[2,3-d]피리미딘-8(5*H*)-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}-*N*-메틸피리딘-2-카복사마이드 비스(트리플루오로아세테이트)**

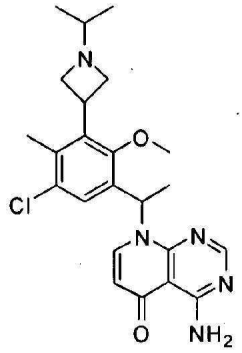


2 - TFA

[0963]

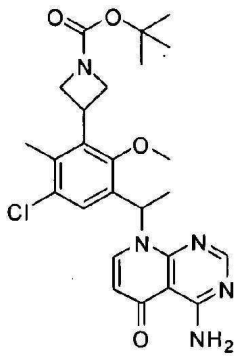
[0964] 이 화합물을 실시예 26과 유사한 절차를 사용하여 제조했는데, 2-(*N*-메틸아미도카복시)-5-피리딘 붕산 핀콜 에스테르 (Frontier로부터)을 3-(메틸설포닐)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 대신에 사용했다. 생성물을 라세미 혼합물로서 단리했다. $C_{24}H_{24}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 479.2; 실측치; 479.1.

[0965] **실시예 34. 4-아미노-8-{1-[5-클로로-3-(1-이소프로필아제티딘-3-일)-2-메톡시-4-메틸페닐]에틸}피리도[2,3-d]피리미딘-5(8*H*)-온**



[0966]

[0967] *단계 1. tert-부틸 3-{3-[1-(4-아미노-5-옥소피리도[2,3-d]피리미딘-8(5H)-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}아제티딘-1-카복실레이트*

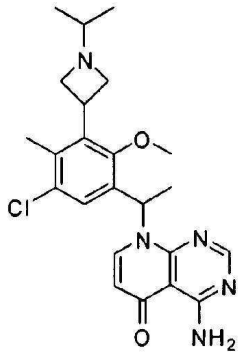


[0968]

[0969] *N,N*-디메틸포름아미드 (0.2 mL) 중 4-아미노피리도[2,3-d]피리미딘-5(8*H*)-온 (VWR로부터) (8.6 mg, 0.053 mmol), 세슘 카보네이트 (26 mg, 0.080 mmol) 및 칼륨 아이오다이드 (0.89 mg, 0.0053 mmol)의 혼합물에 *tert*-부틸 3-[3-클로로-5-(1-클로로에틸)-6-메톡시-2-메틸페닐]아제티딘-1-카복실레이트 (20 mg, 0.05 mmol, 실시예 1, 단계 5로부터, 라세미 중간체)를 부가했다. 혼합물을 140 ℃에서 1 시간 동안 교반하고, 그 다음 냉각하고 물로 희석하고, 에테르로 추출했다. 유기 층들을 $MgSO_4$ 상에서 건조하고 농축하여 조 생성물을 얻고 이것을 다음 단계에서 직접적으로 사용했다. $C_{25}H_{31}ClN_5O_4$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 500.2; 실측치; 500.1.

[0970] *단계 2. 4-아미노-8-{1-[5-클로로-3-(1-이소프로필아제티딘-3-일)-2-메톡시-4-메틸페닐]에틸}피리도[2,3-d]피리*

*미딘-5(8H)-온*

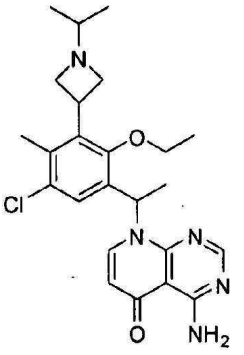


[0971]

[0972] 메틸렌 클로라이드 (0.25 mL) 중 *tert*-부틸 3-{3-[1-(4-아미노-5-옥소피리도[2,3-d]피리미딘-8(5*H*)-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}아제티딘-1-카복실레이트 (27 mg, 0.053 mmol)의 용액을 디옥산 (0.13 mL, 0.50 mmol) 중4.0 M 염화수소로 실온에서 1 시간 동안 처리하고, 그 다음 박리 건조하여 4-아미노-8-[1-(3-아제티딘-3-일-5-클로로-2-메톡시-4-메틸페닐)에틸]피리도[2,3-d]피리미딘-5(8*H*)-온을 HCl 염으로서 얻었다.

[0973] 아세토니트릴 (0.2 mL)/메탄올 (0.2 mL)/테트라하이드로푸란 (0.2 mL) 중 조 HCl 염의 혼합물에 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (0.046 mL, 0.27 mmol)을 부가했다. 혼합물을 고체가 용해될 때까지 실온에서 교반하고, 그 다음 아세톤 (0.032 mL, 0.43 mmol)로 처리했다. 수득한 혼합물을 30 분 동안 교반한 후 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (0.034 g, 0.16 mmol)을 부가했다. 반응 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하고, 그 다음 켄칭하고 RP-HPLC (XBridge C18 칼럼, 0.1% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출, 30 mL/분의 유속에서) 상에 적용하여 원하는 생성물을 얻었다. 생성물을 라세미 혼합물로서 단리했다. $C_{23}H_{29}ClN_5O_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 442.2; 실측치; 442.1.

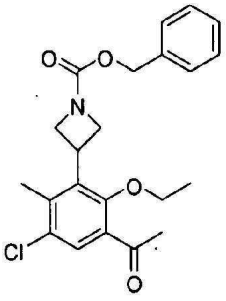
[0974] **실시예 35. 4-아미노-8-{1-[5-클로로-2-에톡시-3-(1-이소프로필아제티딘-3-일)-4-메틸페닐]에틸}피리도[2,3-d]피리미딘-5(8*H*)-온 비스(트리플루오로아세테이트)**



2 - TFA

[0975]

[0976] *단계 1. 벤질 3-(3-아세틸-5-클로로-2-에톡시-6-메틸페닐)아제티딘-1-카복실레이트*

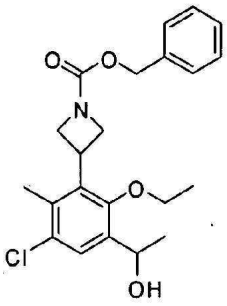


[0977]

[0978] 아연 (0.967 g, 14.8 mmol)을 *N,N*-디메틸포름아미드 (17 mL) 중 1,2-디브로모에탄 (0.085 mL, 0.98 mmol)와 함께 현탁시켰다. 혼합물을 70 ℃에서 10 분 동안 가열하고 그 다음 실온으로 냉각했다. 클로로트리메틸실란 (0.125 mL, 0.984 mmol)을 적가하고 교반을 1 시간 동안 계속했다. 그 다음 *N,N*-디메틸포름아미드 (10 mL) 중 벤질 3-아이오도아제티딘-1-카복실레이트 (PharmaBlock로부터) (3.9 g, 12 mmol)의 용액을 부가하고 혼합물을

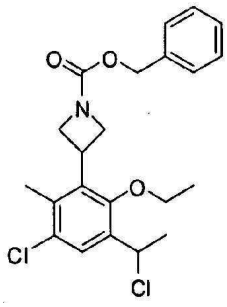
40 ℃에서 1 시간 동안 가열한 후 *N,N*-디메틸포름아미드 (30 mL) 중 1-(5-클로로-2-에톡시-3-아이오도-4-메틸페닐)에타논 (4.4 g, 13 mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (0.22 g, 0.24 mmol) 및 트리-(2-푸릴)포스핀 (0.12 g, 0.50 mmol)의 혼합물을 부가했다. 반응 혼합물을 70 ℃로 따뜻하게 하고 밤새 교반했다. 그 다음 혼합물을 실온으로 냉각하고 에테르 및 포화 $NH_4Cl$ 용액 사이에서 분할했다. 유기 층들을 물로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 농축하고 (헥산 중 0 내지 20% EtOAc로 용출하는) 실리카겔 상에서 정제하여 원하는 생성물을 얻었다 (3.87 g, 78%). $C_{22}H_{25}ClNO_4$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 402.1; 실측치; 402.1.

[0979] *단계 2. 벤질 3-[3-클로로-6-에톡시-5-(1-하이드록시에틸)-2-메틸페닐]아제티딘-1-카복실레이트*

[0980] 

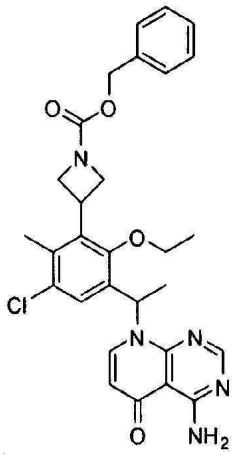
[0981] 0 ℃에서 냉각된 메탄올 (5 mL) 중 벤질 3-(3-아세틸-5-클로로-2-에톡시-6-메틸페닐)아제티딘-1-카복실레이트 (0.35 g, 0.87 mmol)의 용액에 나트륨 테트라하이드로보레이트 (0.040 g, 1.0 mmol)을 부가했다. 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하고, 그 다음 물로 희석하고, EtOAc로 추출했다. 유기 층들을 $MgSO_4$ 상에서 건조하고 농축하여 조 알코올 (0.31 g, 88%)을 얻었다. $C_{22}H_{27}ClNO_4$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 404.2; 실측치; 404.0.

[0982] *단계 3. 벤질 3-[3-클로로-5-(1-클로로에틸)-6-에톡시-2-메틸페닐]아제티딘-1-카복실레이트*

[0983] 

[0984] 시아누르산 염화물 (200 mg, 1.1 mmol)을 *N,N*-디메틸포름아미드 (0.083 mL, 1.1 mmol)에 실온에서 부가했다. 백색 고형물의 형성 (약 10 분) 후, 메틸렌 클로라이드 (5 mL)을 부가하고, 그 다음 벤질 3-[3-클로로-6-에톡시-5-(1-하이드록시에틸)-2-메틸페닐]아제티딘-1-카복실레이트 (310 mg, 0.77 mmol)을 부가했다. 부가 후, 그 결과로 생긴 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 물을 부가하고, 그 다음 디클로로메탄으로 희석했다. 유기상을 포화 $NaHCO_3$ 용액, 물 및 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 농축하고 (0 내지 40% EtOAc/헥산으로 용출하는) 실리카겔 상에서 정제하여 원하는 생성물을 얻었다 (140 mg, 43%). $C_{22}H_{26}Cl_2NO_3$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 422.1; 실측치; 422.0.

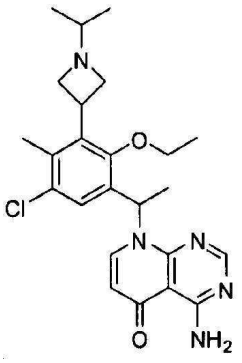
[0985] 단계 4. *벤질 3-{3-[1-(4-아미노-5-옥소피리도[2,3-d]피리미딘-8(5H)-일)에틸]-5-클로로-2-에톡시-6-메틸페닐}아제티딘-1-카복실레이트*



[0986]

[0987] *N,N*-디메틸포름아미드 (0.2 mL) 중 4-아미노피리도[2,3-d]피리미딘-5(8*H*)-온 (11.5 mg, 0.0708 mmol), 세슘 카보네이트 (34 mg, 0.10 mmol) 및 칼륨 아이오다이드 (1.2 mg, 0.0071 mmol)의 혼합물에 벤질 3-[3-클로로-5-(1-클로로에틸)-6-에톡시-2-메틸페닐]아제티딘-1-카복실레이트 (30 mg, 0.07 mmol)을 부가했다. 혼합물을 140 ℃에서 1 시간 동안 교반하고, 냉각하고 그 다음 물로 희석하고, 에테르로 추출했다. 조합된 유기 층들을 $MgSO_4$ 상에서 건조하고 농축하여 조 생성물을 얻고 이것을 다음 단계에서 직접적으로 사용했다. $C_{29}H_{31}ClN_5O_4$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 548.2; 실측치; 548.2.

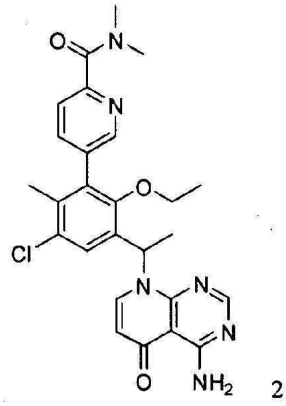
[0988] *단계 5. 4-아미노-8-{1-[5-클로로-2-에톡시-3-(1-이소프로필아제티딘-3-일)-4-메틸페닐]에틸}피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온 비스(트리플루오로아세테이트)*



[0989] 2 - TFA

[0990] 메탄올 (1.6 mL) 중 벤질 3-{3-[1-(4-아미노-5-옥소피리도[2,3-d]피리미딘-8(5*H*)-일)에틸]-5-클로로-2-에톡시-6-메틸페닐}아제티딘-1-카복실레이트 (23 mg, 0.042 mmol) 및 5% 탄소상 팔라듐 (10 mg)의 혼합물에 물 (0.42 mL, 0.10 mmol) 중 0.25 M 염화수소를 부가했다. 서스펜션을 $H_2$의 밸룬 압력 하에서 실온에서 2 시간 동안 수소 첨가했다. 촉매를 여과 제거한 후, 여과물을 *포화* $NaHCO_3$ 용액으로 중화하고, 디클로로메탄으로 추출했다. 조합된 유기 층들을 $MgSO_4$ 상에서 건조하고 농축하여 4-아미노-8-[1-(3-아제티딘-3-일-5-클로로-2-에톡시-4-메틸페닐)에틸]피리도[2,3-d]피리미딘-5(8*H*)-온 (7 mg, 40%)을 얻었다. 아세토니트릴 (0.1 mL)/메탄올 (0.1 mL)/테트라하이드로푸란 (0.1 mL) 중 조 아민의 혼합물에 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (0.02 mL, 0.1 mmol), 그 다음 아세톤 (0.03 mL, 0.4 mmol)을 부가했다. 혼합물을 30 분 동안 교반한 후 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (0.044 g, 0.21 mmol)을 부가했다. 반응을 실온에서 4 시간 동안 교반하고, 그 다음 물로 켄칭하고 RP-HPLC (XBridge C18 칼럼, 0.05% TFA를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출, 30 mL/분의 유속에서) 상에서 정제하여 원하는 생성물을 TFA 염으로서 얻었다. 생성물을 라세미 혼합물로서 단리했다. $C_{24}H_{31}ClN_5O_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 456.2; 실측치; 456.1.

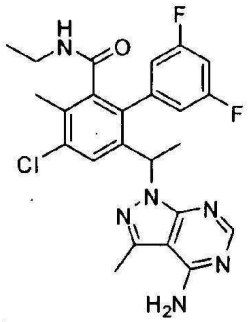
[0991] **실시예 36. 5-{3-[1-(4-아미노-5-옥소피리도[2,3-d]피리미딘-8(5*H*)-일)에틸]-5-클로로-2-에톡시-6-메틸페닐}-*N,N*-디메틸피리딘-2-카복사마이드 비스(트리플루오로아세테이트)**



[0992] 2 - TFA

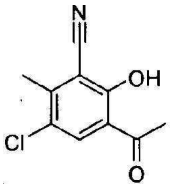
[0993] *N,N*-디메틸포름아미드 (0.8 mL) 중 4-아미노피리도[2,3-d]피리미딘-5(8*H*)-온 (47 mg, 0.29 mmol), 세슘 카보네이트 (130 mg, 0.39 mmol) 및 칼륨 아이오다이드 (4.4 mg, 0.026 mmol)의 혼합물에 5-[3-클로로-5-(1-클로로에틸)-6-에톡시-2-메틸페닐]-*N,N*-디메틸피리딘-2-카복사마이드 (100 mg, 0.3 mmol, 실시예 14, 단계 4로부터, 라세미 중간체)을 부가하고 혼합물을 140 ℃에서 1 시간 동안 교반했다. 그 결과로 생긴 혼합물을 MeOH로 희석하고, 여과하고, 여과물을 RP-HPLC (XBridge C18 칼럼, 0.05% TFA를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출, 30 mL/분의 유속에서) 상에서 정제하여 원하는 생성물을 TFA 염으로서 얻었다. 생성물을 라세미 혼합물로서 단리했다. $C_{26}H_{28}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 507.2; 실측치; 507.1.

[0994] **실시예 37. 6-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-4-클로로-*N*-에틸-3',5'-디플루오로-3-메틸바이페닐-2-카복사마이드**



[0995]

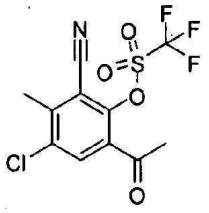
[0996] *단계 1. 3-아세틸-5-클로로-2-하이드록시-6-메틸벤조니트릴*



[0997]

[0998] *N*-메틸피롤리디논 (15 mL) 중 1-(3-브로모-5-클로로-2-하이드록시-4-메틸페닐)에타논 (4.85 g, 18.4 mmol) 및 구리 시아나이드 (2.47 g, 27.6 mmol)의 혼합물을 200 ℃에서 1 시간 동안 가열했다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 EtOAc 및 1 N HCl로 희석했다. 층들을 분리하고 수성 층을 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 층들을 물, 그 다음 염수로 세정하고 황산마그네슘 상에서 건조하고, 그 다음 감압 하에서 농축 건조했다. 잔여물을 다음 단계에서 직접적으로 사용했다 (3.7 g, 96%). $C_{10}H_9ClNO_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 210.0; 실측치; 210.1.

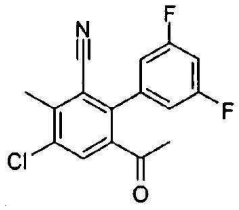
[0999] *단계 2. 6-아세틸-4-클로로-2-시아노-3-메틸페닐 트리플루오로메탄설포네이트*



[1000]

[1001] 메틸렌 클로라이드 (70 mL) 중 3-아세틸-5-클로로-2-하이드록시-6-메틸벤조니트릴 (3.70 g, 17.6 mmol)의 혼합물에 트리에틸아민 (7.4 mL, 53 mmol) 그 다음 트리플루오로메탄설폰산 무수물 (4.4 mL, 26 mmol)을 -78 ℃에서 부가했다. 반응을 실온까지 점차 따뜻해지도록 하고 실온에서 30 분 동안 교반했다. 물로 켄칭한 후, 혼합물을 디클로로메탄으로 추출했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 농축 건조했다. 잔여물을 헥산 중 0 내지 40% EtOAc로 용출하는 실리카겔 상에서 정제하여 원하는 생성물을 얻었다 (2.54 g, 42%). $C_{11}H_8ClF_3NO_4S$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 342.0; 실측치; 342.1.

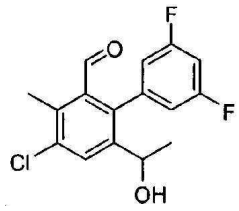
[1002] *단계 3. 6-아세틸-4-클로로-3',5'-디플루오로-3-메틸바이페닐-2-카보니트릴*



[1003]

[1004] 톨루엔 (30 mL) / 물 중 0.8 M 나트륨 수소카보네이트 (30 mL, 30 mmol) (이것은 물 중 포화된 $NaHCO_3$였다) 중 6-아세틸-4-클로로-2-시아노-3-메틸페닐 트리플루오로메탄설포네이트 (3.07 g, 8.98 mmol) 및 (3,5-디플루오로페닐)붕산 (1.70 g, 10.8 mmol)의 2상 용액을 질소로 탈가스했다. 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.414 g, 0.359 mmol)을 부가했다. 혼합물을 5 분 동안 질소로 탈가스하고 80 ℃에서 2 시간 동안 가열했다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 EtOAc로 희석했다. 층들을 분리하고 수성 층을 더 많은 EtOAc로 추출했다. 조합된 추출물을 염수로 세정하고, $Na_2SO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여 조 흑색 고형물을 얻엇다. 물질을 $CHCl_3$에서 용해시키고 헥산 중 EtOAc의 0 내지 20%로 용출하는 실리카겔 칼럼 상에서 정제하여 원하는 생성물을 얻었다 (2.71 g, 99%). $C_{16}H_{11}ClF_2NO$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 306.0; 실측치; 306.1.

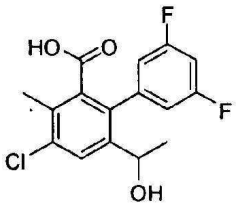
[1005] 단계 4. *4-클로로-3',5'-디플루오로-6-(1-하이드록시에틸)-3-메틸바이페닐-2-카브알데하이드*



[1006]

[1007] 메틸렌 클로라이드 (50 mL) 중 6-아세틸-4-클로로-3',5'-디플루오로-3-메틸바이페닐-2-카보니트릴 (2.43 g, 7.95 mmol)의 혼합물에 헥산 (19.9 mL, 19.9 mmol) 중 1.0 M 디이소부틸알루미늄 하이드라이드를 -78 ℃에서 부가했다. 반응을 교반과 함께 2 시간에 걸쳐 실온으로 따뜻하게 했다. 물 (70 mL) 중 5.0 M 염화수소를 서서히 부가하고, 교반을 1 시간 동안 계속했다. 그 결과로 생긴 혼합물을 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조하고 그 다음 농축 건조했다. 잔여물을 헥산 중 0 내지 50% EtOAc로 용출하는 실리카겔 상에서 정제하여 원하는 생성물을 얻었다 (2.4 g, 97%). $C_{16}H_{12}ClF_2O$ $(M-OH)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 293.1; 실측치; 293.1.

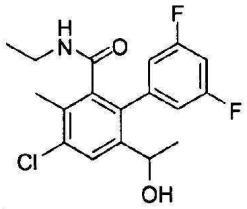
[1008] *단계 5. 4-클로로-3',5'-디플루오로-6-(1-하이드록시에틸)-3-메틸바이페닐-2-카복실산*



[1009]

[1010] 메탄올 (40 mL) 중 4-클로로-3',5'-디플루오로-6-(1-하이드록시에틸)-3-메틸바이페닐-2-카브알데하이드 (1.00 g, 3.22 mmol)의 용액에 물 (16 mL, 16 mmol) 중 1.0 M 나트륨 하이드록사이드, 그 다음 물 중 1.0 M 나트륨 하이드록사이드를 부가했다. 실온에서 밤새 교반한 후, 혼합물을 1 N HCl로 pH 5로 서서히 산성화하고, 그 다음 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고, 감압 하에서 농축 건조했다. 조 잔여물을 다음 단계에서 직접적으로 사용했다 (1.05 g, 100%).

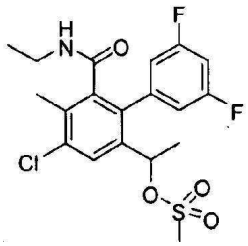
[1011] *단계 6. 4-클로로-N-에틸-3',5'-디플루오로-6-(1-하이드록시에틸)-3-메틸바이페닐-2-카복사마이드*



[1012]

[1013] *N,N*-디메틸포름아미드 (4 mL) 중 4-클로로-3',5'-디플루오로-6-(1-하이드록시에틸)-3-메틸바이페닐-2-카복실산 (250 mg, 0.76 mmol), 에틸아민 하이드로클로라이드 (94 mg, 1.1 mmol) 및 벤조트리아졸-1-일옥시트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (0.51 g, 1.1 mmol)의 혼합물을 실온에서 10 분 동안 교반했다. 수득한 혼합물에 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (0.40 mL, 2.3 mmol)을 부가했다. 실온에서 밤새 교반한 후, 반응을 물로 켄칭하고, EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 층들을 물, 염수로 세정하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고, 그 다음 농축 건조했다. 잔여물을 헥산 중 0 내지 80% EtOAc로 용출하는 실리카겔 상에서 정제하여 원하는 생성물을 얻었다 (185 mg, 68%). $C_{18}H_{19}ClF_2NO_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 354.1; 실측치; 354.0.

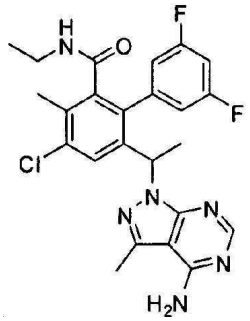
[1014] *단계 7. 1-{4-클로로-6-[(에틸아미노)카보닐]-3',5'-디플루오로-5-메틸바이페닐-2-일}에틸 메탄설포네이트*



[1015]

[1016] 메틸렌 클로라이드 (3 mL) 중 4-클로로-*N*-에틸-3',5'-디플루오로-6-(1-하이드록시에틸)-3-메틸바이페닐-2-카복사마이드 (185 mg, 0.523 mmol)의 혼합물에 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (0.18 mL, 1.0 mmol), 그 다음 메탄설포닐 클로라이드 (0.061 mL, 0.78 mmol)을 부가했다. 반응을 실온에서 10 분 동안 교반하고, 빙수 상에서 부어서 켄칭하고, 디클로로메탄으로 추출했다. 조합된 유기 층들을 수성 중탄산나트륨으로 세정하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고, 증발 건조했다. 잔여물을 다음 단계에서 직접적으로 사용했다 (0.226 g, 100%). $C_{19}H_{21}ClF_2NO_4S$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 432.1; 실측치; 432.1.

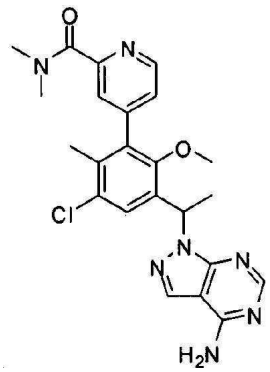
[1017] *단계 8. 6-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-4-클로로-N-에틸-3',5'-디플루오로-3-메틸바이페닐-2-카복사마이드*



[1018]

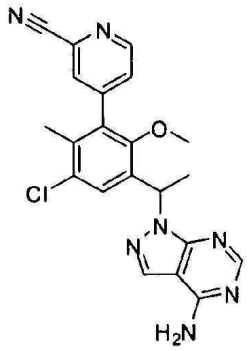
[1019] *N,N*-디메틸포름아미드 (0.5 mL) 중 3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 (ChemBridge로부터) (26 mg, 0.17 mmol)의 혼합물에 나트륨 하이드라이드 (14 mg, 0.35 mmol)을 부가했다. 실온에서 30 분 동안 교반한 후, 수득한 혼합물에 *N,N*-디메틸포름아미드 (0.5 mL) 중 1-{4-클로로-6-[(에틸아미노)카보닐]-3',5'-디플루오로-5-메틸바이페닐-2-일}에틸 메탄설포네이트 (50 mg, 0.1 mmol)의 혼합물에 부가했다. 반응을 실온에서 밤새 교반하고 그 다음 물로 켄칭했다. 그 결과로 생긴 혼합물을 RP-HPLC (XBridge C18 칼럼, 0.1% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출, 30 mL/분의 유속에서) 상에서 정제하여 원하는 생성물을 얻었다. 생성물을 라세미 혼합물로서 단리했다. $C_{24}H_{24}ClF_2N_6O$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 485.2; 실측치; 485.1

[1020] **실시예 38. 4-{3-[1-(4-아미노-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}-*N,N*-디메틸피리딘-2-카복사마이드**



[1021]

[1022] *단계 1. 4-{3-[1-(4-아미노-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}피리딘-2-카보니트릴*

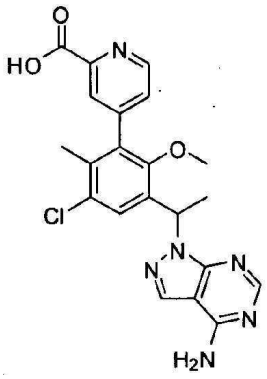


[1023]

[1024] 나트륨 하이드라이드 (20. mg, 0.50 mmol)을 *N,N*-디메틸포름아미드 (4 mL) 중 4-[3-클로로-5-(1-클로로에틸)-6-메톡시-2-메틸페닐]피리딘-2-카보니트릴 (실시예 16, 단계 3으로부터) (90 mg, 0.28 mmol), 4-아미노피라졸로[3,4-d]피리미딘 (Acros Organics로부터) (57 mg, 0.42 mmol)의 혼합물에 부가하고 반응을 30 ℃에서 밤새 교반했다. 혼합물을 물로 처리하고 그 다음 여과하여 원하는 생성물을 제공했다. $C_{21}H_{19}ClN_7O$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 420.1; 실측치; 420.1

[1025] *단계 2. 4-{3-[1-(4-아미노-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}피리딘-2-카*

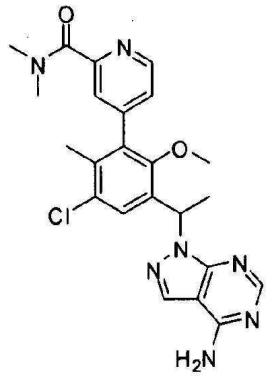
*복실산*



[1026]

[1027] 물 (0.3 mL, 0.3 mmol) 중 1.0 M 나트륨 하이드록사이드를 에탄올 (0.3 mL) 중 4-{3-[1-(4-아미노-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}피리딘-2-카보니트릴 (60 mg, 0.14 mmol)의 혼합물에 부가했다. 반응 혼합물을 95 ℃에서 6 시간 동안 가열하고, 그 다음 농축 HCl으로 처리하여 pH를 ~ 3으로 조정했다. 용매를 감압 하에서 제거하고 수득한 잔여물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용했다. $C_{21}H_{20}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$에 대한 계산치: m/z = 439.1; 실측치; 439.2

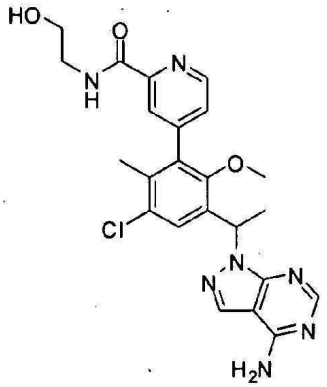
[1028] *단계 3. 4-{3-[1-(4-아미노-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}-N,N-디메틸피리딘-2-카복사마이드*



[1029]

[1030] THF (0.14 mL, 0.28 mmol) 중 디메틸아민 (2.0 M)을 *N,N*-디메틸포름아미드 (0.7 mL) 중 4-{3-[1-(4-아미노-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}피리딘-2-카복실산 (18.6 mg, 0.042 mmol) 및 벤조트리아졸-1-일옥시트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (10 mg, 0.03 mmol)의 용액에 실온에서 부가하고 그 다음 트리에틸아민 (8.8 μL, 0.064 mmol)을 부가했다. 반응을 1 시간 동안 교반하고, 그 다음 물로 켄칭했다. 혼합물을 RP-HPLC (XBridge C18 칼럼, 0.1% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출, 30 mL/분의 유속에서) 상에서 정제하여 원하는 생성물을 얻었다. 생성물을 라세미 혼합물로서 단리했다. $C_{23}H_{25}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 466.2; 실측치; 466.2.

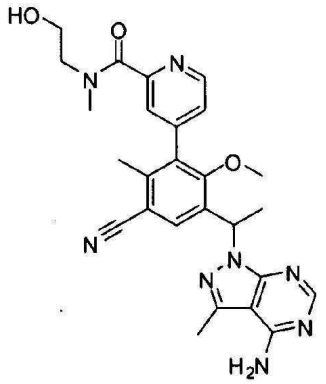
[1031] **실시예 39. 4-{3-[1-(4-아미노-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}-*N*-(2-하이드록시에틸)피리딘-2-카복사마이드**



[1032]

[1033] THF (0.14 mL, 0.28 mmol) 중 에탄올아민 (2.0 M)을 *N,N*-디메틸포름아미드 (0.7 mL) 중 4-{3-[1-(4-아미노-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}피리딘-2-카복실산 (실시예 38, 단계 2로부터) (18.6 mg, 0.042 mmol), 벤조트리아졸-1-일옥시트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (10 mg, 0.03 mmol)의 용액에 실온에서 부가하고 그 다음 트리에틸아민 (8.8 μL, 0.064 mmol)을 부가했다. 반응을 1 시간 동안 교반하고, 그 다음 물로 켄칭했다. 혼합물을 RP-HPLC (XBridge C18 칼럼, 0.1% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출, 30 mL/분의 유속에서) 상에서 정제하여 원하는 생성물을 얻었다. 생성물을 라세미 혼합물로서 단리했다. $C_{23}H_{25}ClN_7O_3$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 482.2; 실측치; 482.2.

[1034] **실시예 40. 4-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-시아노-2-메톡시-6-메틸페닐}-*N*-(2-하이드록시에틸)-*N*-메틸피리딘-2-카복사마이드**



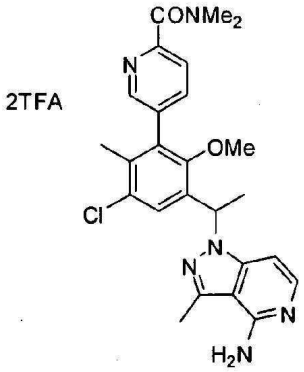
[1035]

[1036] 촉매 수행: 무수 디메틸아세트아미드 (DMA)을 사용 전에 완만한 스트림의 질소로 30 분 동안 퍼지했다. $H_2SO_4$의 50 mM 용액을 10 mL 디메틸아세트아미드 및 26.8 μL의 농축 $H_2SO_4$ 으로 제조하고 그 다음 질소로 10 분 동안 퍼지했다. 자석 교반 막대 및 격막 캡이 구비된 8 mL 바이알에 $Pd(OAc)_2$ (22.5 mg, 100 μmol) 및 2-디사이클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필바이페닐 (95.3 mg, 200 μmol)을 부가했다. 바이알을 비우고 질소로 3회 채우고, 완만한 스트림의 질소로 10 분 동안 퍼지했다. $H_2SO_4$ (2.0 mL, DMA 중 50 mM)을 부가하고, 촉매 혼합물을 오일 배쓰에서 80 ℃에서 30 분 동안 교반하여 동질인 커피 갈색 용액을 얻었다.

[1037] 상기 촉매 (0.05 mL)을 *N,N*-디메틸아세트아미드 (0.1 mL) 중 4-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}-*N*-(2-하이드록시에틸)-*N*-메틸피리딘-2-카복사마이드 (실시예 19로부터) (4.0 mg, 0.0078 mmol), 아연 (0.22 mg, 0.0034 mmol) 및 아연 시아나이드 (0.92 mg, 0.0078 mmol)의 혼합물에 부가했다. 혼합물을 탈가스하고 그 다음 반응을 120 ℃에서 1.5 시간 동안 가열했다. 조 혼합물을 RP-HPLC (XBridge C18 칼럼, 0.1% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출, 30 mL/분의 유속에서) 상에 적용하여 원하는 생성물을 얻었다. 생성물을 라세미 혼합물로서 단리했다. $C_{26}H_{29}N_8O_3$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 501.2; 실측치; 501.2

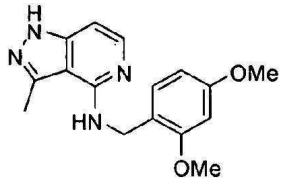
[1038] **실시예 41. 5-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}-**

N,N-디메틸피리딘-2-카복사마이드 비스(트리플루오로아세테이트)



[1039]

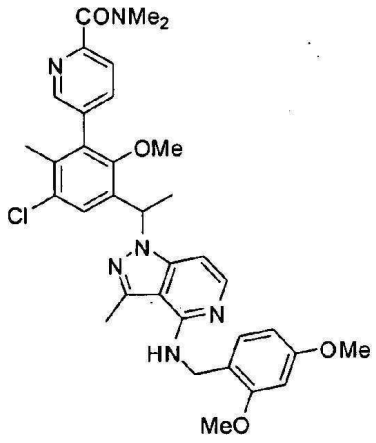
[1040] *단계 1: N-(2,4-디메톡시벤질)-3-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-4-아민*



[1041]

[1042] 1-부탄올 중 4-클로로-3-메틸-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘 (330 mg, 1.9 mmol) 및 1-(2,4-디메톡시페닐)메탄아민 (0.58 mL, 3.9 mmol)의 용액을 마이크로웨이브에서 150 ℃에서 40 분 동안 가열했다. 분취 LCMS (XBridge C18 칼럼, 60 mL/분의 유속으로 0.1% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출)를 통한 정제로 원하는 생성물을 얻었다 (240 mg, 42%). $C_{16}H_{19}N_4O_2$ $(M+H)^+$에 대한 LCMS: m/z = 299.1; 실측치; 299.2.

[1043] *단계 2: 5-[3-클로로-5-(1-{4-[(2,4-디메톡시벤질)아미노]-3-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일}에틸)-6-메톡시-2-메틸페닐]-N,N-디메틸피리딘-2-카복사마이드*



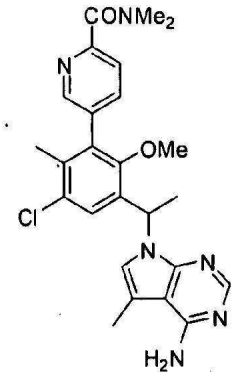
[1044]

[1045] N,N-디메틸포름아미드 (2 mL) 중 *N*-(2,4-디메톡시벤질)-3-메틸-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘-4-아민 (110 mg, 0.37 mmol)의 용액을 나트륨 하이드라이드 (30 mg, 0.75 mmol)으로 처리하고 20 ℃에서 30 분 동안 교반했다. 반응 혼합물을 N,N-디메틸포름아미드 (1 mL) 중 5-[3-클로로-5-(1-클로로에틸)-6-메톡시-2-메틸페닐]-N,N-디메틸피리딘-2-카복사마이드 (130 mg, 0.34 mmol)의 용액으로 처리하고 50 ℃에서 밤새 가열했다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 에틸 아세테이트 (2x)로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 물 및 염수로 세정하고, 황산마그네슘으로 건조하고 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여 조 잔여물을 얻었다. 분취 LCMS (XBridge C18 칼럼, 60 mL/분의 유속으로 0.1% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출)를 통한 정제로 원하는 생성물을 얻었다 (110 mg, 49%). $C_{34}H_{38}ClN_6O_4$ $(M+H)^+$에 대한 LCMS: m/z = 629.3; 실측치; 629.1.

[1046] *단계 3: 5-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}-N,N-디메틸피리딘-2-카복사마이드 비스(트리플루오로아세테이트)*

[1047] 메틸렌 클로라이드 (2 mL) 중 5-[3-클로로-5-(1-{4-[(2,4-디메톡시벤질)아미노]-3-메틸-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘-1-일}에틸)-6-메톡시-2-메틸페닐]-*N*,*N*-디메틸피리딘-2-카복사마이드 (85 mg, 0.14 mmol)의 용액을 트리플루오로아세트산 (2 mL)으로 처리하고 20 ℃에서 3 시간 동안 및 40 ℃에서 20 분 동안 교반했다. 분취 LCMS (XBridge C18 칼럼, 0.1% 트리플루오로아세트산을 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출, 60 mL/분의 유속으로)를 통한 정제로 원하는 생성물을 얻었다 (44 mg, 46%). 생성물을 라세미 혼합물로서 단리했다. $C_{25}H_{28}ClN_6O_2$ $(M+H)^+$에 대한 LCMS: m/z = 479.2; 실측치; 479.0. $^1H$ NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$): δ 12.8 (br s, 0.5 H), 8.50 (br s, 0.5 H), 8.37 (br s, 2 H), 7.91 - 7.86 (m, 0.5 H), 7.80 - 7.75 (m, 0.5 H), 7.68 - 7.58 (m, 3 H), 7.17 (d, *J* = 7.3 Hz, 1 H), 6.19 (q, *J* = 6.9 Hz, 1 H), 3.04 (s, 3 H), 3.01 (s, 3 H), 2.94 (s, 3 H), 2.61 (s, 3 H), 2.05 (s, 3 H), 1.83 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H).

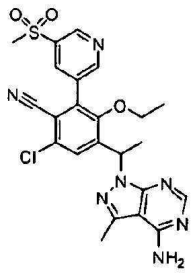
[1048] **실시예 42. 5-{3-[1-(4-아미노-5-메틸-7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-7-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}-*N*,*N*-디메틸피리딘-2-카복사마이드**




[1049]

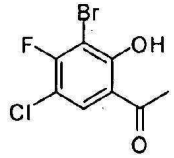
[1050] 원하는 화합물을, 개시물질로서 5-메틸-7*H*-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 [ACES Pharma, 57974]을 사용하여 실시예 41, 단계 2의 절차에 따라 18% 수율로 제조했다. 생성물을 라세미 혼합물로서 단리했다. $C_{25}H_{28}ClN_6O_2$ $(M+H)^+$에 대한 LCMS: m/z = 479.2; 실측치; 479.3. $^1H$ NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$): δ 8.46 (br s, 1 H), 8.31 (br s, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 7.87 - 7.83 (m, 1 H), 7.65 - 7.61 (m, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 6.24 (q, *J* = 7.0 Hz, 1 H), 3.08 (s, 3 H), 3.01 (s, 3 H), 2.95 (s, 3 H), 2.40 (s, 3 H), 2.05 (s, 3 H), 1.78 (d, *J* = 7.2 Hz, 3 H).

[1051] **실시예 43. 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-6-클로로-3-에톡시-2-[5-(메틸설포닐)피리딘-3-일]벤조니트릴**




[1052]

[1053] *단계 1. 1-(3-브로모-5-클로로-4-플루오로-2-하이드록시페닐)에타논*

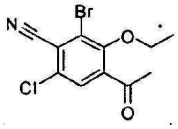



[1054]

[1055] 1-(5-클로로-4-플루오로-2-하이드록시페닐)에타논 (예를 들면, 실시예 13, 단계 1로부터) (20.0 g, 101 mmol, 1.00 eq) 및 50% 수성 황산 (120 mL)을 플라스크에 부가했다. 수득한 혼합물을 교반과 함께 수욕에서 60 ℃로 가열했다. *N*-브로모석신이마이드 (21.52 g, 120.9 mmol, 1.20 eq)을 3 부분 [7.0 g + 7.0 g + 7.52

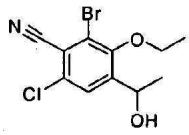
g]으로 8 분 간격으로 부가했다. 반응 혼합물을 60 ℃로 3 시간 동안 가열한 후, 반응이 완료되었다. 반응 혼합물을 물 (160 ml) 및 디클로로메탄 (DCM) (300 ml)으로 희석하고, 혼합물을 0.5 시간 동안 교반했다. 유기 수성 층을 분리하고 수성 층을 디클로로메탄 (100 ml)으로 추출했다. 조합된 유기 층들을 1 N HCl (100 ml x 2), 물 (100 ml), 염수 (60 ml)로 세정하고, 감압 하에서 농축하여 조 생성물 (29.1 g)을 황색을 띤 고체로서 얻었다. 조 생성물을 HOAc (100 ml)에서 용해시키고 그 다음 교반 하 물 (200 ml)로 희석했다. 수득한 혼합물을 20 분 동안 실온에서 교반하고 생성물을 여과로 수집하고 건조하여 1-(3-브로모-5-클로로-4-플루오로-2-하이드록시페닐)에타논 (21.8 g, 80.9%)을 황색을 띤 고체로서 얻었다. $^1$H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 13.18 (s, 1 H, -OH), 7.78 (d, *J* = 7.78 Hz, 1 H), 2.63 (s, 3 H).

[1056] *단계 2. 4-아세틸-2-브로모-6-클로로-3-에톡시벤조니트릴*

[1057] 

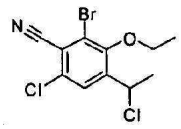
[1058] 1-(3-브로모-5-클로로-4-플루오로-2-하이드록시페닐)에타논 (2.0 g, 7.5 mmol)을 *N,N*-디메틸포름아미드 (16 mL, 210 mmol) 중 칼륨 시아나이드 (0.58 g, 9.0 mmol)과 조합하고 85 ℃로 오일 배쓰에서 가열했다. 18 시간 동안 가열한 후, 반응을 실온으로 냉각되도록 하고 아이오도에탄 (0.90 mL, 11 mmol) 및 칼륨 카보네이트 (2.1 g, 15 mmol)을 부가했다. 반응을 65 ℃로 가열하고 LC/MS로 모니터링했다. 3 시간 동안 가열한 후 반응은 완료되었고 실온으로 냉각되도록 했고, 그 다음 에틸 아세테이트 및 물에서 취하고, 염수로 세정하고, 황산마그네슘 상에서 건조했다. 그 결과로 생긴 용액을 농축하여 조 생성물을 검은색 오일로서 얻었다. 생성물을 헥산: 에틸 아세테이트 구배로 용출하는 플래시 실리카겔상 칼럼 크로마토그래피롤 정제하여 4-아세틸-2-브로모-6-클로로-3-에톡시벤조니트릴 (1.15 gm, 50%)을 고형 잔여물로서 얻었고, $C_{11}H_9BrClNO_2(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 301.9, 303.9; 실측치; (이온화 없음)

[1059] *단계 3. 2-브로모-6-클로로-3-에톡시-4-(1-하이드록시에틸)벤조니트릴*

[1060] 

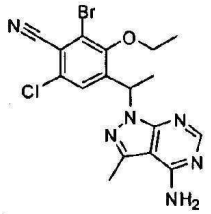
[1061] 나트륨 테트라하이드로보레이트 (38 mg, 0.99 mmol)을 메탄올 (5 mL, 100 mmol) 중 4-아세틸-2-브로모-6-클로로-3-에톡시벤조니트릴 (200 mg, 0.7 mmol)의 혼합물을 0 ℃에서 부가했다. 반응을 실온에서 1 시간 동안 교반하고, 농축하고 물 및 EtOAc 사이에서 분할했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여 조 2-브로모-6-클로로-3-에톡시-4-(1-하이드록시에틸)벤조니트릴을 맑은 오일로서 얻었다 (0.15 gm, 100%), $C_{11}H_{11}BrClNO_2(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 303.9, 305.9; 실측치; 304.0, 305.9.

[1062] 단계 4. *2-브로모-6-클로로-4-(1-클로로에틸)-3-에톡시벤조니트릴*

[1063] 

[1064] 시아누르산 염화물 (0.11 g, 0.59 mmol)을 *N,N*-디메틸포름아미드 (3 mL, 40 mmol)에서 용해시켰다. 몇 분 동안 교반 후, 메틸렌 클로라이드 (3 mL, 50 mmol) 중 2-브로모-6-클로로-3-에톡시-4-(1-하이드록시에틸)벤조니트릴 (150 mg, 0.49 mmol)의 용액을 부가했다. 수득한 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 반응을 물 및 디클로로메탄 사이에서 분할했다. 유기 수성 층을 화 $NaHCO_3$ 용액, 물, 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고 농축했다. 조 생성물을 0-30% EtOAc/헥산의 구배로 용출하는 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 2-브로모-6-클로로-4-(1-클로로에틸)-3-에톡시벤조니트릴 (0.12 gm, 75%)을 반고체로서 얻었고, $C_{11}H_{10}BrCl_2NO(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 323.9, 320.9; 실측치; (열등한 이온화).

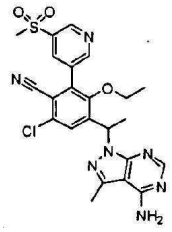
[1065] *단계 5. 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-2-브로모-6-클로로-3-에톡시벤조니트릴*



[1066]

[1067] 나트륨 하이드라이드 (16 mg, 0.41 mmol)을 *N,N*-디메틸포름아미드 (3 mL, 40 mmol) 중 3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 (33 mg, 0.22 mmol)의 혼합물에 부가하고 10 분 동안 교반했다. *N,N*-디메틸포름아미드 (2 mL) 중 2-브로모-6-클로로-4-(1-클로로에틸)-3-에톡시벤조니트릴 (60 mg, 0.2 mmol)을 부가하고 반응을 50 ℃에서 밤새 교반했다. 혼합물을 메틸렌 클로라이드로 희석하고, 포화 $NaHCO_3$, 물, 염수로 세정하고, $Na_2SO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고, 농축했다. 생성물을 $CH_2Cl_2$/MeOH 0-10%로 용출하는 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-2-브로모-6-클로로-3-에톡시벤조니트릴 (0.05 gm, 60%)을 고체로서 얻었고, $C_{17}H_{16}BrClN_6O$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 437.0, 435.0; 실측치; 436.9, 434.7.

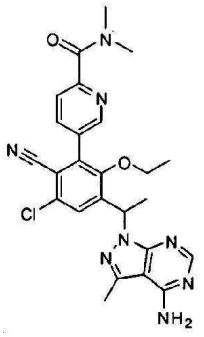
[1068] *단계 6. 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-6-클로로-3-에톡시-2-[5-(메틸설포닐)피리딘-3-일]벤조니트릴*



[1069]

[1070] 아세토니트릴 (2 mL, 40 mmol) 중 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-2-브로모-6-클로로-3-에톡시벤조니트릴 (20 mg, 0.04 mmol) 및 3-(메틸설포닐)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 (19 mg, 0.069 mmol)의 혼합물에 물 (0.5 mL, 30 mmol) 중 탄산나트륨 (10 mg, 0.09 mmol)을 부가했다. 반응을 질소로 거품을 일으키면서 탈가스했다. 디클로로메탄 (1:1) (2 mg, 0.002 mmol)와의 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(Ⅱ) 착물을 부가하고 질소로 더 많이 탈가스했다. 반응을 100 ℃에서 2 시간 동안 가열했다. 조 생성물을 분취 LC-MS (아세토니트릴, 물, TFA) 상에서 정제하여 원하는 생성물 (0.004 g, 20%)을 백색 비결정성 고체로서 얻었다. 생성물을 라세미 혼합물로서 단리했다. $C_{23}H_{22}ClN_7O_3S$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 512.1; 실측치; 512.2. $^1$H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.20 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 9.12 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.61 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.36 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.54 (dt, *J* = 14.0, 7.0 Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.36 - 3.30 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.81 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.92 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H).

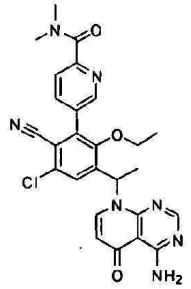
[1071] **실시예 44. 5-(3-(1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-5-클로로-6-시아노-2-에톡시페닐)-N,N-디메틸피콜린아미드**



[1072]

[1073] 표제 화합물을 실시예 43, 단계 6과 유사한 방식으로 제조하지만 N,N-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피콜린아미드 (Peptech, Cat# BE1622)을 사용하여 조 생성물을 얻었고 이것을 분취 LC-MS (아세토니트릴, 물, TFA) 상에서 정제하여 원하는 생성물 (0.005 g, 22%)을 백색 비결정성 고체로서 얻었다. 생성물을 라세미 혼합물로서 단리했다. $C_{25}H_{25}ClN_8O_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 505.1; 실측치; 505.1. $^1H$ NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.72 (dd, *J* = 2.1, 0.7 Hz, 1H), 8.14 - 8.12 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.71 (dd, *J* = 8.0, 0.7 Hz, 1H), 6.35 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.61 - 3.48 (m, 1H), 3.42 - 3.31 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 1.80 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.92 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[1074] **실시예 45. 5-{3-[1-(4-아미노-5-옥소피리도[2,3-d]피리미딘-8(5H)-일)에틸]-5-클로로-6-시아노-2-에톡시페닐}-N,N-디메틸피리딘-2-카복사마이드**



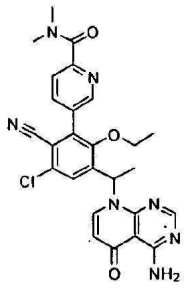
[1075]

[1076] *단계 1.* 4-[1-(4-아미노-5-옥소피리도[2,3-d]피리미딘-8(5H)-일)에틸]-2-브로모-6-클로로-3-에톡시벤조니트릴

[1077]

[1078] 나트륨 하이드라이드 (16 mg, 0.41 mmol)을 *N,N*-디메틸포름아미드 (3 mL, 40 mmol) 중 4-아미노피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온 (36 mg, 0.22 mmol)의 혼합물에 부가하고 10 분 동안 교반했다. *N,N*-디메틸포름아미드 (2 mL) 중 2-브로모-6-클로로-4-(1-클로로에틸)-3-에톡시벤조니트릴 (실시예 43, 단계 4) (60 mg, 0.2 mmol)을 부가하고 반응을 50 ℃에서 밤새 교반했다. 혼합물을 메틸렌 클로라이드로 희석하고, 포화 $NaHCO_3$, 물, 염수로 세정하고, $Na_2SO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고, 농축했다. 생성물을 $CH_2Cl_2$/MeOH (0-10%)로 용출하는 FCC로 정제하여 4-[1-(4-아미노-5-옥소피리도[2,3-d]피리미딘-8(5H)-일)에틸]-2-브로모-6-클로로-3-에톡시벤조니트릴 (0.04 g, 50%)을 고체로서 얻었고, $C_{18}H_{15}BrClN_5O_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 450.0, 448.0; 실측치; 450.0, 448.0.

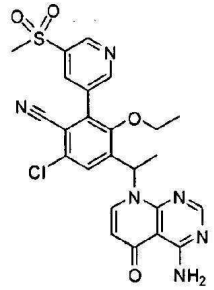
[1079] *단계 2. 5-{3-[1-(4-아미노-5-옥소피리도[2,3-d]피리미딘-8(5H)-일)에틸]-5-클로로-6-시아노-2-에톡시페닐}-N,N-디메틸피리딘-2-카복사마이드*



[1080]

[1081] 아세토니트릴 (2 mL, 40 mmol) 중 4-[1-(4-아미노-5-옥소피리도[2,3-d]피리미딘-8(5H)-일)에틸]-2-브로모-6-클로로-3-에톡시벤조니트릴 (20 mg, 0.04 mmol) 및 {6-[(디메틸아미노)카보닐]피리딘-3-일}붕산 (13 mg, 0.069 mmol)의 혼합물에 물 (0.5 mL, 30 mmol) 중 탄산나트륨 (10 mg, 0.09 mmol)을 부가했다. 반응을 질소로 거품을 일으키면서 탈가스했다. 디클로로메탄 (1:1) (2 mg, 0.002 mmol)과의 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(Ⅱ) 착물을 부가하고 질소로 더 많이 탈가스했다. 반응을 100 ℃에서 1 시간 동안 가열했다. 조 생성물을 분취 LC-MS (아세토니트릴, 물, TFA) 상에서 정제하여 원하는 생성물 (0.005 g, 20%)을 백색 비결정성 고체로서 얻었다. 생성물을 라세미 혼합물로서 단리했다. $C_{26}H_{24}ClN_7O_3$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 518.1; 실측치; 518.1.

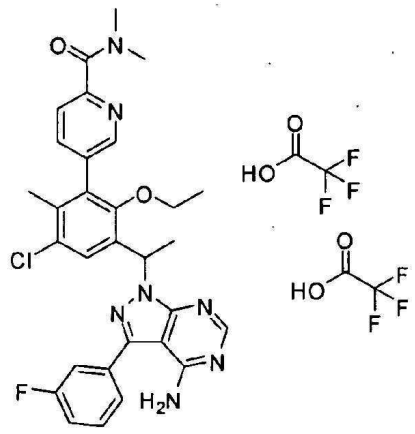
[1082] **실시예 46. 4-(1-(4-아미노-5-옥소피리도[2,3-d]피리미딘-8(5H)-일)에틸)-6-클로로-3-에톡시-2-(5-(메틸설포닐)피리딘-3-일)벤조니트릴**



[1083]

[1084] 표제 화합물을 실시예 45, 단계 2와 유사한 방식으로 제조하지만, 3-(메틸설포닐)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 (Anisyn Inc.로부터, Cat# CT601515-3)을 사용하여 조 생성물을 얻었고 이것을 분취 LC-MS (아세토니트릴, 물, TFA) 상에서 정제하여 원하는 생성물 (0.005 g, 22%)을 백색 비결정성 고체로서 얻었다. 생성물을 라세미 혼합물로서 단리했다. $C_{24}H_{21}ClN_6O_2S$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 525.1; 실측치; 525.2.

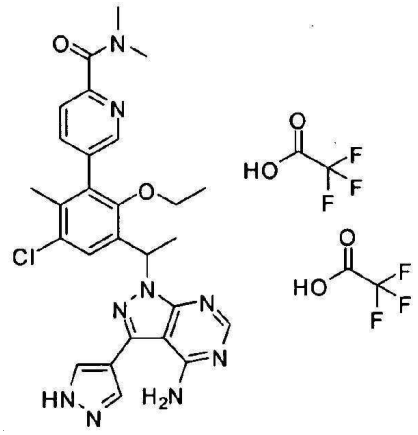
[1085] **실시예 47. 5-(3-{1-[4-아미노-3-(3-플루오로페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]에틸}-5-클로로-2-에톡시-6-메틸페닐)-*N*,*N*-디메틸피리딘-2-카복사마이드 비스(트리플루오로아세테이트)**



[1086]

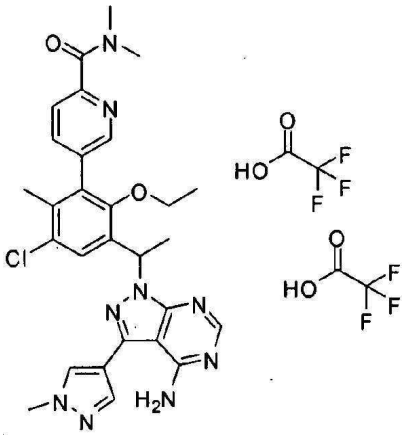
[1087] *N,N*-디메틸포름아미드 (0.1 mL) / 물 (74 μL) 중 5-{3-[1-(4-아미노-3-아이오도-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-에톡시-6-메틸페닐}-*N,N*-디메틸피리딘-2-카복사마이드 (실시예 15로부터) (15 mg, 0.025 mmol), (3-플루오로페닐)붕산 (Aldrich로부터) (6.9 mg, 0.050 mmol), 탄산나트륨 (16 mg, 0.15 mmol)의 용액에 질소 하에서 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (0) (2.9 mg, 0.0025 mmol)을 부가했다. 혼합물을 100 ℃에서 밤새 가열했다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 여과하고, 여과물을 RP-HPLC (XBridge C18 칼럼, 0.05% 트리플루오로아세트산을 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출, 30 mL/분의 유속에서) 상에서 정제하여 원하는 생성물을 비스-TFA 염으로서 얻었다. 생성물을 라세미 혼합물로서 단리했다. $C_{30}H_{30}ClFN_7O_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 574.2; 실측치; 574.2.

[1088] **실시예 48. 5-(3-{1-[4-아미노-3-(1*H*-피라졸-4-일)-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]에틸}-5-클로로-2-에톡시-6-메틸페닐)-*N,N*-디메틸피리딘-2-카복사마이드 비스(트리플루오로아세테이트)**

[1089] 

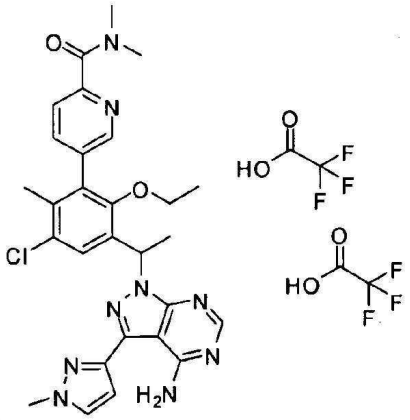
[1090] 이 화합물을 실시예 47에서 기재된 절차에 따라 제조하고, 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1*H*-피라졸 (Aldrich로부터)을 (3-플루오로페닐)붕산 대신에 사용했다. 생성물을 라세미 혼합물로서 단리했다. $C_{27}H_{29}ClN_9O_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 546.2; 실측치; 546.2.

[1091] **실시예 49. 5-(3-{1-[4-아미노-3-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]에틸}-5-클로로-2-에톡시-6-메틸페닐)-*N,N*-디메틸피리딘-2-카복사마이드 비스(트리플루오로아세테이트)**

[1092] 

[1093] 이 화합물을 실시예 47에서 기재된 절차에 따라 제조하고, 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1*H*-피라졸 (Aldrich로부터)을 (3-플루오로페닐)붕산 대신에 사용했다. 생성물을 라세미 혼합물로서 단리했다. $C_{28}H_{31}ClN_9O_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 560.2; 실측치; 560.2.

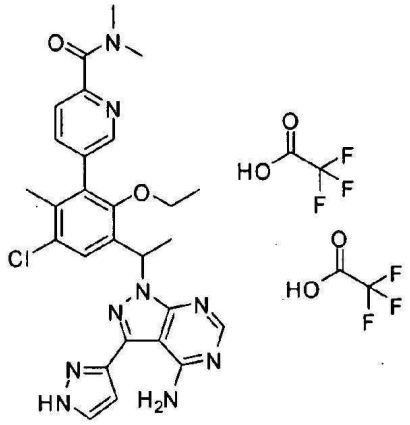
[1094] **실시예 50. 5-(3-{1-[4-아미노-3-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]에틸}-5-클로로-2-에톡시-6-메틸페닐)-*N,N*-디메틸피리딘-2-카복사마이드 비스(트리플루오로아세테이트)**



[1095]

[1096] 이 화합물을 실시예 47에서 기재된 절차에 따라 제조하고, 1-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1*H*-피라졸 (Frontier로부터)을 (3-플루오로페닐)붕산 대신에 사용했다. 생성물을 라세미 혼합물로서 단리했다. $C_{28}H_{31}ClN_9O_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 560.2; 실측치; 560.2.

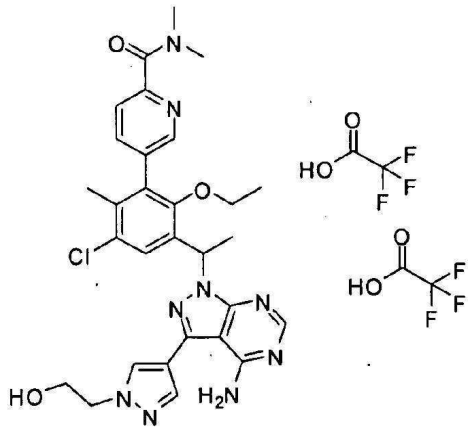
[1097] **실시예 51. 5-(3-{1-[4-아미노-3-(1*H*-피라졸-3-일)-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]에틸}-5-클로로-2-에톡시-6-메틸페닐)-*N*,*N*-디메틸피리딘-2-카복사마이드 비스(트리플루오로아세테이트)**



[1098]

[1099] 이 화합물을 실시예 47에서 기재된 절차에 따라 제조하고, 1-(테트라하이드로-2*H*-피란-2-일)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1*H*-피라졸 (Aldrich로부터)을 (3-플루오로페닐)붕산 대신에 사용했다. 조 혼합물을 정제 전에 농축 HCl (0.1 mL)로 실온에서 1 시간 동안 처리했다. 생성물을 라세미 혼합물로서 단리했다. $C_{27}H_{29}ClN_9O_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 546.2; 실측치; 546.2.

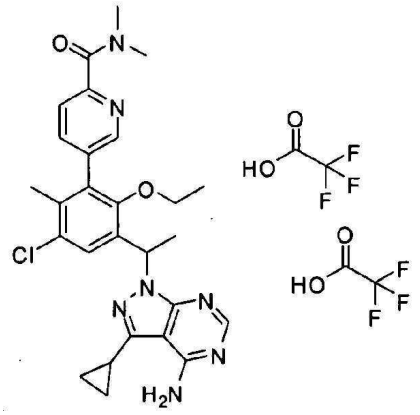
[1100] **실시예 52. 5-[3-(1-{4-아미노-3-[1-(2-하이드록시에틸)-1*H*-피라졸-4-일]-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일}에틸)-5-클로로-2-에톡시-6-메틸페닐]-*N*,*N*-디메틸피리딘-2-카복사마이드 비스(트리플루오로아세테이트)**



[1101]

[1102] 이 화합물을 실시예 47에서 기재된 절차에 따라 제조하고, 1-(2-{[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시}에틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1*H*-피라졸 (실시예 20, 단계 3으로부터)을 (3-플루오로페닐)붕산 대신에 사용했다. 조 혼합물을 정제 전에 농축 HCl (0.1 mL)로 실온에서 1 시간 동안 처리했다. 생성물을 라세미 혼합물로서 단리했다. $C_{29}H_{33}ClN_9O_3$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 590.2; 실측치; 590.2.

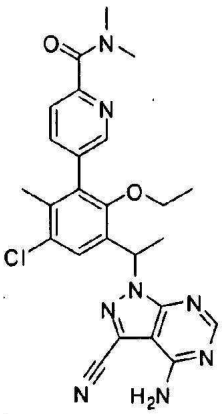
[1103] **실시예 53. 5-{3-[1-(4-아미노-3-사이클로프로필-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-에톡시-6-메틸페닐}-*N*,*N*-디메틸피리딘-2-카복사마이드 비스(트리플루오로아세테이트)**



[1104]

[1105] 톨루엔 (0.05 mL) / 물 (0.02 mL) (v/v, 3/1) 중 5-{3-[1-(4-아미노-3-아이오도-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-에톡시-6-메틸페닐}-*N*,*N*-디메틸피리딘-2-카복사마이드 (11 mg, 0.018 mmol, 실시예 15로부터의 라세미 중간체), 칼륨 사이클로프로필트리플루오로보레이트 (3.2 mg, 0.022 mmol), 칼륨 포스페이트 (12 mg, 0.054 mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (0) (0.42 mg, 0.00036 mmol)의 혼합물을 밤새 가열 환류했다. 혼합물을 MeOH로 희석하고, 그 다음 여과했다. 여과물을 RP-HPLC (XBridge C18 칼럼, 0.05% 트리플루오로아세트산을 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출, 30 mL/분의 유속에서) 상에서 정제하여 원하는 생성물을 비스-TFA 염으로서 얻었다. 생성물을 라세미 혼합물로서 단리했다. $C_{27}H_{31}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 520.2; 실측치; 520.2.

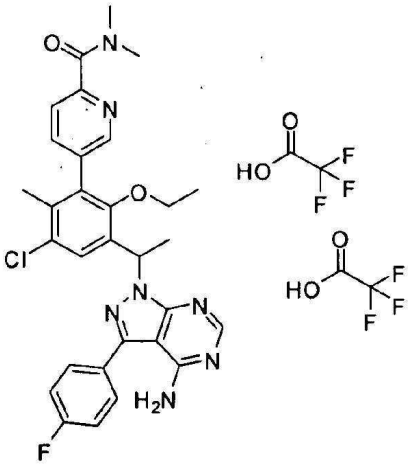
[1106] **실시예 54. 5-{3-[1-(4-아미노-3-시아노-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-에톡시-6-메틸페닐}-*N*,*N*-디메틸피리딘-2-카복사마이드**



[1107]

[1108] *N*,*N*-디메틸포름아미드 (0.2 mL) 중 5-{3-[1-(4-아미노-3-아이오도-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-에톡시-6-메틸페닐}-*N*,*N*-디메틸피리딘-2-카복사마이드 (13 mg, 0.021 mmol, 실시예 15로부터의 라세미 중간체) 및 구리 시아나이드 (12 mg, 0.13 mmol)의 혼합물을 120 ℃에서 밤새 가열했다. 혼합물을 여과하고, RP-HPLC (XBridge C18 칼럼, 0.1% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출, 30 mL/분의 유속에서) 상에서 정제하여 원하는 생성물을 얻었다. 생성물을 라세미 혼합물로서 단리했다. $C_{25}H_{26}ClN_8O_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 505.2; 실측치; 505.2.

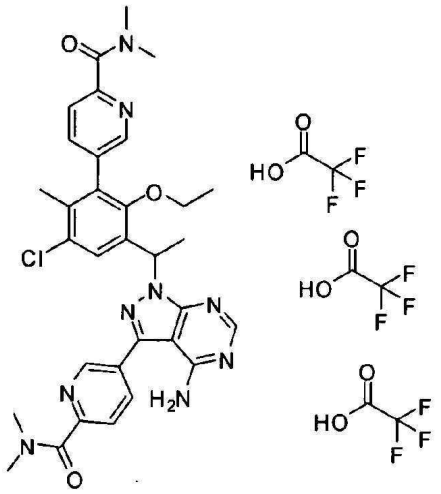
[1109] **실시예 55. 5-(3-{1-[4-아미노-3-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]에틸}-5-클로로-2-에톡시-6-메틸페닐)-N,N-디메틸피리딘-2-카복사마이드 비스(트리플루오로아세테이트)**



[1110]

[1111] 이 화합물을 실시예 47에서 기재된 절차에 따라 제조하고, 4-플루오로페닐붕산 (Aldrich로부터)을 (3-플루오로페닐)붕산 대신에 사용했다. 생성물을 라세미 혼합물로서 단리했다. $C_{30}H_{30}ClFN_7O_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 574.2; 실측치; 574.2.

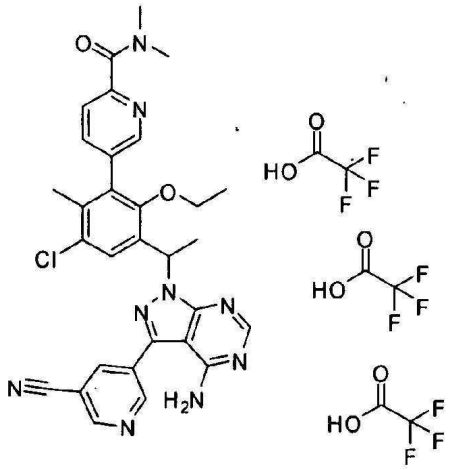
[1112] **실시예 56. 5-{4-아미노-1-[1-(5-클로로-3-{6-[(디메틸아미노)카보닐]피리딘-3-일}-2-에톡시-4-메틸페닐)에틸]-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-*N*,*N*-디메틸피리딘-2-카복사마이드 트리스(트리플루오로아세테이트)**



[1113]

[1114] 이 화합물을 실시예 47에서 기재된 절차에 따라 제조하고, N,N-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-카복사마이드 (PepTech로부터)을 (3-플루오로페닐)붕산 대신에 사용했다. 생성물을 라세미 혼합물로서 단리했다. $C_{32}H_{35}ClN_9O_3$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 628.3; 실측치; 628.3.

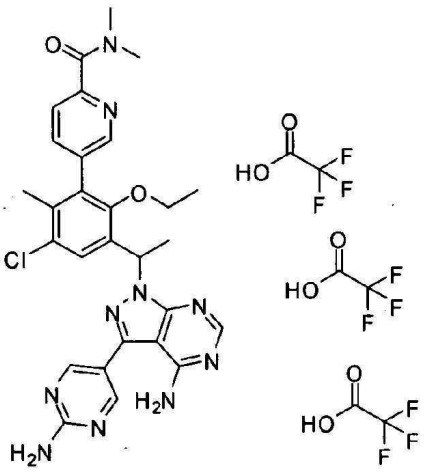
[1115] **실시예 57. 5-(3-{1-[4-아미노-3-(5-시아노피리딘-3-일)-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]에틸}-5-클로로-2-에톡시-6-메틸페닐)-*N*,*N*-디메틸피리딘-2-카복사마이드 트리스(트리플루오로아세테이트)**



[1116]

[1117] 이 화합물을 실시예 47에서 기재된 절차에 따라 제조하고, 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)니코티노니트릴 (Frontier로부터)을 (3-플루오로페닐)붕산 대신에 사용했다. 생성물을 라세미 혼합물로서 단리했다. $C_{30}H_{29}ClN_9O_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 582.2; 실측치; 582.2.

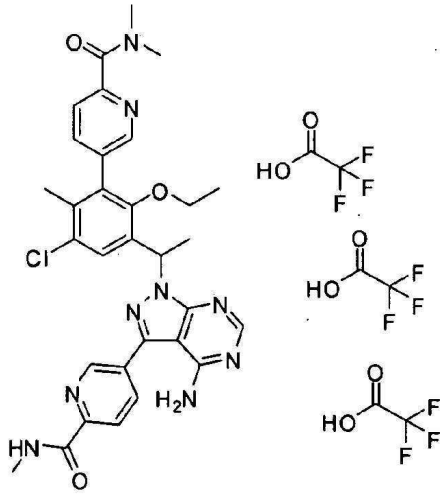
[1118] **실시예 58. 5-(3-{1-[4-아미노-3-(2-아미노피리미딘-5-일)-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]에틸}-5-클로로-2-에톡시-6-메틸페닐)-*N*,*N*-디메틸피리딘-2-카복사마이드 트리스(트리플루오로아세테이트)**



[1119]

[1120] 이 화합물을 실시예 47에서 기재된 절차에 따라 제조하고, 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리미딘-2-아민 (3-플루오로페닐)붕산 대신에 사용했다. 생성물을 라세미 혼합물로서 단리했다. $C_{28}H_{30}ClN_{10}O_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 573.2; 실측치; 573.2.

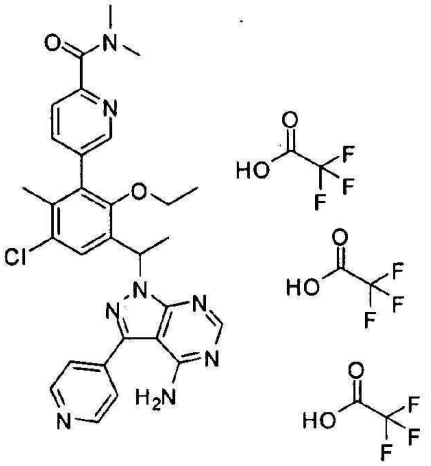
[1121] **실시예 59. 5-{3-[1-(4-아미노-3-{6-[(메틸아미노)카보닐]피리딘-3-일}-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-에톡시-6-메틸페닐}-*N*,*N*-디메틸피리딘-2-카복사마이드 트리스(트리플루오로아세테이트)**



[1122]

[1123] 이 화합물을 실시예 47에서 기재된 절차에 따라 제조하고, *N*-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-카복사마이드 (Frontier로부터)을 (3-플루오로페닐)붕산 대신에 사용했다. 생성물을 라세미 혼합물로서 단리했다. $C_{31}H_{33}ClN_9O_3$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 614.2; 실측치; 614.2.

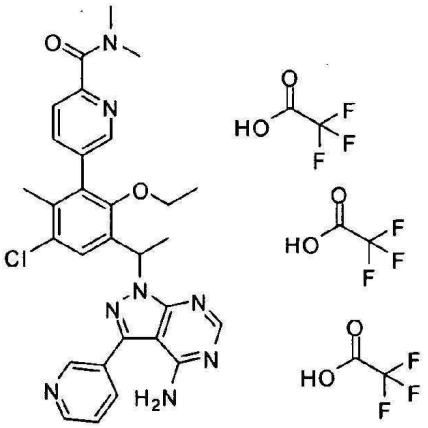
[1124] **실시예 60. 5-{3-[1-(4-아미노-3-피리딘-4-일-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-에톡시-6-메틸페닐}-*N*,*N*-디메틸피리딘-2-카복사마이드 트리스(트리플루오로아세테이트)**



[1125]

[1126] 이 화합물을 실시예 47에서 기재된 절차에 따라 제조하고, 4-피리디닐붕산 (Aldrich로부터)을 (3-플루오로페닐)붕산 대신에 사용했다. 생성물을 라세미 혼합물로서 단리했다. $C_{29}H_{30}ClN_8O_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 557.2; 실측치; 557.2.

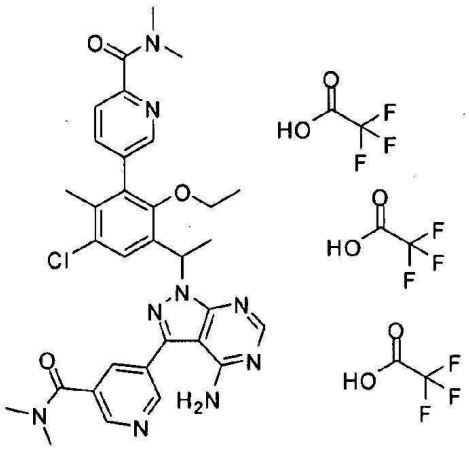
[1127] **실시예 61. 5-{3-[1-(4-아미노-3-피리딘-3-일-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-에톡시-6-메틸페닐}-*N*,*N*-디메틸피리딘-2-카복사마이드 트리스(트리플루오로아세테이트)**



[1128]

[1129] 이 화합물을 실시예 47에서 기재된 절차에 따라 제조하고, 3-피리디닐붕산 (Aldrich로부터)을 (3-플루오로페닐)붕산 대신에 사용했다. 생성물을 라세미 혼합물로서 단리했다. $C_{29}H_{30}ClN_8O_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 557.2; 실측치; 557.2.

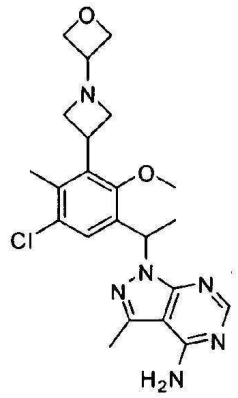
[1130] **실시예 62. 5-{3-[1-(4-아미노-3-{5-[(디메틸아미노)카보닐]피리딘-3-일}-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-에톡시-6-메틸페닐}-*N*,*N*-디메틸피리딘-2-카복사마이드 트리스(트리플루오로아세테이트)**



[1131]

[1132] 이 화합물을 실시예 47에서 기재된 절차에 따라 제조하고, N,N-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)니코틴아미드 (PepTech로부터)을 (3-플루오로페닐)붕산 대신에 사용했다. 생성물을 라세미 혼합물로서 단리했다. $C_{32}H_{35}ClN_9O_3$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 628.3; 실측치; 628.3.

[1133] **실시예 63. 1-{1-[5-클로로-2-메톡시-4-메틸-3-(1-옥세탄-3-일아제티딘-3-일)페닐]에틸}-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민**

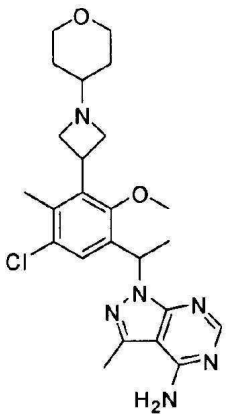


[1134]

[1135] 메틸렌 클로라이드 (0.32 mL) 중 1-[1-(3-아제티딘-3-일-5-클로로-2-메톡시-4-메틸페닐)에틸]-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드 (21 mg, 0.046 mmol, 실시예 2, 단계 1로부터의 라세미

중간체), 옥세탄-3-온 (Synthonix로부터, 3.6 mg, 0.050 mmol), 및 트리에틸아민 (20 μL, 0.14 mmol)의 혼합물에 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (40 mg, 0.091 mmol)의 수지를 부가했다. 수득한 혼합물을 밤새 실온에서 교반했다. 혼합물을 여과하고, 농축하고 그 다음 RP-HPLC (XBridge C18 칼럼, 0.1% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출, 30 mL/분의 유속에서)로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다 (2 mg, 9.9%). 생성물을 라세미 혼합물로서 단리했다. $C_{22}H_{28}ClN_6O_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 443.2; 실측치; 443.1.

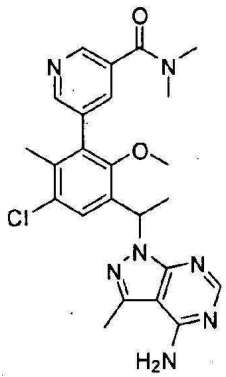
[1136] **실시예 64.1-(1-{5-클로로-2-메톡시-4-메틸-3-[1-(테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)아제티딘-3-일]페닐}에틸)-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민**



[1137]

[1138] 메틸렌 클로라이드 (0.32 mL) 중 1-[1-(3-아제티딘-3-일-5-클로로-2-메톡시-4-메틸페닐)에틸]-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드 (21 mg, 0.046 mmol, 실시예 2, 단계 1로부터의 라세미 중간체)), 테트라하이드로-4*H*-피란-4-온 (Aldrich로부터, 4.6 μL, 0.050 mmol), 및 트리에틸아민 (20 μL, 0.14 mmol)의 혼합물에 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (40 mg, 0.091 mmol)의 수지를 부가했다. 수득한 혼합물을 밤새 실온에서 교반했다. 혼합물을 여과하고, 농축하고 그 다음 RP-HPLC (XBridge C18 칼럼, 0.1% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출, 30 mL/분의 유속에서)로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다. 생성물을 라세미 혼합물로서 단리했다. $C_{24}H_{32}ClN_6O_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 471.2; 실측치; 471.2.

[1139] **실시예 65. 5-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}-*N*,*N*-디메틸니코틴아미드**

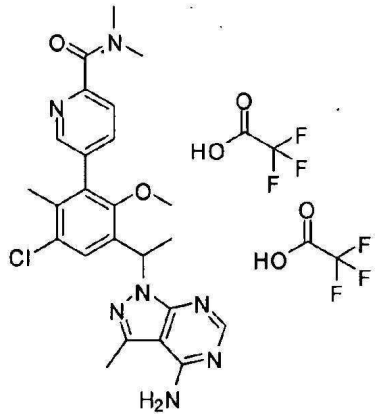


[1140]

[1141] 아세토니트릴 (0.8 mL) / 물 (0.3 mL) 중 1-[1-(3-브로모-5-클로로-2-메톡시-4-메틸페닐)에틸]-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 (25 mg, 0.061 mmol) (키랄 순수, 실시예 20, 단계 2로부터의 제 1 피크), *N*,*N*-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)니코틴아미드 (PepTech로부터) (25 mg, 0.091 mmol), 탄산나트륨 (13 mg, 0.12 mmol) 및 디클로로메탄 (1:1) (9.9 mg, 0.012 mmol)과 착화된 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐 (Ⅱ)의 혼합물을 질소로 탈가스하고 그 다음 95 ℃에서 2 시간 동안 교반했다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 RP-HPLC (XBridge C18 칼럼, 0.1% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출, 30 mL/분의 유속에서)로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다. 생성물을 단일 거울상

이성질체로서 단리했다. $C_{24}H_{27}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 480.2; 실측치; 480.2. $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.64 (1H, s), 8.54 (1H, br s), 8.13 (1H, s), 7.82 (1H, m), 7.53 (1H, s), 7.42 (2H, br s), 6.28 (1H, q, *J* = 6.5 Hz), 3.22 (3H, s), 2.95 (6H, m), 2.58 (3H, s), 2.04 (3H, s), 1.77 (3H, *d*, J = 6.5 Hz) ppm.

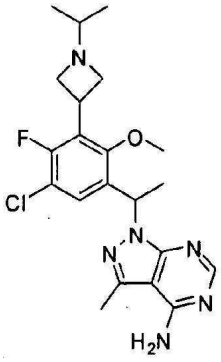
[1142] **실시예 66. 5-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}-*N*,*N*-디메틸피리딘-2-카복사마이드 비스(트리플루오로아세테이트)**



[1143]

[1144] 아세토니트릴 (0.8 mL) / 물 (0.3 mL) 중 1-[1-(3-브로모-5-클로로-2-메톡시-4-메틸페닐)에틸]-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 (25 mg, 0.061 mmol) (키랄 순수, 실시예 20, 단계 2로부터의 제 1 피크), *N*,*N*-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-카복사마이드 (25 mg, 0.091 mmol), 탄산나트륨 (13 mg, 0.12 mmol) 및 디클로로메탄 (1:1) (9.9 mg, 0.012 mmol)과 착화된 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]-디클로로팔라듐 (Ⅱ)의 혼합물을 질소로 탈가스하고 그 다음 95 ℃에서 2 시간 동안 교반했다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 여과하고, 여과물을 RP-HPLC (XBridge C18 칼럼, 0.05% 트리플루오로아세트산을 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출, 30 mL/분의 유속에서) 상에서 정제하여 원하는 생성물을 비스-TFA 염으로서 얻었다. 생성물을 단일 거울상이성질체로서 단리했다. $C_{24}H_{27}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 480.2; 실측치; 480.2. $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ : 8.78 (2H, br s), 8.48 (1H, m), 8.36 (1H, s), 7.86 (1H, br s), 7.65 (1H, br s), 7.58 (1H, s), 6.33 (1H, q, *J* = 7.0 Hz), 3.19 (3H, s), 3.03 (3H, s), 2.97 (3H, s), 2.62 (3H, s), 2.06 (3H, s), 1.81 (3H, d, *J* = 7.0 Hz) ppm.

[1145] **실시예 67. 1-{1-[5-클로로-4-플루오로-3-(1-이소프로필아제티딘-3-일)-2-메톡시페닐]에틸}-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민**



[1146]

[1147] *단계 1. 1-[1-(3-아제티딘-3-일-5-클로로-4-플루오로-2-메톡시페닐)에틸]-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드*

[1148] tert-부틸 3-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-6-플루오로-2-메톡시페닐}아제티딘-1-카복실레이트 (1.6 g, 3.2 mmol, 실시예 13, 단계 7로부터)을 메틸렌 클로라이드 (17 mL) 중 디옥산 (8.15 mL, 32.6 mmol) 중 4.0 M 염화수소로 실온에서 2 시간 동안 처리했다. 혼합물을 농축 건조하여 원

하는 생성물을 얻었다. $C_{18}H_{21}ClFN_6O$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 391.1; 실측치; 391.1.

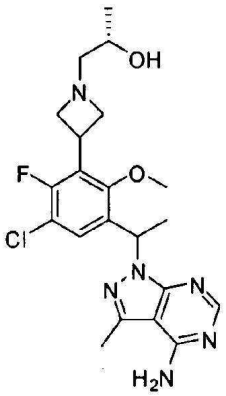
[1149] *단계 2. 1-{1-[5-클로로-4-플루오로-3-(1-이소프로필아제티딘-3-일)-2-메톡시페닐]에틸}-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민*

[1150] 메틸렌 클로라이드 (20 mL) 중 1-[1-(3-아제티딘-3-일-5-클로로-4-플루오로-2-메톡시페닐)에틸]-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드 (0.90 g, 1.9 mmol, 실시예 67, 단계 1), 아세톤 (1.0 mL, 14 mmol) 및 트리에틸아민 (2.5 mL, 18 mmol)의 혼합물에 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 수지 (2.5 g, 5.8 mmol)을 부가했다. 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하고, 그 다음 여과하고, 물로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여 조 생성물을 얻었다 (870 mg, 100%). $C_{21}H_{27}ClFN_6O$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 433.2; 실측치; 433.1

[1151] *단계 3. 1-{1-[5-클로로-4-플루오로-3-(1-이소프로필아제티딘-3-일)-2-메톡시페닐]에틸}-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민의 단일 거울상이성질체*

[1152] 1-{1-[5-클로로-4-플루오로-3-(1-이소프로필아제티딘-3-일)-2-메톡시페닐]에틸}-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민 (870 mg, 2.0 mmol)의 거울상이성질체를 18 mL/분의 유속으로 헥산 중 10% 에탄올로 용출하는 Phenomenex Lux Cellulose-2 칼럼, 및 ~8 mg/주입의 칼럼 로딩 상에서 분리하여 2 개의 거울상이성질체를 분리했다. 제 1 피크 체류 시간 10.9 분; 제 2 피크 체류 시간 13.6 분. 제 1 피크 (110 mg, 13%)의 분획을 농축하고 RP-HPLC (XBridge C18 칼럼, 0.1% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출, 30 mL/분의 유속에서)로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다. 생성물을 단일 거울상이성질체로서 단리했다. $C_{21}H_{27}ClFN_6O$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 433.2; 실측치; 433.1

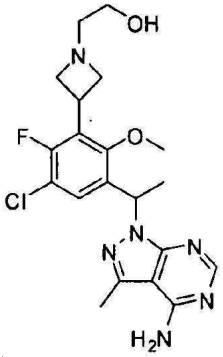
[1153] **실시예 68. (2*S*)-1-(3-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-6-플루오로-2-메톡시페닐}아제티딘-1-일)프로판-2-올**




[1154]

[1155] 에탄올 (0.53 mL) 중 1-[1-(3-아제티딘-3-일-5-클로로-4-플루오로-2-메톡시페닐)에틸]-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드 (15 mg, 0.032 mmol, 실시예 67, 단계 1로부터) 및 트리에틸아민 (18 μL, 0.13 mmol)의 혼합물에 (*S*)-(-)-메틸옥시란 (6.8 μL, 0.097 mmol)을 부가했다. 수득한 혼합물을 90 ℃에서 3 시간 동안 가열하고, 그 다음 RP-HPLC (XBridge C18 칼럼, 0.1% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출, 30 mL/분의 유속에서) 상에서 정제하여 원하는 생성물을 얻었다. 거울상이성질체를 18 mL/분의 유속으로 헥산 중 20% 에탄올로 용출하는 Phenomenex Lux Cellulose C-4 칼럼 (5 μM, 21.2 x 250 mm) 상에서 분리하여 2 개의 거울상이성질체를 얻었다. 제 1 피크 (2.7 mg, 18%) 체류 시간 8.9 분; $C_{21}H_{27}ClFN_6O_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 449.2; 실측치; 449.1. $^1H$ NMR (DMSO-$d_6$, 500 MHz) δ 8.11(1H, s), 7.42 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.25 (2H, br s), 6.21 (1H, q, *J* = 7.5 Hz), 4.28 (1H, d, *J* = 4.0 Hz), 3.82 (3H, m), 3.62 (3H, s), 3.55 (1H, m), 3.05 (1H, m), 2.97 (1H, m), 2.55 (3H, s), 2.28 (2H, m), 1.70 (2H, d, *J* = 7.5 Hz), 1.00 (3H, d, *J* = 6.0 Hz) ppm. 제 2 피크 체류 시간 10.0 분

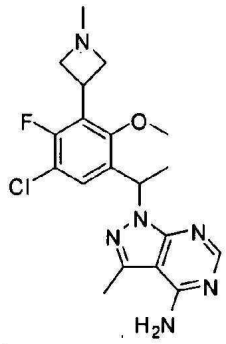
[1156] **실시예 71. 2-(3-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-6-플루오로-2-메톡시페닐}아제티딘-1-일)에탄올**



[1157]

[1158] 메탄올 (0.1 mL)/아세토니트릴 (0.1 mL)/테트라하이드로푸란 (0.1 mL) 중 1-[1-(3-아제티딘-3-일-5-클로로-4-플루오로-2-메톡시페닐)에틸]-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드 (19 mg, 0.041 mmol, 실시예 67, 단계 1로부터의 라세미 중간체) 및 트리에틸아민 (28 μL, 0.20 mmol)의 혼합물에 {[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시}아세트알데하이드 (39 μL, 0.20 mmol), 그 다음 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (22 mg, 0.10 mmol)을 부가했다. 수득한 혼합물을 밤새 실온에서 교반했다. 혼합물을 물 (0.07 mL, 0.4 mmol) 중 6.0 M 염화수소로 실온에서 10 분 동안 처리하고 그 다음 RP-HPLC (XBridge C18 칼럼, 0.1% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출, 30 mL/분의 유속에서) 상에서 정제하여 원하는 생성물을 얻었다 (2.5 mg, 13%). 생성물을 라세미 혼합물로서 단리했다. $C_{20}H_{25}ClFN_6O_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 435.2; 실측치; 435.1.

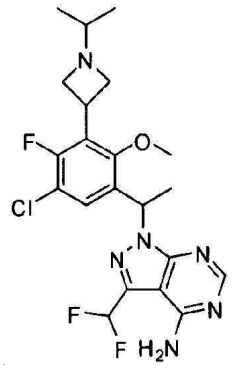
[1159] **실시예 72. 1-{1-[5-클로로-4-플루오로-2-메톡시-3-(1-옥세탄-3-일아제티딘-3-일)페닐]에틸}-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민**



[1160]

[1161] 메탄올 (0.1 mL)/아세토니트릴 (0.1 mL)/테트라하이드로푸란 (0.1 mL) 중 1-[1-(3-아제티딘-3-일-5-클로로-4-플루오로-2-메톡시페닐)에틸]-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드 (19 mg, 0.041 mmol 실시예 67, 단계 1로부터의 라세미 중간체) 및 트리에틸아민 (28 μL, 0.20 mmol)의 혼합물에 37% 포름알데하이드 (15 μL, 0.20 mmol), 그 다음 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (22 mg, 0.10 mmol)을 부가했다. 수득한 혼합물을 밤새 실온에서 교반했다. 혼합물을 RP-HPLC (XBridge C18 칼럼, 0.1% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출, 30 mL/분의 유속에서) 상에서 정제하여 원하는 생성물을 얻었다 (1.2 mg, 6.3%). 생성물을 라세미 혼합물로서 단리했다. $C_{19}H_{23}ClFN_6O$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 405.2; 실측치; 405.1.

[1162] **실시예 73. 1-{1-[5-클로로-4-플루오로-3-(1-이소프로필아제티딘-3-일)-2-메톡시페닐]에틸}-3-(디플루오로메틸)-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민**

[1163] 

[1164] *단계 1. tert-부틸 3-{3-[1-(4-아미노-3-아이오도-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-6-플루오로-2-메톡시페닐}아제티딘-1-카복실레이트*

[1165] *N,N*-디메틸포름아미드 (6.9 mL) 중 *tert-부틸* 3-[3-클로로-5-(1-클로로에틸)-2-플루오로-6-메톡시페닐]아제티딘-1-카복실레이트 (0.77 g, 2.0 mmol, 실시예 13, 단계 6으로부터의 라세미 중간체), 3-아이오도-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 (0.58 g, 2.2 mmol)의 혼합물에 칼륨 아이오다이드 (34 mg, 0.20 mmol) 및 세슘 카보네이트 (0.99 g, 3.0 mmol)을 부가했다. 수득한 혼합물을 140 ℃에서 가열하고 3 시간 동안 교반했다. 냉각 후, 맑은 용액을물 및 에틸 아세테이트 (EtOAc)로 취했다. 고형물을 물 및 EtOAc로 희석하고, 용해될 때까지 교반했다. 유기 층들을 조합하고 상에서 건조하고, 농축하고 (헥산 중 0 내지 100% EtOAc로 용출하는) 실리카겔 상에서 정제하여 원하는 생성물을 얻었다 (0.55 g, 45%). $C_{22}H_{26}ClFIN_6O_3$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 603.1; 실측치; 602.9.

[1166] *단계 2. tert-부틸 3-{3-[1-(4-아미노-3-비닐-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-6-플루오로-2-메톡시페닐}아제티딘-1-카복실레이트*

[1167] *N,N*-디메틸포름아미드 (5 mL)/물 (2.73 mL) 중 *tert-부틸* 3-{3-[1-(4-아미노-3-아이오도-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-6-플루오로-2-메톡시페닐}아제티딘-1-카복실레이트 (0.55 g, 0.91 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-비닐-1,3,2-디옥사보롤란 (0.281 g, 1.82 mmol), 탄산나트륨 (0.580 g, 5.47 mmol)의 용액에 질소 하에서 테트라키스(트리페닐포스핀)-팔라듐(0) (0.105 g, 0.0910 mmol)를 부가했다. 혼합물을 100 ℃에서 밤새 가열했다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 층들을 농축하고 (헥산 중 0 내지 100% EtOAc 그 다음 디클로로메탄 중 0 내지 10% MeOH로 용출하는) 실리카겔 상에서 정제하여 원하는 생성물을 얻었다 (0.34 g, 74%). $C_{24}H_{29}ClFN_6O_3$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 503.2; 실측치; 503.1.

[1168] *단계 3. tert-부틸 3-(3-{1-[4-아미노-3-(1,2-디하이드록시에틸)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]에틸}-5-클로로-6-플루오로-2-메톡시페닐)아제티딘-1-카복실레이트*

[1169] *tert-부틸* 알코올 (5 mL) 중 *tert-부틸* 3-{3-[1-(4-아미노-3-비닐-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-6-플루오로-2-메톡시페닐}아제티딘-1-카복실레이트 (340 mg, 0.680 mmol)의 용액에 *N*-메틸모폴린 *N*-옥사이드 (87 mg, 0.74 mmol) 및 물 (2.1 mL)을 부가했다. 그 다음 이 용액에 4% 오스뮴 테트라옥사이드 (0.21 mL, 0.034 mmol)을 부가했다. 3 시간 동안 교반한 후, 또 하나의 등가물의 *N*-메틸모폴린 *N*-옥사이드를 부가했다. 반응을 실온에서 밤새 교반했다. 용액을 물로 희석하고, EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 층들을 $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여 조 생성물 (0.4 g, 100%)을 얻었고 이것을 다음 단계에서 직접적으로 사용했다. $C_{24}H_{31}ClFN_6O_5$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 537.2; 실측치; 537.2.

[1170] 단계 4. *tert-부틸 3-{3-[1-(4-아미노-3-포르밀-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-6-플루오로-2-메톡시페닐}아제티딘-1-카복실레이트*

[1171] 테트라하이드로푸란 (5.6 mL)/물 (3.4 mL) 중 *tert-부틸* 3-(3-{1-[4-아미노-3-(1,2-디하이드록시에틸)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일]에틸}-5-클로로-6-플루오로-2-메톡시페닐)아제티딘-1-카복실레이트 (0.40 g, 0.74 mmol)의 용액에 아세트산 (0.011 mL, 0.19 mmol) 및 나트륨 퍼아이오데이트 (0.478 g, 2.23 mmol)을 0 ℃에서 부가했다. 2 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc로 추출했다. 유기 층들을 조합하고, 염

수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여 원하는 생성물 (0.35 g, 92%)을 얻었고 이것을 다음 단계에서 직접적으로 사용했다. $C_{23}H_{27}ClFN_6O_4$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 505.2; 실측치; 505.1.

[1172] *단계 5. tert-부틸 3-(3-{1-[4-아미노-3-(디플루오로메틸)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]에틸}-5-클로로-6-플루오로-2-메톡시페닐)아제티딘-1-카복실레이트*

[1173] 0 ℃에서 냉각된 메틸렌 클로라이드 (4 mL) 중 *tert-부틸* 3-{3-[1-(4-아미노-3-포르밀-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-6-플루오로-2-메톡시페닐}아제티딘-1-카복실레이트 (0.35 g, 0.69 mmol)의 용액에 디에틸아미노황 트리플루오라이드 (0.23 mL, 1.7 mmol)을 적가했다. 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하고, 그 다음 디클로로메탄으로 희석하고, 물로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고, 그 다음 농축하고 (헥산 중 0 내지 100% EtOAc로 용출하는) 실리카겔 상에서 정제하여 원하는 생성물을 얻었다 (0.21 g, 57%). $C_{23}H_{27}ClF_3N_6O_3$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 527.2; 실측치; 527.2.

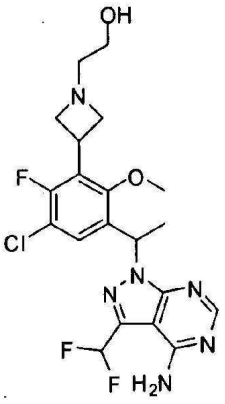
[1174] *단계 6. 1-[1-(3-아제티딘-3-일-5-클로로-4-플루오로-2-메톡시페닐)에틸]-3-(디플루오로메틸)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드*

[1175] tert-*부틸* 3-(3-{1-[4-아미노-3-(디플루오로메틸)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일]에틸}-5-클로로-6-플루오로-2-메톡시페닐)아제티딘-1-카복실레이트 (0.21 g, 0.40 mmol)을 메틸렌 클로라이드 (4 mL) 중 디옥산 (1 mL, 4 mmol) 중 4.0 M 염화수소로 실온에서 2 시간 동안 처리했다. 혼합물을 농축하여 원하는 생성물을 얻었다 (0.177 g, 89%). $C_{18}H_{19}ClF_3N_6O$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 427.1; 실측치; 427.1.

[1176] *단계 7. 1-{1-[5-클로로-4-플루오로-3-(1-이소프로필아제티딘-3-일)-2-메톡시페닐]에틸}-3-(디플루오로메틸)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민*

[1177] 메틸렌 클로라이드 (0.9 mL) 중 1-[1-(3-아제티딘-3-일-5-클로로-4-플루오로-2-메톡시페닐)에틸]-3-(디플루오로메틸)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드 (45 mg, 0.090 mmol), 아세톤 (37 mg, 0.63 mmol) 및 트리에틸아민 (63 μL, 0.45 mmol)의 혼합물에 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 수지 (0.12 g, 0.27 mmol)을 부가했다. 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하고, 그 다음 여과하고, 농축하고 RP-HPLC (XBridge C18 칼럼, 0.1% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출, 30 mL/분의 유속에서) 상에서 정제하여 원하는 생성물을 얻었다 (2.5 mg, 6.8%). 생성물을 라세미 혼합물로서 단리했다. $C_{21}H_{25}ClF_3N_6O$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 469.2; 실측치; 469.2.

[1178] **실시예 74. 2-[3-(3-{1-[4-아미노-3-(디플루오로메틸)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일]에틸}-5-클로로-6-플루오로-2-메톡시페닐)아제티딘-1-일]에탄올**

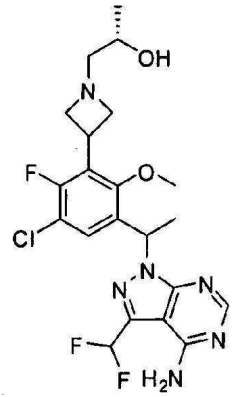



[1179]

[1180] 메틸렌 클로라이드 (0.9 mL) 중 1-[1-(3-아제티딘-3-일-5-클로로-4-플루오로-2-메톡시페닐)에틸]-3-(디플루오로메틸)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드 (45 mg, 0.090 mmol), {[*tert-부틸*(디메틸)실릴]옥시}아세트알데하이드 (110 mg, 0.63 mmol) 및 트리에틸아민 (63 μL, 0.45 mmol)의 혼합물에 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 수지 (0.12 g, 0.27 mmol)을 부가했다. 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하고, 그 다음 여과했다. 여과물을 물 (0.2 mL, 0.9 mmol) 중 6.0 M 염화수소로 처리하고, RP-HPLC (XBridge C18 칼럼, 0.1% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출, 30 mL/분의 유속에서) 상에서 정제하

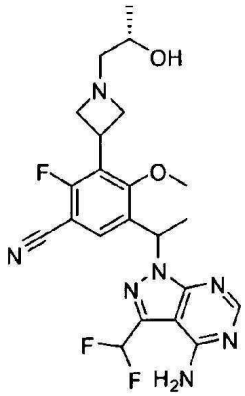
여 원하는 생성물을 얻었다 (2.5 mg, 5.6%). $C_{20}H_{23}ClF_3N_6O_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 471.1; 실측치; 471.2. 라세미 생성물을 18 mL/분의 유속으로 헥산 중 20% 에탄올로 용출하는 Phenomenex Lux Cellulose-4 칼럼, 및 ~4 mg/주입의 칼럼 로딩 상에서 분리하여 2 개의 거울상이성질체를 분리했다. 제 1 피크 체류 시간 13.1 분; 제 2 피크 체류 시간 16.3 분.

[1181] **실시예 76. (2S)-1-[3-(3-{1-[4-아미노-3-(디플루오로메틸)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일]에틸}-5-클로로-6-플루오로-2-메톡시페닐)아제티딘-1-일]프로판-2-올**

[1182] 

[1183] 에탄올 (1.7 mL) 중 1-[1-(3-아제티딘-3-일-5-클로로-4-플루오로-2-메톡시페닐)에틸]-3-(디플루오로메틸)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드 (51 mg, 0.10 mmol, 실시예 73, 단계 6으로부터의 라세미 중간체) 및 트리에틸아민 (57 μL, 0.41 mmol)의 혼합물에 (*S*)-(-)-메틸옥시란 (18 μL, 0.26 mmol)을 부가했다. 수득한 혼합물을 90 ℃에서 3 시간 동안 가열하고, RP-HPLC (XBridge C18 칼럼, 0.1% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출, 30 mL/분의 유속에서) 상에서 정제하여 원하는 생성물을 얻었다 (2.7 mg, 5.3%). 생성물을 라세미 혼합물로서 단리했다. $C_{21}H_{25}ClF_3N_6O_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 485.2; 실측치; 485.1.

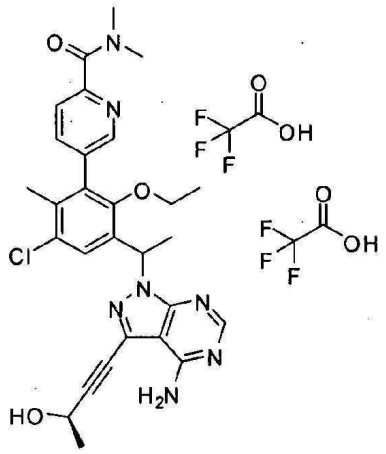
[1184] **실시예 77. 5-(1-(4-아미노-3-(디플루오로메틸)-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-2-플루오로-3-(1-((S)-2-하이드록시프로필)아제티딘-3-일)-4-메톡시벤조니트릴**

[1185] 

[1186] (2*S*)-1-[3-(3-{1-[4-아미노-3-(디플루오로메틸)-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]에틸}-5-클로로-6-플루오로-2-메톡시페닐)아제티딘-1-일]프로판-2-올 (16 mg, 0.032 mmol, 실시예 76으로부터)을 함유하는 마이크로웨이브 바이알에 아연 (1.0 mg, 0.016 mmol), 비스(트리-*t*-부틸포스핀)팔라듐 (6.5 mg, 0.013 mmol) 및 *N*-메틸피롤리디논 (0.20 mL, 2.0 mmol)을 부가했다. 혼합물을 몇 분 동안 질소로 탈가스한 후 아연 시아나이드 (7.5 mg, 0.064 mmol)을 부가했다. 수득한 혼합물을 130 ℃에서 밤새 교반하고 그 다음 냉각하고 RP-HPLC (XBridge C18 칼럼, 0.1% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출, 30 mL/분의 유속에서) 상에서 정제하여 원하는 생성물을 얻었다 (1.8 mg, 11.2%). 생성물을 라세미 혼합물로서 단리했다. $C_{22}H_{25}F_3N_7O_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 476.2; 실측치; 476.2

[1187] **실시예 79. 5-[3-(1-{4-아미노-3-[(3*R*)-3-하이드록시부트-1-인-1-일]-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일}에틸)-**

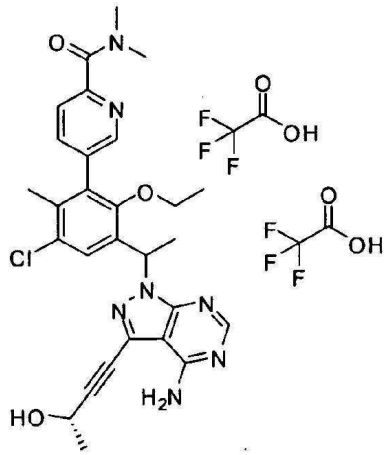
5-클로로-2-에톡시-6-메틸페닐]-*N*,*N*-디메틸피리딘-2-카복사마이드 비스(트리플루오로아세테이트)



[1188]

[1189] *N*,*N*-디메틸포름아미드 (0.32 mL) 중 5-{3-[1-(4-아미노-3-아이오도-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-에톡시-6-메틸페닐}-*N*,*N*-디메틸피리딘-2-카복사마이드 (9.8 mg, 0.016 mmol, 실시예 15로부터의 라세미 중간체) 및 구리(I) 아이오다이드 (0.6 mg, 0.003 mmol)의 혼합물을 (2*R*)-부트-3-인-2-올 (11.3 mg, 0.162 mmol), 트리에틸아민 (4.5 μL, 0.032 mmol) 및 테트라키스-(트리페닐포스핀)-팔라듐(0) (1.9 mg, 0.0016 mmol)로 질소 하에서 처리했다. 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 질소 하에서 교반했다. 그 다음 혼합물을 RP-HPLC (XBridge C18 칼럼, 0.05% TFA를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출, 30 mL/분의 유속에서) 상에서 정제하여 원하는 생성물을 비스-TFA 염으로서 얻었다 (4.3 mg, 44%). 생성물을 라세미 혼합물로서 단리했다. $C_{28}H_{31}ClN_7O_3$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 548.2; 실측치; 548.1.

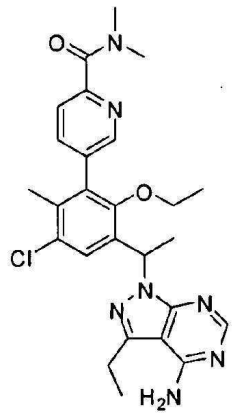
[1190] **실시예 80. 5-[3-(1-{4-아미노-3-[(3*S*)-3-하이드록시부트-1-인-1-일]-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일}에틸)-5-클로로-2-에톡시-6-메틸페닐]-*N*,*N*-디메틸피리딘-2-카복사마이드 비스(트리플루오로아세테이트)**



[1191]

[1192] 이 화합물을 실시예 79와 유사한 절차를 사용하여 제조했는데, (2*S*)-부트-3-인-2-올을 (2R)-부트-3-인-2-올 대신 사용했다. 생성물을 부분입체이성질체의 혼합물로서 단리했다. $C_{28}H_{31}ClN_7O_3$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 548.2; 실측치; 548.1.

[1193] **실시예 81. 5-{3-[1-(4-아미노-3-에틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-에톡시-6-메틸페닐}-*N*,*N*-디메틸피리딘-2-카복사마이드**



[1194]

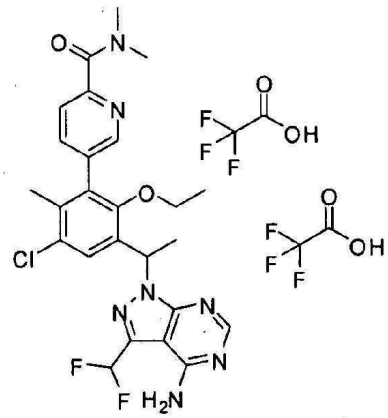
[1195] *단계 1. 5-{3-[1-(4-아미노-3-비닐-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-에톡시-6-메틸페닐}-N,N-디메틸피리딘-2-카복사마이드*

[1196] *N,N*-디메틸포름아미드 (1 mL)/물 (0.64 mL) 중 5-{3-[1-(4-아미노-3-아이오도-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-에톡시-6-메틸페닐}-*N,N*-디메틸피리딘-2-카복사마이드 (130 mg, 0.21 mmol, 실시예 15로부터의 라세미 중간체), 4,4,5,5-테트라메틸-2-비닐-1,3,2-디옥사보롤란 (66 mg, 0.43 mmol), 탄산나트륨 (136 mg, 1.29 mmol)의 용액에 질소 하에서 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (25 mg, 0.021 mmol)을 부가했다. 혼합물을 100 ℃에서 밤새 가열했다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 물로 희석하고, 디클로로메탄으로 추출했다. 유기 층들을 농축하고 (헥산 중 0 내지 100% EtOAc 그 다음 디클로로메탄 중 0 내지 10% MeOH로 용출하는) 실리카겔 상에서 정제하여 원하는 생성물을 얻었다 (94 mg, 86%). $C_{26}H_{29}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 506.2; 실측치; 506.2.

[1197] *단계 2. 5-{3-[1-(4-아미노-3-에틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-에톡시-6-메틸페닐}-N,N-디메틸피리딘-2-카복사마이드*

[1198] 5-{3-[1-(4-아미노-3-비닐-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-에톡시-6-메틸페닐}-*N,N*-디메틸피리딘-2-카복사마이드 (14 mg, 0.028 mmol) 및 5% 탄소상 백금 (14 mg)을 메탄올 (1 mL)에서 조합하고, 이것에 물 (0.28 mL, 0.069 mmol) 중 0.25 M 염화수소를 부가했다. 서스펜션을 $H_2$의 밸룬 압력 하에서 실온에서 3시간 동안 수소첨가했다. 서스펜션을 여과하고, 여과물을 RP-HPLC (XBridge C18 칼럼, 0.1% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출, 30 mL/분의 유속에서) 상에서 정제하여 원하는 생성물을 얻었다 (3.9 mg, 28%). 생성물을 라세미 혼합물로서 단리했다. $C_{26}H_{31}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 508.2; 실측치; 508.3.

[1199] **실시예 82. 5-(3-{1-[4-아미노-3-(디플루오로메틸)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일]에틸}-5-클로로-2-에톡시-6-메틸페닐)-*N,N*-디메틸피리딘-2-카복사마이드 비스(트리플루오로아세테이트)**



[1200]

[1201] *단계 1. 5-(3-{1-[4-아미노-3-(1,2-디하이드록시에틸)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]에틸}-5-클로로-2-에톡시-6-메틸페닐)-N,N-디메틸피리딘-2-카복사마이드*

[1202] *tert*-부틸 알코올 (1 mL) 중 5-{3-[1-(4-아미노-3-비닐-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-에톡시-6-메틸페닐}-*N*,*N*-디메틸피리딘-2-카복사마이드 (80 mg, 0.16 mmol, 실시예 81, 단계 1로부터)의 용액에 *N*-메틸모폴린 *N*-옥사이드 (20 mg, 0.17 mmol) 및 물 (0.50 mL)을 부가했다. 그 다음 이 용액에 4% 오스뮴 테트라옥사이드 (5.0 μL, 0.00079 mmol)을 부가했다. 3 시간 동안 교반한 후, 또 하나의 등가물의 *N*-메틸모폴린 *N*-옥사이드를 부가했다. 반응을 실온에서 밤새 교반했다. 용액을 물로 희석하고, EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 층들을 $MgSO_4$ 상에서 건조하고 여과하고, 농축하여 원하는 생성물을 얻었다 (0.64 g, 95%). $C_{26}H_{31}ClN_7O_4$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 540.2; 실측치; 540.2.

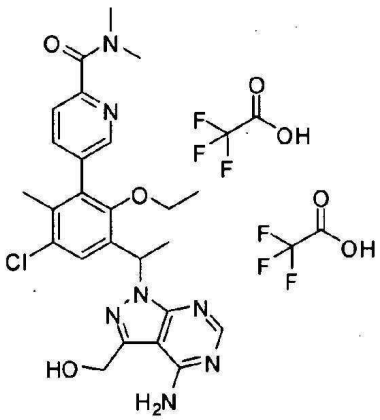
[1203] *단계 2. 5-{3-[1-(4-아미노-3-포르밀-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-에톡시-6-메틸페닐}-N,N-디메틸피리딘-2-카복사마이드*

[1204] 테트라하이드로푸란 (0.98 mL) 및 물 (0.59 mL) 중 5-(3-{1-[4-아미노-3-(1,2-디하이드록시에틸)-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]에틸}-5-클로로-2-에톡시-6-메틸페닐)-*N*,*N*-디메틸피리딘-2-카복사마이드 (70 mg, 0.13 mmol)의 용액에 아세트산 (1.9 μL, 0.034 mmol) 및 나트륨 퍼아이오데이트 (83 mg, 0.39 mmol)을 0 ℃에서 부가했다. 2 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고, 디클로로메탄으로 추출했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여 원하는 생성물을 얻었다 (0.059 g, 90%). $C_{25}H_{27}ClN_7O_3$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 508.2; 실측치; 508.1.

[1205] *단계 3. 5-(3-{1-[4-아미노-3-(디플루오로메틸)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]에틸}-5-클로로-2-에톡시-6-메틸페닐)-N,N-디메틸피리딘-2-카복사마이드 비스(트리플루오로아세테이트)*

[1206] 0 ℃에서 냉각된 메틸렌 클로라이드 (0.1 mL) 중 5-{3-[1-(4-아미노-3-포르밀-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-에톡시-6-메틸페닐}-*N*,*N*-디메틸피리딘-2-카복사마이드 (8.8 mg, 0.017 mmol)의 용액에 디에틸아미노황 트리플루오라이드 (5.7 μL, 0.043 mmol)을 적가했다. 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하고, MeOH로 희석하고 RP-HPLC (XBridge C18 칼럼, 0.05% TFA를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출, 30 mL/분의 유속에서) 상에서 정제하여 원하는 생성물을 비스-TFA 염으로서 얻었다 (0.7 mg, 8%). 생성물을 라세미 혼합물로서 단리했다. $C_{25}H_{27}ClF_2N_7O_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 530.2; 실측치; 530.0.

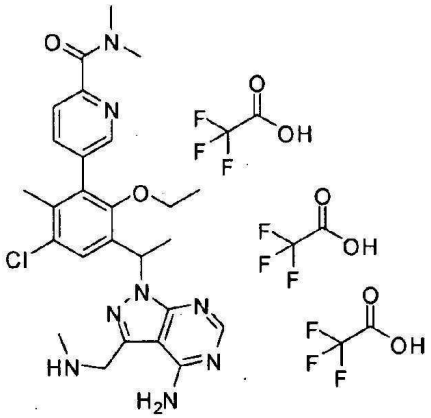
[1207] **실시예 83. 5-(3-{1-[4-아미노-3-(하이드록시메틸)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일]에틸}-5-클로로-2-에톡시-6-메틸페닐)-*N*,*N*-디메틸피리딘-2-카복사마이드 비스(트리플루오로아세테이트)**

[1208] 

[1209] 5-{3-[1-(4-아미노-3-포르밀-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-에톡시-6-메틸페닐}-*N*,*N*-디메틸피리딘-2-카복사마이드 (5.6 mg, 0.011 mmol, 실시예 82, 단계 2로부터)을 메탄올 (0.09 mL) 중 나트륨 테트라하이드로보레이트 (0.5 mg, 0.01 mmol)으로 실온에서 1 시간 동안 처리했다. 혼합물을 RP-HPLC (XBridge C18 칼럼, 0.05% TFA를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출, 30 mL/분의 유속에서) 상에서 정제하여 원하는 생성물을 비스-TFA 염으로서 얻었다 (2.5 mg, 45%). 생성물을 라세미 혼합물로서 단리했다. $C_{25}H_{29}ClN_7O_3$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 510.2; 실측치; 510.0.

[1210] **실시예 84. 5-[3-(1-{4-아미노-3-[(메틸아미노)메틸]-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일}에틸)-5-클로로-2-에톡**

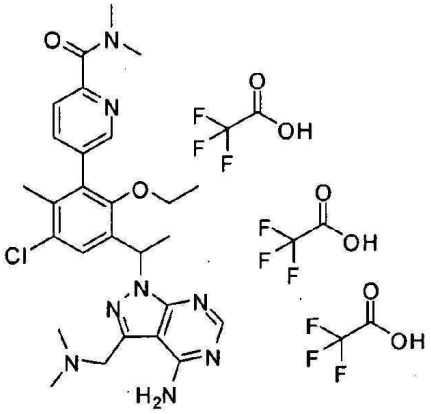
시-6-메틸페닐]-*N*,*N*-디메틸피리딘-2-카복사마이드 트리스(트리플루오로아세테이트)



[1211]

[1212] 메탄올 (1 mL) 중 5-{3-[1-(4-아미노-3-포르밀-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-에톡시-6-메틸페닐}-*N*,*N*-디메틸피리딘-2-카복사마이드 (8.8 mg, 0.017 mmol, 실시예 82, 단계 2로부터)의 용액에 THF 중 2.0 M 메틸아민 (43 μL, 0.087 mmol)을 부가했다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후 나트륨 테트라하이드로보레이트 (1.3 mg, 0.035 mmol)을 부가했다. 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하고, 그 다음 MeOH로 희석하고 RP-HPLC (XBridge C18 칼럼, 0.05% TFA를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출, 30 mL/분의 유속에서) 상에서 정제하여 원하는 생성물을 TFA 염으로서 얻었다 (4.2 mg, 48%). 생성물을 라세미 혼합물로서 단리했다. $C_{26}H_{32}ClN_8O_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 523.2; 실측치; 523.0

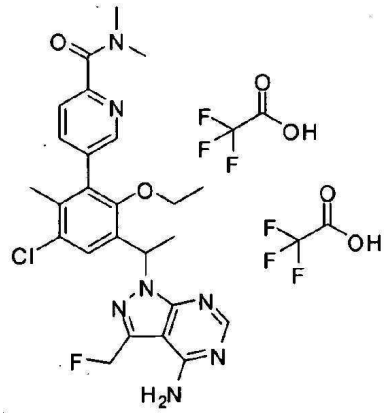
[1213] **실시예 85. 5-[3-(1-{4-아미노-3-[(디메틸아미노)메틸]-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일}에틸)-5-클로로-2-에톡시-6-메틸페닐]-*N*,*N*-디메틸피리딘-2-카복사마이드 트리스(트리플루오로아세테이트)**



[1214]

[1215] 이 화합물을 실시예 84와 유사한 절차를 사용하여 제조했는데, THF 중 2.0 디메틸아민을 THF 중 2.0 M 메틸아민 대신에 사용했다. 생성물을 라세미 혼합물로서 단리했다. $C_{27}H_{34}ClN_8O_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 537.2; 실측치; 537.1.

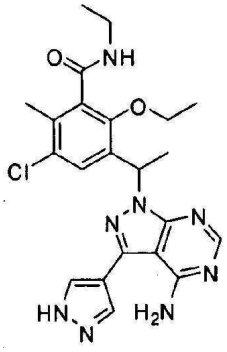
[1216] **실시예 86. 5-(3-{1-[4-아미노-3-(플루오로메틸)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일]에틸}-5-클로로-2-에톡시-6-메틸페닐)-*N*,*N*-디메틸피리딘-2-카복사마이드 비스(트리플루오로아세테이트)**



[1217]

[1218] 0 ℃에서 냉각된 메틸렌 클로라이드 (0.1 mL) 중 5-(3-{1-[4-아미노-3-(하이드록시메틸)-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]에틸}-5-클로로-2-에톡시-6-메틸페닐)-*N*,*N*-디메틸피리딘-2-카복사마이드 (22 mg, 0.043 mmol, 실시예 83으로부터)의 용액에 2-메톡시-*N*-(2-메톡시에틸)-*N*-(트리플루오로-λ(4)-설파닐)에탄아민 (12 μL, 0.065 mmol)을 서서히 부가했다. 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하고, MeOH로 희석하고 RP-HPLC (XBridge C18 칼럼, 0.05% TFA를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출, 30 mL/분의 유속에서) 상에서 정제하여 원하는 생성물을 TFA 염으로서 얻었다 (3.9 mg, 18%). 생성물을 라세미 혼합물로서 단리했다. $C_{25}H_{28}ClFN_7O_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 512.2; 실측치; 512.0.

[1219] **실시예 87. 3-{1-[4-아미노-3-(1*H*-피라졸-4-일)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일]에틸}-5-클로로-2-에톡시-*N*-에틸-6-메틸벤즈아미드**



[1220]

[1221] *단계 1. 1-(5-클로로-2-에톡시-4-메틸-3-비닐페닐)에타논*

[1222] 1,4-디옥산 (10 mL)/물 (5 mL) 중 1-(5-클로로-2-에톡시-3-아이오도-4-메틸페닐)에타논 (1.1 g, 3.2 mmol, 실시예 14, 단계 1로부터), 4,4,5,5-테트라메틸-2-비닐-1,3,2-디옥사보롤란 (0.66 mL, 3.9 mmol), 디클로로메탄 (1:1) (0.26 g, 0.32 mmol)와 착화된 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(Ⅱ), 및 칼륨 카보네이트 (1.3 g, 9.4 mmol)의 혼합물을 질소로 탈가스하고 80 ℃에서 밤새 가열했다. 실온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하고 (헥산 중 0 내지 10% EtOAc로 용출하는) 실리카겔 상에서 정제하여 원하는 생성물을 얻었다 (0.64 g, 82%). $C_{13}H_{16}ClO_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 239.1; 실측치; 239.1.

[1223] *단계 2. 1-[5-클로로-3-(1,2-디하이드록시에틸)-2-에톡시-4-메틸페닐]에타논*

[1224] *tert*-부틸 알코올 (20 mL) 중 1-(5-클로로-2-에톡시-4-메틸-3-비닐페닐)에타논 (0.59 g, 2.5 mmol)의 용액에 *N*-메틸모폴린 *N*-옥사이드 (0.318 g, 2.72 mmol) 및 물 (7.8 mL)을 부가했다. 그 다음 이 용액에 4% 오스뮴 테트라옥사이드 (0.078 mL, 0.012 mmol)을 부가했다. 3 시간 후, 또 하나의 등가물의 *N*-메틸모폴린 *N*-옥사이드를 부가했다. 반응을 또 하나의 3 시간 동안 교반했다. 용액을 물로 희석하고, EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 층들을 $MgSO_4$ 상에서 건조하고 농축하여 원하는 생성물을 얻었다 (0.64 g, 95%). $C_{13}H_{17}ClO_4Na$ $(M+Na)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 295.1; 실측치; 295.1.

[1225] *단계 3. 3-아세틸-5-클로로-2-에톡시-6-메틸벤즈알데하이드*

[1226] 테트라하이드로푸란 (18 mL) 및 물 (11 mL) 중 1-[5-클로로-3-(1,2-디하이드록시에틸)-2-에톡시-4-메틸페닐]에타논 (0.64 g, 2.3 mmol)의 용액에 아세트산 (35 μL, 0.61 mmol) 및 나트륨 퍼아이오데이트 (1.50 g, 7.04 mmol)을 0 ℃에서 부가했다. 30 분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc로 추출했다. 조합된 추출물을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여 원하는 생성물을 얻었다 (0.58 g, 100%). $C_{12}H_{14}ClO_3$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 241.1; 실측치; 241.1.

[1227] 단계 4. *3-아세틸-5-클로로-2-에톡시-6-메틸벤조산*

[1228] 아세토니트릴 (11.8 mL) 및 물 (2.5 mL) 중 3-아세틸-5-클로로-2-에톡시-6-메틸벤즈알데하이드 (0.58 g, 2.4 mmol) 및 나트륨 포스페이트 1염기성 모노히드레이트 (116 mg, 0.844 mmol)의 용액을 빙욕에서 냉각했다. 30% 수소 퍼옥사이드 (0.98 mL, 9.6 mmol) 그 다음 고체 나트륨 아염소산염 (0.545 g, 4.82 mmol)을 부가했다. 혼합물을 1 시간 동안 교반했다. 혼합물을 1 M HCl 용액으로 희석하고, EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 층들을 $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여 원하는 생성물을 얻었다 (0.67 g, 100%). $C_{12}H_{13}ClO_4Na$ $(M+Na)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 279.1; 실측치; 279.0.

[1229] *단계 5. 3-아세틸-5-클로로-2-에톡시-N-에틸-6-메틸벤즈아미드*

[1230] *N,N*-디메틸포름아미드 (5 mL) 중 3-아세틸-5-클로로-2-에톡시-6-메틸벤조산 (0.26 g, 1.0 mmol)의 용액에 벤조트리아졸-1-일옥시트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (0.67 g, 1.5 mmol)을 부가했다. 10 분 동안 교반 후, THF (2.5 mL, 5.1 mmol) 중 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (0.35 mL, 2.0 mmol) 및 2.0 M 에틸아민을 부가했다. 수득한 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반했다. 반응 용액을 물로 희석하고, 디클로로메탄으로 추출했다. 조합된 유기 층들을 농축하고 (헥산 중 0% 내지 50% EtOAc로 용출하는) 실리카겔 칼럼 상에서 정제하여 원하는 생성물을 얻었다 (0.2 g, 70%). $C_{14}H_{19}ClNO_3$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 284.1; 실측치; 284.1.

[1231] *단계 6. 3-클로로-6-에톡시-N-에틸-5-(1-하이드록시에틸)-2-메틸벤즈아미드*

[1232] 3-아세틸-5-클로로-2-에톡시-*N*-에틸-6-메틸벤즈아미드 (0.2 g, 0.7 mmol)을 메탄올 (6 mL) 중 나트륨 테트라하이드로보레이트 (0.032 g, 0.84 mmol)로 실온에서 1 시간 동안 처리했다. 혼합물을 물로 희석하고, 디클로로메탄으로 추출했다. 조합된 유기 층들을 $MgSO_4$ 상에서 건조하고 여과하고, 농축하여 원하는 생성물을 얻었다. $C_{14}H_{21}ClNO_3$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 286.1; 실측치; 286.1.

[1233] *단계 7. 3-클로로-5-(1-클로로에틸)-6-에톡시-N-에틸-2-메틸벤즈아미드*

[1234] 시아누르산 염화물 (0.15 g, 0.84 mmol) 및 *N,N*-디메틸포름아미드 (0.065 mL, 0.84 mmol)의 혼합물을 실온에서 10 분 동안 교반하고 그 다음 메틸렌 클로라이드 (3.1 mL) 중 3-클로로-6-에톡시-*N*-에틸-5-(1-하이드록시에틸)-2-메틸벤즈아미드 (0.16 g, 0.56 mmol)의 용액을 부가하고 반응을 실온에서 밤새 교반했다. 혼합물을 메틸렌 클로라이드로 희석하고, 물로 세정하고 상에서 건조하고, 농축하고 (헥산 중 0 내지 40% EtOAc로 용출하는) 실리카겔 상에서 정제하여 원하는 생성물을 얻었다 (0.13 g, 76%). $C_{14}H_{20}Cl_2NO_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 304.1; 실측치; 304.1.

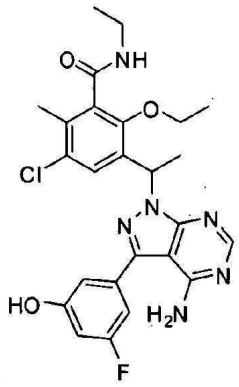
[1235] *단계 8. 3-[1-(4-아미노-3-아이오도-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-에톡시-N-에틸-6-메틸벤즈아미드*

[1236] *N,N*-디메틸포름아미드 (1 mL) 중 3-클로로-5-(1-클로로에틸)-6-에톡시-*N*-에틸-2-메틸벤즈아미드 (130 mg, 0.43 mmol), 3-아이오도-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민 (120 mg, 0.47 mmol), 세슘 카보네이트 (210 mg, 0.64 mmol) 및 칼륨 아이오다이드 (7.1 mg, 0.043 mmol)의 혼합물을 140 ℃에서 1 시간 동안 가열했다. 혼합물을 에테르로 희석하고, 물로 세정하고, 농축했다. 잔여물을 (헥산 중 0 내지 100% EtOAc로 용출하는) 실리카겔 상에서 정제하여 원하는 생성물을 얻었다 (0.14 g, 62%). $C_{19}H_{23}ClIN_6O_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 529.1; 실측치; 528.9.

[1237] *단계 9. 3-{1-[4-아미노-3-(1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]에틸}-5-클로로-2-에톡시-N-에틸-6-메틸벤즈아미드*

[1238] *N,N*-디메틸포름아미드 (0.1 mL)/물 (51 μL) 중 3-[1-(4-아미노-3-아이오도-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-에톡시-*N*-에틸-6-메틸벤즈아미드 (9.0 mg, 0.017 mmol), 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1*H*-피라졸 (6.6 mg, 0.034 mmol), 탄산나트륨 (11 mg, 0.10 mmol)의 용액에 질소 하에서 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (2.0 mg, 0.0017 mmol)을 부가했다. 혼합물을 100 ℃에서 밤새 가열했다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 여과하고, RP-HPLC (XBridge C18 칼럼, 0.1% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출, 30 mL/분의 유속에서) 상에서 정제하여 원하는 생성물을 얻었다 (0.9 mg, 10%). 생성물을 라세미 혼합물로서 단리했다. $C_{22}H_{26}ClN_8O_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 469.2; 실측치; 469.0.

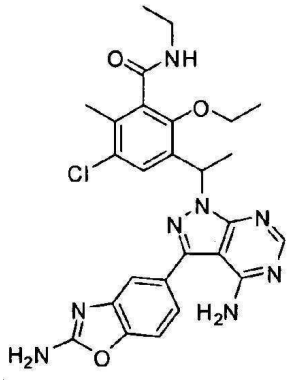
[1239] **실시예 88. 3-{1-[4-아미노-3-(3-플루오로-5-하이드록시페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일]에틸}-5-클로로-2-에톡시-*N*-에틸-6-메틸벤즈아미드**



[1240]

[1241] 이 화합물을 실시예 87, 단계 9 (라세미 중간체)와 유사한 절차를 사용하여 제조했는데, (3-플루오로-5-하이드록시페닐)붕산을 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 대신 사용했다. 생성물을 라세미 혼합물로서 단리했다. $C_{25}H_{27}ClFN_6O_3$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 513.2; 실측치; 513.0.

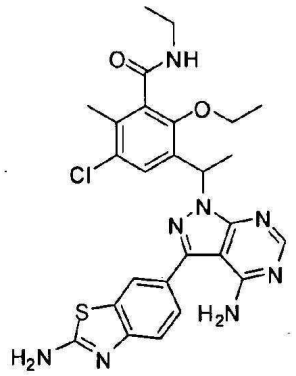
[1242] **실시예 89. 3-(1-(4-아미노-3-(2-아미노벤조[d]옥사졸-5-일)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸)-5-클로로-2-에톡시-*N*-에틸-6-메틸벤즈아미드**



[1243]

[1244] 이 화합물을 실시예 87, 단계 9 (라세미 중간체)와 유사한 절차를 사용하여 제조했는데, 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3-벤족사졸-2-아민을 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 대신 사용했다. 생성물을 라세미 혼합물로서 단리했다. $C_{26}H_{28}ClN_8O_3$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 535.2; 실측치; 535.0.

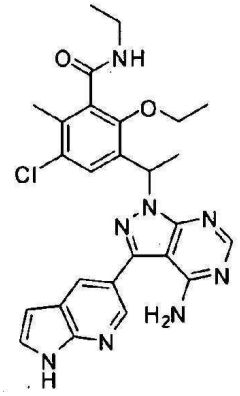
[1245] **실시예 90. 3-{1-[4-아미노-3-(2-아미노-1,3-벤조티아졸-6-일)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일]에틸}-5-클로로-2-에톡시-*N*-에틸-6-메틸벤즈아미드**



[1246]

[1247] 이 화합물을 실시예 87, 단계 9 (라세미 중간체)와 유사한 절차를 사용하여 제조했는데, 6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3-벤조티아졸-2-아민을 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 대신 사용했다. 생성물을 라세미 혼합물로서 단리했다. $C_{26}H_{28}ClN_8O_2S$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 551.2; 실측치; 551.0.

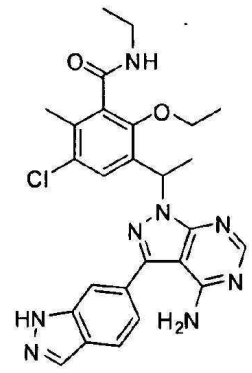
[1248] **실시예 91. 3-{1-[4-아미노-3-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일]에틸}-5-클로로-2-에톡시-*N*-에틸-6-메틸벤즈아미드**



[1249]

[1250] 이 화합물을 실시예 87, 단계 9 (라세미 중간체)와 유사한 절차를 사용하여 제조했는데, 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘을 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 대신 사용했다. 생성물을 라세미 혼합물로서 단리했다. $C_{26}H_{28}ClN_8O_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 519.2; 실측치; 519.0.

[1251] **실시예 92. 3-{1-[4-아미노-3-(1*H*-인다졸-6-일)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일]에틸}-5-클로로-2-에톡시-*N*-에틸-6-메틸벤즈아미드**

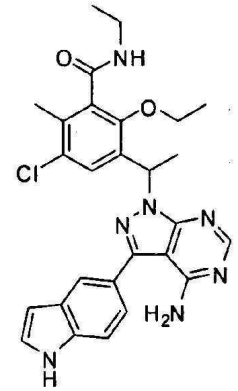


[1252]

[1253] 이 화합물을 실시예 87, 단계 9 (라세미 중간체)와 유사한 절차를 사용하여 제조했는데, 6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1*H*-인다졸을 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 대신 사용

했다. 생성물을 라세미 혼합물로서 단리했다. $C_{26}H_{28}ClN_8O_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 519.2; 실측치; 519.0.

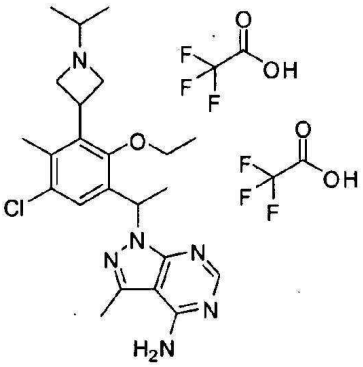
[1254] **실시예 93. 3-{1-[4-아미노-3-(1*H*-인돌-5-일)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일]에틸}-5-클로로-2-에톡시-*N*-에틸-6-메틸벤즈아미드**



[1255]

[1256] 이 화합물을 실시예 87, 단계 9 (라세미 중간체)와 유사한 절차를 사용하여 제조했는데, 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1*H*-인돌을 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 대신 사용했다. 생성물을 라세미 혼합물로서 단리했다. $C_{27}H_{29}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 518.2; 실측치; 518.0.

[1257] **실시예 94.1-{1-[5-클로로-2-에톡시-3-(1-이소프로필아제티딘-3-일)-4-메틸페닐]에틸}-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민 비스(트리플루오로아세테이트)**



[1258]

[1259] *단계 1. 벤질 3-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-에톡시-6-메틸페닐}아제티딘-1-카복실레이트*

[1260] *N,N*-디메틸포름아미드 (2.8 mL) 중 벤질 3-[3-클로로-5-(1-클로로에틸)-6-에톡시-2-메틸페닐]아제티딘-1-카복실레이트 (0.375 g, 0.888 mmol, 실시예 35, 단계 3로부터), 3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 (0.16 g, 1.1 mmol), 세슘 카보네이트 (0.43 g, 1.3 mmol) 및 칼륨 아이오다이드 (15 mg, 0.089 mmol)의 혼합물을 140 ℃에서 1 시간 동안 가열했다. 혼합물을 에테르로 희석하고, 물로 세정했다. 유기 층들을 농축하고 (헥산 중 0 내지 100% EtOAc로 용출하는) 실리카겔 상에서 정제하여 원하는 생성물을 얻었다 (0.24 g, 50%). $C_{28}H_{32}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 535.2; 실측치; 535.0. 거울상이성질체를 18 mL/분의 유속으로 헥산 중 20% 에탄올로 용출하는 Phenomenex Lux Cellulose C-2 칼럼 (5 μM, 21.2 x 250 mm), 및 ~4.5 mg/주입의 칼럼 로딩 상에서 분리하여 2 개의 거울상이성질체를 분리했다. 제 1 피크 체류 시간: 21.2 분; 제 2 피크 체류 시간: 24.6 분

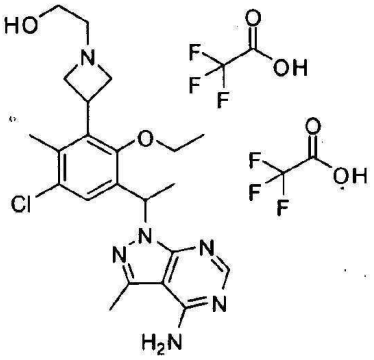
[1261] *단계 2. 1-[1-(3-아제티딘-3-일-5-클로로-2-에톡시-4-메틸페닐)에틸]-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민*

[1262] 벤질 3-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-에톡시-6-메틸페닐}아제티딘-1-카복실레이트 (170 mg, 0.32 mmol, 라세미 중간체) 및 5% 팔라듐 (80 mg)을 메탄올 (12 mL)에서 조합하고, 이것에 물 (3.2 mL, 0.79 mmol) 중 0.25 M 염화수소를 부가했다. 서스펜션을 $H_2$의 밸룬 압력 하에서 실온에서 2 시간 동안 수소첨가했다. 서스펜션을 여과했다. 여과물을 *포화* $NaHCO_3$ 용액으로 중화시키고, 디클로로메탄으로 추출했다. 조합된 유기 층들을 $MgSO_4$ 상에서 건조하고 여과하고, 농축하여 원하는 생성물을 얻었다 (117 mg, 92%). $C_{20}H_{26}ClN_6O$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 401.2; 실측치; 401.1.

[1263] *단계 3. 1-{1-[5-클로로-2-에톡시-3-(1-이소프로필아제티딘-3-일)-4-메틸페닐]에틸}-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 비스(트리플루오로아세테이트)*

[1264] 메탄올 (0.1 mL)/테트라하이드로푸란 (0.1 mL)/아세토니트릴 (0.1 mL) 및 혼합물 중 아세톤 (9.3 μL, 0.13 mmol)을 부가된 내지 1-[1-(3-아제티딘-3-일-5-클로로-2-에톡시-4-메틸페닐)에틸]-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민 (10.2 mg, 0.0254 mmol)을 실온에서 10 분 동안 교반한 후, 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (16 mg, 0.076 mmol)의 부가했다. 반응 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하고 그 다음 RP-HPLC (XBridge C18 칼럼, 0.05% TFA를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출, 30 mL/분의 유속에서) 상에서 정제하여 원하는 생성물을 TFA 염으로서 얻었다 (2.3 mg, 22%). 생성물을 단일 거울상이성질체로서 단리했다. $C_{23}H_{32}ClN_6O$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 443.2; 실측치; 443.1.

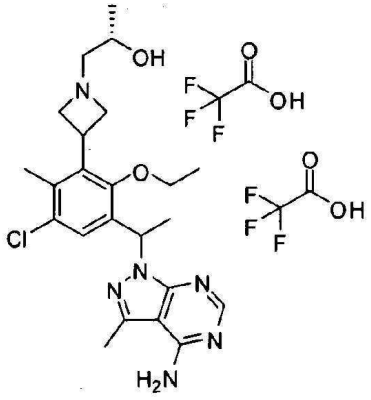
[1265] **실시예 95. 2-(3-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-에톡시-6-메틸페닐}아제티딘-1-일)에탄올 비스(트리플루오로아세테이트)**



[1266]

[1267] 테트라하이드로푸란 (0.09 mL)/아세토니트릴 (0.09 mL)/메탄올 (0.09 mL) 중 1-[1-(3-아제티딘-3-일-5-클로로-2-에톡시-4-메틸페닐)에틸]-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 (7.9 mg, 0.020 mmol, 실시예 94, 단계 2로부터의 라세미 중간체)의 혼합물에 {[*tert-부틸*(디메틸)실릴]옥시}아세트알데하이드 (19 μL, 0.098 mmol)을 부가하고 혼합물을 10 분 동안 교반한 후 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (12 mg, 0.059 mmol)을 부가했다. 수득한 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하고, 그 다음 물 (30 μL, 0.2 mmol) 중 6.0 M 염화수소로 10 분 동안 처리했다. 혼합물을 RP-HPLC (XBridge C18 칼럼, 0.05% TFA를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출, 30 mL/분의 유속에서) 상에서 정제하여 원하는 생성물을 TFA 염으로서 얻었다 (3.2 mg, 40%). 생성물을 라세미 혼합물로서 단리했다. $C_{22}H_{30}ClN_6O_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 445.2; 실측치; 445.1.

[1268] **실시예 96. (2*S*)-1-(3-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-에톡시-6-메틸페닐}아제티딘-1-일)프로판-2-올 비스(트리플루오로아세테이트)**



[1269]

[1270] *단계 1. 벤질 3-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-에톡시-6-메틸페닐}아제티딘-1-카복실레이트*

[1271] 실시예 94, 단계 1로부터의 거울상이성질체를 18 mL/분의 유속으로 헥산 중 20% 에탄올로 용출하는 Phenomenex Lux Cellulose C-2 칼럼 (5 μM, 21.2 x 250 mm), 및 ~4.5 mg/주입의 칼럼 로딩 상에서 분리하여 separate 2 개의 거울상이성질체를 분리했다. 제 1 피크 체류 시간: 21.2 분; 제 2 피크 체류 시간: 24.6 분.

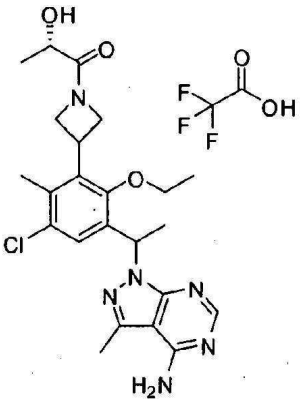
[1272] *단계 2. 1-[1-(3-아제티딘-3-일-5-클로로-2-에톡시-4-메틸페닐)에틸]-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민*

[1273] 벤질 3-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-에톡시-6-메틸페닐}아제티딘-1-카복실레이트 (이전 단계의 제 1 피크로부터의 키랄 중간체)을 실시예 94, 단계 2에서 기재된 바와 같이 5% 팔라듐의 존재에서 수소첨가하여 원하는 키랄 생성물을 얻었다. $C_{20}H_{26}ClN_6O$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 401.2; 실측치; 401.1.

[1274] *단계 3. (2S)-1-(3-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-에톡시-6-메틸페닐}아제티딘-1-일)프로판-2-올 비스(트리플루오로아세테이트)*

[1275] 이소프로필 알코올 (0.05 mL) 중 1-[1-(3-아제티딘-3-일-5-클로로-2-에톡시-4-메틸페닐)에틸]-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민 (10 mg, 0.02 mmol, 키랄 중간체 단계 2로부터) 및 트리에틸아민 (9 μL, 0.07 mmol)의 혼합물에 (*S*)-(-)-메틸옥시란 (4.5 μL, 0.064 mmol)을 부가했다. 수득한 혼합물을 90 ℃에서 밤새 교반하고, 냉각하고 RP-HPLC (XBridge C18 칼럼, 0.05% TFA를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출, 30 mL/분의 유속에서) 상에서 정제하여 원하는 생성물을 TFA 염으로서 얻었다 (3.4 mg, 34%). 생성물을 단일 부분입체이성질체로서 단리했다. $C_{23}H_{32}ClN_6O_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 459.2; 실측치; 459.1

[1276] **실시예 99. (2*S*)-1-(3-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-에톡시-6-메틸페닐}아제티딘-1-일)-1-옥소프로판-2-올 트리플루오로아세테이트**

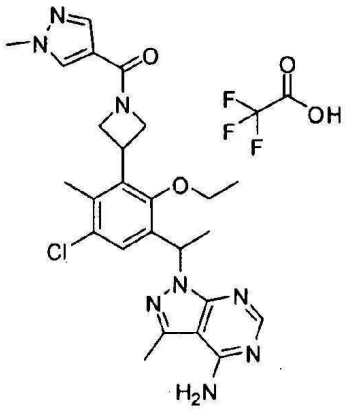


[1277]

[1278] *N,N*-디메틸포름아미드 (0.15 mL) 중 1-[1-(3-아제티딘-3-일-5-클로로-2-에톡시-4-메틸페닐)에틸]-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민 (9.8 mg, 0.024 mmol, 실시예 94, 단계 2로부터의 라세미 중간체), *N,N,N′,N′*-

테트라메틸-*O*-(7-아자벤조트리아졸-1-일)우로늄 헥사플루오로포스페이트 (14 mg, 0.037 mmol) 및 트리에틸아민 (10 μL, 0.073 mmol)의 혼합물에 물 (3.2 μL, 0.037 mmol) 중 85% (2*S*)-2-하이드록시프로판산을 부가했다. 수득한 혼합물을 2 시간 동안 실온에서 교반했다. 혼합물을 RP-HPLC (XBridge C18 칼럼, 0.05% TFA를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출, 30 mL/분의 유속에서) 상에서 정제하여 원하는 생성물을 트리플루오로아세트산 (TFA) 염으로서 얻었다 (2.9 mg, 29%). 생성물을 라세미 혼합물로서 단리했다. $C_{23}H_{30}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 473.2; 실측치; 473.1.

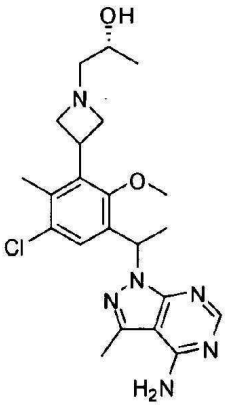
[1279] **실시예 101. 1-[1-(5-클로로-2-에톡시-4-메틸-3-{1-[(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)카보닐]아제티딘-3-일}페닐)에틸]-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민 트리플루오로아세테이트**



[1280]

[1281] 메틸렌 클로라이드 (0.2 mL) 중 1-[1-(3-아제티딘-3-일-5-클로로-2-에톡시-4-메틸페닐)에틸]-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민 (9.6 mg, 0.024 mmol, 실시예 94, 단계 2로부터의 라세미 중간체) 및 트리에틸아민 (10 μL, 0.072 mmol)의 혼합물에 1-메틸-1*H*-피라졸-4-카보닐 클로라이드 (5.2 mg, 0.036 mmol)을 부가했다. 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하고, 감압 하에서 증발 건조했다. 그 결과로 생긴 잔여물을 MeOH로 희석하고 RP-HPLC (XBridge C18 칼럼, 0.05% TFA를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출, 30 mL/분의 유속에서) 상에서 정제하여 원하는 생성물을 TFA 염으로서 얻었다 (1.3 mg, 13%). 생성물을 라세미 혼합물로서 단리했다. $C_{25}H_{30}ClN_8O_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 509.2; 실측치; 509.1.

[1282] **실시예 102. (2*S*)-1-(3-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}아제티딘-1-일)프로판-2-올**

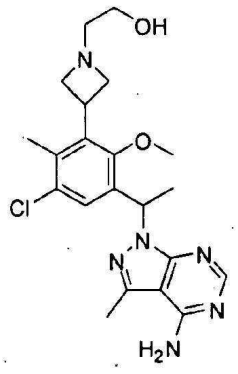


[1283]

[1284] 이소프로필 알코올 (0.10 mL) 중 1-[1-(3-아제티딘-3-일-5-클로로-2-메톡시-4-메틸페닐)에틸]-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드 (21 mg, 0.046 mmol) (실시예 1, 단계 7, 키랄 중간체 피크 1로부터) 및 트리에틸아민 (20 μL, 0.1 mmol)의 혼합물에 (*S*)-(-)-메틸옥시란 (3.2 μL, 0.046 mmol)을 부가했다. 수득한 혼합물을 90 ℃에서 교반했다. 90 분 후, 부가적 (*S*)-(-)-메틸옥시란 (6.4 uL)을 부가하고 90 ℃에서 밤새 교반했다. 냉각 후, 혼합물을 메탄올로 희석하고 RP-HPLC (XBridge C18 칼럼, 0.1% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출, 30 mL/분의 유속에서)로 정제하여 6 mg (30%)의 생성물을 얻었다. 생성물을 단일 부분입체이성질체로서 단리했다. $C_{22}H_{30}ClN_6O_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 445.2; 실

측치; 445.2.

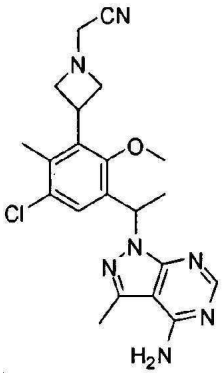
[1285] **실시예 104. 2-(3-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}아제티딘-1-일)에탄올**



[1286]

[1287] 메틸렌 클로라이드 (0.3 mL) 중 1-[1-(3-아제티딘-3-일-5-클로로-2-메톡시-4-메틸페닐)에틸]-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드 (20 mg, 0.04 mmol) (실시예 1, 단계 7, 키랄 중간체 피크 1로부터), {[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시}아세트알데하이드 (8.3 mg, 0.048 mmol), 및 트리에틸아민 (19 μL, 0.14 mmol)의 혼합물에 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 수지 (38 mg, 0.087 mmol)을 부가했다. 수득한 혼합물을 밤새 실온에서 교반했다. 혼합물을 여과하고, 농축했다. 조 생성물을 테트라하이드로푸란 (1 mL)에서 용해시키고 0 ℃로 냉각했다. THF (0.44 mL, 0.44 mmol) 중 1.0 M 테트라-*n*-부틸암모늄 플루오라이드를 부가하고 실온으로 따뜻하게 했다. 3 시간 후, 용매를 증발했다. 조 물질을 RP-HPLC (XBridge C18 칼럼, 0.1% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출, 30 mL/분의 유속에서)로 정제하여 8.1 mg (40%)의 원하는 생성물을 얻었다. 생성물을 단일 거울상이성질체로서 단리했다. $C_{21}H_{28}ClN_6O_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 431.2; 실측치; 431.3.

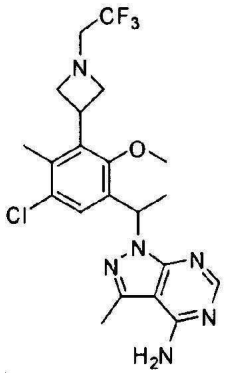
[1288] **실시예 105. (3-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}아제티딘-1-일)아세토니트릴**



[1289]

[1290] 아세토니트릴 (0.7 mL) 중 1-[1-(3-아제티딘-3-일-5-클로로-2-메톡시-4-메틸페닐)에틸]-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드 (16 mg, 0.035 mmol, 실시예 1, 단계 7의 키랄 중간체 피크 1로부터) 및 트리에틸아민 (14 μL, 0.10 mmol)의 혼합물에 브로모아세토니트릴 (2.7 μL, 0.038 mmol)을 부가했다. 수득한 혼합물을 실온에서 2.5 시간 동안 교반했다. 혼합물을 아세토니트릴로 희석하고 RP-HPLC (XBridge C18 칼럼, 0.05% TFA를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출, 30 mL/분의 유속에서)로 정제하여 원하는 생성물을 TFA 염으로서 얻었다. 순수한 분획을 부분적으로 증발시키고 그 다음 1 N NaOH의 부가로 염기성을 만들었다. 수성 혼합물을 디클로로메탄 (2x)로 추출했다. 추출물을 건조된 (MgSO4) 상에서 건조하고, 여과하고, 농축했다. 고형물을 진공에서 건조하여 6.9 mg (46%)의 원하는 생성물을 얻었다. 생성물을 단일 거울상이성질체로서 단리했다. $C_{21}H_{25}ClN_7O$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 426.2; 실측치; 426.0.

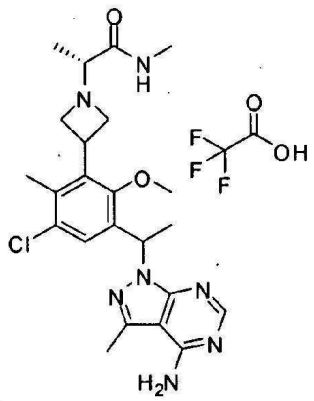
[1291] **실시예 108. 1-(1-{5-클로로-2-메톡시-4-메틸-3-[1-(2,2,2-트리플루오로에틸)아제티딘-3-일]페닐}에틸)-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민**



[1292]

[1293] 메틸렌 클로라이드 (0.3 mL) 중 1-[1-(3-아제티딘-3-일-5-클로로-2-메톡시-4-메틸페닐)에틸]-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드 (15 mg, 0.024 mmol, 실시예 1, 단계 7의 제 1 피크로부터의 키랄 중간체), 2,2,2-트리플루오로에틸 트리플루오로메탄설포네이트 (6.8 mg, 0.029 mmol) 및 트리에틸아민 (12 μL, 0.085 mmol)의 혼합물을 주말에 걸쳐 실온에서 교반했다. 용매를 증발시키고 조 물질을 RP-HPLC (XBridge C18 칼럼, 0.1% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출, 30 mL/분의 유속에서)로 정제하여 4.5 mg (39%)의 원하는 생성물을 얻었다. 생성물을 단일 거울상이성질체로서 단리했다. $C_{21}H_{25}ClF_3N_6O$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 469.2; 실측치; 469.1.

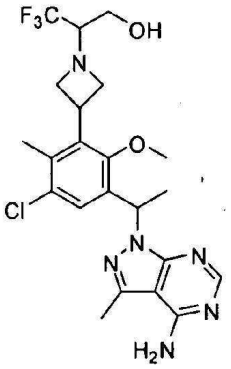
[1294] **실시예 110. (2*R*)-2-(3-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}아제티딘-1-일)-*N*-메틸프로판아미드 트리플루오로아세테이트**



[1295]

[1296] 아세토니트릴 (0.8 mL) 중 1-[1-(3-아제티딘-3-일-5-클로로-2-메톡시-4-메틸페닐)에틸]-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드 (26 mg, 0.067 mmol, 실시예 1, 단계 7의 피크 1로부터의 키랄 중간체), (2*R*)-2-브로모프로판산 (7.3 μL, 0.081 mmol) 및 트리에틸아민 (19 μL, 0.13 mmol)의 혼합물을 밤새 실온에서 교반했다. 반응은 완료되지 않았고 이로써 그것을 50 ℃로 가열했다. 4 시간 후, 용매를 증발했다. 조 잔여물에 메틸암모늄 클로라이드 (4.5 mg, 0.067 mmol), *N,N*-디메틸포름아미드 (0.2 mL), 트리에틸아민 (19 μL, 0.13 mmol), 및 벤조트리아졸-1-일옥시트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (45 mg, 0.10 mmol)을 부가했다. 수득한 혼합물을 밤새 실온에서 교반했다. 반응 혼합물을 *포화* $NaHCO_3$을 함유하는 바이알에 부가하고 EtOAc (2x)로 추출했다. 유기물을 ($MgSO_4$) 상에서 건조하고, 여과하고, 농축했다. 조 물질을 RP-HPLC (XBridge C18 칼럼, 0.05% TFA를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출, 30 mL/분의 유속에서)로 정제하여 1.4 mg (3.6%)의 원하는 생성물을 TFA 염으로서 얻었다. 생성물을 단일 부분입체이성질체로서 단리했다. $C_{23}H_{31}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 472.2; 실측치; 472.2.

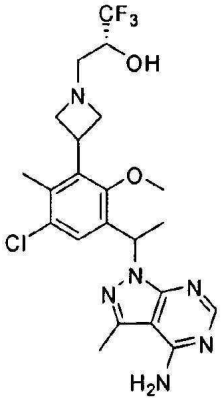
[1297] **실시예 113. 2-(3-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}아제티딘-1-일)-3,3,3-트리플루오로프로판-1-올**



[1298]

[1299] 아세토니트릴 (0.6 mL) 중 1-[1-(3-아제티딘-3-일-5-클로로-2-메톡시-4-메틸페닐)에틸]-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드 (20 mg, 0.04 mmol, 실시예 1, 단계 7의 피크 1로부터의 키랄 중간체) 및 트리에틸아민 (19 μL, 0.13 mmol)의 혼합물에 2-브로모-3,3,3-트리플루오로프로판-1-올 (Synquest Labs로부터, 9.2 mg, 0.048 mmol)을 부가했다. *N,N*-디메틸포름아미드 (0.3 mL)을 부가하고, 이것은 맑은 용액을 만들었고, 이 용액을 70 ℃에서 밤새 교반했다. 혼합물을 희석된 물 및 RP-HPLC (XBridge C18 칼럼, 0.1% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출, 30 mL/분의 유속에서)로 정제하여 6.6 mg (30%)의 원하는 생성물을 얻었다. 생성물을 부분입체이성질체의 혼합물로서 단리했다. $C_{22}H_{27}ClF_3N_6O_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 499.2; 실측치; 499.1.

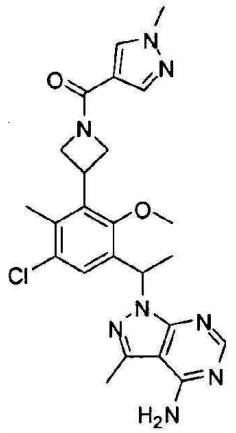
[1300] **실시예 115. (2*R*)-3-(3-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}아제티딘-1-일)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-올**



[1301]

[1302] 에탄올 (0.3 mL) 중 1-[1-(3-아제티딘-3-일-5-클로로-2-메톡시-4-메틸페닐)에틸]-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드 (20 mg, 0.044 mmol, 실시예 1, 단계 7의 피크 1로부터의 키랄 중간체), (2*R*)-2-(트리플루오로메틸)옥시란 (9.4 μL, 0.11 mmol), 및 트리에틸아민 (18 μL, 0.13 mmol)의 혼합물을 마이크로웨이브에서 120 ℃에서 25 분 동안 가열했다. 혼합물을 MeOH로 희석하고 RP-HPLC (XBridge C18 칼럼, 0.1% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출, 30 mL/분의 유속에서)로 정제하여 6.2 mg (28%)의 원하는 생성물을 얻었다. 생성물을 단일 거울상이성질체로서 단리했다. $C_{22}H_{27}ClF_3N_6O_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 499.2; 실측치; 499.1.

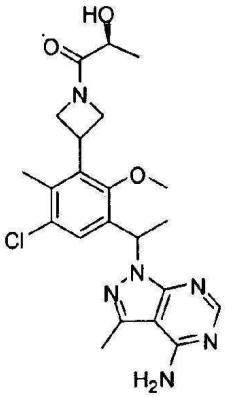
[1303] **실시예 117. 1-[1-(5-클로로-2-메톡시-4-메틸-3-{1-[(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)카보닐]아제티딘-3-일}페닐)에틸]-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민**



[1304]

[1305] 메틸렌 클로라이드 (0.2 mL) 중 1-[1-(3-아제티딘-3-일-5-클로로-2-메톡시-4-메틸페닐)에틸]-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드 (15 mg, 0.033 mmol) (실시예 1, 단계 7로부터의 키랄 물질, 피크 1) 및 트리에틸아민 (14 μL, 0.098 mmol)의 혼합물에 1-메틸-1*H*-피라졸-4-카보닐 클로라이드 (Maybridge로부터, 6.1 mg, 0.042 mmol)을 부가했다. 수득한 혼합물을 밤새 실온에서 교반했다. 용매를 증발시키고 조 물질을 RP-HPLC (XBridge C18 칼럼, 0.1% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출, 30 mL/분의 유속에서)로 정제하여 7.1 mg (44%)의 생성물을 얻었다. 생성물을 단일 거울상이성질체로서 단리했다. $C_{24}H_{28}ClN_8O_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 495.2; 실측치; 495.2.

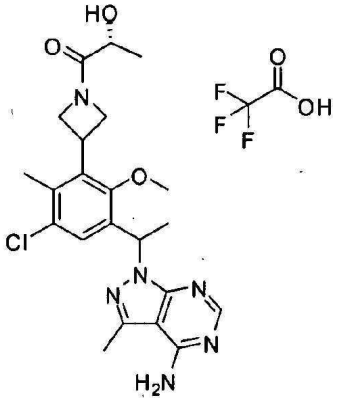
[1306] **실시예 118. (2*S*)-1-(3-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}아제티딘-1-일)-1-옥소프로판-2-올**



[1307]

[1308] *N*,*N*-디메틸포름아미드 (0.2 mL) 중 1-[1-(3-아제티딘-3-일-5-클로로-2-메톡시-4-메틸페닐)에틸]-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드 (15 mg, 0.033 mmol, 실시예 1, 단계 7로부터의 키랄 중간체, 피크 1), (2*S*)-2-하이드록시프로판산 (4.3 μL, 0.049 mmol) (L-락트산, 85% *aq*.) 및 트리에틸아민 (14 μL, 0.098 mmol)의 혼합물에 *N*,*N*,*N*′,*N*′-테트라메틸-*O*-(7-아자벤조트리아졸-1-일)우로늄 헥사플루오로포스페이트 (19 mg, 0.049 mmol)을 부가했다. 수득한 혼합물을 밤새 실온에서 교반했다. 혼합물을 MeOH로 희석하고 RP-HPLC (XBridge C18 칼럼, 0.1% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출, 30 mL/분의 유속에서)로 정제하여 3.0 mg (20%)의 원하는 생성물을 얻었다. 생성물을 단일 거울상이성질체로서 단리했다. $C_{22}H_{28}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 459.2; 실측치; 459.2.

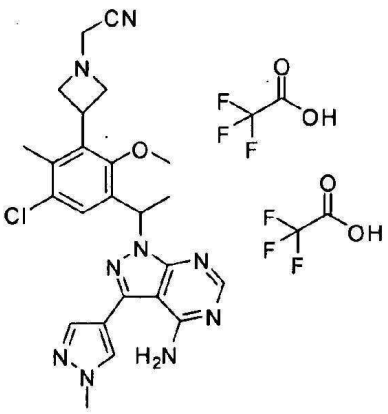
[1309] **실시예 121. (2*R*)-1-(3-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}아제티딘-1-일)-1-옥소프로판-2-올 트리플루오로아세테이트**



[1310]

[1311] 이 화합물을 실시예 118 (실시예 1, 단계 7로부터의 키랄 물질로부터 개시, 피크 1)과 유사한 절차를 사용하여 제조했는데, (R)-2-하이드록시프로판산을 (2S)-2-하이드록시프로판산 (4.3 μL, 0.049 mmol) 대신에 및 벤조트리아졸-1-일옥시트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트를 *N,N,N′,N′*-테트라메틸-*O*-(7-아자벤조트리아졸-1-일)우로늄 헥사플루오로포스페이트 대신에 사용했다. 조 물질을 RP-HPLC (XBridge C18 칼럼, 0.05% TFA를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출, 30 mL/분의 유속에서)로 정제하여 원하는 생성물을 TFA 염으로서 얻었다. 생성물을 단일 거울상이성질체로서 단리했다. $C_{22}H_{28}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 459.2; 실측치; 459.2.

[1312] **실시예 125. [3-(3-{1-[4-아미노-3-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일]에틸}-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐)아제티딘-1-일]아세토니트릴 비스(트리플루오로아세테이트)**



[1313]

[1314] *단계 1. tert-부틸 3-{3-[1-(4-아미노-3-브로모-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}아제티딘-1-카복실레이트*

[1315] *N,N*-디메틸포름아미드 (8 mL) 중 *tert*-부틸 3-[3-클로로-5-(1-클로로에틸)-6-메톡시-2-메틸페닐]아제티딘-1-카복실레이트 (1.0 g, 2.7 mmol) (실시예 1, 단계 5로부터, 라세미 중간체) 및 3-브로모-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민 (0.629 g, 2.94 mmol)의 혼합물에 칼륨 아이오다이드 (44 mg, 0.27 mmol) 및 세슘 카보네이트 (1.30 g, 4.01 mmol)을 부가했다. 수득한 혼합물을 120 ℃로 가열하고 4 시간 동안 교반했다. 냉각 후, 물을 부가하고 간단히 교반한 후 고형물을 여과했다. 수득한 고형물을 물로 세정하고, (디클로로메탄 중 0-10% MeOH로 용출된) 실리카겔 상에서 정제하여 1.11 g (75%)의 원하는 생성물을 황색 검으로서 얻었다. $C_{23}H_{29}BrClN_6O_3$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 551.1; 실측치; 551.1.

[1316] *단계 2. 1-[1-(3-아제티딘-3-일-5-클로로-2-메톡시-4-메틸페닐)에틸]-3-브로모-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민*

[1317] 트리플루오로아세트산 (1.2 mL, 16 mmol)을 메틸렌 클로라이드 (2.5 mL) 중 *tert*-부틸 3-{3-[1-(4-아미노-3-브로모-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}아제티딘-1-카복실레이트 (224 mg, 0.407 mmol)의 용액에 부가하고 2 시간 동안 실온에서 교반했다. 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고 1 N NaOH를 부가하고 빠르게 몇 분 동안 교반했다. 층들을 분리하고 수성 물질을 디클로로메탄으로 추출했다. 조합된 유

기물을 ($MgSO_4$) 상에서 건조하고, 여과하고, 농축했다. 진공에서 건조하여 163 mg (91%)의 유리 염기를 얻었다. $C_{18}H_{21}BrClN_6O$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 451.1; 실측치; 451.0.

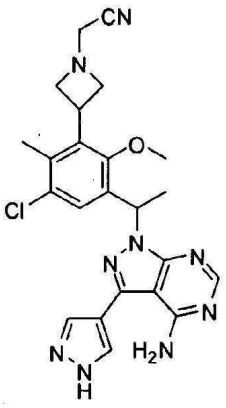
[1318] *단계 3. (3-{3-[1-(4-아미노-3-브로모-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}아제티딘-1-일)아세토니트릴*

[1319] 아세토니트릴 (3 mL) 중 1-[1-(3-아제티딘-3-일-5-클로로-2-메톡시-4-메틸페닐)에틸]-3-브로모-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 (100 mg, 0.2 mmol) 및 트리에틸아민 (37 μL, 0.27 mmol)의 혼합물에 브로모아세토니트릴 (19 μL, 0.27 mmol)을 부가했다. 수득한 혼합물을 실온에서 교반했다. 1 시간 후, 반응 혼합물은 용액 중 물질의 모두는 아니지만 여전히 흐렸다. 몇 개의 방울의 DMF를 부가하고 이것은 맑은 용액을 허용했다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고 그 다음 대부분의 용매를 증발했다. 수득한 잔여물을 (디클로로메탄 중 0-10% MeOH로 용출된) 실리카겔 상에서 정제하여 29 mg (30%)의 원하는 생성물을 얻었다. $C_{20}H_{22}BrClN_7O$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 490.1; 실측치; 490.1.

[1320] 단계 4. *[3-(3-{1-[4-아미노-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]에틸}-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐)아제티딘-1-일]아세토니트릴 비스(트리플루오로아세테이트)*

[1321] 마이크로웨이브 바이알에 물 (73 μL, 0.14 mmol) 중 (3-{3-[1-(4-아미노-3-브로모-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}아제티딘-1-일)아세토니트릴 (14 mg, 0.029 mmol), 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1*H*-피라졸 (12 mg, 0.058 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (3.4 mg, 0.0029 mmol), *N,N*-디메틸포름아미드 (0.15 mL), 및 2.0 M 탄산나트륨을 부가했다. 바이알에 덮개를 씌우고 100 ℃에서 3 시간 동안 가열했다. 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 여과하고, 농축했다. 조 물질을 RP-HPLC (XBridge C18 칼럼, 0.05% TFA를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출, 30 mL/분의 유속에서)로 정제하여 4.6 mg (22%)의 생성물을 TFA 염으로서 얻었다. 생성물을 라세미 혼합물로서 단리했다. $C_{24}H_{27}ClN_9O$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 492.2; 실측치; 492.1.

[1322] **실시예 126. [3-(3-{1-[4-아미노-3-(1*H*-피라졸-4-일)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일]에틸}-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐)아제티딘-1-일]아세토니트릴**

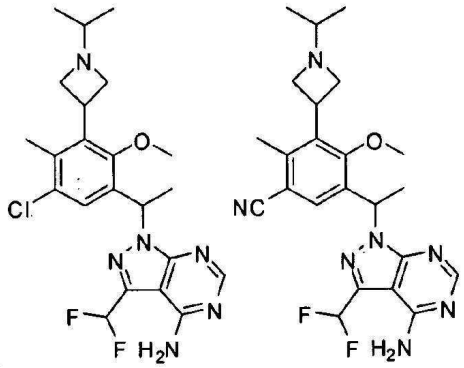


[1323]

[1324] 마이크로웨이브 바이알에 1-(1-에톡시에틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1*H*-피라졸 (16 mg, 0.058 mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (3.4 mg, 0.0029 mmol)을 계체했다. 그 다음 *N,N*-디메틸포름아미드 (0.25 mL) 중 (3-{3-[1-(4-아미노-3-브로모-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}아제티딘-1-일)아세토니트릴 (14 mg, 0.029 mmol, 실시예 125, 단계 3으로부터의 라세미 중간체)의 용액을 물 (73 μL, 0.14 mmol) 중 2.0 M 탄산나트륨을 부가했다. 수득한 혼합물을 120 ℃에서 5 시간 동안 교반했다. 혼합물을 여과하고, 농축했다. 테트라하이드로푸란 (0.3 mL) 중 조 커플링 생성물의 혼합물에 물 (100 μL, 0.3 mmol) 중3.0 M 염산 용액을 부가하고 2 시간 동안 실온에서 교반했다. 혼합물을 *포화* $NaHCO_3$로 중화시키고 디클로로메탄으로 추출했다. 유기물을 ($MgSO_4$) 상에서 건조하고, 여과하고, 농축했다. 조 물질을 RP-HPLC (XBridge C18 칼럼, 0.1% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출, 30 mL/분의 유속에서)로 정제하여 1.0 mg (7.2%, 2 단계로)의 원하는 생성물을 얻었다. 생성물을 라세미 혼합물

로서 단리했다. $C_{23}H_{25}ClN_9O$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 478.2; 실측치; 478.1.

[1325] **실시예 127 및 128. 1-{1-[5-클로로-3-(1-이소프로필아제티딘-3-일)-2-메톡시-4-메틸페닐]에틸}-3-(디플루오로메틸)-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 및 5-{1-[4-아미노-3-(디플루오로메틸)-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]에틸}-3-(1-이소프로필아제티딘-3-일)-4-메톡시-2-메틸벤조니트릴**

[1326] 

[1327] *단계 1. tert-부틸 3-{3-[1-(4-아미노-3-비닐-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}아제티딘-1-카복실레이트*

[1328] *N,N*-디메틸포름아미드 (10 mL) 중 *tert*-부틸 3-{3-[1-(4-아미노-3-브로모-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}아제티딘-1-카복실레이트 (1.1 g, 2.0 mmol, 실시예 125, 단계 1로부터의 라세미 중간체)의 용액에 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (230 mg, 0.20 mmol) 및 4,4,5,5-테트라메틸-2-비닐-1,3,2-디옥사보롤란 (0.68 mL, 4.0 mmol)을 부가했다. 물 (5.0 mL, 1.0 mmol) 중 2.0 M 탄산나트륨을 부가된 질소 하에서 부가하고 혼합물을 100 ℃에서 3 시간 동안 가열하고 그 다음 실온에서 밤새 교반했다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 EtOAc로 세정했다. 여과물을 물 및 염수로 세정하고, 건조된 ($MgSO_4$) 상에서 건조하고, 여과하고, 농축했다. 조 물질을 (헥산 중 40-100% 에틸 아세테이트로 용출된) 실리카겔 상에서 정제하여 0.75 g (75%)의 원하는 생성물을 얻었다. $C_{25}H_{32}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 499.2; 실측치; 499.0 (M+H); $^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.30 (s, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 1H), 6.99 (dd, *J* = 17.7, 11.3 Hz, 1H), 6.44 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.95 (dd, *J* = 17.7, 1.3 Hz, 1H), 5.83 (br s, 1H), 5.65 (dd, *J* = 11.3, 1.3 Hz, 1H), 4.39 - 3.96 (m, 4H), 3.63 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 2.99 - 2.78 (m, 1H), 2.22 (s, 4H), 1.84 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.43 (s, 9H).

[1329] *단계 2. tert-부틸 3-(3-{1-[4-아미노-3-(1,2-디하이드록시에틸)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]에틸}-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐)아제티딘-1-카복실레이트*

[1330] *tert*-부틸 알코올 (11 mL) 중 *tert*-부틸 3-{3-[1-(4-아미노-3-비닐-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}아제티딘-1-카복실레이트 (0.87 g, 1.7 mmol)의 서스펜션에 *N*-메틸모폴린 *N*-옥사이드 (225 mg, 1.92 mmol), 물 (5.5 mL), 및 오스뮴 테트라옥사이드 (26 mg, 0.10 mmol)을 부가했다. 수득한 혼합물을 밤새 실온에서 교반했다. 물을 반응 그 다음 EtOAc에 부가했다. 층들을 분리하고 수성 물질을 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기물을 염수로 세정하고, 건조된 ($Na_2SO_4$) 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여 0.93 g의 조 생성물을 얻었다. $C_{25}H_{34}ClN_6O_5$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 533.2; 실측치; 533.2.

[1331] *단계 3. tert-부틸 3-{3-[1-(4-아미노-3-포르밀-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}아제티딘-1-카복실레이트*

[1332] 테트라하이드로푸란 (13 mL) 및 물 (8 mL) 중 *tert*-부틸 3-(3-{1-[4-아미노-3-(1,2-디하이드록시에틸)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일]에틸}-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐)아제티딘-1-카복실레이트 (0.93 g, 1.7 mmol)의 용액에 아세트산 (26 μL, 0.45 mmol) 및 나트륨 퍼아이오데이트 (1.12 g, 5.23 mmol)을 0 ℃에서 부가했다. 단지 약간의 따뜻함과 함께 3 시간 동안 교반한 후, 반응은 아직 완료되지 않았고 이로써 그것을 밤새 냉장고에 두었다. 물을 반응에 부가하고 디클로로메탄 (3x)로 추출했다. 조합된 추출물을 염수로 세정하고, ($Na_2SO_4$) 상에서 건조하고, 여과하고, 농축했다. 조 물질을 (헥산 중 40-85% 에틸 아세테이트로 용출된) 실리카

겔 상에서 정제하여 0.47 g (54%)의 원하는 생성물을 얻었다. $C_{24}H_{30}ClN_6O_4$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 501.2; 실측치; 501.3. $^1H$ NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.05 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.55 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.42 - 3.95 (m, 6H), 3.67 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.90 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.44 (s, 9H) ppm.

[1333] 단계 4. *tert*-부틸 *3-(3-{1-[4-아미노-3-(디플루오로메틸)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]에틸}-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐)아제티딘-1-카복실레이트*

[1334] 메틸렌 클로라이드 (10 mL) 중 *tert*-부틸 3-{3-[1-(4-아미노-3-포르밀-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}아제티딘-1-카복실레이트 (0.96 g, 1.9 mmol)의 용액에, 0 ℃에서 교반하면서 디에틸아미노황 트리플루오라이드 (0.63 mL, 4.8 mmol)을 부가했다. 혼합물을 0 ℃에서 몇 분 동안 교반하고 그 다음 실온으로 따뜻하게 하고 2.5 시간 동안 교반했다. 물 및 디클로로메탄을 부가하고 층들을 분리했다. 유기 수성 층을 염수로 세정하고, ($MgSO_4$) 상에서 건조하고, 여과하고, 농축했다. 조 물질을 (디클로로메탄 중 0-5% MeOH로 용출된) 실리카겔 상에서 정제하여 원하는 생성물을 얻었다. $C_{24}H_{30}ClF_2N_6O_3$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 523.2; 실측치; 523.2.

[1335] *단계 5. 1-[1-(3-아제티딘-3-일-5-클로로-2-메톡시-4-메틸페닐)에틸]-3-(디플루오로메틸)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드*

[1336] 디클로로메탄 (0.2 mL) 중 *tert*-부틸 3-(3-{1-[4-아미노-3-(디플루오로메틸)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일]에틸}-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐)아제티딘-1-카복실레이트 (30 mg, 0.057 mmol)의 혼합물에 1,4-디옥산 (0.10 mL, 0.40 mmol) 중 4.0 M 염화수소를 부가했다. 수득한 혼합물을 3 시간 동안 실온에서 교반하고 그 다음 농축했다. 잔여물을 진공에서 건조하여 27 mg (100%)의 생성물을 염으로서 얻었다. $C_{19}H_{22}ClF_2N_6O$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 423.1; 실측치; 423.0.

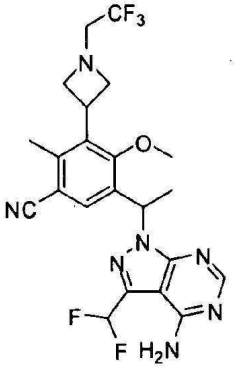
[1337] *단계 6. 1-{1-[5-클로로-3-(1-이소프로필아제티딘-3-일)-2-메톡시-4-메틸페닐]에틸}-3-(디플루오로메틸)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민*

[1338] 메틸렌 클로라이드 (0.4 mL) 중 1-[1-(3-아제티딘-3-일-5-클로로-2-메톡시-4-메틸페닐)에틸]-3-(디플루오로메틸)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드 (27 mg, 0.054 mmol), 아세톤 (4.4 μL, 0.060 mmol), 및 트리에틸아민 (23.5 μL, 0.169 mmol)의 혼합물에 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 수지 (47 mg, 0.11 mmol)을 부가했다. 수득한 혼합물을 2 시간 동안 실온에서 교반했다. 혼합물을 여과하고, 농축하고 진공에서 건조하여 22 mg의 조 생성물을 얻었고 이것은 정제 없이 사용될 것이다. $C_{22}H_{28}ClF_2N_6O$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 465.2; 실측치; 465.1.

[1339] *단계 7. 5-{1-[4-아미노-3-(디플루오로메틸)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]에틸}-3-(1-이소프로필아제티딘-3-일)-4-메톡시-2-메틸벤조니트릴*

[1340] 0.5 mL의 미리형성된 촉매 (실시예 40으로부터)을 *N,N*-디메틸아세트아미드 (0.7 mL) 중 1-{1-[5-클로로-3-(1-이소프로필아제티딘-3-일)-2-메톡시-4-메틸페닐]에틸}-3-(디플루오로메틸)-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 (22 mg, 0.047 mmol), 아연 (1.3 mg, 0.021 mmol) 및 아연 시아나이드 (5.6 mg, 0.047 mmol)의 혼합물에 부가했다. 혼합물을 질소로 씻어 내고 120 ℃에서 밤새 가열했다. 반응은 50% 완료되었고 거기에서 멈추고 이로써 화합물 둘 모두는 단리될 수 있었다. 반응 혼합물을 여과하고, 디클로로메탄으로 세정하고, 농축했다. 조 물질을 RP-HPLC (XBridge C18 칼럼, 0.1% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출, 30 mL/분의 유속에서)로 정제하여 표제 화합물 둘 모두를 얻었다. 생성물을 라세미 혼합물로서 단리했다. 실시예 126: 수율 = 6.6 mg (30%); $C_{22}H_{28}ClF_2N_6O$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 465.2; 실측치; 465.2; 실시예 127: 수율 = 3.0 mg (14%); $C_{23}H_{28}F_2N_7O$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 456.2; 실측치; 456.2.

[1341] **실시예 129. 5-{1-[4-아미노-3-(디플루오로메틸)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일]에틸}-4-메톡시-2-메틸-3-[1-(2,2,2-트리플루오로에틸)아제티딘-3-일]벤조니트릴**



[1342]

[1343] *단계 1. tert-부틸 3-(3-{1-[4-아미노-3-(디플루오로메틸)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]에틸}-5-시아노-2-메톡시-6-메틸페닐)아제티딘-1-카복실레이트*

[1344] 아연 (11 mg, 0.17 mmol) 및 비스(트리-*t*-부틸포스핀)팔라듐 (71 mg, 0.14 mmol)을 마이크로웨이브 바이알로 계체하고 그 다음 *N*-메틸피롤리디논 (2.0 mL) 중 *tert-부틸* 3-(3-{1-[4-아미노-3-(디플루오로메틸)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일]에틸}-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐)아제티딘-1-카복실레이트 (182 mg, 0.348 mmol, 실시예 127/128, 단계 4로부터의 라세미 중간체)의 용액 을 부가했다. 혼합물을 몇 분 동안 질소로 탈가스한 후 아연 시아나이드 (82 mg, 0.70 mmol)를 부가했다. 수득한 혼합물을 130 ℃에서 3 시간 동안 교반했다. 냉각 후, 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고 농축했다. 조 물질을 실리카겔 상에서 정제하고, 디클로로메탄 중 0-5% MeOH로 용출했다. 생성물을 NMP와 함께 즉시 용출했다. 분획을 조합하고, 농축된 그 다음 EtOAc에서 취하고 염수로 세정했다 (3x). 유기물을 건조된 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여 0.17 g (96%)의 원하는 생성물을 얻었다. $C_{25}H_{30}F_2N_7O_3$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 514.2; 실측치; 514.1.

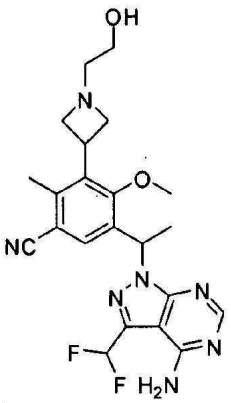
[1345] *단계 2. 5-{1-[4-아미노-3-(디플루오로메틸)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]에틸}-3-아제티딘-3-일-4-메톡시-2-메틸벤조니트릴 디하이드로클로라이드*

[1346] 메틸렌 클로라이드 (5 mL) 중 *tert-부틸* 3-(3-{1-[4-아미노-3-(디플루오로메틸)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일]에틸}-5-시아노-2-메톡시-6-메틸페닐)아제티딘-1-카복실레이트 (0.20 g, 0.39 mmol)의 용액에 1,4-디옥산 (0.60 mL, 2.4 mmol) 중 4.0 M 염화수소를 부가했다. 수득한 혼합물을 실온에서 3.5 시간 동안 교반했다. 용매를 증발시키고 잔여물을 진공에서 건조하여 0.23 g의 생성물을 HCl 염으로서 얻었다. $C_{20}H_{22}F_2N_7O$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 414.2; 실측치; 414.1.

[1347] *단계 3. 5-{1-[4-아미노-3-(디플루오로메틸)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]에틸}-4-메톡시-2-메틸-3-[1-(2,2,2-트리플루오로에틸)아제티딘-3-일]벤조니트릴*

[1348] 메틸렌 클로라이드 (0.3 mL) 중 5-{1-[4-아미노-3-(디플루오로메틸)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일]에틸}-3-아제티딘-3-일-4-메톡시-2-메틸벤조니트릴 디하이드로클로라이드 (20 mg, 0.04 mmol) 및 트리에틸아민 (20 μL, 0.14 mmol)의 혼합물에 2,2,2-트리플루오로에틸 트리플루오로메탄설포네이트 (11 mg, 0.049 mmol)을 부가했다. 수득한 혼합물을 40 ℃에서 3 시간 동안 교반했다. 용매를 증발시키고 조 물질 RP-HPLC (XBridge C18 칼럼, 0.1% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출, 30 mL/분의 유속에서)로 정제하여 3.4 mg (20%)의 원하는 생성물을 얻었다. 생성물을 라세미 혼합물로서 단리했다. $C_{22}H_{23}F_5N_7O$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 496.2; 실측치; 496.1.

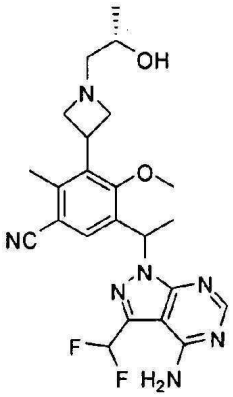
[1349] **실시예 130. 5-{1-[4-아미노-3-(디플루오로메틸)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일]에틸}-3-[1-(2-하이드록시에틸)아제티딘-3-일]-4-메톡시-2-메틸벤조니트릴**



[1350]

[1351] 메틸렌 클로라이드 (0.3 mL) 중 5-{1-[4-아미노-3-(디플루오로메틸)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일]에틸}-3-아제티딘-3-일-4-메톡시-2-메틸벤조니트릴 디하이드로클로라이드 (20 mg, 0.04 mmol, 실시예 129, 단계 2), {[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시}아세트알데하이드 (9.1 μL, 0.048 mmol), 및 트리에틸아민 (19 μL, 0.14 mmol)의 혼합물에 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 수지 (38 mg, 0.087 mmol)를 부가했다. 수득한 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반했다. 혼합물을 여과하고, 농축했다. 조 생성물을 테트라하이드로푸란 (1.0 mL)에서 용해시키고 THF (0.44 mL, 0.44 mmol) 중 1.0 M 테트라-*n*-부틸암모늄 플루오라이드를 부가하고 실온에서 교반했다. 1.5 시간 후, 용매를 증발했다. 조 잔여물을 RP-HPLC (XBridge C18 칼럼, 0.1% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출, 30 mL/분의 유속에서)로 정제하여 4.1 mg (20%)의 원하는 생성물을 얻었다. 생성물을 라세미 혼합물로서 단리했다. $C_{22}H_{26}F_2N_7O_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 458.2; 실측치; 458.2.

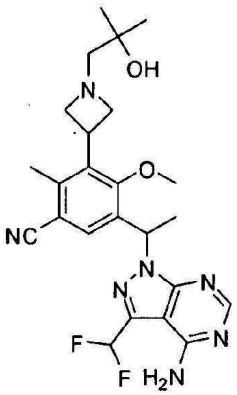
[1352] **실시예 131. 5-{1-[4-아미노-3-(디플루오로메틸)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일]에틸}-3-{1-[(2*S*)-2-하이드록시프로필]아제티딘-3-일}-4-메톡시-2-메틸벤조니트릴**



[1353]

[1354] 이소프로필 알코올 (0.1 mL) 중 5-{1-[4-아미노-3-(디플루오로메틸)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일]에틸}-3-아제티딘-3-일-4-메톡시-2-메틸벤조니트릴 디하이드로클로라이드 (20 mg, 0.04 mmol, 실시예 129, 단계 2로부터의 라세미 중간체) 및 트리에틸아민 (18 μL, 0.13 mmol)의 혼합물에 (*S*)-(-)-메틸옥시란 (9.1 μL, 0.13 mmol)을 부가했다. 수득한 혼합물을 90 ℃에서 5 시간 동안 교반했다. 조 혼합물을 RP-HPLC (XBridge C18 칼럼, 0.1% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출, 30 mL/분의 유속에서)로 정제하여 2.5 mg (10%)의 원하는 생성물을 얻었다. 생성물을 부분입체이성질체의 혼합물로서 단리했다. $C_{23}H_{28}F_2N_7O_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 472.2; 실측치; 472.2.

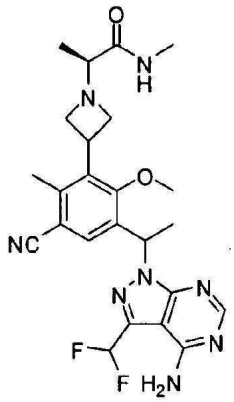
[1355] **실시예 133. 5-{1-[4-아미노-3-(디플루오로메틸)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일]에틸}-3-[1-(2-하이드록시-2-메틸프로필)아제티딘-3-일]-4-메톡시-2-메틸벤조니트릴**



[1356]

[1357] 5-{1-[4-아미노-3-(디플루오로메틸)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일]에틸}-3-아제티딘-3-일-4-메톡시-2-메틸 벤조니트릴 디하이드로클로라이드 (21 mg, 0.043 mmol, 실시예 129, 단계 2로부터의 라세미 중간체), 옥시란, 2,2-디메틸- (11 μL, 0.13 mmol), *N*,*N*-디이소프로필에틸아민 (19 μL, 0.11 mmol) 및 에탄올 (0.5 mL)의 혼합물을 마이크로웨이브에서 120 ℃에서 30 분 동안 가열했다. 조 혼합물을 아세토니트릴로 희석하고 RP-HPLC (XBridge C18 칼럼, 0.1% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출, 30 mL/분의 유속에서)로 정제하여 6.1 mg (29%)의 원하는 생성물을 얻었다. 생성물을 라세미 혼합물로서 단리했다. $C_{24}H_{30}F_2N_7O_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 486.2; 실측치; 486.2.

[1358] **실시예 134. (2*S*)-2-[3-(3-{1-[4-아미노-3-(디플루오로메틸)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일]에틸}-5-시아노-2-메톡시-6-메틸페닐)아제티딘-1-일]-*N*-메틸프로판아미드**



[1359]

[1360] *단계 1. (2S)-2-[3-(3-{1-[4-아미노-3-(디플루오로메틸)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]에틸}-5-시아노-2-메톡시-6-메틸페닐)아제티딘-1-일]프로판산*

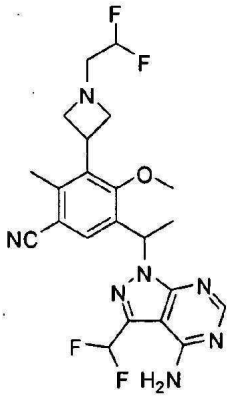
[1361] *N*,*N*-디메틸포름아미드 (0.35 mL) 중 5-{1-[4-아미노-3-(디플루오로메틸)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일]에틸}-3-아제티딘-3-일-4-메톡시-2-메틸 벤조니트릴 디하이드로클로라이드 (30 mg, 0.06 mmol, 실시예 129, 단계 2로부터의 라세미 중간체) 및 메틸 (2*S*)-2-클로로프로파노에이트 (7.9 μL, 0.074 mmol)의 혼합물에 칼륨 카보네이트 (26 mg, 0.19 mmol)을 부가했다. 수득한 혼합물을 60 ℃에서 밤새 교반했다. 냉각 후, 물을 부가하고 EtOAc (3x)로 추출했다. 조합된 추출물을 ($MgSO_4$) 상에서 건조하고, 여과하고, 농축했다. 조 잔여물에 메탄올 (0.3 mL), 물 (40 μL, 2 mmol), 및 리튬 하이드록사이드 모노히드레이트 (13 mg, 0.31 mmol)을 부가했다. 수득한 혼합물을 실온에서 2.5 시간 동안 교반했다. 혼합물을 농축하고 다음 단계에서 있는 그대로 사용했다. $C_{23}H_{26}F_2N_7O_3$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 486.2; 실측치; 486.2.

[1362] *단계 2. (2S)-2-[3-(3-{1-[4-아미노-3-(디플루오로메틸)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]에틸}-5-시아노-2-메톡시-6-메틸페닐)아제티딘-1-일]-N-메틸프로판아미드*

[1363] *N*,*N*-디메틸포름아미드 (0.3 mL) 중 (2*S*)-2-[3-(3-{1-[4-아미노-3-(디플루오로메틸)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일]에틸}-5-시아노-2-메톡시-6-메틸페닐)아제티딘-1-일]프로판산 (30 mg, 0.06 mmol), 메틸암모늄 클로라

이드 (6.6 mg, 0.098 mmol) 및 트리에틸아민 (18 μL, 0.13 mmol)의 혼합물에 벤조트리아졸-1-일옥시트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (43 mg, 0.098 mmol)을 부가했다. 수득한 혼합물을 3 시간 동안 실온에서 교반했다. 혼합물을 아세토니트릴로 희석하고, 여과하고, RP-HPLC (XBridge C18 칼럼, 0.1% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출, 30 mL/분의 유속에서)로 정제하여 4.7 mg (10%, 3 단계)의 원하는 생성물을 얻었다. 생성물을 부분입체이성질체의 혼합물로서 단리했다. $C_{24}H_{29}F_2N_8O_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 499.2; 실측치; 499.1.

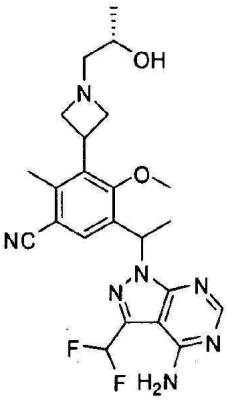
[1364] **실시예 136. 5-{1-[4-아미노-3-(디플루오로메틸)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일]에틸}-3-[1-(2,2-디플루오로에틸)아제티딘-3-일]-4-메톡시-2-메틸벤조니트릴**



[1365]

[1366] *N,N*-디메틸포름아미드 (0.3 mL) 중 5-{1-[4-아미노-3-(디플루오로메틸)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일]에틸}-3-아제티딘-3-일-4-메톡시-2-메틸벤조니트릴 디하이드로클로라이드 (21 mg, 0.043 mmol, 실시예 129, 단계 2로부터의 라세미 중간체), 2-브로모-1,1-디플루오로에탄 (3.8 μL, 0.048 mmol), 및 트리에틸아민 (18 μL, 0.13 mmol)의 혼합물을 밤새 70 ℃에서 교반했다. 혼합물을 메탄올 (MeOH)로 희석하고 RP-HPLC (XBridge C18 칼럼, 0.1% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출, 30 mL/분의 유속에서)로 정제하여 3.3 mg (16%)의 원하는 생성물을 얻었다. 생성물을 라세미 혼합물로서 단리했다. $C_{22}H_{24}F_4N_7O$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 478.2; 실측치; 478.1.

[1367] **실시예 137. 5-{1-[4-아미노-3-(디플루오로메틸)-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]에틸}-3-{1-[(2*S*)-2-하이드록시프로필]아제티딘-3-일}-4-메톡시-2-메틸벤조니트릴**



[1368]

[1369] *단계 1. tert-부틸 3-(3-{1-[4-아미노-3-(디플루오로메틸)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]에틸}-5-시아노-2-메톡시-6-메틸페닐)아제티딘-1-카복실레이트*

[1370] 이 화합물을 실시예 129, 단계 1과 유사한 절차로 제조하지만, 단, 생성물을 18 mL/분, 5 mg/주입의 유속에서 헥산 중 10% 에탄올로 용출하는 Phenomenex Lux-셀룰로오스 1 칼럼 (21.1x250 mm, 5 마이크론 입자 크기)로 정제하여 2 개의 거울상이성질체를 제공했다. 피크 1에 대해: 체류 시간: 1.12 분; $C_{25}H_{30}F_2N_7O_3$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 514.2; 실측치; 514.1. 피크 2 체류 시간은 2.58 분였다.

[1371] *단계 2. 5-{1-[4-아미노-3-(디플루오로메틸)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]에틸}-3-아제티딘-3-일-4-메톡시*

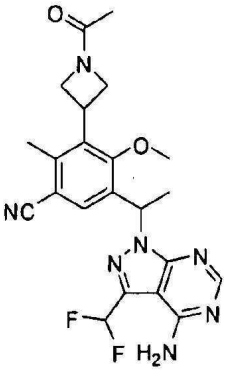
*-2-메틸벤조니트릴 디하이드로클로라이드*

[1372] 이 화합물을 실시예 128, 단계 2와 유사한 절차로 제조했는데, *tert*-부틸 3-(3-{1-[4-아미노-3-(디플루오로메틸)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일]에틸}-5-시아노-2-메톡시-6-메틸페닐)아제티딘-1-카복실레이트 (단계 1로부터 피크 1)을 tert-부틸 3-(3-{1-[4-아미노-3-(디플루오로메틸)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]에틸}-5-시아노-2-메톡시-6-메틸페닐)아제티딘-1-카복실레이트 대신에 사용했다. $C_{20}H_{22}F_2N_7O$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 414.2; 실측치; 414.1.

[1373] *단계 3. 5-{1-[4-아미노-3-(디플루오로메틸)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]에틸}-3-{1-[(2S)-2-하이드록시프로필]아제티딘-3-일}-4-메톡시-2-메틸벤조니트릴*

[1374] 메틸렌 클로라이드 (0.3 mL) 중 5-{1-[4-아미노-3-(디플루오로메틸)-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]에틸}-3-아제티딘-3-일-4-메톡시-2-메틸벤조니트릴 디하이드로클로라이드 (25 mg, 0.051 mmol), (2*S*)-2-{[*tert*-부틸(디페닐)실릴]옥시}프로판알 (18 mg, 0.057 mmol) 및 트리에틸아민 (22 μL, 0.15 mmol)의 혼합물에 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 수지 (45 mg, 0.10 mmol)을 부가했다. 혼합물을 밤새 교반하고 그 다음 여과하고, 농축했다. 잔여물에 THF (0.51 mL, 0.51 mmol) 중 테트라하이드로푸란 (1.0 mL) 및 1.0 M 테트라-*n*-부틸암모늄 플루오라이드를 부가했다. 수득한 혼합물을 밤새 실온에서 교반했다. 용매를 증발시키고 조 물질을 RP-HPLC (XBridge C18 칼럼, 0.1% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출, 30 mL/분의 유속에서)로 정제하여 1.6 mg (6.6%)의 원하는 생성물을 얻었다. 생성물을 단일 부분입체이성질체로서 단리했다. $C_{23}H_{28}F_2N_7O_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 472.2; 실측치; 472.2.

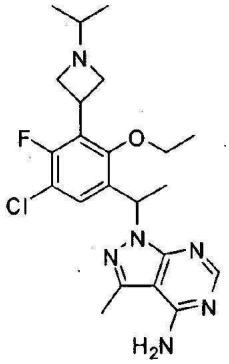
[1375] **실시예 138. 3-(1-아세틸아제티딘-3-일)-5-{1-[4-아미노-3-(디플루오로메틸)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일]에틸}-4-메톡시-2-메틸벤조니트릴**



[1376]

[1377] 메틸렌 클로라이드 (0.3 mL) 중 5-{1-[4-아미노-3-(디플루오로메틸)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일]에틸}-3-아제티딘-3-일-4-메톡시-2-메틸벤조니트릴 디하이드로클로라이드 (21 mg, 0.043 mmol, 실시예 129, 단계 2로부터의 라세미 중간체), 아세틸 클로라이드 (3.4 μL, 0.048 mmol), 및 트리에틸아민 (18 μL, 0.13 mmol)의 혼합물을 밤새 실온에서 교반했다. 용매를 증발시키고 조 물질을 RP-HPLC (XBridge C18 칼럼, 0.1% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출, 30 mL/분의 유속에서)로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다. 생성물을 라세미 혼합물로서 단리했다. $C_{22}H_{24}F_2N_7O_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 456.2; 실측치; 456.2.

[1378] **실시예 139. 1-{1-[5-클로로-2-에톡시-4-플루오로-3-(1-이소프로필아제티딘-3-일)페닐]에틸}-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민의 거울상이성질체**

[1379] 

[1380] *단계 1. 1-(5-클로로-2-에톡시-4-플루오로-3-아이오도페닐)에타논*

[1381] 이 화합물을 실시예 13 단계 3의 절차에 따라 제조했는데, 1-(5-클로로-4-플루오로-2-하이드록시-3-아이오도페닐)에타논 및 아이오도에탄을 개시 물질로서 사용했다. $C_{10}H_{10}ClFIO_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 342.9; 실측치; 342.9.

[1382] *단계 2. tert-부틸 3-(3-아세틸-5-클로로-2-에톡시-6-플루오로페닐)아제티딘-1-카복실레이트*

[1383] 자석 교반 막대 및 고무 격막이 구비된 둥근바닥 플라스크에 리튬 클로라이드 (3.9 g, 91 mmol)을 충전했다. 플라스크를 140 ℃에서 10 분 동안 고진공 하에서 가열하고 실온으로 냉각한 후 질소로 역충전했다. 아연 (6.0 g, 91 mmol)을 부가하고 플라스크를 140 ℃에서 10 분 동안 고진공 하에서 가열하고 실온으로 냉각한 후 질소로 역충전했다. 테트라하이드로푸란 (THF) (38 mL) 및 1,2-디브로모에탄 (233 μL, 2.70 mmol)을 주사기로 부가했다. 혼합물을 60 ℃에서 10 분 동안 가열하고 그 다음 실온으로 냉각했다. THF (1 mL) 중 클로로트리메틸실란 (68 μL, 0.54 mmol) 및 요오드 (69 mg, 0.27 mmol)을 부가하고 수득한 혼합물을 60 ℃에서 10 분 동안 교반하고 그 다음 실온으로 냉각했다. 그 다음 THF (10 mL) 중 *tert-부틸* 3-아이오도아제티딘-1-카복실레이트 (12.17 g, 42.99 mmol)의 용액을 부가하고 혼합물을 40 ℃에서 1 시간 동안 및 실온에서 1 시간 동안 교반했다. 1-(5-클로로-2-에톡시-4-플루오로-3-아이오도페닐)에타논 (13.0 g, 38.0 mmol), 팔라듐 아세테이트 (170 mg, 0.76 mmol), 2'-(디사이클로헥실포스피노)-*N,N,N',N'*-테트라메틸바이페닐-2,6-디아민 (660 mg, 1.5 mmol), 및 톨루엔 (35 mL)이 충전된 또 하나의 플라스크를 고진공 하에서 진공처리하고 질소로 역충전했다. 혼합물을 0 ℃로 냉각하고 상기에서 만들어진 아연 시약을 서서히 주사기로 부가했다. 부가 후, 반응을 50 ℃로 밤새 가열했다. 반응 용액을 EtOAc 및 *포화* $NH_4Cl$ 용액 사이에서 분할했다. 층들을 분리하고 수성 물질을 EtOAc (2x)로 추가 추출했다. 조합된 유기물을 물, 염수로 세정하고, 그 다음 MgSO4 상에서 건조하고, 농축했다. 조 혼합물을 실리카겔 칼럼 상에서 정제하고 원하는 생성물을 오렌지색 오일로서 얻었다 (6.3 g, 45%). $C_{18}H_{23}ClFNO_4Na$ $(M+Na)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 394.1; 실측치; 394.1.

[1384] *단계 3. tert-부틸 3-[3-클로로-6-에톡시-2-플루오로-5-(1-하이드록시에틸)페닐]아제티딘-1-카복실레이트*

[1385] 이 화합물을 실시예 13 단계 5의 절차에 따라 제조했는데, *tert-부틸* 3-(3-아세틸-5-클로로-2-에톡시-6-플루오로페닐)아제티딘-1-카복실레이트 및 나트륨 테트라하이드로보레이트를 개시 물질로서 사용했다. $C_{18}H_{25}ClFNO_4Na$ $(M+Na)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 396.1; 실측치; 396.1.

[1386] 단계 4. *tert-부틸 3-[3-클로로-5-(1-클로로에틸)-6-에톡시-2-플루오로페닐]아제티딘-1-카복실레이트*

[1387] 이 화합물을 실시예 13 단계 6의 절차에 따라 제조했는데, *tert-부틸* 3-[3-클로로-6-에톡시-2-플루오로-5-(1-하이드록시에틸)페닐]아제티딘-1-카복실레이트 (라세미) 및 시아누르산 염화물을 개시 물질로서 사용했다.

[1388] *단계 5. tert-부틸 3-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-에톡시-6-플루오로페닐}아제티딘-1-카복실레이트*

[1389] DMF (20 mL) 중 3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 (1.10 g, 7.37 mmol), 세슘 카보네이트 (3.2 g, 10 mmol) 및 칼륨 아이오다이드 (111 mg, 0.670 mmol)의 혼합물에 *tert-부틸* 3-[3-클로로-5-(1-클로로에틸)-6-에톡시-2-플루오로페닐]아제티딘-1-카복실레이트 (2.63 g, 6.70 mmol)을 부가하고 혼합물을 90 ℃에서 3 시간 동안 교반했다. 용매를 진공에서 제거했다. 잔여물을 에틸 아세테이트 및 물로 희석했다. 수성 층을 에틸 아세테

이트로 2회 추출했다. 조합된 유기 층들을 물, 염수로 세정하고, $Na_2SO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고, 농축했다. 잔여물을 (100% 에틸 아세테이트로 용출하는) 실리카겔 칼럼 상에서 정제하여 원하는 생성물을 폼으로서 얻었다 (2.15 g, 63%). $C_{24}H_{31}ClFN_6O_3$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 505.2; 실측치; 505.2.

[1390] *단계 6. 1-[1-(3-아제티딘-3-일-5-클로로-2-에톡시-4-플루오로페닐)에틸]-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드*

[1391] 디클로로메탄 (2.4 mL) 중 *tert*-부틸 3-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-에톡시-6-플루오로페닐}아제티딘-1-카복실레이트 (275 mg, 0.544 mmol)의 용액에 디옥산 (1.1 mL, 4.4 mmol) 중 4.0 M 염화수소를 부가했다. 반응 용액을 실온에서 6 시간 동안 교반했다. 용매를 감압 하에서 제거하여 원하는 생성물을 백색 고형물로서 얻었다 (250 mg, 96%). $C_{19}H_{23}ClFN_6O$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 405.2; 실측치; 405.1.

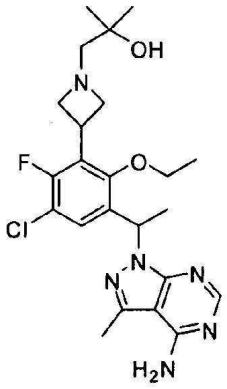
[1392] *단계 7. 1-{1-[5-클로로-2-에톡시-4-플루오로-3-(1-이소프로필아제티딘-3-일)페닐]에틸}-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민*

[1393] 디클로로메탄 (0.67 mL) 중 1-[1-(3-아제티딘-3-일-5-클로로-2-에톡시-4-플루오로페닐)에틸]-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드 (49 mg, 0.10 mmol), 아세톤 (8.28 μL, 0.113 mmol), 및 트리에틸아민 (44.3 μL, 0.318 mmol)의 혼합물에 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 수지 (89 mg, 0.20 mmol)를 부가했다. 수득한 혼합물을 밤새 실온에서 교반했다. 혼합물을 여과하고, 농축하고 그 다음 분취 LCMS (XBridge C18 칼럼, 0.05% TFA를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출, 60 mL/분의 유속으로)로 정제하여 라세미 생성물을 얻었다. LCMS: 실측치 m/z = 447.2 $(M+H)^+$. 라세미 혼합물을 키랄 HPLC (칼럼 IA, 5% 에탄올/95% 헥산으로 용출, 유속 18 mL/분에서)로 분리하여 2 개의 피크 (아이소머 1: 9.5 mg, 21%; 아이소머 2: 9.2 mg, 20%)를 얻었다.

[1394] 아이소머 1 (제 1 용출, 체류 시간: 4.4 분): $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 8.10 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 6.21 (m, 1H), 3.70 (m, 5H), 2.91 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.17 (m, 1H), 1.66 (d, 3H), 1.31 (t, 3H), 0.81 (m, 6H) ppm; $C_{22}H_{29}ClFN_6O$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 447.2; 실측치; 447.2.

[1395] 아이소머 2 (제 2 용출, 체류 시간: 19.5 분): $C_{22}H_{29}ClFN_6O$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 447.2; 실측치; 447.2.

[1396] **실시예 140. 1-(3-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-에톡시-6-플루오로페닐}아제티딘-1-일)-2-메틸프로판-2-올**

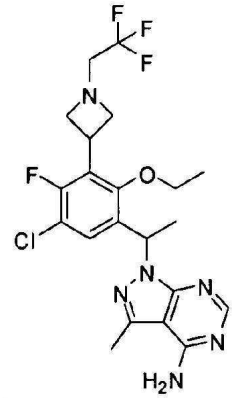


[1397]

[1398] 에탄올 (1 mL) 중 1-[1-(3-아제티딘-3-일-5-클로로-2-에톡시-4-플루오로페닐)에틸]-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드 (20 mg, 0.042 mmol, 실시예 139, 단계 6으로부터의 라세미 중간체) 및 트리에틸아민 (18 μL, 0.12 mmol)의 혼합물에 옥시란, 2,2-디메틸- (6.98 μL, 0.0837 mmol)을 부가했다. 수득한 혼합물을 120 ℃에서 마이크로웨이브 반응기에서 45 분 동안 가열했다. 반응을 메탄올로 희석하고 RP-HPLC (XBridge C18 칼럼, 0.1% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출, 30 mL/분의 유속에서) 상에서 정제하여 원하는 생성물을 백색 고체로서 얻었다 (3.4 mg, 17%). 생성물을 라세미 혼합물로서

단리했다. $C_{23}H_{31}ClFN_6O_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 477.2; 실측치; 477.3.

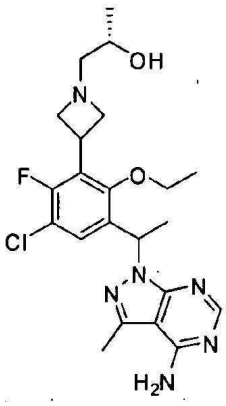
[1399] **실시예 141 1-(1-{5-클로로-2-에톡시-4-플루오로-3-[1-(2,2,2-트리플루오로에틸)아제티딘-3-일]페닐}에틸)-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민**



[1400]

[1401] 디클로로메탄 (0.5 mL) 중 1-[1-(3-아제티딘-3-일-5-클로로-2-에톡시-4-플루오로페닐)에틸]-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드 (19 mg, 0.040 mmol, 실시예 139, 단계 6으로부터의 라세미 중간체) 및 트리에틸아민 (20 μL, 0.14 mmol)의 혼합물에 2,2,2-트리플루오로에틸 트리플루오로메탄설포네이트 (11 mg, 0.048 mmol)을 부가했다. 수득한 혼합물을 밤새 실온에서 교반했다. 용매를 감압 하에서 증발시키고 조 혼합물 RP-HPLC (XBridge C18 칼럼, 0.1% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출, 30 mL/분의 유속에서) 상에서 정제하여 원하는 생성물을 얻었다 (3.8 mg, 19%). 생성물을 라세미 혼합물로서 단리했다. $C_{21}H_{24}ClF_4N_6O$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 487.2; 실측치; 487.1.

[1402] **실시예 149 (2*S*)-1-(3-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-에톡시-6-플루오로페닐}아제티딘-1-일)프로판-2-올**



[1403]

[1404] *단계 1. tert-부틸 3-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-에톡시-6-플루오로페닐}아제티딘-1-카복실레이트의 거울상이성질체*

[1405] 라세미 혼합물을 키랄 HPLC (칼럼 IA, 5% 에탄올/95% 헥산으로 용출, 유속 18 mL/분)로 분리하여 2 개의 피크를 얻었다; 아이소머 1 (제 1 용출): 체류 시간: 16.8 분; $C_{24}H_{31}ClFN_6O_3$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 505.2; 실측치; 505.2; 아이소머 2 (제 2 용출): 체류 시간: 19.5 분; $C_{24}H_{31}ClFN_6O_3$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 505.2; 실측치; 505.2.

[1406] *단계 2 1-[1-(3-아제티딘-3-일-5-클로로-2-에톡시-4-플루오로페닐)에틸]-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드*

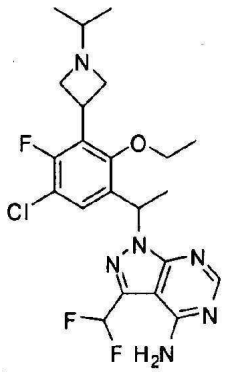
[1407] 이 화합물을 실시예 139 단계 6과 유사한 절차로 제조했는데, *tert-부틸* 3-{3-[(1*S*)-1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-에톡시-6-플루오로페닐}아제티딘-1-카복실레이트 (키랄 분리로부

터 제 1 피크)을 개시 물질로서 사용했다. $C_{19}H_{23}ClFN_6O$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 405.2; 실측치; 405.1.

[1408] *단계 3. (2S)-1-(3-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-에톡시-6-플루오로페닐}아제티딘-1-일)프로판-2-올*

[1409] 이소프로필 알코올 (0.3 mL) 중 1-[1-(3-아제티딘-3-일-5-클로로-2-에톡시-4-플루오로페닐)에틸]-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민 *디하이드로클로라이드* (46 mg, 0.11 mmol) (아이소머 1로부터) 및 트리에틸아민 (50 μL, 0.4 mmol)의 혼합물에 (*S*)-(-)-메틸옥시란 (16 μL, 0.23 mmol)을 부가했다. 수득한 혼합물을 90 ℃에서 3 시간 동안 교반했다. 냉각 후, 혼합물을 아세토니트릴로 희석하고 RP-HPLC (XBridge C18 칼럼, 0.1% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출, 30 mL/분의 유속에서)로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다 (12 mg, 23%). 생성물을 단일 부분입체이성질체로서 단리했다. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 8.05 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 6.15 (m, 1H), 4.26 (d, 1H), 3.76-3.60 (m, 6H), 2.99 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.22 (m, 2H), 1.62 (d, 3H), 1.25 (t, 3H), 0.93 (d, 3H) ppm; $C_{22}H_{29}ClFN_6O_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 463.2; 실측치; 463.2.

[1410] **실시예 150 1-{1-[5-클로로-2-에톡시-4-플루오로-3-(1-이소프로필아제티딘-3-일)페닐]에틸}-3-(디플루오로메틸)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민**

[1411] 

[1412] *단계 1: tert-부틸 3-{3-[1-(4-아미노-3-아이오도-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-에톡시-6-플루오로페닐}아제티딘-1-카복실레이트*

[1413] 이 화합물을 실시예 139 단계 5와 유사한 절차로 제조했는데, 실시예 139 단계 4로부터의 라세미 *tert-부틸* 3-[3-클로로-5-(1-클로로에틸)-6-에톡시-2-플루오로페닐]아제티딘-1-카복실레이트 및 3-아이오도-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민을 개시 물질로서 사용했다. $C_{23}H_{28}ClFIN_6O_3$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 617.1; 실측치; 617.1

[1414] *단계 2 tert-부틸 3-{3-[1-(4-아미노-3-비닐-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-에톡시-6-플루오로페닐}아제티딘-1-카복실레이트*

[1415] 1,4-디옥산 (10 mL)/물 (7 mL) 중 *tert-부틸* 3-{3-[1-(4-아미노-3-아이오도-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-에톡시-6-플루오로페닐}아제티딘-1-카복실레이트 (1.32 g, 2.14 mmol), 피리딘 - 트리비닐보록신 (1:1) (0.51 g, 2.1 mmol), 디클로로메탄 (1:1) (90 mg, 0.1 mmol)와 착화된 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(Ⅱ) 및 칼륨 카보네이트 (0.89 g, 6.4 mmol)의 혼합물을 100 ℃에서 밤새 가열했다. 실온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 물 및 에틸 아세테이트로 희석했다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 추출했다. 조합된 추출물을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 농축하고 실리카겔 칼럼 상에서 정제하여 원하는 생성물을 얻었다 (0.71 g, 64%). $C_{25}H_{31}ClFN_6O_3$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 517.2; 실측치; 517.2

[1416] *단계 3. tert-부틸 3-(3-{1-[4-아미노-3-(1,2-디하이드록시에틸)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]에틸}-5-클로로-2-에톡시-6-플루오로페닐)아제티딘-1-카복실레이트*

[1417] *tert-부틸* 알코올 (8.6 mL) 중 *tert-부틸* 3-{3-[1-(4-아미노-3-비닐-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-

5-클로로-2-에톡시-6-플루오로페닐}아제티딘-1-카복실레이트 (0.707 g, 1.37 mmol)의 서스펜션에 *N*-메틸모폴린 *N*-옥사이드 (176 mg, 1.50 mmol), 물 (4.3 mL), 및 오스뮴 테트라옥사이드 (20 mg, 0.080 mmol)을 부가했다. 수득한 혼합물을 밤새 실온에서 교반했다. 물을 반응 그 다음 EtOAc에 부가했다. 층들을 분리하고 수성 물질을 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기물을 염수로 세정하고, $Na_2SO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여 조 생성물을 얻었다. $C_{25}H_{33}ClFN_6O_5$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 551.2; 실측치; 551.2.

[1418] 단계 4. *tert-부틸 3-{3-[1-(4-아미노-3-포르밀-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-에톡시-6-플루오로페닐}아제티딘-1-카복실레이트*

[1419] THF (10 mL) 및 물 (6 mL) 중 *tert-부틸* 3-(3-{1-[4-아미노-3-(1,2-디하이드록시에틸)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일]에틸}-5-클로로-2-에톡시-6-플루오로페닐)아제티딘-1-카복실레이트 (0.754 g, 1.37 mmol)의 용액에 아세트산 (20 μL, 0.36 mmol) 및 나트륨 퍼아이오데이트 (0.878 g, 4.10 mmol)을 0 ℃에서 부가했다. 밤새 교반한 후, 물을 반응에 부가하고 디클로로메탄 (3x)로 추출했다. 조합된 추출물을 염수로 세정하고, $Na_2SO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여 yield 조 생성물을 얻었다. $C_{24}H_{29}ClFN_6O_4$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 519.2; 실측치; 519.2.

[1420] *단계 5. tert-부틸 3-(3-{1-[4-아미노-3-(디플루오로메틸)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]에틸}-5-클로로-2-에톡시-6-플루오로페닐)아제티딘-1-카복실레이트*

[1421] 디클로로메탄 (7 mL) 중 *tert-부틸* 3-{3-[1-(4-아미노-3-포르밀-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-에톡시-6-플루오로페닐}아제티딘-1-카복실레이트 (0.61 g, 1.2 mmol)의 용액에 0 ℃에서 디에틸아미노황 트리플루오라이드 (0.39 mL, 2.9 mmol)을 부가했다. 혼합물을 0 ℃에서 몇 분 동안 교반하고 그 다음 실온으로 따뜻하게 하고 2.5 시간 동안 교반했다. 물 및 디클로로메탄을 부가하고 층들을 분리했다. 유기물을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고, 농축했다. 황색 검(gum)을 진공에서 건조하여 원하는 생성물을 얻었다 (0.60 g, 94%). $C_{24}H_{29}ClF_3N_6O_3$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 541.2; 실측치; 541.2.

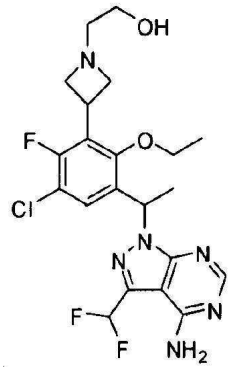
[1422] *단계 6. 1-[1-(3-아제티딘-3-일-5-클로로-2-에톡시-4-플루오로페닐)에틸]-3-(디플루오로메틸)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드*

[1423] 디클로로메탄 (5 mL) 중 *tert-부틸* 3-(3-{1-[4-아미노-3-(디플루오로메틸)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일]에틸}-5-클로로-2-에톡시-6-플루오로페닐)아제티딘-1-카복실레이트 (0.64 g, 1.2 mmol)의 용액에 디옥산 (2.4 mL, 9.5 mmol) 중 4.0 M 염화수소를 부가했다. 반응 용액을 실온에서 6 시간 동안 교반했다. 용매를 제거하여 원하는 생성물을 백색 고형물로서 얻었다 (0.61 g, 100%). $C_{19}H_{21}ClF_3N_6O$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 441.1; 실측치; 441.1.

[1424] *단계 7. 1-{1-[5-클로로-2-에톡시-4-플루오로-3-(1-이소프로필아제티딘-3-일)페닐]에틸}-3-(디플루오로메틸)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민*

[1425] 이 화합물을 실시예 1 단계 8과 유사한 절차로 제조했는데, 1-[1-(3-아제티딘-3-일-5-클로로-2-에톡시-4-플루오로페닐)에틸]-3-(디플루오로메틸)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드 및 아세톤을 개시 물질로서 사용했다. 생성물을 라세미 혼합물로서 단리했다. $C_{22}H_{27}ClF_3N_6O$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 483.2; 실측치; 483.2

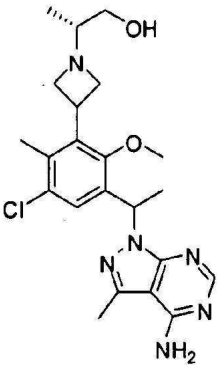
[1426] **실시예 152 2-[3-(3-{1-[4-아미노-3-(디플루오로메틸)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일]에틸}-5-클로로-2-에톡시-6-플루오로페닐)아제티딘-1-일]에탄올**



[1427]

[1428] 이 화합물을 실시예 1 단계 8과 유사한 절차로 제조했는데, 1-[1-(3-아제티딘-3-일-5-클로로-2-에톡시-4-플루오로페닐)에틸]-3-(디플루오로메틸)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드 (라세미) 및 {[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시}아세트알데하이드를 개시 물질로서 사용했다. 환원 아미노화 후, 테트라부틸암모늄 플루오라이드를 부가하여 *tert*-부틸(디메틸)실릴 그룹을 제거했다. 생성물을 라세미 혼합물로서 단리했다. $C_{21}H_{25}ClF_3N_6O_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 485.2; 실측치; 485.2. $^1H$ NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$): δ 8.23 (s, 1H), 7.38 (m, 2H), 6.29 (m, 1H), 3.78-3.67 (m, 4H), 3.53 (m, 1H), 3.12 (m, 2H), 2.99-2.87 (m, 2H), 2.34 (m, 2H), 1.68 (d, 3H), 1.22 (m, 3H) ppm.

[1429] **실시예 156 (2R)-2-(3-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}아제티딘-1-일)프로판-1-올**



[1430]

[1431] *단계 1. 메틸 (2S)-2-브로모프로파노에이트*

[1432] DMF (28 μL, 0.36 mmol)을 디클로로메탄 (4.6 mL) 중 (2S)-2-브로모프로판산 (0.552 g, 3.61 mmol) 및 옥살릴 클로라이드 (0.61 mL, 7.2 mmol)의 혼합물에 0 ℃에서 부가했다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 용매를 진공에서 제거했다. 잔여물을 디클로로메탄에서 용해시키고 메탄올 (1.5 mL, 36 mmol) 및 피리딘 (0.44 mL, 5.4 mmol)로 처리했다. 반응 용액을 실온에서 2 시간 동안 교반했다. 반응 용액을 포화된 중탄산나트륨 용액으로 켄칭하고 염수로 세정하고, $Na_2SO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여 원하는 생성물을 얻었다 (0.51 g, 85%).

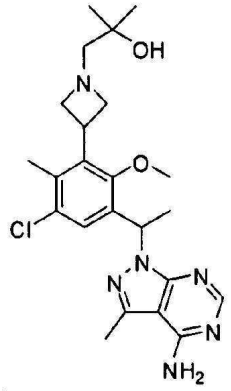
[1433] *단계 2. 메틸 (2R)-2-(3-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}아제티딘-1-일)프로파노에이트*

[1434] 아세토니트릴 (1 mL) 중 1-[1-(3-아제티딘-3-일-5-클로로-2-메톡시-4-메틸페닐)에틸]-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 하이드로클로라이드 (20.1 mg, 0.0475 mmol, 실시예 1, 단계 7로부터의 키랄 중간체)의 용액에 트리에틸아민 (23 μL, 0.17 mmol) 및 메틸 (2*S*)-2-브로모프로파노에이트 (9.5 mg, 0.057 mmol)을 부가했다. 반응 용액을 실온에서 4 시간 동안 교반했다. 용매를 제거하여 원하는 생성물을 얻었다 (6.2 mg, 28%). $C_{23}H_{30}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z =473.2; 실측치; 473.3

[1435] *단계 3. (2R)-2-(3-{3-[(1S)-1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}아제티딘-1-일)프로판-1-올*

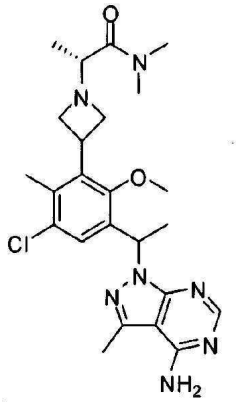
[1436] 디클로로메탄 (0.5 mL) 중 메틸 (2*R*)-2-(3-{3-[(1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}아제티딘-1-일)프로파노에이트 (6.2 mg, 0.013 mmol)의 용액을 톨루엔 (0.1 mL, 0.1 mmol) 중 1.0 M 디이소부틸알루미늄 하이드라이드로 0 ℃에서 3 시간 동안 처리했다. 반응을 메탄올로 켄칭하고 분취 RP-HPLC (XBridge C18 칼럼, 0.1% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출, 30 mL/분의 유속에서)로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다 (0.8 mg, 14%). 생성물을 단일 부분입체이성질체로서 단리했다. $C_{22}H_{30}ClN_6O_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z =445.2; 실측치; 445.1

[1437] **실시예 158 1-(3-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}아제티딘-1-일)-2-메틸프로판-2-올**

[1438] 

[1439] 이 화합물을 실시예 140와 유사한 절차로 제조했는데, 1-[1-(3-아제티딘-3-일-5-클로로-2-메톡시-4-메틸페닐)에틸]-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민 하이드로클로라이드 (실시예 1, 단계 7 로부터의 키랄 중간체) 및 옥시란, 2,2-디메틸-을 개시 물질로서 사용했다. 생성물을 단일 거울상이성질체로서 단리했다. $C_{23}H_{32}ClN_6O_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z =459.2; 실측치; 459.1 $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$): δ 8.04 (s, 1H), 7.23 (bs, 2H), 7.16 (s, 1 H), 6.14 (m, 1H), 3.96 (s, 1H), 3.85(m, 3H), 3.45 (s, 3H), 2.94 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.14 (s, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.63 (d, 3H), 0.98 (s, 6H) ppm.

[1440] **실시예 159 (2*R*)-2-(3-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}아제티딘-1-일)-*N*,*N*-디메틸프로판아미드**

[1441] 

[1442] *단계 1. (2R)-2-(3-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}아제티딘-1-일)프로판산*

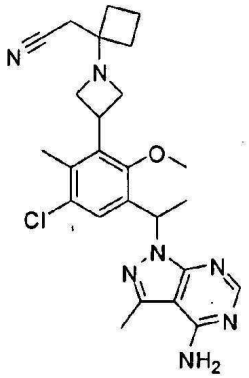
[1443] 아세토니트릴 (0.6 mL) 및 물 (0.2 mL) 중 메틸 (2*R*)-2-(3-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}아제티딘-1-일)프로파노에이트 (실시예 156 단계 2로부터의 키랄 중간체) (13 mg, 0.027 mmol)의 용액에 리튬 하이드록사이드 (2.4 mg, 0.10 mmol)을 부가했다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 반응 용액을 에틸 아세테이트 및 1 M HCl 용액으로 희석했다. 유기 수성 층을 분리하고 $Na_2SO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여 원하는 생성물을 얻었다 (10.2 mg, 83%). $C_{22}H_{28}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$에

대해 계산된 LCMS: m/z = 459.2; 실측치; 459.1.

[1444] *단계 2. (2R)-2-(3-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}아제티딘-1-일)-N,N-디메틸프로판아미드*

[1445] DMF (0.3 mL) 중 (2*R*)-2-(3-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}아제티딘-1-일)프로판산 (4 mg, 0.009 mmol) 및 벤조트리아졸-1-일옥시트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (4 mg, 0.009 mmol)의 용액에 실온에서 트리에틸아민 (4 μL, 0.03 mmol) 및 디메틸아민 하이드로클로라이드 (0.9 mg, 0.01 mmol)을 부가했다. 반응 혼합물을 1 시간 동안 교반하고, 그 다음 메탄올로 희석하고 분취 RP-HPLC (XBridge C18 칼럼, 0.1% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출, 30 mL/분의 유속에서)로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다 (2.7 mg, 63%). 생성물을 단일 부분입체이성질체로서 단리했다. $C_{24}H_{33}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 486.2; 실측치; 486.1. $^1H$ NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$): δ 8.09 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.18 (m, 1H), 3.78 (m, 3H), 3.50 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 3.0-2.9 (m, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.67 (d, 3H), 0.98 (d, 3H) ppm.

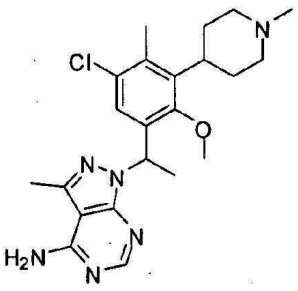
[1446] **실시예 161 [1-(3-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}아제티딘-1-일)사이클로부틸]아세토니트릴**



[1447]

[1448] 아세토니트릴 (0.1 mL) 중 1-[(1-(3-아제티딘-3-일-5-클로로-2-메톡시-4-메틸페닐)에틸]-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드 (10 mg, 0.022 mmol, 실시예 1, 단계 7로부터의 키랄 중간체)의 용액에 사이클로부틸리덴아세토니트릴 (4.1 mg, 0.044 mmol), 그 다음 1,8-디아자바이사이클로[5.4.0]운덱-7-엔 (13 μL, 0.087 mmol)을 부가했다. 수득한 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 반응 혼합물을 아세토니트릴로 희석하고 분취 RP-HPLC (XBridge C18 칼럼, 0.1% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출, 30 mL/분의 유속에서)로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다 (4.3 mg, 41%). 생성물을 단일 거울상이성질체로서 단리했다. $C_{25}H_{31}ClN_7O$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 480.2; 실측치; 480.0.

[1449] **실시예 163 1-{1-[5-클로로-2-메톡시-4-메틸-3-(1-메틸피페리딘-4-일)페닐]에틸}-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민**



[1450]

[1451] *단계 1. tert-부틸 4-(3-아세틸-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐)피페리딘-1-카복실레이트*

[1452] 이 화합물을 실시예 139 단계 2와 유사한 절차로 제조했는데, 1-(5-클로로-3-아이오도-2-메톡시-4-메틸페닐)에타논 및 *tert*-부틸 4-아이오도피페리딘-1-카복실레이트를 개시 물질로서 사용했다. $C_{20}H_{28}ClNO_4Na$ $(M+Na)^+$에 대해

계산된 LCMS: m/z = 404.1; 실측치; 404.1.

[1453] *단계 2. tert-부틸 4-[3-클로로-5-(1-하이드록시에틸)-6-메톡시-2-메틸페닐]피페리딘-1-카복실레이트*

[1454] 이 화합물을 실시예 13 단계 5의 절차에 따라 제조했는데, *tert-부틸* 4-(3-아세틸-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐)피페리딘-1-카복실레이트 및 나트륨 테트라하이드로보레이트를 개시 물질로서 사용했다. $C_{20}H_{30}ClNO_4Na$ $(M+Na)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 406.1; 실측치; 406.1.

[1455] *단계 3. tert-부틸 4-[3-클로로-5-(1-클로로에틸)-6-메톡시-2-메틸페닐]피페리딘-1-카복실레이트*

[1456] 이 화합물을 실시예 13 단계 6의 절차에 따라 제조했는데, *tert-부틸* 4-[3-클로로-5-(1-하이드록시에틸)-6-메톡시-2-메틸페닐]피페리딘-1-카복실레이트 (라세미) 및 시아누르산 염화물을 개시 물질로서 사용했다. $^1H$ NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.44 (s, 1H), 5.46 (m, 1H), 4.23 (bs, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.29 (bs, 1H), 2.78 (bs, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.27-2.09 (m, 2H), 1.78 (d, 3H), 1.63 (m, 2H), 1.43 (s, 9H) ppm.

[1457] 단계 4. *tert-부틸 4-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}피페리딘-1-카복실레이트*

[1458] 이 화합물을 실시예 139 단계 5의 절차에 따라 제조했는데, *tert-부틸* 4-[3-클로로-5-(1-클로로에틸)-6-메톡시-2-메틸페닐]피페리딘-1-카복실레이트 및 3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민을 개시 물질로서 사용했다. $C_{26}H_{36}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 515.3; 실측치; 515.2.

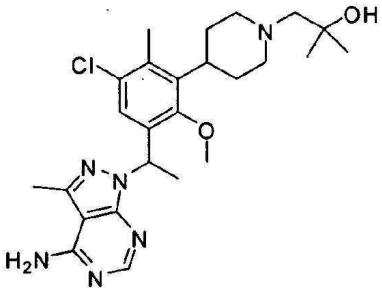
[1459] *단계 5. 1-[1-(5-클로로-2-메톡시-4-메틸-3-피페리딘-4-일페닐)에틸]-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드*

[1460] 이 화합물을 실시예 139 단계 6의 절차에 따라 제조했는데, *tert-부틸* 4-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}피페리딘-1-카복실레이트를 개시 물질로서 사용했다. $C_{21}H_{28}ClN_6O$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 415.2; 실측치; 415.2.

[1461] *단계 6. 1-{1-[5-클로로-2-메톡시-4-메틸-3-(1-메틸피페리딘-4-일)페닐]에틸}-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민*

[1462] 이 화합물을 실시예 139 단계 7의 절차에 따라 제조했는데, 1-[1-(5-클로로-2-메톡시-4-메틸-3-피페리딘-4-일페닐)에틸]-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드 및 포름알데하이드를 개시 물질로서 사용했다. 생성물을 라세미 혼합물로서 단리했다. $C_{22}H_{30}ClN_6O$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 429.2; 실측치; 429.1.

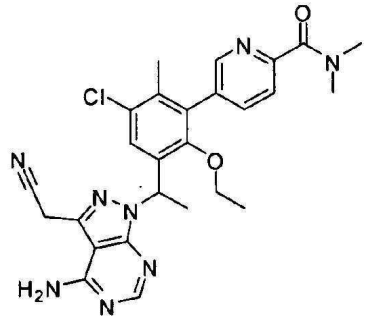
[1463] **실시예 164 1-(4-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}피페리딘-1-일)-2-메틸프로판-2-올**

[1464] 

[1465] 이 화합물을 실시예 140과 유사한 절차로 제조했는데, 1-[1-(5-클로로-2-메톡시-4-메틸-3-피페리딘-4-일페닐)에틸]-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드 (실시예 163, 단계 5로부터의 라세미 중간체) 및 옥시란, 2,2-디메틸-을 개시 물질로서 사용했다. 생성물을 라세미 혼합물로서 단리했다. $C_{25}H_{36}ClN_6O_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z =487.3; 실측치; 487.3. $^1H$ NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$): δ 8.05 (s, 1H),, 7.24 (bs, 2H), 7.22 (s, 1H), 6.16 (m, 1H), 4.01 (bs, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.97 (m, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.32

(s, 3H), 2.15-2.04 (m, 6H), 1.63 (d, 3H), 1.40 (m, 2H), 1.03 (s, 6H) ppm.

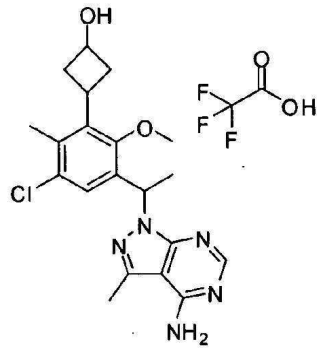
[1466] **실시예 165 5-(3-{1-[4-아미노-3-(시아노메틸)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일]에틸}-5-클로로-2-에톡시-6-메틸페닐)-*N*,*N*-디메틸피리딘-2-카복사마이드**



[1467]

[1468] 이 화합물을 실시예 47에서 기재된 절차에 따라 제조하고, 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이속사졸 (Frontier로부터)을 (3-플루오로페닐)붕산 대신에 사용했다. 생성물을 라세미 혼합물로서 단리했다. $C_{26}H_{28}ClN_8O_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 519.2; 실측치; 519.2.

[1469] **실시예 166 3-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}사이클로부탄올 트리플루오로아세테이트**



[1470]

[1471] *단계 1. 1-(5-클로로-2-메톡시-4-메틸-3-비닐페닐)에타논*

[1472] 1,4-디옥산 (10 mL) 및 물 (5 mL) 중 1-(5-클로로-3-아이오도-2-메톡시-4-메틸페닐)에타논 (1.0 g, 3.2 mmol, 실시예 1, 단계 2로부터), 4,4,5,5-테트라메틸-2-비닐-1,3,2-디옥사보롤란 (0.66 mL, 3.9 mmol), 디클로로메탄 (1:1) (0.26 g, 0.32 mmol)와 착화된 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(Ⅱ), 및 칼륨 카보네이트 (1.3 g, 9.4 mmol)의 혼합물을 질소로 탈가스하고 80 ℃에서 밤새 가열했다. 실온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 물 및 에틸 아세테이트로 희석했다. 유기 수성 층을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 농축하고 실리카겔 칼럼 (헥산 중 0 내지 10% EtOAc로 용출하는) 상에서 정제하여 원하는 생성물을 얻었다 (0.60 g, 82%). $C_{12}H_{14}ClO_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z =225.1; 실측치; 225.1

[1473] *단계 2. 3-(3-아세틸-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐)사이클로부타논*

[1474] 에테르 (10 mL) 중 1-(5-클로로-2-메톡시-4-메틸-3-비닐페닐)에타논 (530 mg, 2.4 mmol)의 용액에 아연-구리 쌍 (1.8 g, 14 mmol)을 부가했다. 반응 혼합물을 40 ℃에서 가열하고 1,2-디메톡시에탄 (3 mL) 중 트리클로로아세틸 클로라이드 (1.4 mL, 13 mmol) 및 포스포릴 클로라이드 (1.2 mL, 13 mmol)의 용액을 서서히 2 시간에 걸쳐 부가했다. 부가 후, 반응 혼합물을 환류 하에서 밤새 교반했다. 반응을 포화된 $NaHCO_3$ 용액으로 켄칭하고 에테르로 희석했다. 유기 수성 층을 염수로 세정하고, $Na_2SO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고, 농축했다. 아세트산 (10 mL) 중 잔여물 및 아연 (0.31 g, 4.7 mmol)을 실온에서 2 시간 동안 교반하고 그 다음 밤새 환류했다. 또 하나의 부분의 아연을 부가하고 또 4 시간 동안 환류했다. 혼합물을 물로 희석하고 에테르로 추출했다. 유기 상을 포화된 $NaHCO_3$ 용액으로 연속하여 세정하고, 물 및 염수로 세정하고, 그 다음 $MgSO_4$ 상에서 건조하고 농축했다. 조 물질을 (헥산 중 0 내지 30% 에틸 아세테이트로 용출하는) 플래시 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물

을 얻었다 (0.17 g, 27%). $C_{14}H_{16}ClO_3$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z =267.1; 실측치; 267.0

[1475] *단계 3. 3-[3-클로로-5-(1-하이드록시에틸)-6-메톡시-2-메틸페닐]사이클로부탄올*

[1476] 이 화합물을 실시예 13 단계 5의 절차에 따라 제조했는데, 3-(3-아세틸-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐)사이클로부타논 및 나트륨 테트라하이드로보레이트를 개시 물질로서 사용했다. $C_{14}H_{19}ClO_3Na$ $(M+Na)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 293.1; 실측치; 293.1.

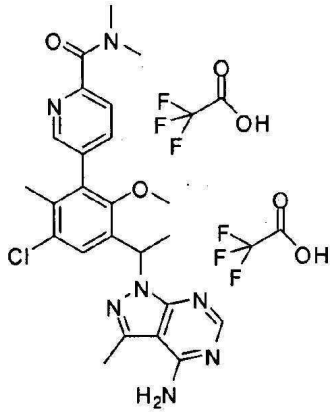
[1477] *단계 4. 3-[3-클로로-5-(1-클로로에틸)-6-메톡시-2-메틸페닐]사이클로부탄올*

[1478] 디메틸 설폭사이드 (1 mL) 중 3-[3-클로로-5-(1-하이드록시에틸)-6-메톡시-2-메틸페닐]사이클로부탄올 (170 mg, 0.628 mmol)의 용액에 시아누르산 염화물 (64 mg, 0.34 mmol)을 부가했다. 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 에테르 및 물로 희석했다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 1회 추출했다. 조합된 유기 추출물을 염수로 세정하고, $Na_2SO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고, 농축했다. 조 물질을 실리카겔 칼럼으로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다 (39.6 mg, 22%). $C_{14}H_{18}ClO_2$ $(M-Cl)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 253.1; 실측치; 253.2.

[1479] *단계 5. 3-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}사이클로부탄올 트리플루오로아세테이트*

[1480] 이 화합물을 실시예 139 단계 5의 절차에 따라 제조했는데, 3-[3-클로로-5-(1-클로로에틸)-6-메톡시-2-메틸페닐]사이클로부탄올 및 3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민을 개시 물질로서 사용했다. 생성물을 라세미 혼합물로서 단리했다. $C_{20}H_{25}ClN_5O_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 402.2; 실측치; 402.2.

[1481] **실시예 167. 5-(3-(1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸)-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐)-*N*,*N*-디메틸피콜린아미드 비스(2,2,2-트리플루오로아세테이트)**



[1482]

[1483] *단계 1. 1-(3-브로모-5-클로로-2-메톡시-4-메틸페닐)에타논*

[1484] 아세트산 (100 mL) 중 1-(5-클로로-2-메톡시-4-메틸페닐)에타논 (5.00 g, 25.2 mmol, Oakwood로부터)의 교반된 용액에 *N*-브로모석신이마이드 (4.93 g, 27.7 mmol)을 부가하고 수득한 혼합물을 100 ℃에서 18 시간 동안 가열했다. 주위 온도로 냉각한 후, 반응 혼합물을 진공에서 농축하고, 그 다음 포화 중탄산나트륨으로 중화시키고, 불용성 석신이마이드를 여과 제거했다. 여과물을 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 그 다음 감압 하에서 농축 건조했다. 잔여물을 헥산 중 0 내지 50 % EtOAc로 용출하는 실리카겔 상에서 정제하여 원하는 생성물을 얻었다 (2.66 g, 38%). $C_{10}H_{11}BrClO_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 277.0; 실측치; 277.0. $^1H$ NMR (DMSO-$d_6$, 300 MHz): δ 7.70 (1H, s), 3.77 (3H, s), 2.57 (3H, s), 2.50 (3H, s) ppm.

[1485] *단계 2. 1-(3-브로모-5-클로로-2-메톡시-4-메틸페닐)에탄올*

[1486] 나트륨 테트라하이드로보레이트 (0.31 g, 8.1 mmol)을 메탄올 (25 mL) 중 1-(3-브로모-5-클로로-2-메톡시-4-메틸페닐)에타논 (1.5 g, 5.4 mmol)의 혼합물에 0 ℃에서 부가하고 그 결과로 생긴 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반했다. 용매를 제거하고 수득한 잔여물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 포화 $NaHCO_3$, 물, 염수로 세정하고, 그 다음 $Na_2SO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고, 농축했다. 조 생성물을 헥산 중 0 내지 40% EtOAc로 용출하는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다 (0.30 g, 90%).

[1487] *단계 3. 3-브로모-1-클로로-5-(1-클로로에틸)-4-메톡시-2-메틸벤젠*

[1488] 시아누르산 염화물 (1.7 g, 9.2 mmol) 및 *N,N*-디메틸포름아미드 (710 μL, 9.2 mmol)의 혼합물을 실온에서 10 분 동안 교반하고 그 다음 메틸렌 클로라이드 (34 mL) 중 1-(3-브로모-5-클로로-2-메톡시-4-메틸페닐)에탄올 (실시예 16, 단계 1로부터) (1.72 g, 6.15 mmol)의 용액을 부가하고 반응을 실온에서 밤새 교반했다. 혼합물을 메틸렌 클로라이드로 희석하고, 포화 $NaHCO_3$, 물, 염수로 세정하고, $Na_2SO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고, 농축했다. 조 생성물을 헥산 중 0 내지 10% EtOAc로 용출하는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다 (1.01 g, 60%).

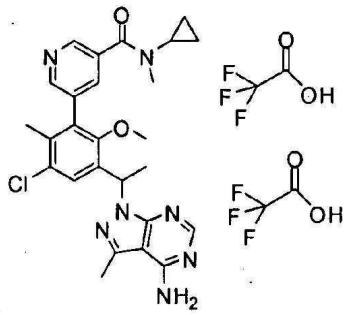
[1489] 단계 4. *1-[1-(3-브로모-5-클로로-2-메톡시-4-메틸페닐)에틸]-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민*

[1490] *N,N*-디메틸포름아미드 (4 mL) 중 3-브로모-1-클로로-5-(1-클로로에틸)-4-메톡시-2-메틸벤젠 (150 mg, 0.503 mmol), 3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 (110 mg, 0.76 mmol, ACES Pharma Product List, 품목 # 47024), 칼륨 아이오다이드 (9.0 mg, 0.05 mmol) 및 세슘 카보네이트 (330 mg, 1.0 mmol)의 혼합물을 140 ℃에서 1 시간 동안 교반했다. 혼합물을 메틸렌 클로라이드로 희석하고, 포화 $NaHCO_3$, 물, 염수로 세정하고, $Na_2SO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고, 농축했다. 조 생성물을 $CH_2Cl_2$ 중 0 내지 70% EtOAc로 용출하는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다 (103 mg, 50%). $C_{16}H_{18}BrClN_5O$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 410.0; 실측치; 410.2. 라세미 생성물을 헥산 18 mL/분, ~ 13 mg/주입의 유속으로 5% 에탄올로 용출하는 Phenomenex Lux-셀룰로오스 1 칼럼 (21.1 x 250 mm, 5 마이크론 입자 크기) 상에 적용하여 2 개의 거울상이성질체를 제공했다. 피크 1, 체류 시간: 12.35 분; 피크 2, 체류 시간: 14.98 분.

[1491] *단계 5. 5-(3-(1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐)-N,N-디메틸피콜린아미드 비스(2,2,2-트리플루오로아세테이트)*

[1492] 아세토니트릴 (0.8 mL) / 물 (0.3 mL) 중 1-[1-(3-브로모-5-클로로-2-메톡시-4-메틸페닐)에틸]-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 (25 mg, 0.061 mmol) (이전의 단계 키랄 분리로부터의 제 1 피크), *N,N*-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-카복사마이드 (25 mg, 0.091 mmol, PepTech Corp. Encyclopedia of Amino Acid Analogs and Boronic Acids로부터, 품목 #BE1622-1), 탄산나트륨 (13 mg, 0.12 mmol) 및 디클로로메탄 (1:1) (9.9 mg, 0.012 mmol)와 착화된 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐 (Ⅱ)의 혼합물을 질소로 탈가스하고 그 다음 95 ℃에서 2 시간 동안 교반했다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 여과하고, 여과물을 RP-HPLC (XBridge C18 칼럼, 0.05% 트리플루오로아세트산을 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출, 30 mL/분의 유속에서) 상에서 정제하여 원하는 생성물을 비스-TFA 염으로서 얻었다 (2.9 mg, 6.7%). 생성물을 단일 거울상이성질체로서 단리했다. $C_{24}H_{27}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 480.2; 실측치; 480.2. $^1H$ NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ : 8.78 (2H, br s), 8.48 (1H, m), 8.36 (1H, s), 7.86 (1H, br s), 7.65 (1H, br s), 7.58 (1H, s), 6.33 (1H, q, *J* = 7.0 Hz), 3.19 (3H, s), 3.03 (3H, s), 2.97 (3H, s), 2.62 (3H, s), 2.06 (3H, s), 1.81 (3H, d, *J* = 7.0 Hz) ppm.

[1493] **실시예 174. 5-(3-(1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸)-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐)-*N*-사이클로프로필-*N*-메틸니코틴아미드 비스(2,2,2-트리플루오로아세테이트)**

[1494] 

[1495] *단계 1. 5-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}니코티노니트릴*

[1496] 아세토니트릴 (2 mL)/물 (0.6 mL) 중 1-[1-(3-브로모-5-클로로-2-메톡시-4-메틸페닐)에틸]-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 (실시예 167, 단계 4 키랄 분리로부터의 제 1 피크, 106 mg, 0.25 mmol), 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)니코티노니트릴 (70. mg, 0.31 mmol, Combi-Blocks 카탈로그로부터, 품목 # PN-8893), 탄산나트륨 (43 mg, 0.41 mmol) 및디클로로메탄 (1:1) (33 mg, 0.041 mmol)와 착화된 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]-디클로로팔라듐(Ⅱ)의 혼합물을 질소로 탈가스하고 그 다음 95 ℃에서 2 시간 동안 교반했다. 혼합물을 메틸렌 클로라이드로 희석하고, 포화 $NaHCO_3$, 물, 염수로 세정하고, $Na_2SO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고, 농축했다. 생성물 (95 mg, 87%)을 $CH_2Cl_2$/MeOH (최대 MeOH 5%)로 용출하는 크로마토그래피로 정제했다. $C_{22}H_{21}ClN_7O$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 434.2; 실측치; 434.2.

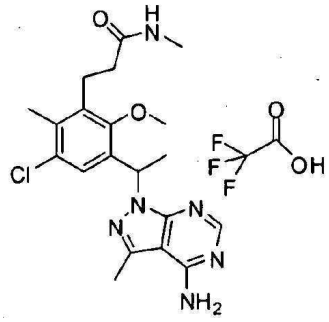
[1497] *단계 2. 5-(3-(1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐)니코틴산 디하이드로클로라이드*

[1498] 물 (0.3 mL, 1 mmol) 중 4.0 M 나트륨 하이드록사이드를 에탄올 (1.0 mL) 중 5-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}니코티노니트릴 (0.090 g, 0.21 mmol)의 혼합물에 부가하고 그 다음 혼합물을 95 ℃에서 6 시간 동안 가열했다. 이때, 농축 HCl을 부가하여 pH를 ~ 3으로 조정했다. 용매를 제거하고 잔여물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용했다. $C_{22}H_{22}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 453.1; 실측치; 453.2.

[1499] *단계 3. 5-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}-N-사이클로프로필-N-메틸니코틴아미드*

[1500] N-메틸사이클로프로판아민 하이드로클로라이드 (4.0 mg, 0.04 mmol)을 DMF (0.7 mL) 중 5-(3-(1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸)-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐)니코틴산 디하이드로클로라이드 (9.6 mg, 0.021 mmol) 및 BOP (10 mg, 0.03 mmol)의 용액에 실온에서 부가하고 그 다음 트리에틸아민 (13 μL, 0.10 mmol)을 부가했다. 반응을 1 시간 동안 교반했다. 생성물을 RP-HPLC (XBridge C18 칼럼, 0.05% 트리플루오로아세트산을 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출, 30 mL/분의 유속에서) 상에서 정제하여 원하는 생성물을 비스-TFA 염으로서 얻었다 (2.6 mg, 17%). 생성물을 단일 거울상이성질체로서 단리했다. $C_{26}H_{29}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 506.2; 실측치; 506.2.

[1501] **실시예 179 3-(3-(1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸)-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐)-*N*-메틸프로판아미드 2,2,2-트리플루오로아세테이트**

[1502] 

[1503] *단계 1. tert-부틸 3-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}프로파노에이트*

[1504] 마이크로웨이브 바이알에 1-[1-(3-브로모-5-클로로-2-메톡시-4-메틸페닐)에틸]-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 (실시예 167, 단계 4 키랄 분리로부터의 피크 1, 35 mg, 0.085 mmol), 칼륨 (3-*tert*-부톡시-3-옥소프로필)트리플루오로보레이트 (30. mg, 0.13 mmol, Frontier Scientific로부터, 품목 # P10370), 칼륨 포스페이트 (54 mg, 0.26 mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (9.8 mg, 0.0085 mmol) 및 톨루엔 (0.7 mL)/물 (0.2 mL)을 부가했다. 바이알을 밀폐하고 질소로 3회 탈가스했다. 반응을 110 ℃에서 20 시간 동안 가열했다. 조 물질을 여과하고, 생성물 (20 mg, 50%)을 $CH_2Cl_2$/MeOH (최대 MeOH 6%)로 용출하는 크로마토그래피로 정제했다. $C_{23}H_{31}ClN_5O_3$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 460.2; 실측치; 460.3.

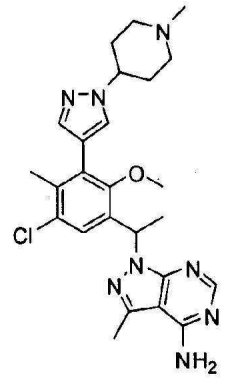
[1505] *단계 2. 3-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}프로판산 트리플루오로아세테이트*

[1506] TFA (0.3 mL, 4 mmol)을 메틸렌 클로라이드 (0.2 mL) 중 *tert*-부틸 3-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}프로파노에이트 (35 mg, 0.076 mmol)의 용액에 부가하고 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반했다. 용매를 제거하고 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용했다. $C_{19}H_{23}ClN_5O_3$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 404.1; 실측치; 404.0

[1507] *단계 3. 3-(3-(1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐)-N-메틸프로판아미드 2,2,2-트리플루오로아세테이트*

[1508] THF 중 2.0 M 메틸아민 (30 μL, 0.06 mmol)을 *N,N*-디메틸포름아미드 (0.7 mL) 중 3-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}프로판산 (8.9 mg, 0.022 mmol) 및 BOP (10 mg, 0.03 mmol)의 용액에 실온에서 부가하고 그 다음 트리에틸아민 (8.8 μL, 0.064 mmol)을 부가했다. 반응을 1 시간 동안 교반했다. 생성물을 RP-HPLC (XBridge C18 칼럼, 0.05% 트리플루오로아세트산을 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출, 30 mL/분의 유속에서) 상에서 정제하여 원하는 생성물을 TFA 염으로서 얻었다 (3.2 mg, 27%). 생성물을 단일 거울상이성질체로서 단리했다. $C_{20}H_{26}ClN_6O_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 417.2; 실측치; 417.0.

[1509] **실시예 181 1-(1-(5-클로로-2-메톡시-4-메틸-3-(1-(1-메틸피페리딘-4-일)-1*H*-피라졸-4-일)페닐)에틸)-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민**

[1510] 

[1511] *단계 1. tert-부틸 4-(4-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-카복실레이트*

[1512] 아세토니트릴 (2 mL) /물 (0.4 mL) 중 1-[1-(3-브로모-5-클로로-2-메톡시-4-메틸페닐)에틸]-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 (실시예 167, 단계 4 키랄 분리로부터의 피크 1, 42 mg, 0.1 mmol), *tert-부틸* 4-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1*H*-피라졸-1-일]피페리딘-1-카복실레이트 (48 mg, 0.13 mmol, Combi-Blocks로부터, 품목 # FM-2957), 탄산나트륨 (18 mg, 0.17 mmol) 및 디클로로메탄 (1:1) (14 mg, 0.017 mmol)와 착화된 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(Ⅱ)의 혼합물을 질소로 탈가스하고 95 ℃에서 2 시간 동안 교반했다. 혼합물을 메틸렌 클로라이드로 희석하고, 포화 $NaHCO_3$, 물, 염수로 세정하고, $Na_2SO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고, 농축했다. 생성물을 $CH_2Cl_2$/MeOH (최대 MeOH 5%)로 용출하는 크로마토그래피로 정제했다. $C_{29}H_{38}ClN_8O_3$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 581.2; 실측치; 581.3.

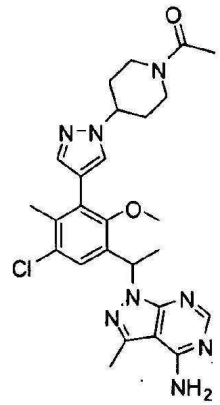
[1513] *단계 2. 1-(1-(5-클로로-2-메톡시-4-메틸-3-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)페닐)에틸)-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민*

[1514] TFA (0.3 mL, 4 mmol)을 메틸렌 클로라이드 (0.2 mL) 중 *tert-부틸* 4-(4-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}-1*H*-피라졸-1-일)피페리딘-1-카복실레이트 (30 mg, 0.052 mmol)의 용액에 실온에서 부가하고 혼합물을 1 시간 동안 교반했다. 조 물질을 RP-HPLC (XBridge C18 칼럼, 0.1% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출, 30 mL/분의 유속에서)로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다. $C_{24}H_{30}ClN_8O$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 481.2; 실측치; 481.1

[1515] *단계 3. 1-(1-{5-클로로-2-메톡시-4-메틸-3-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일]페닐}에틸)-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민*

[1516] 물 (0.01 mL, 0.2 mmol) 중 12.0 M 포름알데하이드를 메틸렌 클로라이드 (0.2 mL) 중 1-{-1-[5-클로로-2-메톡시-4-메틸-3-(1-피페리딘-4-일-1*H*-피라졸-4-일)페닐]에틸}-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민 (8.0 mg, 0.017 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (0.012 mL, 0.066 mmol)의 혼합물에 0 ℃에서 부가했다. 반응 혼합물을 10 분 동안 교반하고, 이때 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (5.3 mg, 0.025 mmol)을 부가하고 반응을 0 ℃에서 1 시간 동안 교반했다. 조 물질을 RP-HPLC (XBridge C18 칼럼, 0.1% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출, 30 mL/분의 유속에서)로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다 (2.0 mg, 24%). 생성물을 단일 거울상이성질체로서 단리했다. $C_{25}H_{32}ClN_8O$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 495.2; 실측치; 495.0

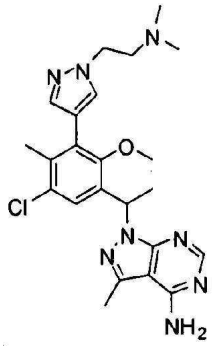
[1517] **실시예 182. 1-(1-{3-[1-(1-아세틸피페리딘-4-일)-1*H*-피라졸-4-일]-5-클로로-2-메톡시-4-메틸페닐}에틸)-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민**



[1518]

[1519] 아세틸 클로라이드 (2.4 μL, 0.033 mmol)을 메틸렌 클로라이드 (0.3 mL) 중 1-{1-[5-클로로-2-메톡시-4-메틸-3-(1-피페리딘-4-일-1*H*-피라졸-4-일)페닐]에틸}-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민 (8.0 mg, 0.017 mmol, 실시예 181, 단계 2로부터의 키랄 중간체) 및 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민 (14 μL, 0.083 mmol)의 용액에 0 ℃에서 부가하고 반응을 실온에서 15 분 동안 교반했다. 조 물질을 RP-HPLC (XBridge C18 칼럼, 0.1% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출, 30 mL/분의 유속에서)로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다 (1.0 mg, 7.8%). 생성물을 단일 거울상이성질체로서 단리했다. $C_{26}H_{32}ClN_8O_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 523.2; 실측치; 523.2.

[1520] **실시예 183. 1-[1-(5-클로로-3-{1-[2-(디메틸아미노)에틸]-1*H*-피라졸-4-일}-2-메톡시-4-메틸페닐)에틸]-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민**



[1521]

[1522] *단계 1. 1-(2-클로로에틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸*

[1523] 아세토니트릴 (6 mL) 중 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1*H*-피라졸 (0.39 g, 2.0 mmol), 1-브로모-2-클로로에탄 (0.3 mL, 3 mmol) 및 세슘 카보네이트 (1.3 g, 4.0 mmol)의 혼합물을 75 ℃에서 5 시간 동안 교반했다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 포화 $NaHCO_3$, 물, 염수로 세정하고, $Na_2SO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하고 생성물 (0.45g, 88%)을 헥산/EtOAc (최대 EtOAc 30%)로 용출하는 크로마토그래피로 정제했다. $C_{11}H_{19}BClN_2O_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 257.1; 실측치; 257.0

[1524] *단계 2. N,N-디메틸-2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일]에탄아민*

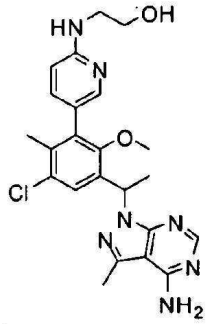
[1525] *N*,*N*-디메틸포름아미드 (0.5 mL) 중 1-(2-클로로에틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1*H*-피라졸 (0.10 g, 0.39 mmol), 나트륨 아이오다이드 (58 mg, 0.39 mmol) 및 THF 중 2.0 M 디메틸아민 (1.0 mL, 2.0 mmol)의 혼합물을 80 ℃에서 밤새 교반했다. 용매를 제거하여 원하는 생성물을 제공했고, 이것을 다음 단계에서 사용했다. $C_{13}H_{25}BN_3O_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 266.2; 실측치; 266.3

[1526] *단계 3. 1-[1-(5-클로로-3-{1-[2-(디메틸아미노)에틸]-1H-피라졸-4-일}-2-메톡시-4-메틸페닐)에틸]-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민*

[1527] 아세토니트릴 (0.5 mL) /물 (0.1 mL) 중 1-[1-(3-브로모-5-클로로-2-메톡시-4-메틸페닐)에틸]-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 (실시예 167, 단계 4로부터의 피크 1, 10 mg, 0.024 mmol), *N*,*N*-디메틸-2-[4-

(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1*H*-피라졸-1-일]-에탄아민 (8.6 mg, 0.036 mmol), 탄산나트륨 (5.2 mg, 0.049 mmol) 및 디클로로메탄 (1:1) (4.0 mg, 0.0049 mmol)과 착화된 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(Ⅱ)의 혼합물을 진공처리하고 질소로 재충전하고 95 ℃에서 2 시간 동안 교반했다. 조 물질을 RP-HPLC (XBridge C18 칼럼, 0.1% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출, 30 mL/분의 유속에서)로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다 (3.1 mg, 28%). 생성물을 단일 거울상이성질체로서 단리했다. $C_{23}H_{30}ClN_8O$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 469.2; 실측치; 469.2.

[1528] **실시예 184.2-[(5-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}피리딘-2-일)아미노]에탄올**

[1529] 

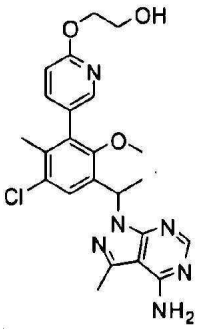
[1530] *단계 1. 1-{1-[5-클로로-3-(6-플루오로피리딘-3-일)-2-메톡시-4-메틸페닐]에틸}-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민*

[1531] 아세토니트릴 (1 mL) /물 (0.3 mL) 중 1-[1-(3-브로모-5-클로로-2-메톡시-4-메틸페닐)에틸]-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민 (실시예 167, 단계 4로부터의 피크 1, 25.0 mg, 0.06 mmol), 2-플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 (20. mg, 0.088 mmol), 탄산나트륨 (12 mg, 0.12 mmol) 및 디클로로메탄 (1:1) (9.5 mg, 0.012 mmol)와 착화된 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(Ⅱ)의 혼합물을 질소로 탈가스하고 95 ℃에서 2 시간 동안 교반했다. 혼합물을 메틸렌 클로라이드로 희석하고, 포화 $NaHCO_3$, 물, 염수로 세정하고, $Na_2SO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고, 농축했다. 생성물을 $CH_2Cl_2$/MeOH (최대 MeOH 5%)로 용출하는 크로마토그래피로 정제했다. $C_{21}H_{21}ClFN_6O$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 427; 실측치; 427.2.

[1532] *단계 2. 2-[(5-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}피리딘-2-일)아미노]에탄올*

[1533] 1-부탄올 (1 mL) 중 1-{1-[5-클로로-3-(6-플루오로피리딘-3-일)-2-메톡시-4-메틸페닐]에틸}-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민 (10 mg, 0.023 mmol) 및 에탄올아민 (0.10 mL)의 혼합물을 130 ℃에서 5 시간 동안 교반했다. 조 물질을 RP-HPLC (XBridge C18 칼럼, 0.1% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출, 30 mL/분의 유속에서)로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다 (1.6 mg, 15%). 생성물을 단일 거울상이성질체로서 단리했다. $C_{23}H_{27}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 468.2; 실측치; 468.2.

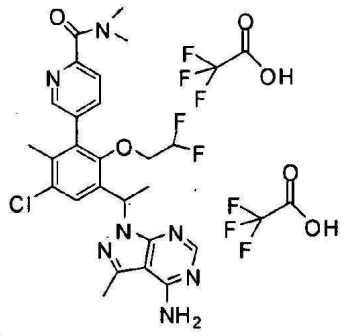
[1534] **실시예 188. 2-(5-(3-(1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸)-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐)피리딘-2-일옥시)에탄올**



[1535]

[1536] 나트륨 하이드라이드 (20 mg, 0.5 mmol)을 1,2-에탄디올 (0.5 mL, 9 mmol)에 부가하고 혼합물을 실온에서 10 분 동안 교반했다. 이때 1-{1-[5-클로로-3-(6-플루오로피리딘-3-일)-2-메톡시-4-메틸페닐]에틸}-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민 (10 mg, 0.023 mmol)을 부가하고 그 다음 반응을 110 ℃에서 밤새 교반했다. 조 물질을 RP-HPLC (XBridge C18 칼럼, 0.1% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출, 30 mL/분의 유속에서)로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다 (1.8 mg, 17%). 생성물을 단일 거울상이성질체로서 단리했다. $C_{23}H_{26}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 469.2; 실측치; 469.1.

[1537] **실시예 189. 5-(3-(1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸)-5-클로로-2-(2,2-디플루오로에톡시)-6-메틸페닐)-*N*,*N*-디메틸피콜린아미드 비스(2,2,2-트리플루오로아세테이트)**



[1538]

[1539] *단계 1. 5-(3-(1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-5-클로로-2-하이드록시-6-메틸페닐)-N,N-디메틸피콜린아미드*

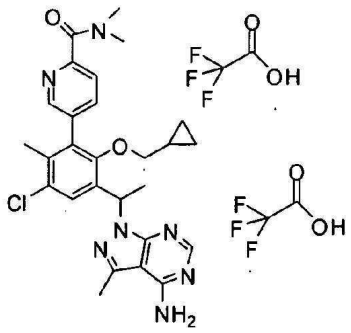
[1540] $CH_2Cl_2$ (250 μL, 0.25 mmol) 중 1.0 M 붕소 트리브로마이드를 메틸렌 클로라이드 (1.2 mL) 중 5-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}-*N*,*N*-디메틸피리딘-2-카복사마이드 (실시예 167, 단계 5, (제 1 피크) 60 mg, 0.13 mmol)의 혼합물에 - 78 ℃에서 부가하고 그 다음 반응을 실온으로 따뜻하게 했다. 이때 농축 HCl (0.1 mL)을 부가하고 혼합물을 4 시간 동안 교반했다. 반응을 *포화* $NaHCO_3$의 부가로 켄칭했다. 그 다음 혼합물을 메틸렌 클로라이드로 추출했다. 조합된 추출물을 염수로 세정하고, 건조시키고 농축하여 원하는 조 생성물 (40 mg, 68%)을 얻었고 이것을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용했다. $C_{23}H_{25}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 466.2; 실측치; 466.2.

[1541] *단계 2. 5-[3-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-(2,2-디플루오로에톡시)-6-메틸페닐]-N,N-디메틸피리딘-2-카복사마이드*

[1542] 디이소프로필 아조디카복실레이트 (13 μL, 0.064 mmol)을 테트라하이드로푸란 (0.5 mL) 중 5-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-하이드록시-6-메틸페닐}-*N*,*N*-디메틸피리딘-2-카복사마이드 (15.0 mg, 0.0322 mmol), 2,2-디플루오로에탄올 (7.9 mg, 0.096 mmol, Alfa Aesar로부터, 품목 # B22201) 및 트리페닐포스핀 (17 mg, 0.064 mmol)의 혼합물에 0 ℃에서 부가하고 그 다음 반응을 실온에서 24 시간 동안 교반했다. 조 물질을 RP-HPLC (XBridge C18 칼럼, 0.05% 트리플루오로아세트산을 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출, 30 mL/분의 유속에서) 상에서 정제하여 원하는 생성물을 비스-TFA 염으로서 얻었다 (1.6 mg, 6.6%). 생성물을 단일 거울상이성질체로서 단리했다. $C_{25}H_{27}ClF_2N7O_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z =

530.2; 실측치; 530.2

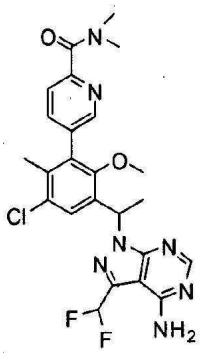
[1543] **실시예 190. 5-(3-(1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-5-클로로-2-(사이클로프로필메톡시)-6-메틸페닐)-*N,N*-디메틸피콜린아미드 비스(2,2,2-트리플루오로아세테이트)**



[1544]

[1545] 디이소프로필 아조디카복실레이트 (13 μL, 0.064 mmol)을 테트라하이드로푸란 (0.5 mL) 중 5-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-하이드록시-6-메틸페닐}-*N,N*-디메틸피리딘-2-카복사마이드 (15 mg, 0.032 mmol, 실시예 189, 단계 1로부터의 키랄 중간체), 사이클로프로필 카비놀 (7.0 mg, 0.096 mmol) 및 트리페닐포스핀 (17 mg, 0.064 mmol)의 혼합물에 0 ℃에서 부가하고 그 다음 반응을 실온에서 24 시간 동안 교반했다. 조 물질을 RP-HPLC (XBridge C18 칼럼, 0.05% 트리플루오로아세트산을 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출, 30 mL/분의 유속에서) 상에서 정제하여 원하는 생성물을 비스-TFA 염으로서 얻었다 (2.4 mg, 10%). 생성물을 단일 거울상이성질체로서 단리했다. $C_{27}H_{31}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 520.2; 실측치; 520.3.

[1546] **실시예 191. 5-(3-{1-[4-아미노-3-(디플루오로메틸)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일]에틸}-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐)-*N,N*-디메틸피리딘-2-카복사마이드**



[1547]

[1548] *단계 1. 1-[1-(3-브로모-5-클로로-2-메톡시-4-메틸페닐)에틸]-3-아이오도-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민*

[1549] *N,N*-디메틸포름아미드 (8 mL) 중 3-브로모-1-클로로-5-(1-클로로에틸)-4-메톡시-2-메틸벤젠 (0.60 g, 2.0 mmol, 실시예 167, 단계 3로부터), 3-아이오도-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민 (590 mg, 2.2 mmol, AnaSpec로부터), 세슘 카보네이트 (0.98 g, 3.0 mmol) 및 칼륨 아이오다이드 (30 mg, 0.2 mmol)의 혼합물을 140 ℃에서 1 시간 동안 교반했다. 혼합물을 냉각하고 그 다음 용매를 완전히 제거했다. 잔여물을 $CH_2Cl_2$ (30 mL)와 함께 실온에서 20 분 동안 교반하고 그 다음 여과했다. 여과물을 농축하고 생성물 (0.65g, 63%)을 $CH_2Cl_2$/EtOAc (최대 EtOAc 60%)로 용출하는 크로마토그래피로 정제했다. $C_{15}H_{15}BrClIN_5O$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 521.9; 실측치; 521.9.

[1550] *단계 2. 1-[1-(3-브로모-5-클로로-2-메톡시-4-메틸페닐)에틸]-3-비닐-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민*

[1551] 디클로로(비스{디-*tert*-부틸[4-(디메틸아미노)페닐]포스포라닐})팔라듐 (12 mg, 0.017 mmol)을 1,4-디옥산 (1 mL) 및 물 (0.1 mL) 중 비닐 붕산 MIDA (110 mg, 0.6 mmol, Aldrich로부터, 품목 # 704415), 1-[1-(3-브로모-5-클로로-2-메톡시-4-메틸페닐)에틸]-3-아이오도-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민 (0.30 g, 0.57 mmol) 및 탄산나트륨 (0.14 g, 1.1 mmol)의 혼합물에 부가하고 그 다음 반응을 질소로 3회 탈가스했다. 반응을 95 ℃에서

4 시간 동안 교반했다. 혼합물을 메틸렌 클로라이드로 희석하고, 포화 $NaHCO_3$, 물, 염수로 세정하고, $Na_2SO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고, 농축했다. 생성물을 $CH_2Cl_2$/EtOAc (최대 EtOAc 60%)로 용출하는 크로마토그래피로 정제했다. $C_{17}H_{18}BrClN_5O$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 422.0; 실측치; 422.2.

[1552] *단계 3. 1-{4-아미노-1-[1-(3-브로모-5-클로로-2-메톡시-4-메틸페닐)에틸]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}에탄-1,2-디올*

[1553] *t*-부틸 알코올 (2 mL) 중 1-[1-(3-브로모-5-클로로-2-메톡시-4-메틸페닐)에틸]-3-비닐-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민 (100 mg, 0.236 mmol)의 용액에 *N*-메틸모폴린 *N*-옥사이드 (30.5 mg, 0.260 mmol) 및 물 (0.74 mL)을 부가했다. 그 다음 용액에 수성 오스뮴 테트라옥사이드 (0.075 mL, 4%). 3 시간 후, 또 하나의 등가물의 *N*-메틸모폴린 *N*-옥사이드를 부가했다. 반응을 실온에서 밤새 교반했다. 용액을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 건조된 over $MgSO_4$ 상에서 건조하고 농축하여 생성물을 얻었고 이것을 다음 단계에서 직접적으로 사용했다. $C_{17}H_{20}BrClN_5O_3$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 456.0; 실측치; 456.0

[1554] 단계 4. *4-아미노-1-[1-(3-브로모-5-클로로-2-메톡시-4-메틸페닐)에틸]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-카브알데하이드*

[1555] 테트라하이드로푸란 (1.6 mL)/물 (1.0 mL) 중 1-{4-아미노-1-[1-(3-브로모-5-클로로-2-메톡시-4-메틸페닐)에틸]-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일}에탄-1,2-디올 (0.10 g, 0.22 mmol)의 용액에 아세트산 (0.0032 mL, 0.057 mmol) 및 나트륨 퍼아이오데이트 (0.140 g, 0.657 mmol)을 0 ℃에서 부가했다. 2 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고 농축하여 원하는 조 생성물을 얻었고 이것을 다음 단계에서 직접적으로 사용했다. $C_{16}H_{16}BrClN_5O_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 424.0; 실측치; 423.9

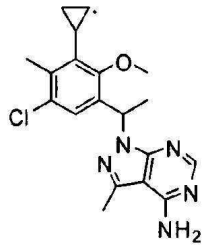
[1556] *단계 5. 5-{3-[1-(4-아미노-3-포르밀-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}-N,N-디메틸피리딘-2-카복사마이드*

[1557] 아세토니트릴 (0.3 mL)/에탄올 (0.1 mL)/물 (0.1 mL) 중 4-아미노-1-[1-(3-브로모-5-클로로-2-메톡시-4-메틸페닐)에틸]-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-카브알데하이드 (20 mg, 0.047mmol), {6-[(디메틸아미노)카보닐]피리딘-3-일}붕산 (23 mg, 0.12 mmol), 탄산나트륨 (10 mg, 0.094 mmol) 및 디클로로메탄 (1:1) (7.7 mg, 0.0094 mmol)와 착화된 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(Ⅱ)의 혼합물을 질소로 탈가스하고 그 다음 95 ℃에서 3 시간 동안 교반했다. 혼합물을 메틸렌 클로라이드로 희석하고, 포화 $NaHCO_3$, 물, 염수로 세정하고, $Na_2SO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고, 농축했다. 생성물을 $CH_2Cl_2$/MeOH (최대 MeOH 6%)로 용출하는 크로마토그래피로 정제했다. $C_{24}H_{25}ClN_7O_3$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 494.2; 실측치; 494.1

[1558] *단계 6. 5-(3-{1-[4-아미노-3-(디플루오로메틸)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]에틸}-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐)-N,N-디메틸피리딘-2-카복사마이드*

[1559] 0 ℃에서 냉각된 메틸렌 클로라이드 (0.5 mL) 중 5-{3-[1-(4-아미노-3-포르밀-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}-*N*,*N*-디메틸피리딘-2-카복사마이드 (0.015 g, 0.030 mmol)의 용액에 디에틸아미노황 트리플루오라이드 (0.020 mL, 0.15 mmol)을 적가했다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 조 물질을 RP-HPLC (XBridge C18 칼럼, 0.1% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출, 30 mL/분의 유속에서)로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다 (1.7 mg, 11%). 생성물을 라세미 혼합물로서 단리했다. $C_{24}H_{25}ClF_2N_7O_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 516.2; 실측치; 516.2.

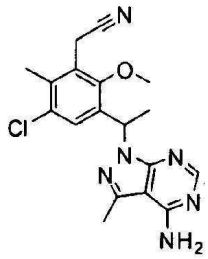
[1560] **실시예 192. 1-[1-(5-클로로-3-사이클로프로필-2-메톡시-4-메틸페닐)에틸]-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민**



[1561]

[1562] 마이크로웨이브 바이알에 1-[1-(3-브로모-5-클로로-2-메톡시-4-메틸페닐)에틸]-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민 (15 mg, 0.037 mmol, 실시예 167, 단계 4로부터의 피크 1로부터), 칼륨 사이클로프로필트리플루오로보레이트 (8 mg, 0.06 mmol, Frontier Scientific으로부터, 품목 # C10298), 칼륨 포스페이트 (23 mg, 0.11 mmol), 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (4.2 mg, 0.0036 mmol) 및 그 다음 톨루엔 (0.3 mL)/물 (0.1 mL)을 부가했다. 바이알을 밀폐하고 질소로 3회 탈가스했다. 반응을 110 ℃에서 20 시간 동안 가열했다. 조 물질을 RP-HPLC (XBridge C18 칼럼, 0.1% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출, 30 mL/분의 유속에서)로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다 (1.1 mg, 8%). 생성물을 단일 거울상이성질체로서 단리했다. $C_{19}H_{23}ClN_5O$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 372.2; 실측치; 372.2.

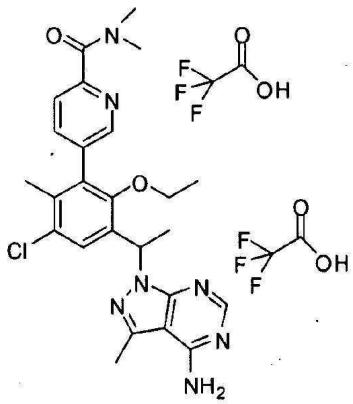
[1563] **실시예 194. {3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}아세토니트릴**



[1564]

[1565] 디메틸 설폭사이드 (0.8 mL) / 물 (0.3 mL) 중 1-[1-(3-브로모-5-클로로-2-메톡시-4-메틸페닐)에틸]-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민 (30 mg, 0.073 mmol) (실시예 167, 단계 4로부터의 피크 1), 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이속사졸 (0.018 g, 0.095 mmol, Combi-Blocks로부터, 품목 # PN-8875), 칼륨 플루오라이드 (13 mg, 0.22 mmol) 및 디클로로메탄 (1:1) (12 mg, 0.015 mmol)과 착화된 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]-디클로로팔라듐(Ⅱ)의 혼합물을 질소로 탈가스하고 그 다음 130 ℃에서 16 시간 동안 교반했다. 조 물질을 RP-HPLC (XBridge C18 칼럼, 0.1% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출, 30 mL/분의 유속에서)로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다 (2.4 mg, 9%). 생성물을 단일 거울상이성질체로서 단리했다. $C_{18}H_{20}ClN_6O$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 371.1; 실측치; 371.1

[1566] **실시예 195. 5-(3-(1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸)-5-클로로-2-에톡시-6-메틸페닐)-*N*,*N*-디메틸피콜린아미드 비스(2,2,2-트리플루오로아세테이트)**



[1567]

[1568] *단계 1. 1-(3-브로모-5-클로로-2-에톡시-4-메틸페닐)에타논*

[1569] 둥근바닥 플라스크에 무수 DMF (22.8 mL) 중 1-(3-브로모-5-클로로-2-하이드록시-4-메틸페닐)에타논 (6.0 g, 23 mmol)을 넣었다. 그 다음 칼륨 카보네이트 (6.3 g, 46 mmol) 그 다음 아이오도에탄 (2.73 mL, 34.2 mmol)를 부가했다. 수득한 서스펜션을 60 ℃에서 2 시간 동안 교반했다. 혼합물을 100 mL 물에 붓고 200 mL의 에틸 에테르로 추출했다. 유기 층들을 분리하고, 조합하고, 물 및 포화된 NaCl 용액으로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 6.0 g의 황갈색 오일로 농축했다. $C_{11}H_{13}BrClO_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 293.0; 실측치; 293.0

[1570] *단계 2. 1-(3-브로모-5-클로로-2-에톡시-4-메틸페닐)에탄올*

[1571] 나트륨 테트라하이드로보레이트 (0.31 g, 8.1 mmol)을 메탄올 (25 mL) 중 1-(3-브로모-5-클로로-2-에톡시-4-메틸페닐)에타논 (1.5 g, 5.4 mmol)의 혼합물에 0 ℃에서 부가하고 그 결과로 생긴 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반했다. 용매를 제거하고 수득한 잔여물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 포화 $NaHCO_3$, 물, 염수로 세정하고, 그 다음 $Na_2SO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고, 농축했다. 조 생성물을 헥산 중 0 내지 30% EtOAc로 용출하는 실리카겔 크로마토그래피로 정제했다 (0.30 g, 90%).

[1572] *단계 3. 3-브로모-1-클로로-5-(1-클로로에틸)-4-에톡시-2-메틸벤젠*

[1573] 시아누르산 염화물 (1.7 g, 9.2 mmol) 및 *N,N*-디메틸포름아미드 (710 μL, 9.2 mmol)의 혼합물을 실온에서 10 분 동안 교반하고 그 다음 메틸렌 클로라이드 (34 mL) 중 1-(3-브로모-5-클로로-2-에톡시-4-메틸페닐)에탄올 (1.72 g, 6.15 mmol)의 용액을 부가하고 반응을 실온에서 밤새 교반했다. 혼합물을 메틸렌 클로라이드로 희석하고, 포화 $NaHCO_3$, 물, 염수로 세정하고, $Na_2SO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고, 농축했다. 조 생성물을 헥산 중 0 내지 10% EtOAc로 용출하는 실리카겔 크로마토그래피로 정제했다 (1.01 g, 60%).

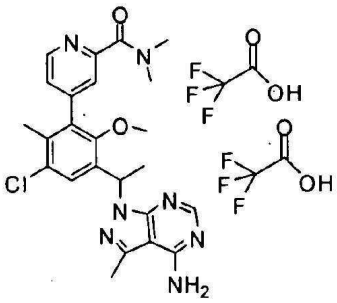
[1574] 단계 4. *1-(1-(3-브로모-5-클로로-2-에톡시-4-메틸페닐)에틸)-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민*

[1575] *N,N*-디메틸포름아미드 (4 mL) 중 3-브로모-1-클로로-5-(1-클로로에틸)-4-에톡시-2-메틸벤젠 (150 mg, 0.50 mmol), 3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민 (110 mg, 0.76 mmol), 칼륨 아이오다이드 (9 mg, 0.05 mmol) 및 세슘 카보네이트 (330 mg, 1.0 mmol)의 혼합물을 140 ℃에서 1 시간 동안 교반했다. 혼합물을 메틸렌 클로라이드로 희석하고, 포화 $NaHCO_3$, 물, 염수로 세정하고, $Na_2SO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고, 농축했다. 조 생성물을 $CH_2Cl_2$ 중 0 내지 70% EtOAc로 용출하는 실리카겔 크로마토그래피로 정제했다 (103 mg, 50%). $C_{17}H_{20}BrClN_5O$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 423.1; 실측치; 423.0. 라세미 생성물을 18 mL/분, ~ 13 mg/주입의 유속으로 헥산 중 4% 에탄올로 용출하는 Phenomenex Lux-셀룰로오스 1 칼럼 (21.1 x 250 mm, 5 마이크론 입자 크기) 상에 적용하여 2 개의 거울상이성질체를 제공했다. 피크 1, 체류 시간: 8.64 분; 피크 2, 체류 시간: 10.64 분.

[1576] *단계 5. 5-(3-(1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-5-클로로-2-에톡시-6-메틸페닐)-N,N-디메틸피콜린아미드 비스(2,2,2-트리플루오로아세테이트)*

[1577] 아세토니트릴 (0.8 mL) / 물 (0.3 mL) 중 1-[1-(3-브로모-5-클로로-2-에톡시-4-메틸페닐)에틸]-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민 (25 mg, 0.061 mmol) (이전의 단계 키랄 분리로부터의 제 1 피크), *N,N*-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-카복사마이드 (25 mg, 0.09 mmol), 탄산나트륨 (13 mg, 0.12 mmol) 및 디클로로메탄 (1:1) (9.9 mg, 0.012 mmol)와 착화된 [1,1'-비스(디페닐포스피노)-페로센]디클로로팔라듐 (Ⅱ)의 혼합물을 질소로 탈가스하고 그 다음 95 ℃에서 2 시간 동안 교반했다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 여과하고, 여과물을 RP-HPLC (XBridge C18 칼럼, 0.05% 트리플루오로아세트산을 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출, 30 mL/분의 유속에서) 상에서 정제하여 원하는 생성물을 비스-TFA 염으로서 얻었다 (2.3 mg, 5%). 생성물을 단일 거울상이성질체로서 단리했다. $C_{25}H_{29}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 494.2; 실측치; 494.2.

[1578] **실시예 200. 4-(3-(1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸)-5-클로로-2-에톡시-6-메틸페닐)-*N,N*-디메틸피콜린아미드 비스(2,2,2-트리플루오로아세테이트)**

[1579] 

[1580] *단계 1. 4-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}피리딘-2-카보니트릴*

[1581] 아세토니트릴 (5 mL) /물 (2 mL) 중 1-[1-(3-브로모-5-클로로-2-메톡시-4-메틸페닐)에틸]-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민 (실시예 167, 단계 4로부터의 피크 1, 322 mg, 0.76 mmol), 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-카보니트릴 (210 mg, 0.91 mmol, Combi-Blocks로부터, 품목 # PN-0143), 탄산나트륨 (130 mg, 1.2 mmol) 및 디클로로메탄 (1:1) (99 mg, 0.12 mmol)와 착화된 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]-디클로로팔라듐(Ⅱ)의 혼합물을 질소로 탈가스하고 반응을 95 ℃에서 2 시간 동안 교반했다. 혼합물을 메틸렌 클로라이드로 희석하고, 포화 $NaHCO_3$, 물, 염수로 세정하고, $Na_2SO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고, 농축했다. 생성물 (0.28 g, 85%)을 $CH_2Cl_2$/MeOH (최대 MeOH 6%)로 용출하는 크로마토그래피로 정제했다. $C_{22}H_{21}ClN_7O$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 434.1; 실측치; 434.1

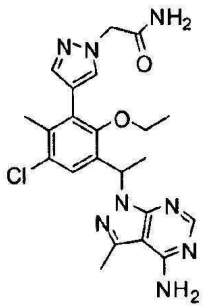
[1582] *단계 2. 4-(3-(1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐)피콜린산 디하이드로클로라이드*

[1583] 1.0 M 나트륨 하이드록사이드 (2.9 mL, 2.9 mmol)을 에탄올 (4.0 mL) 중 4-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}피리딘-2-카보니트릴 (0.250 g, 0.576 mmol)의 혼합물에 부가하고 수득한 혼합물을 95 ℃에서 6 시간 동안 가열했다. 이때, 농축 HCl을 부가하여 pH를 ~ 3로 조정했다. 용매를 제거하고 잔여물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용했다. $C_{22}H_{22}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 453.1; 실측치; 453.2.

[1584] *단계 3. 4-(3-(1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐)-N,N-디메틸피콜린아미드 비스(2,2,2-트리플루오로아세테이트)*

[1585] THF 중 2.0 M 디메틸아민 (2.0 mL, 4.0 mmol)을 *N,N*-디메틸포름아미드 (4 mL) 중 4-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}피리딘-2-카복실산 (250 mg, 0.552 mmol) 및 벤조트리아졸-1-일옥시트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (370 mg, 0.83 mmol)이 용액에 0 ℃에서 부가하고 그 다음 트리에틸아민 (0.23 mL, 1.6 mmol)을 부가했다. 반응을 1 시간 동안 교반했다. 조 혼합물을 RP-HPLC (XBridge C18 칼럼, 0.05% 트리플루오로아세트산을 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출, 30 mL/분의 유속에서) 상에서 정제하여 원하는 생성물을 비스-TFA 염으로서 얻었다. 생성물을 단일 거울상이성질체로서 단리했다. $C_{24}H_{27}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 480.2; 실측치; 480.2. $^1H$ NMR (DMSO-$d_6$, 500 MHz) δ 8.67 (br s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.41 (m, 2 H), 6.32 (q, 2 H), 3.20 (s, 3 H), 3.00 (s, 3 H), 2.94 (s, 3 H), 2.62 (s, 3 H), 2.03 (s, 3 H), 1.80 (d, 3 H) ppm.

[1586] **실시예 203. 2-(4-(3-(1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸)-5-클로로-2-에톡시-6-메틸페닐)-1*H*-피라졸-1-일)아세트아미드**



[1587]

[1588] *단계 1. tert-부틸 [4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일]아세테이트*

[1589] THF (2.4 mL, 2.4 mmol) 중 1.0 M 칼륨 *tert*-부톡사이드를 *N,N*-디메틸포름아미드 (6.0 mL) 중 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1*H*-피라졸 (0.39 g, 2.0 mmol)의 용액에 0 ℃에서 부가했다. 반응 혼합물을 실온에서 5 분 동안 교반했다. 0 ℃로 냉각한 후, 혼합물에 *t*-부틸 브로모아세테이트 (0.5 mL, 3 mmol)을 부가했다. 반응을 실온에서 2 시간 동안 교반하고, 그 다음 에틸 아세테이트로 희석하고, 포화 $NaHCO_3$, 물, 염수로 세정하고, $Na_2SO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고, 농축했다. 생성물 (0.5 g, 81%)을 헥산/EtOAc (최대 EtOAc 30%)로 용출하는 크로마토그래피로 정제했다. $C_{15}H_{26}BN_2O_4$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 309.2; 실측치; 309.1

[1590] *단계 2. tert-부틸 (4-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-에톡시-6-메틸페닐}-1H-피라졸-1-일)아세테이트*

[1591] 아세토니트릴 (3 mL) /물 (0.7 mL) 중 1-[1-(3-브로모-5-클로로-2-에톡시-4-메틸페닐)에틸]-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민 (70 mg, 0.16 mmol) (실시예 195, 단계 4로부터의 제 1 피크), *tert-부틸* [4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1*H*-피라졸-1-일]아세테이트 (65 mg, 0.21 mmol), 탄산나트륨 (30. mg, 0.28 mmol) 및 디클로로메탄 (1:1) (23 mg, 0.028 mmol)와 착화된 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(Ⅱ)의 혼합물을 질소로 탈가스하고 그 다음 95 ℃에서 2 시간 동안 교반했다. 혼합물을 메틸렌 클로라이드로 희석하고, 포화 $NaHCO_3$, 물, 염수로 세정하고, $Na_2SO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고, 농축했다. 생성물 (65 mg, 78%)을 $CH_2Cl_2$/MeOH (최대 MeOH 5%)로 용출하는 크로마토그래피로 정제했다. $C_{26}H_{33}ClN_7O_3$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 526.2; 실측치; 526.3.

[1592] *단계 3. (4-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-에톡시-6-메틸페닐}-1H-피라졸-1-일)아세트산 비스 트리플루오로아세테이트*

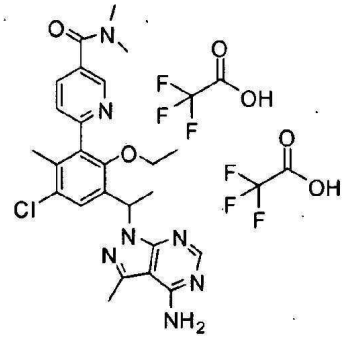
[1593] 트리플루오로아세트산 (0.5 mL)을 메틸렌 클로라이드 (0.5 mL) 중 *tert-부틸* (4-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-에톡시-6-메틸페닐}-1*H*-피라졸-1-일)아세테이트 (0.065 g, 0.12 mmol)의 용액에 부가했다. 반응을 실온에서 4 시간 동안 교반했다. 용매를 제거하여 조 생성물을 제공하고 이것을 다음 단계에서 사용했다. $C_{22}H_{25}ClN_7O_3$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 470.2; 실측치; 470.1

[1594] 단계 4. *2-(4-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-에톡시-6-메틸페닐}-1H-피라졸-1-일)아세트아미드*

[1595] 암모늄 카보네이트 (20 mg, 0.21 mmol)을 *N,N*-디메틸포름아미드 (0.7 mL) 중 (4-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-에톡시-6-메틸페닐}-1*H*-피라졸-1-일)아세트산 비스 트리플루오로아세테이트 (10 mg, 0.021 mmol) 및 벤조트리아졸-1-일옥시트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (10 mg, 0.03 mmol)의 용액에 실온에서 부가하고 그 다음 트리에틸아민 (8.8 μL, 0.064 mmol)을 부가했다. 반응을 1 시간 동안 교반했다. 조 물질을 RP-HPLC (XBridge C18 칼럼, 0.1% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출, 30 mL/분의 유속에서)로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다 (2.5 mg, 25%). 생성물을 단일 거울상이성질체로서 단리했다. $C_{22}H_{26}ClN_8O_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 469.2; 실측치; 469.2.

[1596] **실시예** **208.**

**6-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-에톡시-6-메틸페닐}-*N*,*N*-디메틸니코틴아미드 비스(트리플루오로아세테이트)**



[1597]

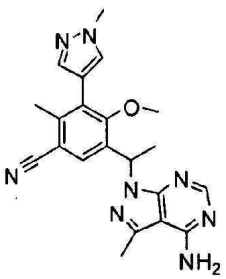
[1598] *단계 1. 1-{1-[5-클로로-2-에톡시-4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]에틸}-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민*

[1599] 1-[1-(3-브로모-5-클로로-2-에톡시-4-메틸페닐)에틸]-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민 (0.050 g, 0.12 mmol, 실시예 195, 단계 4로부터의 피크 1)을 마이크로웨이브 바이알에서 디메틸 설폭사이드 (0.44 mL) 중 칼륨 아세테이트 (0.035 g, 0.35 mmol) 및 4,4,5,5,4',4',5',5'-옥타메틸-[2,2']바이[[1,3,2]디옥사보롤라닐] (0.060 g, 0.24 mmol)와 실온에서 조합했다. 이것을 질소로 탈가스하고 그 다음 디클로로메탄 (1:1) (0.01 g, 0.01 mmol)와 착화된 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]-디클로로팔라듐(Ⅱ)을 부가했다. 반응을 오일 배쓰에서 105 ℃로 밤새 가열했다. 이것을 냉각되도록 하고 그 다음 에틸 아세테이트에서 취하고 물, 염수로 세정하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고 농축했다. 생성물 (15 mg, 20%)을 $CH_2Cl_2$/MeOH (최대 MeOH 10%)로 용출하는 크로마토그래피로 정제했다. $C_{23}H_{32}BClN_5O_3$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 472.2; 실측치; 472.3.

[1600] *단계 2. 6-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-에톡시-6-메틸페닐}-N,N-디메틸니코틴아미드 비스(트리플루오로아세테이트)*

[1601] 아세토니트릴 (0.9 mL) /물 (0.2 mL) 중 1-{1-[5-클로로-2-에톡시-4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]에틸}-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 (15 mg, 0.032 mmol), 6-클로로-*N*,*N*-디메틸니코틴아미드 (12 mg, 0.064 mmol), 탄산나트륨 (9.0 mg, 0.085 mmol) 및 디클로로메탄 (1:1) (6.9 mg, 0.0085 mmol)와 착화된 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]-디클로로팔라듐(Ⅱ)의 혼합물을 질소로 탈가스하고 그 다음 95 ℃에서 밤새 교반했다. 조 물질을 RP-HPLC (XBridge C18 칼럼, 0.05% 트리플루오로아세트산을 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출, 30 mL/분의 유속에서)로 정제하여 원하는 생성물을 TFA 염으로서 얻었다 (2 mg, 9%). 생성물을 단일 거울상이성질체로서 단리했다. $C_{25}H_{29}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 494.2; 실측치; 494.2.

[1602] **실시예 209. 5-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-4-메톡시-2-메틸-3-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)벤조니트릴**

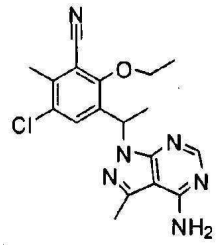


[1603]

[1604] 전-형성된 촉매 (0.05 mL, 실시예 40으로부터)을 *N*,*N*-디메틸아세트아미드 (0.3 mL) 중 1-{1-[5-클로로-2-메톡시-4-메틸-3-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)페닐]에틸}-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민 (7.7 mg, 0.019 mmol), 아연 (0.54 mg, 0.0082 mmol) 및 아연 시아나이드 (2.2 mg, 0.019 mmol)의 혼합물에 부가했다. 혼합물을 질소로 3회 탈가스했다. 반응을 120 ℃에서 1.5 시간 동안 가열했다. 조 물질을 RP-HPLC (XBridge C18 칼럼, 0.1% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출, 30 mL/분의 유속에서)로 정제하여 원

하는 생성물을 얻었다 (2.1 mg, 27%). 생성물을 단일 거울상이성질체로서 단리했다. $C_{21}H_{23}N_8O$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 403.2; 실측치; 403.2.

[1605] **실시예 211. 3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-에톡시-6-메틸벤조니트릴**

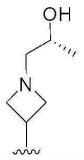
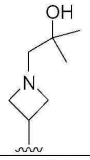
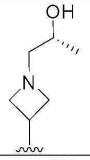
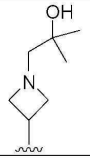
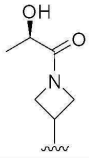
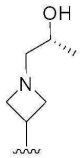
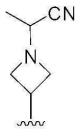
[1606] 

[1607] *N*,*N*,*N*′,*N*′-테트라메틸에틸렌디아민 (10 μL, 0.07 mmol), 아연 시아나이드 (3 mg, 0.03 mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (0.9 mg, 0.001 mmol) 및 (9,9-디메틸-9*H*-크산텐-4,5-디일)비스(디페닐포스핀) (2 mg, 0.003 mmol)을 *N*,*N*-디메틸포름아미드 (0.5 mL) 중 1-[1-(3-브로모-5-클로로-2-에톡시-4-메틸페닐)에틸]-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민 (14 mg, 0.033 mmol, 실시예 195, 단계 4로부터의 피크 1)의 용액에 마이크로웨이브 튜브에서 연속하여 부가했다. 튜브를 밀폐하고 탈가스하고 질소로 3회 재충전하고, 그 다음 160 ℃에서 마이크로웨이브 조사 하에서 400 초 동안에 가열했다. 혼합물을 냉각하고, 여과하고, 조 여과물을 RP-HPLC (XBridge C18 칼럼, 0.1% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출, 30 mL/분의 유속에서)로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다 (2.4 mg, 20%). 생성물을 단일 거울상이성질체로서 단리했다. $C_{18}H_{20}ClN_6O$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 371.1; 실측치; 371.2.

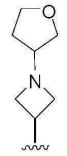
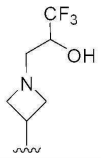
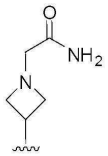
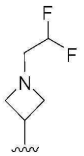
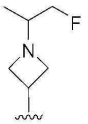
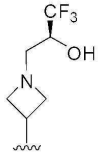
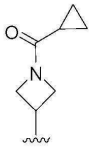
[1608] 실시예 69, 70, 75, 78, 97, 98, 100, 103, 106, 107, 109, 111, 112, 114, 116, 119, 120, 122-124, 132, 135, 142-148, 151, 153-155, 157, 160, 162, 168-173, 175-178, 180, 185-187, 193, 196-199, 201, 202, 204-207, 및 210의 화합물에 대한 실험 절차는 표 1 및 2에서 요약되어 있다.

[1609] **표 1**

[1610]

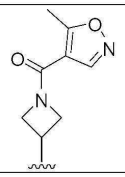
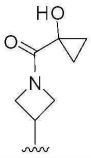
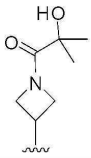
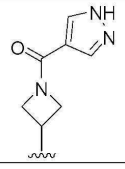
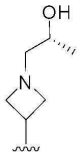
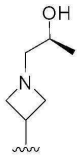
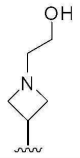
| 실시예 번호 | 명칭 | $R^2$ | $R^4$ | $R^5$ | $R^3$ | 염 | Proc.[1] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 69 | (2R)-1-(3-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-에일로로-6-플루오로-2-메톡시페닐}아제티딘-1-일)프로판-2-올[2] | Me | F | Cl |  | | 68 |
| 70 | 1-(3-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-6-플루오로-2-메톡시페닐}아제티딘-1-일)-2-메틸프로판-2-올[2] | Me | F | Cl |  | | 68 |
| 97 | (2R)-1-(3-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-에톡시-6-메틸페닐}아제티딘-1-일)프로판-2-올[2] | Et | Me | Cl |  | 22 TFA | 96 |
| 98 | 1-(3-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-에톡시-6-메틸페닐}아제티딘-1-일)-2-메틸프로판-2-올[3] | Et | Me | Cl |  | 2 TFA | 96 |
| 100 | (2R)-1-(3-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-에톡시-6-메틸페닐}아제티딘-1-일)-1-옥소프로판-2-올[2] | Et | Me | Cl |  | TFA | 99 |
| 103 | (2R)-1-(3-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}아제티딘-1-일)프로판-2-올[5] | Me | Me | Cl |  | | 102 |
| 106 | 2-(3-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}아제티딘-1-일)프로판니트릴[4] | Me | Me | Cl |  | | 105 |

[1611]

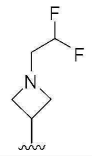
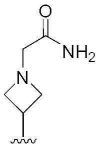
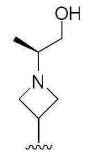
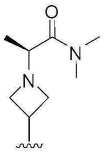
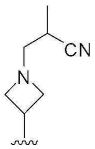
| 실시예 번호 | 명칭 | $R^2$ | $R^4$ | $R^5$ | $R^3$ | 염 | Proc.[1] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 107 | 1-(1-{5-클로로-2-메톡시-4-메틸-3-[1-(테트라하이드로푸란-3-일)아제티딘-3-일]페닐}에틸)-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민[4] | Me | Me | Cl |  | | 1 |
| 109 | 3-(3-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}아제티딘-1-일)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-올[4] | Me | Me | Cl |  | | 102 |
| 111 | 2-(3-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}아제티딘-1-일)아세트아미드[3] | Me | Me | Cl |  | | 105 |
| 112 | 1-(1-{5-클로로-3-[1-(2,2-디플루오로에틸)아제티딘-3-일]-2-메톡시-4-메틸페닐}에틸)-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민[3] | Me | Me | Cl |  | | 105 |
| 114 | 1-(1-{5-클로로-3-[1-(2-플루오로-1-메틸에틸)아제티딘-3-일]-2-메톡시-4-메틸페닐}에틸)-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민[4] | Me | Me | Cl |  | | 1 |
| 116 | (2S)-3-(3-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}아제티딘-1-일)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-올[5] | Me | Me | Cl |  | | 115 |
| 119 | 1-(1-{5-클로로-3-[1-(사이클로프로필카보닐)아제티딘-3-일]-2-메톡시-4-메틸페닐}에틸)-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민[3] | Me | Me | Cl |  | TFA | 117 |

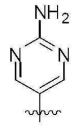
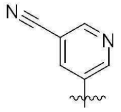
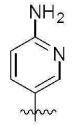
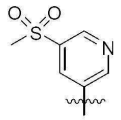
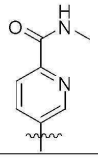
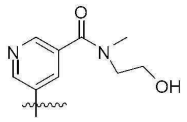
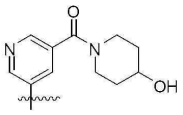
[1612]

[1613]

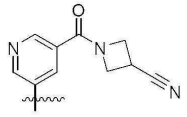
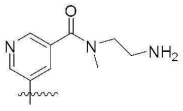
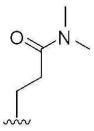
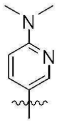
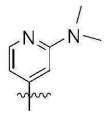
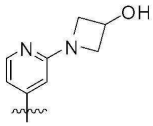
| 실시예 번호 | 명칭 | $R^2$ | $R^4$ | $R^5$ | $R^3$ | 염 | Proc.[1] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 120 | 1-[1-(5-클로로-2-메톡시-4-메틸-3-{1-[(5-메틸이속사졸-4-일)카보닐]아제티딘-3-일}페닐)에틸]-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민[3] | Me | Me | Cl |  | TFA | 117 |
| 122 | 1-[(3-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}아제티딘-1-일)카보닐]사이클로프로판올[3] | Me | Me | Cl |  | TFA | 121 |
| 123 | 1-(3-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}아제티딘-1-일)-2-메틸-1-옥소프로판-2-올[3] | Me | Me | Cl |  | TFA | 121 |
| 124 | 1-(1-{5-클로로-2-메톡시-4-메틸-3-[1-(1H-피라졸-4-yl카보닐)아제티딘-3-일]페닐}에틸)-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민[3] | Me | Me | Cl |  | TFA | 121 |
| 142 | (2R)-1-(3-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-에톡시-6-플루오로페닐}아제티딘-1-일)프로판-2-올[4] | Et | F | Cl |  | | 140 |
| 143 | (2S)-1-(3-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-에톡시-6-플루오로페닐}아제티딘-1-일)프로판-2-올[4] | Et | F | Cl |  | | 140 |
| 144 | 2-(3-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-에톡시-6-플루오로페닐}아제티딘-1-일)에탄올[2] | Et | F | Cl |  | | 139 |

[1614]

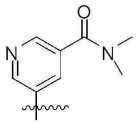
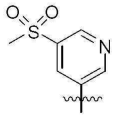
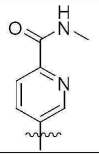
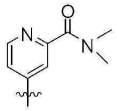
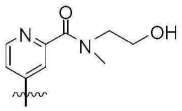
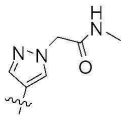
| 실시예 번호 | 명칭 | $R^2$ | $R^4$ | $R^5$ | $R^3$ | 염 | Proc.[1] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 145 | 1-{1-[5-클로로-2-에톡시-4-플루오로-3-(1-메틸아제티딘-3-일)페닐]에틸}-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민[2] | Et | F | Cl | | | 139 |
| 146 | 1-{1-[5-클로로-2-에톡시-3-(1-에틸아제티딘-3-일)-4-플루오로페닐]에틸}-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민[2] | Et | F | Cl | | | 139 |
| 147 | 1-(1-{5-클로로-3-[1-(2,2-디플루오로에틸)아제티딘-3-일]-2-에톡시-4-플루오로페닐}에틸)-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민[2] | Et | F | Cl |  | | 141 |
| 148 | 2-(3-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-에톡시-6-플루오로페닐}아제티딘-1-일)아세트아미드[2] | Et | F | Cl |  | | 141 |
| 157 | (2S)-2-(3-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}아제티딘-1-일)프로판-1-올[5] | Me | Me | Cl |  | | 156 |
| 160 | (2S)-2-(3-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}아제티딘-1-일)-N,N-디메틸프로판아미드[5] | Me | Me | Cl |  | | 159 |
| 162 | 3-(3-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}아제티딘-1-일)-2-메틸프로판니트릴[4] | Me | Me | Cl |  | | 161 |

| 실시예 번호 | 명칭 | $R^2$ | $R^4$ | $R^5$ | $R^3$ | 염 | Proc.[1] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 168 | 1-(1-(5-클로로-2-메톡시-4-메틸-3-(피리미딘-5-일)페닐)에틸)-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민[3] | Me | Me | Cl | | 2TFA | 167 |
| 169 | 1-(1-(3-(2-아미노피리미딘-5-일)-5-클로로-2-메톡시-4-메틸페닐)에틸)-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민[3] | Me | Me | Cl |  | | 167 |
| 170 | 5-(3-(1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐)니코티노니트릴[3] | Me | Me | Cl |  | 2TFA | 167 |
| 171 | 1-(1-(3-(6-아미노피리딘-3-일)-5-클로로-2-메톡시-4-메틸페닐)에틸)-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민[3] | Me | Me | Cl |  | | 167 |
| 172 | 1-(1-(5-클로로-2-메톡시-4-메틸-3-(5-(메틸설포닐)피리딘-3-일)페닐)에틸)-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민[3] | Me | Me | Cl |  | | 167 |
| 173 | 5-(3-(1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐)-N-메틸피콜린아미드[3] | Me | Me | Cl |  | | 167 |
| 175 | 5-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}-N-(2-하이드록시에틸)-N-메틸니코틴아미드[3] | Me | Me | Cl |  | 2TFA | 174 |
| 176 | 1-[(5-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}피리딘-3-일)카보닐]피페리딘-4-올[3] | Me | Me | Cl |  | 2TFA | 174 |

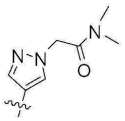
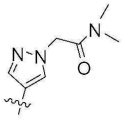
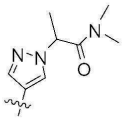
[1615]

| 실시예 번호 | 명칭 | $R^2$ | $R^4$ | $R^5$ | $R^3$ | 염 | Proc.[1] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 177 | 1-[(5-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}피리딘-3-일)카보닐]아제티딘-3-카보니트릴[3] | Me | Me | Cl |  | 2TFA | 174 |
| 178 | 5-(3-(1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐)-N-(2-아미노에틸)-N-메틸니코틴아미드[3] | Me | Me | Cl |  | 3TFA | 174 |
| 180 | 3-(3-(1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐)-N,N-디메틸프로판아미드[3] | Me | Me | Cl |  | TFA | 179 |
| 185 | 1-(1-(5-클로로-3-(6-(디메틸아미노)피리딘-3-일)-2-메톡시-4-메틸페닐)에틸)-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민[3] | Me | Me | Cl |  | 2TFA | 184 |
| 186 | 1-(1-(5-클로로-3-(2-(디메틸아미노)피리딘-4-일)-2-메톡시-4-메틸페닐)에틸)-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민[3] | Me | Me | Cl |  | | 184 |
| 187 | 1-(4-(3-(1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐)피리딘-2-일)아제티딘-3-올[3] | Me | Me | Cl |  | | 184 |
| 193 | 1-{1-[5-클로로-3-(사이클로프로필메틸)-2-메톡시-4-메틸페닐]에틸}-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민[3] | Me | Me | Cl | | | 192 |

[1616]

| 실시예 번호 | 명칭 | $R^2$ | $R^4$ | $R^5$ | $R^3$ | 염 | Proc.[1] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 196 | 5-(3-(1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-5-클로로-2-에톡시-6-메틸페닐)-N,N-디메틸니코틴아미드[3] | Et | Me | Cl |  | | 195 |
| 197 | 1-(1-(5-클로로-2-에톡시-4-메틸-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐)에틸)-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민[3] | Et | Me | Cl | | | 195 |
| 198 | 1-(1-(5-클로로-2-에톡시-4-메틸-3-(5-(메틸설포닐)피리딘-3-일)페닐)에틸)-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민[3] | Et | Me | Cl |  | | 195 |
| 199 | 5-(3-(1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-5-클로로-2-에톡시-6-메틸페닐)-N-메틸피콜린아미드[3] | Et | Me | Cl |  | | 195 |
| 201 | 4-(3-(1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-5-클로로-2-에톡시-6-메틸페닐)-N,N-디메틸피콜린아미드[3] | Et | Me | Cl |  | | 200 |
| 202 | 4-(3-(1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-5-클로로-2-에톡시-6-메틸페닐)-N-(2-하이드록시에틸)-N-메틸피콜린아미드[3] | Et | Me | Cl |  | | 200 |
| 204 | 2-(4-(3-(1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-5-클로로-2-에톡시-6-메틸페닐)-1H-피라졸-1-일)-N-메틸아세트아미드[3] | Et | Me | Cl |  | | 203 |

[1617]

| 실시예 번호 | 명칭 | $R^2$ | $R^4$ | $R^5$ | $R^3$ | 염 | Proc.[1] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 205 | 2-(4-(3-(1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-5-클로로-2-에톡시-6-메틸페닐)-1H-피라졸-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드[3] | Et | Me | Cl |  | | 203 |
| 206 | 2-(4-(3-(1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐)-1H-피라졸-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드[3] | Me | Me | Cl |  | | 203 |
| 207 | 2-(4-(3-(1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐)-1H-피라졸-1-일)-N,N-디메틸프로판아미드[4] | Me | Me | Cl |  | | 203 |
| 210 | 5-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-4-에톡시-2-메틸-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤조니트릴[3] | Et | Me | CN | | | 209 |

[1618]

[1619] [1]열거된 화합물의 실험 절차에 따라 합성;

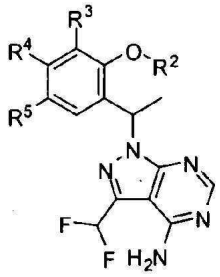
[1620] [2]라세미 혼합물로서 단리된 화합물;

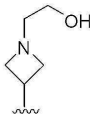
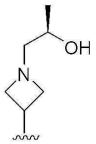
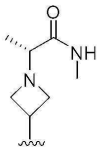
[1621] [3]단일 거울상이성질체로서 단리된 화합물;

[1622] [4]부분입체이성질체의 혼합물로서 단리된 화합물;

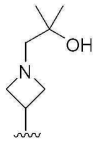
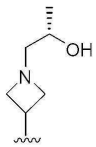
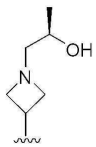
[1623] [5]단일 부분입체이성질체로서 단리된 화합물.

[1624] 표 2

[1625] 

| 실시예 번호 | 명칭 | $R^2$ | $R^4$ | $R^5$ | $R^3$ | 염 | Proc.[1] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 75 | 1-{1-[5-클로로-4-플루오로-2-메톡시-3-(1-메틸아제티딘-3-일)페닐]에틸}-3-(디플루오로메틸)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민[2] | Me | F | Cl | | | 73 |
| 78 | 5-{1-[4-아미노-3-(디플루오로메틸)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]에틸}-2-플루오로-3-[1-(2-하이드록시에틸)아제티딘-3-일]-4-메톡시벤조니트릴[2] | Me | F | CN |  | | 77 |
| 132 | 5-{1-[4-아미노-3-(디플루오로메틸)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]에틸}-3-{1-[(2R)-2-하이드록시프로필]아제티딘-3-일}-4-메톡시-2-메틸벤조니트릴[4] | Me | Me | CN |  | | 131 |
| 135 | (2R)-2-[3-(3-{1-[4-아미노-3-(디플루오로메틸)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]에틸}-5-시아노-2-메톡시-6-메틸페닐)아제티딘-1-일]-N-메틸프로판아미드[4] | Me | Me | CN |  | | 134 |

[1626]

| 실시예 번호 | 명칭 | $R^2$ | $R^4$ | $R^5$ | $R^3$ | 염 | Proc.[1] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 151 | 1-{1-[5-클로로-2-에톡시-4-플루오로-3-(1-메틸아제티딘-3-일)페닐]에틸}-3-(디플루오로메틸)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민[2] | Et | F | Cl | | | 150 |
| 153 | 1-[3-(3-{1-[4-아미노-3-(디플루오로메틸)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]에틸}-5-클로로-2-에톡시-6-플루오로페닐)아제티딘-1-일]-2-메틸프로판-2-올[2] | Et | F | Cl |  | | 140 |
| 154 | (2S)-1-[3-(3-{1-[4-아미노-3-(디플루오로메틸)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]에틸}-5-클로로-2-에톡시-6-플루오로페닐)아제티딘-1-일]프로판-2-올[4] | Et | F | Cl |  | | 140 |
| 155 | (2R)-1-[3-(3-{1-[4-아미노-3-(디플루오로메틸)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]에틸}-5-클로로-2-에톡시-6-플루오로페닐)아제티딘-1-일]프로판-2-올[4] | Et | F | Cl |  | | 140 |

[1627]

[1628] [1]열거된 화합물의 실험 절차에 따라 합성;

[1629] [2]라세미 혼합물로서 단리된 화합물;

[1630] [4]부분입체이성질체의 혼합물로서 단리된 화합물.

[1631] **분석 데이타**

[1632] 실시예 69, 70, 75, 78, 97, 98, 100, 102-138, 142-148, 151, 153-155, 157, 160, 162, 168-173, 175-178, 180, 185-187, 193, 196-199, 201, 202, 204-207, 및 210의 화합물에 대한 $^1$H NMR 데이타 (Varian Inova 500 분광기, Mercury 400 분광기, 또는 Varian (또는 수은) 300 분광기) 및 LCMS 질량 스펙트럼 데이타 (MS)는 이하의 표 3에서 제공된다.

[1633] **표 3**

| 실시예 번호 | MS $[M+H]^+$ | 용매 | MHz | $^1$H NMR 스펙트럼 |
|---|---|---|---|---|
| 69 | 449.1 | - | - | - |
| 70 | 463.2 | - | - | - |
| 75 | 441.1 | - | - | - |
| 78 | 462.2 | - | - | - |
| 97 | 459.1 | - | - | - |
| 98 | 473.2 | - | - | - |
| 100 | 473.1 | - | - | - |
| 102 | 445.2 | - | - | - |
| 103 | 445.3 | $CDCl_3$ | 300 | δ 8.29 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.37 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.18 – 3.66 (m, 4H), 3.58 (s, 3H), 3.27 – 3.02 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.53 – 2.21 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.93 – 1.60 (m, 4H), 1.12 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H). |
| 104 | 431.3 | - | - | - |
| 105 | 426.0 | $CDCl_3$ | 400 | δ 8.28 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.36 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.05 – 3.78 (m, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.53 – 3.38 (m, 3H), 3.25 (dd, *J* = 8.6, 6.0 Hz, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.83 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H). |
| 106 | 440.2 | $CDCl_3$ | 400 | δ 8.29 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.37 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.08 – 3.76 (m, 3H), 3.67 – 3.47 (m, 4H), 3.40 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.20 (dd, *J* = 8.0, 4.2 Hz, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.13 (d, *J* = 4.1 Hz, 3H), 1.83 (dd, *J* = 7.1, 1.1 Hz, 3H), 1.35 (dd, *J* = 7.1, 2.1 Hz, 3H). |
| 107 | 457.1 | $CDCl_3$ | 300 | δ 8.29 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.37 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.13 – 3.70 (m, 6H), 3.70 – 3.43 (m, 6H), 3.20 – 2.99 (m, 1H), 2.99 – 2.77 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.12 (d, *J* = 1.9 Hz, 3H), 1.83 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H). |
| 108 | 469.1 | $CDCl_3$ | 300 | δ 8.28 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.37 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.15 (q, *J* = 8.2, 6.9 Hz, 2H), 4.05 – 3.88 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.40 – 3.27 (m, 1H), 3.15 (dd, *J* = 9.3, 6.5 Hz, 1H), 2.95 (q, *J* = 9.5 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.84 (dd, *J* = 7.0, 3.4 Hz, 3H). |
| 109 | 440.2 | $CDCl_3$ | 400 | δ 8.28 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.37 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.56 (s, 2H), 4.17 – 3.99 (m, 2H), 3.98 – 3.79 (m, 2H), 3.58 (d, *J* = 5.9 Hz, 3H), 3.39 – 3.24 (m, 1H), 3.24 – 3.11 (m, 1H), 2.74 (dd, *J* = 12.7, 7.9 Hz, 1H), 2.65 (s, 5H), 2.10 (s, 3H), 1.83 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H). |
| 110 | 472.2 | - | - | - |
| 111 | 444.1 | - | - | - |

[1634]

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 112 | 454.1 | - | - | - |
| 113 | 499.1 | $CDCl_3$ | 300 | δ 8.29 (s, 1H), 7.42 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.37 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.07 (m, 3H), 3.98 – 3.77 (m, 2H), 3.58 (d, *J* = 3.6 Hz, 3H), 3.45 – 3.26 (m, 1H), 3.25 – 3.08 (m, 1H), 2.85 – 2.53 (m, 5H), 2.11 (s, 3H), 1.83 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H). |
| 114 | 447.2 | $CDCl_3$ | 300 | δ 8.28 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.37 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.35 (dd, *J* = 5.2, 2.3 Hz, 1H), 4.19 (dd, *J* = 4.9, 2.8 Hz, 1H), 4.12 – 3.95 (m, 2H), 3.88 (dt, *J* = 15.5, 7.9 Hz, 1H), 3.58 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.28 – 3.10 (m, 1H), 3.10 – 2.93 (m, 1H), 2.75 – 2.54 (m, 3H), 2.20 – 2.01 (m, 3H), 1.94 – 1.69 (m, 5H), 0.97 (d, *J* = 5.7 Hz, 3H). |
| 115 | 499.1 | $CDCl_3$ | 400 | δ 8.28 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.37 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 4.19 – 4.00 (m, 2H), 3.90 (dd, *J* = 9.7, 5.4 Hz, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.44 – 3.34 (m, 1H), 3.13 (dd, *J* = 9.3, 6.7 Hz, 1H), 2.74 (dd, *J* = 12.8, 7.7 Hz, 1H), 2.65 (s, 4H), 2.10 (s, 3H), 1.83 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H). |
| 116 | 454.1 | DMSO-$d_6$ | 400 | δ 8.04 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.13 (dt, *J* = 19.6, 6.8 Hz, 1H), 3.97 – 3.71 (m, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.28 (s, 1H), 2.91 (dt, *J* = 29.4, 7.6 Hz, 1H), 2.43 (m, 6H), 2.36 (dd, *J* = 12.3, 8.0 Hz, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.63 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H). |
| 117 | 495.2 | DMSO-$d_6$ | 400 | δ 8.13 (d, *J* = 18.4 Hz, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.22 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.41 (s, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.61 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 3.33 (s, 6H), 2.55 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.71 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H). |
| 118 | 459.2 | - | - | - |
| 119 | 455.1 | - | - | - |
| 120 | 496.1 | - | - | - |
| 121 | 459.2 | - | - | - |
| 122 | 471.0 | - | - | - |
| 123 | 473.0 | - | - | - |
| 124 | 481.0 | - | - | - |
| 125 | 492.1 | - | - | - |
| 126 | 478.1 | - | - | - |
| 127 | 465.2 | $CDCl_3$ | 300 | δ 8.40 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.48 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.81 (s, 2H), 4.16 – 3.95 (m, 2H), 3.94 – 3.75 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.18 – 3.02 (m, 1H), 3.00 – 2.83 (m, 1H), 2.31 – 2.18 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.84 (d, *J* = 7.1 Hz, 4H), 0.97 (dd, *J* = 6.2, 3.1 Hz, 6H). |
| 128 | 456.2 | - | - | - |
| 129 | 496.1 | - | - | - |
| 130 | 458.2 | $CDCl_3$ | 300 | δ 8.39 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 6.49 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.85 (s, 2H), 4.16 – 3.97 (m, 2H), 3.87 (m, 1H), 3.56 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.14 (dd, *J* = 9.5, 6.9 Hz, 1H), 2.97 (dd, *J* = 9.3, 6.4 Hz, 1H), 2.61 – 2.49 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.84 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.69 (br s, 1H), 1.48 – 1.34 (m, 2H), 0.97 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H). |
| 131 | 472.2 | - | - | δ 8.39 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = |

[1635]

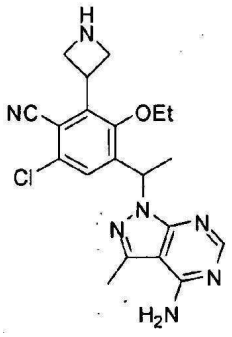
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | | 7.1 Hz, 1H), 5.79 (s, 2H), 4.15 – 3.96 (m, 2H), 3.88 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.63 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.29 – 2.89 (m, 2H), 2.49 – 2.34 (m, 1H), 2.31 (s, 4H), 1.85 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.25 (s, 2H), 1.12 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H). |
| 132 | 472.2 | - | - | - |
| 133 | 486.2 | $CDCl_3$ | 300 | δ 8.39 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 6.49 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.84 (s, 2H), 4.10 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 3.92 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.37 – 3.21 (m, 1H), 3.20 – 3.04 (m, 1H), 2.37 (s, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.85 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.70 (br s, 1H), 1.15 (s, 6H). |
| 134 | 499.1 | - | - | - |
| 135 | 499.1 | $CDCl_3$ | 400 | δ 8.38 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 6.54 – 6.38 (m, 1H), 5.83 (s, 2H), 4.04 – 3.86 (m, 2H), 3.86 – 3.70 (m, 1H), 3.64 (d, *J* = 11.0 Hz, 3H), 3.27 – 2.87 (m, 2H), 2.84 (dd, *J* = 4.9, 3.8 Hz, 3H), 2.81 – 2.70 (m, 1H), 2.31 (d, *J* = 8.1 Hz, 3H), 1.84 (dd, *J* = 7.1, 3.8 Hz, 4H), 1.17 (dd, *J* = 6.8, 5.8 Hz, 3H). |
| 136 | 478.1 | - | - | - |
| 137 | 472.2 | - | - | - |
| 138 | 456.2 | $CDCl_3$ | 400 | δ 8.39 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 6.49 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 5.83 (s, 2H), 4.63 – 4.38 (m, 2H), 4.37 – 4.03 (m, 2H), 3.74 (d, *J* = 21.2 Hz, 3H), 2.43 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H), 1.91 (d, *J* = 3.6 Hz, 4H), 1.85 (d, *J* = 7.0 Hz, 4H). |
| 142 | 463.1 | - | - | - |
| 143 | 463.2 | - | - | - |
| 144 | 449.1 | - | - | - |
| 145 | 419.1 | DMSO-$d_6$ | 300 | δ 8.10 (s, 1 H), 7.44 (d 1 H), 7.28 (bs, 2 H), 6.20 (m, 1 H), 3.77 (m, 5 H), 2.95 (m, 2 H), 2.53 (s, 3 H), 2.17 (s, 3 H), 1.67(d, 3 H), 1.30 (t, 3 H) ppm. |
| 146 | 433.1 | DMSO-$d_6$ | 300 | δ 8.10 (s, 1 H), 7.44 (d 1 H), 7.31 (bs, 2 H), 6.21 (m, 1 H), 3.80-3.63 (m, 5 H), 2.85 (m, 2 H), 2.49 (s, 3 H), 2.33 (m, 2 H), 1.67(d, 3 H), 1.31 (t, 3 H), 0.85 (t, 3 H) ppm. |
| 147 | 469.1 | - | - | – |
| 148 | 462.2 | - | - | – |
| 151 | 455.1 | - | - | – |
| 153 | 513.2 | - | - | – |
| 154 | 499.1 | DMSO-$d_6$ | 300 | δ 8.24 (s, 1H), 7.37 (m 2H), 6.28 (m, 1H), 4.27 (br s, 1H), 3.72 (m, 4H), 3.50 (m, 2H), 2.99-2.87 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 1.68 (d, 3H), 1.20 (t, 3H), 0.93 (d, 3H) ppm. |
| 155 | 499.2 | - | - | – |
| 157 | 445.1 | - | - | – |
| 160 | 486.2 | DMSO-$d_6$ | 300 | δ 8.09 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.18 (m, 1H), 3.78 (m, 3H), 3.50 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 3.0-2.9 (m, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.67 (d, 3H), 0.98 (d, 3H) ppm. |
| 162 | 454.1 | - | - | – |

[1636]

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 168 | 410.2 | - | - | – |
| 169 | 425.1 | - | - | – |
| 170 | 434.2 | - | - | – |
| 171 | 424.2 | - | - | – |
| 172 | 487.3 | - | - | – |
| 173 | 466.2 | - | - | – |
| 175 | 510.2 | - | - | – |
| 176 | 536.3 | - | - | – |
| 177 | 517.2 | - | - | – |
| 178 | 509.2 | - | - | – |
| 180 | 431.0 | - | - | – |
| 185 | 452.1 | - | - | – |
| 186 | 452.2 | - | - | – |
| 187 | 480.2 | - | - | – |
| 193 | 386.2 | - | - | – |
| 196 | 494.2 | - | - | – |
| 197 | 426.2 | - | - | – |
| 198 | 501.2 | - | - | – |
| 199 | 480.1 | - | - | – |
| 201 | 494.2 | - | - | – |
| 202 | 524.2 | - | - | – |
| 204 | 483.2 | - | - | – |
| 205 | 497.2 | - | - | – |
| 206 | 483.1 | - | - | – |
| 207 | 497.2 | - | - | – |
| 210 | 417.3 | - | - | – |

[1637]

[1638] **실시예 212. 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-2-아제티딘-3-일-6-클로로-3-에톡시벤조니트릴**



[1639]

[1640] *단계 1. 1-(5-클로로-2-에톡시-4-플루오로-3-아이오도페닐)에타논*

[1641] 원하는 화합물을 실시예 13, 단계 3의 절차에 따라 라세미 중간체를 90% 수율로 형성했는데, 아이오도에탄을 아이오도메탄 대신에 개시 물질로서 사용했다. $^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.68 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.94 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.48 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). $C_{10}H_{10}ClFIO_2$ $(M+H)^+$에 대한 LCMS: m/z = 342.9, 344.9; 실측치; 342.9, 344.8.

[1642] *단계 2. 4-아세틸-6-클로로-3-에톡시-2-아이오도벤조니트릴*

[1643] N,N-디메틸포름아미드 (80 mL) 중 1-(5-클로로-2-에톡시-4-플루오로-3-아이오도페닐)에타논 (7.3 g, 21 mmol)의 용액을 칼륨 시아나이드 (2.1 g, 32 mmol)로 처리하고 40 ℃에서 5 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고 포화된 중탄산나트륨 용액/물 (1:1)에 부었다. 유기 수성 층을 분리하고, 포화된 중탄산나트륨 용액으로 세정하고, 황산마그네슘으로 건조하고, 여과하고, 농축하여 조 갈색 오일을 얻었다. 조 물질을 헥산 (0% - 30%) 중 에틸 아세테이트를 사용하는 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물 (6.1 g, 81%)을 황색 고체로서 얻었다. $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.57 (s, 1H), 3.93 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.47 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). $C_{11}H_{10}ClINO_2$ $(M+H)^+$에 대한 LCMS: m/z = 349.9; 실측치; 349.9.

[1644] *단계 3. tert-부틸 3-(3-아세틸-5-클로로-6-시아노-2-에톡시펜일)아제티딘-1-카복실레이트*

[1645] 아연 (4.60 g, 70.3 mmol) 및 오븐 건조된 셀라이트 (870 mg)을 플라스크에 부가하고 플라스크를 고-진공 하에서 5 분 동안 히팅 건으로 가열하고 그 다음 질소로 역충전했다. N,N-디메틸아세트아미드 (57 mL), 그 다음 1,2-디브로모에탄 (430 μL, 5.0 mmol)을 부가하고 혼합물을 70 ℃에서 10 분 동안 가열하고 그 다음 실온으로 냉각했다. 반응 혼합물을 클로로트리메틸실란 (630 μL, 5.0 mmol)을 적가하고 실온에서 1 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 N,N-디메틸아세트아미드 (28 mL) 중 *tert*-부틸 3-아이오도아제티딘-1-카복실레이트 (18 g, 62 mmol)의 용액으로 적가하고 (내부 온도는 수욕으로 40 ℃ 미만을 유지되었다) 40 ℃에서 2 시간 동안 가열했다. (캐뉼라를 통해 이동된) 아연-아이오도 시약을 (대기 노출을 피하기 위해 적절하게 밀봉된) 필라스틱 필터를 통해 질소로 씻어 낸 깨끗한 건조 플라스크로 직접적으로 여과했다. 반응 혼합물을 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (720 mg, 0.79 mmol) 및 트리-(2-푸릴)포스핀 (370 mg, 1.6 mmol)로 처리하고 몇 분 동안 질소로 탈가스했다. 반응 혼합물을 (질소로 탈가스된) N,N-디메틸아세트아미드 (130 mL) 중 빠르게 4-아세틸-6-클로로-3-에톡시-2-아이오도벤조니트릴 (14 g, 41 mmol)의 용액으로 처리하고 70 ℃에서 2 시간 동안 가열했다. 반응 혼합물을 포화된 암모늄 클로라이드 용액에 붓고 에틸 아세테이트 (3 x 300 mL)로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 물 (4 x 500 mL) 및 염수 (1 x 500 mL)로 세정하고, 황산마그네슘으로 건조하고, 여과하고, 농축하여 조 짙은 오일을 얻었다. 조 물질을 헥산 (5% - 45%) 중 에틸 아세테이트를 사용하는 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다 (14 g, 88%). $^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.46 (s, 1H), 4.42 - 4.20 (m, 5H), 3.80 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.37 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). $C_{15}H_{16}ClN_2O_4$ ([M-(*t*-Bu)+H]+H)$^+$에 대한 LCMS: m/z = 323.1; 실측치; 323.0.

[1646] *단계 4. tert-부틸 3-[3-클로로-2-시아노-6-에톡시-5-(1-하이드록시에틸)페닐]아제티딘-1-카복실레이트*

[1647] 테트라하이드로푸란 (100 mL) 중 (3a*S*)-1-메틸-3,3-디페닐테트라하이드로-3*H*-피롤로[1, 2-*c*][1, 3, 2]옥사자보롤 (9.7 g, 35 mmol)의 용액을 테트라하이드로푸란 (42 mL, 42 mmol)에서 착화된 1.0 M 보란-THF로 처리하고 20 ℃에서 15 분 동안 교반했다. 반응 혼합물을 -30 ℃로 냉각하고 테트라하이드로푸란 (110 mL) 중 *tert*-부틸 3-(3-아세틸-5-클로로-6-시아노-2-에톡시펜일)아제티딘-1-카복실레이트 (13 g, 35 mmol)의 용액으로 서서히 처리했다. 개시 물질 케톤을 함유하는 플라스크를 부가적 테트라하이드로푸란 (20 mL)로 헹구고 반응 혼합물에 부가했다. 반응 혼합물을 30 분의 기간에 걸쳐 0 ℃로 따뜻하게 하고 0 ℃에서 15 분 동안 교반했다. 반응 혼합물을 물로 0 ℃에서 켄칭하고, 포화된 중탄산나트륨 용액에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출했다. 수성 층을 분리하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 조합된 유기 층들을 물 및 염수로 세정하고, 황산마그네슘으로 건조하고, 여과하고, 농축하여 조 짙은 오일을 얻었다. 조 물질을 헥산 (0% - 70%) 중 에틸 아세테이트를 사용하는 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물 (10.4 g, 78%)을 황색 폼으로서 거울상이성질체의 98:2 혼합물로서 얻었다 (체류 시간 = 7.73 분 및 9.41 분; ChiralPak AD-H 칼럼, 4.6 x 150 mm, 5 마이크론 입자 크기, 1 mL/분으로 헥산 중 5% 에탄올로 용출). $^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.56 (s, 1H), 5.15 - 5.07 (m, 1H), 4.41 - 4.17 (m, 5H), 3.74 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.12 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 1.49 - 1.37 (m, 15H). $C_{15}H_{18}ClN_2O_4$ ([M-(*t*-Bu)+H]+H)$^+$에 대한 LCMS : m/z = 325.1; 실측치; 325.1.

[1648] *단계 5. tert-부틸 3-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-6-시아노-2-에톡시페닐}아제티딘-1-카복실레이트*

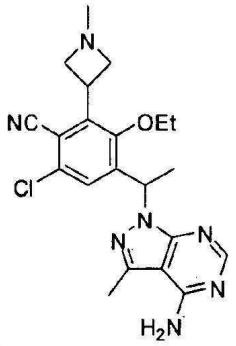
[1649] 메틸렌 클로라이드 (260 mL) 중 *tert*-부틸 3-[3-클로로-2-시아노-6-에톡시-5-(1-하이드록시에틸)페닐]아제티딘-1-카복실레이트 (단계 4로부터의 거울상이성질체의 98:2 혼합물로부터) (10 g, 27 mmol)의 용액을 0 ℃에서 트리에틸아민 (11 mL, 82 mmol) 그 다음 메탄설폰산 무수물 (7.1 g, 41 mmol)로 처리하고 0 ℃에서 15 분 동안 교반했다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고 물 및 염수로 세정하고, 황산마그네슘으로 건조하고 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여 조 메실레이트를 얻었고 이것을 추가 정제 없이 사용했다. N,N-디메틸포름아미드 (140 mL) 중 조 메실레이트 중간체의 용액을 세슘 카보네이트 (13 g, 41 mmol) 및 3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민 (4.7 g, 31 mmol)으로 처리하고 60 ℃에서 1 시간 동안 가열했다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 에틸 아세테이트 (3 x 250 mL)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 물 및 염수로 세정하고, 황산마그네슘으로 건조하고, 여과하고, 농축하여 원유를 얻었다. 조 물질을 플래시 칼럼 크로마토그래피 (3% 메탄올/30% 디클로로메탄을 함유하는 100% 디클로로메탄 내지 70% 아세토니트릴)로 정제하여 원하는 생성물(8.7 g, 62%, 2 단계로)을 황색 폼으로서 거울상이성질체의 95:5 혼합물로서 얻었다 (RT = 4.29 분 및 6.00 분; Phenomenex Lux

Cellulose C-1 칼럼, 4.6 x 150 mm, 5 마이크론 입자 크기, 1 mL/분으로 헥산 중 15% 에탄올로 용출). 이러한 물질을 키랄 HPLC (Phenomenex Lux Cellulose C-1 칼럼, 21.2 x 250 mm, 5 마이크론 입자 크기, 10 mL/분으로 헥산 중 15% 에탄올로 용출)로 분리하여 7.0 g의 원하는 피크 1 물질을 얻었다 (8.20 분의 체류 시간). $^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.24 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.32 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.48 (br s, 2H), 4.40 - 4.18 (m, 5H), 4.05 - 3.93 (m, 1H), 3.81 - 3.65 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 1.81 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.48 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.43 (s, 9H). $C_{25}H_{31}ClN_7O_3$ $(M+H)^+$에 대한 LCMS: m/z = 512.2; 실측치; 512.3.

[1650] *단계 6. 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-2-아제티딘-3-일-6-클로로-3-에톡시벤조니트릴*

[1651] 메틸렌 클로라이드 (11 mL) 중 *tert*-부틸 3-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-6-시아노-2-에톡시페닐}아제티딘-1-카복실레이트 (단계 5로부터의 피크 1 거울상이성질체) (2.2 g, 4.2 mmol)의 용액을 트리플루오로아세트산 (11 mL)로 적가하고 실온에서 30 분 동안 교반했다. 반응 혼합물을 농축하여 오일을 얻었고 이것을 에탄올 (2x)로부터 재농축하여 잔여물을 얻었다. 이러한 물질을 최소량의 메탄올에서 용해시키고, 빙냉된 포화된 중탄산나트륨 용액 (100 mL)에 적가하고, 2:1 디클로로메탄/이소프로판올로 몇 번 추출하여 원하는 생성물 (1.8 g, 정량적)을 얻었고 이것을 추가 정제 없이 사용했다. 소량의 원하는 생성물을 분취 LCMS (XBridge C18 칼럼, 60 mL/분의 유속으로 0.1% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출)로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다. 생성물을 단일 거울상이성질체로서 단리했다. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.11 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.23 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.37 - 4.26 (m, 1H), 3.91 - 3.61 (m, 6H), 2.54 (s, 3H), 1.71 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.32 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). $C_{20}H_{23}ClN_7O$ $(M+H)^+$에 대한 LCMS: m/z = 412.2; 실측치; 412.1.

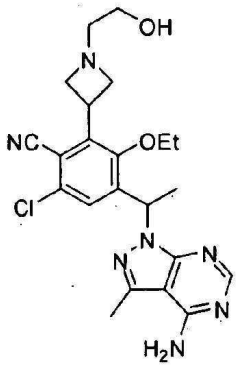
[1652] **실시예 213. 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-6-클로로-3-에톡시-2-(1-메틸아제티딘-3-일)벤조니트릴**




[1653]

[1654] 메탄올 (7.3 mL) 중 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-2-아제티딘-3-일-6-클로로-3-에톡시벤조니트릴 (실시예 212, 단계 6 중 킬랄 중간체) (0.30 g, 0.73 mmol)의 용액을 포름알데하이드 (물 중 37%) (0.54 mL, 7.3 mmol)로 처리하고 이것을 실온에서 5 분 동안 교반했다. 반응 혼합물을 나트륨 시아노보로하이드라이드 (0.092 g, 1.5 mmol)로 처리하고 실온에서 2 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 메탄올로 희석하고 분취 LCMS (XBridge C18 칼럼, 60 mL/분의 유속으로 0.1% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출)로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다 (0.16 g, 50%). 생성물을 단일 거울상이성질체로서 단리했다. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.11 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.27 - 6.18 (m, 1H), 4.10 - 3.98 (m, 1H), 3.96 - 3.86 (m, 2H), 3.83 - 3.74 (m, 1H), 3.72 - 3.64 (m, 1H), 3.10 - 2.98 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.71 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.32 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H). $C_{21}H_{25}ClN_7O$ $(M+H)^+$에 대한 LCMS: m/z = 426.2; 실측치; 426.2.

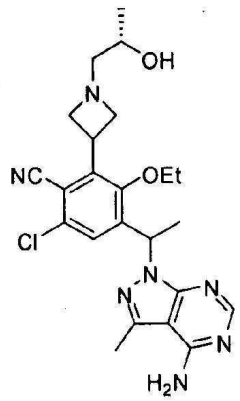
[1655] **실시예 219. 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-6-클로로-3-에톡시-2-[1-(2-하이드록시에틸)아제티딘-3-일]벤조니트릴**



[1656]

[1657] 테트라하이드로푸란 (14 mL) 중 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-2-아제티딘-3-일-6-클로로-3-에톡시벤조니트릴 (300 mg, 0.74 mmol, 실시예 212로부터의 키랄 중간체)의 용액을 트리에틸아민 (260 μL, 1.8 mmol)로 처리하고 그 다음 2-브로모에탄올 (63 μL, 0.89 mmol)을 적가하고 60 ℃에서 6 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 부가적 2-브로모에탄올 (26 μL, 0.37 mmol)로 처리하고 60 ℃에서 추가 6 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 포화된 중탄산나트륨 용액에 붓고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기 수성 층을 농축하고 분취 LCMS (XBridge C18 칼럼, 60 mL/분의 유속으로 0.1% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출)로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다 (0.15 g, 44%). 생성물을 단일 거울상이성질체로서 단리했다. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.19 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.36 - 6.25 (m, 1H), 4.48 (br s, 1H), 4.19 - 4.07 (m, 1H), 4.04 - 3.94 (m, 2H), 3.91 - 3.82 (m, 1H), 3.81 - 3.72 (m, 1H), 3.20 - 3.08 (m, 2H), 2.62 (s, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.79 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.40 (t, *J* = 6.6 Hz, 3H). $C_{22}H_{27}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$에 대한 LCMS: m/z = 456.2; 실측치; 456.1.

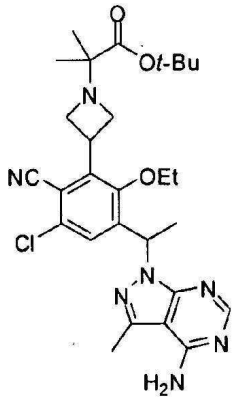
[1658] **실시예 220. 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-6-클로로-3-에톡시-2-{1-[(2*S*)-2-하이드록시프로필]아제티딘-3-일}벤조니트릴**



[1659]

[1660] 에탄올 (1.7 mL) 중 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-2-아제티딘-3-일-6-클로로-3-에톡시벤조니트릴 (50 mg, 0.12 mmol, 실시예 212로부터의 키랄 중간체)의 용액을 (*S*)-(-)-메틸옥시란 (21 μL, 0.30 mmol)로 처리하고 가열된 마이크로웨이브에서 125 ℃에서 15 분 동안 가열했다. 반응 혼합물을 메탄올로 희석하고 분취 LCMS (XBridge C18 칼럼, 60 mL/분의 유속으로 0.1% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출)로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다 (27 mg, 47%). 생성물을 단일 부분입체이성질체로서 단리했다. $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.11 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.23 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.35 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.13 - 3.99 (m, 1H), 3.97 - 3.88 (m, 2H), 3.85 - 3.63 (m, 2H), 3.61 - 3.51 (m, 1H), 3.15 - 2.99 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.28 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 1.71 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.32 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.00 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H). $C_{23}H_{29}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$에 대한 LCMS: m/z = 470.2; 실측치; 470.2.

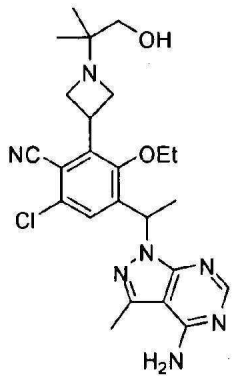
[1661] **실시예 236. *tert*-부틸 2-(3-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-6-시아노-2-에톡시페닐}아제티딘-1-일)-2-메틸프로파노에이트**



[1662]

[1663] N,N-디메틸포름아미드 (4.6 mL) 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-2-아제티딘-3-일-6-클로로-3-에톡시벤조니트릴 (0.38 g, 0.92 mmol, 실시예 212로부터의 키랄 중간체)의 용액을 칼륨 카보네이트 (0.51 g, 3.7 mmol) 그 다음 *tert*-부틸 2-브로모-2-메틸프로파노에이트 (0.86 mL, 4.6 mmol)로 처리하고 60 ℃에서 3 시간 동안 가열했다. 반응 혼합물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기 수성 층을 분리하고, 황산마그네슘으로 건조하고, 여과하고, 농축하여 원유를 얻었다. 조 물질을 디클로로메탄 (0% - 10%) 중 메탄올을 사용하는 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다 (0.43 g, 83%). 생성물을 단일 거울상이성질체로서 단리했다. $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.10 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.22 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.12 - 3.97 (m, 1H), 3.88 - 3.70 (m, 4H), 3.62 - 3.48 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.70 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.33 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.17 (s, 9H), 1.05 (s, 6H). $C_{28}H_{37}ClN_7O_3$ $(M+H)^+$에 대한 LCMS: m/z = 554.3; 실측치; 554.3.

[1664] **실시예 237. 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-6-클로로-3-에톡시-2-[1-(2-하이드록시-1,1-디메틸에틸)아제티딘-3-일]벤조니트릴**



[1665]

[1666] *단계 1. 2-(3-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-6-시아노-2-에톡시페닐}아제티딘-1-일)-2-메틸프로판산 비스(트리플루오로아세테이트)*

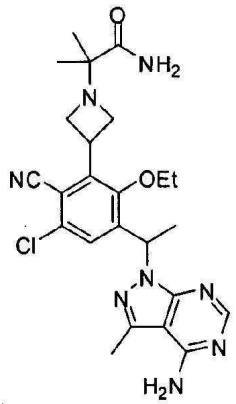
[1667] *tert*-부틸 2-(3-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-6-시아노-2-에톡시페닐}아제티딘-1-일)-2-메틸프로파노에이트 (0.36 g, 0.65 mmol, 실시예 236으로부터의 키랄 중간체)을 트리플루오로아세트산 (3.2 mL)/물 (0.065 mL)의 예비혼합된 용액에서 용해시키고 실온에서 3 시간 동안 및 50 ℃에서 30 분 동안 교반했다. 반응 혼합물을 농축하고 아세토니트릴 (2x)로부터 재농축하여 원하는 생성물을 검으로서 얻었다. 이러한 검(gum)을 소량의 메틸-*tert*-부틸에테르로 처리하고, 이것을 고체가 형성될 때까지 휘저었다. 메틸-*tert*-부틸에테르를 경사분리하고 잔여물을 농축하여 원하는 생성물 (0.51 g, 109%)을 얻었고 이것을 추가 정제 없이 사용했다. $C_{24}H_{29}ClN_7O_3$ $(M+H)^+$에 대한 LCMS: m/z = 498.2; 실측치; 498.3.

[1668] *단계 2. 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-6-클로로-3-에톡시-2-[1-(2-하이드록시-1,1-디메틸에틸)아제티딘-3-일]벤조니트릴*

[1669] 테트라하이드로푸란 (0.9 mL) 중 2-(3-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로

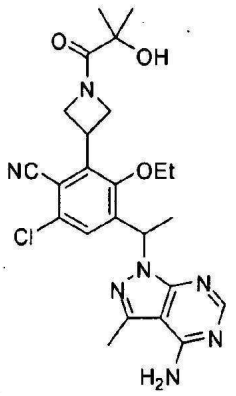
로-6-시아노-2-에톡시페닐}아제티딘-1-일)-2-메틸프로판산 비스(트리플루오로아세테이트) (0.10 g, 0.16 mmol)의 용액을 -25 ℃로 냉각하고, 4-메틸모폴린 (0.072 mL, 0.65 mmol) 및 이소부틸 클로로포르메이트 (0.085 mL, 0.65 mmol)로 처리하고, -15 ℃에서 15 분 동안 교반했다. 반응 혼합물을 일회용 필터 카트리지를 통해 별개의 둥근바닥 플라스크로 여과했다. 그 다음 이러한 용액을 -20 ℃로 냉각하고 최소량의 물 중 나트륨 테트라하이드로보레이트 (0.031 g, 0.82 mmol)의 용액을 적가했다. 반응 혼합물을 -15 ℃에서 30 분 동안 교반하고, 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기 수성 층을 분리하고, 농축하고, 메탄올로 희석하고, 분취 LCMS (XBridge C18 칼럼, 0.1% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출, 30 mL/분의 유속에서)로 정에서)로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다 (3.5 mg, 4%). 생성물을 단일 거울상이성질체로서 단리했다. $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.11 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.35 (br s, 2H), 6.23 (q, $J$ = 6.7 Hz, 1H), 4.44 - 4.35 (m, 1H), 4.04 - 3.88 (m, 1H), 3.86 - 3.73 (m, 1H), 3.72 - 3.57 (m, 3H), 3.12 (d, $J$ = 4.7 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.71 (d, $J$ = 6.9 Hz, 3H), 1.31 (t, $J$ = 6.9 Hz, 3H), 0.80 (s, 6H). $C_{24}H_{31}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$에 대한 LCMS: m/z = 484.2; 실측치; 484.2.

[1670] **실시예 239. 2-(3-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-6-시아노-2-에톡시페닐}아제티딘-1-일)-2-메틸프로판아미드**

[1671] 

[1672] N,N-디메틸포름아미드 중 2-(3-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-6-시아노-2-에톡시페닐}아제티딘-1-일)-2-메틸프로판산 비스(트리플루오로아세테이트) (0.05 g, 0.069 mmol, 실시예 237, 단계 1로부터의 키랄 중간체) 및 에탄올 (0.17 mL, 0.34 mmol) 중 2.0 M 암모니아의 용액 (1 mL)을 트리에틸아민 (0.048 mL, 0.35 mmol) 및 벤조트리아졸-1-일옥시트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (0.046 g, 0.10 mmol)로 처리하고 실온에서 1 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 몇 방울의 물로 켄칭하고, 메탄올로 희석하고, 분취 LCMS (XBridge C18 칼럼, 60 mL/분의 유속으로 0.1% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출)로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다 (25 mg, 73%). 생성물을 단일 거울상이성질체로서 단리했다. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.11 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.23 (q, $J$ = 7.0 Hz, 1H), 4.09 - 3.96 (m, 1H), 3.84 - 3.61 (m, 4H), 3.39 - 3.34 (m, 1H), 3.32 - 3.28 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.71 (d, $J$ = 7.0 Hz, 3H), 1.31 (t, $J$ = 6.9 Hz, 3H), 1.02 (s, 6H). $C_{24}H_{30}ClN_8O_2$ $(M+H)^+$에 대한 LCMS: m/z = 497.2; 실측치; 497.3.

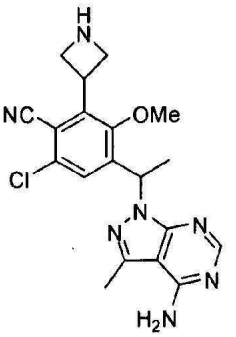
[1673] **실시예 247. 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-6-클로로-3-에톡시-2-[1-(2-하이드록시-2-메틸프로파노일)아제티딘-3-일]벤조니트릴**



[1674]

[1675] N,N-디메틸포름아미드 (0.54 mL) 중 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-2-아제티딘-3-일-6-클로로-3-에톡시벤조니트릴 (0.04 g, 0.097 mmol, 실시예 212로부터의 키랄 중간체) 및 프로판산, 2-하이드록시-2-메틸- (0.012 g, 0.12 mmol)의 용액을 트리에틸아민 (0.034 mL, 0.24 mmol) 그 다음 *O*-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (0.048 g, 0.13 mmol)로 처리하고 실온에서 30 분 동안 교반했다. 반응 혼합물을 메탄올 및 아세토니트릴로 희석하고 분취 LCMS (XBridge C18 칼럼, 60 mL/분의 유속으로 0.1% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 메탄올/물의 구배로 용출)로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다 (7 mg, 14%). 생성물을 단일 거울상이성질체로서 단리했다. $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.11 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.25 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.88 - 4.77 (m, 1H), 4.73 - 4.60 (m, 1H), 4.50 - 4.35 (m, 1H), 4.29 - 4.09 (m, 2H), 3.85 - 3.73 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.73 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.37 (t, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.22 (s, 3H). $C_{24}H_{29}ClN_7O_3$ $(M+H)^+$에 대한 LCMS: m/z = 498.2; 실측치; 498.2.

[1676] **실시예 261. 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-2-아제티딘-3-일-6-클로로-3-메톡시벤조니트릴**



[1677]

[1678] *단계 1. 4-아세틸-6-클로로-2-아이오도-3-메톡시벤조니트릴*

[1679] N,N-디메틸포름아미드 (200 mL) 중 1-(5-클로로-4-플루오로-3-아이오도-2-메톡시페닐)에타논 (실시예 13, 단계 3로부터의 중간체) (18 g, 54 mmol)의 용액을 칼륨 시아나이드 (5.2 g, 81 mmol)로 처리하고 40 ℃에서 6 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고 포화된 중탄산나트륨 용액/물 (1:1)에 부었다. 유기 수성 층을 분리하고, 포화된 중탄산나트륨 용액으로 세정하고, 황산마그네슘으로 건조하고, 여과하고, 농축하여 조 갈색 오일을 얻었다. 조 물질을 헥산 (0% - 30%) 중 에틸 아세테이트를 사용하는 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물 (11 g, 61%)을 황색 고체로서 얻었다. $^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.60 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.62 (s, 3H). $C_{10}H_8ClINO_2$ $(M+H)^+$에 대한 LCMS: m/z = 335.9; 실측치; 335.9.

[1680] *단계 2. tert-부틸 3-(3-아세틸-5-클로로-6-시아노-2-메톡시페닐)아제티딘-1-카복실레이트*

[1681] 아연 (5.0 g, 77 mmol) 및 오븐 건조된 셀라이트 (520 mg)을 플라스크에 부가하고 플라스크를 고-진공 하에서 5 분 동안 히팅 건으로 가열하고 그 다음 질소로 역충전했다. N,N-디메틸아세트아미드 (53 mL)을 부가하고, 그 다음 1,2-디브로모에탄 (400 μL, 4.6 mmol) 및 혼합물을 가열된 70 ℃에서 15 분 동안 및 그 다음 실온으로 냉

각했다. 반응 혼합물을 클로로트리메틸실란 (580 μL, 4.6 mmol)을 적가하고 실온에서 1 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 N,N-디메틸아세트아미드 (26 mL) 중 *tert*-부틸 3-아이오도아제티딘-1-카복실레이트 (16 g, 58 mmol)의 용액을 적가 처리하고 (내부 온도는 수욕으로 40 ℃ 미만을 유지되었다) 40 ℃에서 2 시간 동안 가열했다. (캐뉼라를 통해 이동된) 아연-아이오도 시약을 (대기 노출을 피하기 위해 적절하게 밀봉된) 필라스틱 필터를 통해 질소로 씻어 낸 깨끗한 건조 플라스크로 직접적으로 여과했다. 반응 혼합물을 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (670 mg, 0.73 mmol) 및 트리-(2-푸릴)포스핀 (340 mg, 1.5 mmol)로 처리하고 몇 분 동안 질소로 탈가스했다. 반응 혼합물을 (질소로 탈가스된) N,N-디메틸아세트아미드 (120 mL) 중 4-아세틸-6-클로로-2-아이오도-3-메톡시벤조니트릴 (13 g, 39 mmol)의 용액으로 빠르게 처리하고 70 ℃에서 2 시간 동안 가열했다. 반응 혼합물을 포화된 암모늄 클로라이드 용액에 붓고 에틸 아세테이트 (3 x 300 mL)로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 물 (4 x 500 mL) 및 염수 (1 x 500 mL)로 세정하고, 황산마그네슘으로 건조하고, 여과하고, 농축하여 조 짙은 오일을 얻었다. 조 물질을 헥산 (5% - 40%) 중 에틸 아세테이트를 사용하는 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다 (12 g, 85%). $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.79 (s, 1H), 4.39 - 4.29 (m, 1H), 4.28 - 4.11 (m, 4H), 3.68 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 1.38 (s, 9H).

[1682] *단계 3. tert-부틸 3-[3-클로로-2-시아노-5-(1-하이드록시에틸)-6-메톡시페닐]아제티딘-1-카복실레이트*

[1683] 테트라하이드로푸란 (46 mL) 중 (3a*S*)-1-메틸-3,3-디페닐테트라하이드로-3*H*-피롤로[1, 2-*c*][1, 3, 2]옥사자보롤 (4.3 g, 16 mmol)의 용액을 테트라하이드로푸란 (19 mL, 19 mmol) 중 1.0 M 보란-THF 복합물로 처리하고 20 ℃에서 15 분 동안 교반했다. 반응 혼합물을 -30 ℃로 냉각하고 테트라하이드로푸란 (49 mL) 중 *tert*-부틸 3-(3-아세틸-5-클로로-6-시아노-2-메톡시페닐)아제티딘-1-카복실레이트 (5.7 g, 16 mmol)의 용액으로 서서히 처리했다. 개시 물질 케톤을 함유하는 플라스크를 부가적 테트라하이드로푸란 (9 mL)로 헹구고 반응 혼합물에 부가했다. 반응의 온도는 부가의 완료 후 -20 ℃였다. 반응 혼합물을 30 분의 기간에 걸쳐 -5 ℃로 따뜻하게 되었다. 반응 혼합물을 물로 0 ℃에서 켄칭하고, 포화된 중탄산나트륨 용액에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출했다. 수성 층을 분리하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 조합된 유기 층들을 물 및 염수로 세정하고, 황산마그네슘으로 건조하고, 여과하고, 농축하여 조 짙은 오일을 얻었다. 조 물질을 헥산 (0% - 100%) 중 에틸 아세테이트를 사용하는 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물 (5.5 g, 97%)을 베이지색 폼으로서 거울상이성질체의 97:3 혼합물로서 얻었다 (체류 시간 = 12.19 분 및 13.18 분; Phenomenex Lux Cellulose C-2 칼럼, 4.6 x 150 mm, 5 마이크론 입자 크기, 1 mL/분으로 헥산 중 8% 에탄올로 용출). $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.62 (s, 1H), 5.48 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 5.00 - 4.90 (m, 1H), 4.43 - 4.31 (m, 1H), 4.30 - 4.10 (m, 4H), 3.66 (s, 3H), 1.38 (s, 9H), 1.29 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H). $C_{14}H_{16}ClN_2O_4$ ([M-(*t*-Bu)+H]+H)$^+$에 대한 LCMS: m/z = 311.1; 실측치; 311.1.

[1684] *단계 4. tert-부틸 3-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-6-시아노-2-메톡시페닐}아제티딘-1-카복실레이트*

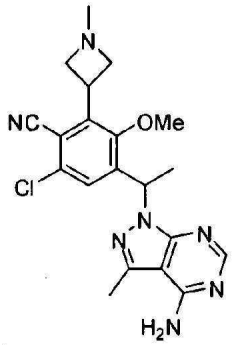
[1685] 메틸렌 클로라이드 (220 mL) 중 *tert*-부틸 3-[3-클로로-2-시아노-5-(1-하이드록시에틸)-6-메톡시페닐]아제티딘-1-카복실레이트 (8.6 g, 23 mmol) (단계 3으로부터의 거울상이성질체의 97:3 혼합물)의 용액을 0 ℃에서 트리에틸아민 (8.2 mL, 59 mmol) 그 다음 메탄설폰산 무수물 (6.1 g, 35 mmol)로 처리하고 0 ℃에서 15 분 동안 교반했다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고 물 및 염수로 세정하고, 황산마그네슘으로 건조하고, 여과하고, 농축하여 조 메실레이트를 얻었고 이것을 추가 정제 없이 사용했다. N,N-디메틸포름아미드 (82 mL) 중 조 메실레이트 중간체의 용액을 0 ℃로 냉각하고, 나트륨 하이드라이드 (1.2 g, 30 mmol)(미네랄 오일 중 60%)으로 처리하고, 0 ℃에서 30 분 동안 교반했다. 반응 혼합물을 N,N-디메틸포름아미드 (170 mL) 중 *tert*-부틸 3-(3-클로로-2-시아노-6-메톡시-5-{1-[(메틸설포닐)옥시]에틸}페닐)아제티딘-1-카복실레이트 (11 g, 24 mmol)의 용액으로 10 분의 기간에 걸쳐 적가 처리하고 0 ℃에서 30 분 동안 교반하고 50 ℃에서 1 시간 동안 가열했다. 반응 혼합물을 물 및 포화된 중탄산나트륨 용액으로 희석하고 에틸 아세테이트 (3 x 200mL)로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 물 (4 x 150 mL) 및 염수로 세정하고, 황산마그네슘으로 건조하고, 여과하고, 농축하여 원유를 얻었다. 조 물질을 플래시 칼럼 크로마토그래피 (2% 메탄올/98% 디클로로메탄 내지 7% 메탄올/93% 디클로로메탄 [0.5% 트리에틸아민을 함유하는 디클로로메탄])로 정제하여 원하는 생성물 (9.1 g, 77%, 2 단계로)을 거울상이성질체의 9:1 혼합물로서 얻었다. 이러한 물질을 키랄 HPLC (체류 시간 = 5.81 분 및 8.94 분; Chiracel AD-H 칼럼, 20 x 250 mm, 5 마이크론 입자 크기, 18 mL/분, 10 mg/분으로헥산 중 10% 에탄올로 용출)로 분리하여 6.9 g의 원하는 피크 1 물질을 얻었다. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.11 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.25 (q,

$J$ = 7.0 Hz, 1H), 4.45 - 4.33 (m, 1H), 4.27 - 4.13 (m, 4H), 3.70 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.73 (d, $J$ = 7.1 Hz, 3H), 1.37 (s, 9H). $C_{20}H_{21}ClN_7O_3$ ([M-(*t*-Bu)+H]+H)$^+$에 대한 LCMS: m/z = 442.1; 실측치; 442.1.

[1686] *단계 5. 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-2-아제티딘-3-일-6-클로로-3-메톡시벤조니트릴*

[1687] 메틸렌 클로라이드 (30 mL) 중 *tert*-부틸 3-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-6-시아노-2-메톡시페닐}아제티딘-1-카복실레이트 (1.7 g, 3.3 mmol)을 트리플루오로아세트산 (20 mL)로 처리하고 실온에서 20 분 동안 교반했다. 반응 혼합물을 농축하여 잔여물을 얻고 이것을 메탄올로 (50 mL) 및 포화된 중탄산나트륨 용액 (50 mL)로 희석했다. 이러한 수용액을 염수 (50mL)로 희석하고 디클로로메탄/이소프로판올 (5 x 100mL)의 5:1 혼합물로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조하고 농축하여 원하는 생성물을 얻었다 (1.4 g, 97%). 생성물을 단일 거울상이성질체로서 단리했다. $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.11 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.34 (br s, 2H), 6.24 (q, $J$ = 6.9 Hz, 1H), 4.40 - 4.26 (m, 1H), 3.90 - 3.68 (m, 4H), 3.63 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.72 (d, $J$ = 7.1 Hz, 3H). $C_{19}H_{21}ClN_7O$ (M+H)$^+$에 대한 LCMS: m/z = 398.1; 실측치; 398.1.

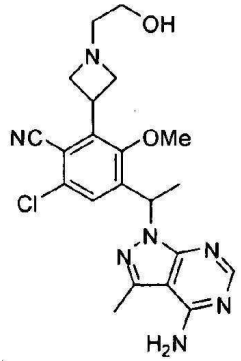
[1688] **실시예 262. 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-6-클로로-3-메톡시-2-(1-메틸아제티딘-3-일)벤조니트릴**




[1689]

[1690] 메탄올 (3 mL) 중 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-2-아제티딘-3-일-6-클로로-3-메톡시벤조니트릴 (실시예 261로부터의 키랄 중간체) (50 mg, 0.13 mmol)의 용액을 나트륨 시아노보로하이드라이드 (20 mg, 0.31 mmol) 그 다음 포름알데하이드 (물 중 37%) (37 μL, 0.50 mmol)로 처리하고 실온에서 20 분 동안 교반했다. 반응 혼합물을 아세트산 (170 μL, 2.9 mmol)로 켄칭하고, 메탄올로 희석하고, 분취 LCMS (XBridge C18 칼럼, 60 mL/분의 유속으로 0.1% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출)로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다 (30 mg, 58%). 생성물을 단일 거울상이성질체로서 단리했다. $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.11 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.37 (br s, 2H), 6.23 (q, $J$ = 7.0 Hz, 1H), 4.10 - 3.96 (m, 1H), 3.95 - 3.85 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.05 - 2.94 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.72 (d, $J$ = 7.1 Hz, 3H). $C_{20}H_{23}ClN_7O$ (M+H)$^+$에 대한 LCMS: m/z = 412.2; 실측치; 412.1.

[1691] **실시예 268. 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-6-클로로-2-[1-(2-하이드록시에틸)아제티딘-3-일]-3-메톡시벤조니트릴**

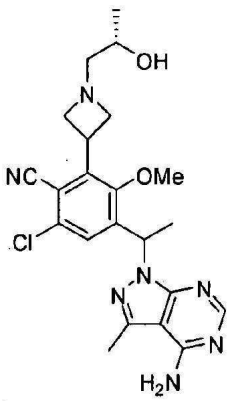


[1692]

[1693] 테트라하이드로푸란 (14 mL) 중 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-2-아제티딘-3-일-6-클로로-3-메톡시벤조니트릴 (실시예 261로부터의 키랄 중간체) (400 mg, 1.0 mmol)의 용액을 트리에틸아민 (350 μL, 2.5 mmol) 및 2-브로모에탄올 (85 μL, 1.2 mmol)로 처리하고 60 ℃에서 밤새 교반했다. 반응 혼합물을 농축하고, 메탄올로 희석하고, 분취 LCMS (XBridge C18 칼럼, 60 mL/분의 유속으로 0.1% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출)로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다 (0.14 g, 31%). 생성물을 단일 거울상이성질체로서 단리했다. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.11 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.24 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.41 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.12 - 4.03 (m, 1H), 3.97 - 3.88 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.38 - 3.34 (m, 2H), 3.09 - 3.01 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.41 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 1.72 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H). $C_{21}H_{25}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$에 대한 LCMS: m/z = 442.2; 실측치; 442.2.

[1694] 실시예 268 및 269의 화합물은 실시예 261에서 동일한 키랄 중간체로부터 합성되었다. 실시예 269에서 결정 구조 측정에 따라, 에탄-1,1-디일 그룹의 1-위치에서의 탄소에서의 입체화학은 S이다. 실시예 268의 화합물이 동일한 키랄 중간체 as 실시예 269와 동일한 키랄 중간체로부터 합성되기 때문에, 당해분야의 숙련가는, 실시예 268의 에탄-1,1-디일 그룹의 1-위치에서의 탄소가 또한 S-배치라는 것을 예상한다. 따라서, 실시예 268의 화합물은(S)-4-(1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-6-클로로-2-(1-(2-하이드록시에틸)아제티딘-3-일)-3-메톡시벤조니트릴인 것으로 믿는다.

[1695] **실시예 269. 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-6-클로로-2-{1-[(2*S*)-2-하이드록시프로필]아제티딘-3-일}-3-메톡시벤조니트릴**



[1696]

[1697] 에탄올 (130 mL) 중 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-2-아제티딘-3-일-6-클로로-3-메톡시벤조니트릴 (실시예 261로부터의 키랄 중간체) (2.5 g, 6.3 mmol)의 용액을 (*S*)-(-)-메틸옥시란 (1.1 mL, 16 mmol)로 처리하고 마이크로웨이브에서 120 ℃에서 25 분 동안 가열했다. 반응 혼합물을 농축하여 잔여물을 얻고 이것을 디클로로메탄 (0% - 10%; 0.5% 트리에틸아민을 함유하는 메탄올) 중 메탄올을 사용하는 플래스 칼럼 크로마토그래피 및 분취 LCMS (XBridge C18 칼럼, 60 mL/분의 유속으로 0.1% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출)로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다 (0.76 g, 26%). 생성물을 단일 부분입체이성질체로서 단리했다. $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.11 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.34 (br s, 2H), 6.23 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.35 (br s, 1H), 4.14 - 3.99 (m, 1H), 3.98 - 3.87 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.60 - 3.52 (m, 1H), 3.13 - 2.99 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.28 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 1.75 - 1.69 (m, 3H),

1.00 (d, $J$ = 6.2 Hz, 3H). $C_{22}H_{27}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$에 대한 LCMS: m/z = 456.2; 실측치; 456.2.

[1698] **실시예 269의 화합물에 대한 결정 구조 측정**

[1699] C22,H26,N7,O2,CL1+$H_2O$

[1700] 결정 데이타: C22 H28 Cl FO N7 O3, ACN/물로부터, 무색, 바늘, ~0.500 x 0.070 x 0.050 mm, 단사정계, C2, a = 25.941(7) Å, b = 4.9767(13) Å, c = 17.787(5) Å, 베타 = 101.967(4)°, Vol = 2246.3(10) Å, Z = 4, T = -100.℃, 식량 = 473.96, 밀도 = 1.401g/$cm^3$, μ (Mo) = 0.21 $mm^{-1}$

[1701] 데이타 수집: Bruker SMART APEX-II CCD 시스템, MoKalpha 방사선, 표준 초점관, 애노드 파워 = 50kV x 42 mA, 결정 대 플레이드 거리 = 5.0 cm, 512 x 512 픽셀/프레임, 빔 중심 = (256.13, 253.14), 총 프레임 = 704, 진동/프레임 = 0.50°, 노출/프레임 = 120.1 sec/프레임, SAINT 통합, hkl min/max = (-27, 34, -6, 6, -23, 11), 데이타 입력 대 shelx = 7578, 독특한 데이타 = 5186, 2-세타 범위 = 3.20 내지 56.74°, 2-세타에 대한 완성도 56.74 = 99.70%, R(int-xl) = 0.0331, 적용된 SADABS 수정.

[1702] 해결 및 개량: 소프트웨어 패키지를 사용하여 개량된 XS(Shelxtl)를 사용하여 해결된 구조, $F^2$에 대한 완전행렬 최소 자승에 의한 개량, Int. Tab. Vol C 표 4.2.6.8 및 6.1.1.4로부터의 산란 인자, 데이타의 수 = 5186, 구속의 수 = 2, 파라미터의 수 = 313, 데이타/파라미터 비 = 16.57, $F^2$ = 1.02에 대한 적합도, R 지수[I>4시그마(I)] R1 = 0.0524, wR2 = 0.1033, R 지수(모든 데이타) R1 = 0.0826, wR2 = 0.1162, 최대 차이 피크 및 홀(hole) = 0.294 및 -0.221 e/$Å^3$, 정제된 플랙 파라미터 = 0.05(8), NH2 및 물 수소를 제외한 모든 수소 분자는 라이딩 (riding) 모델을 사용하여 이상화되었다.

[1703] 결과: 비대칭 단위는 50% 가능성 수준으로 유도된 열 타원체와 함께 도 1에서 보여진 하나의 분자 및 하나의 물 분자를 함유한다. 예상된 구조가 확인된다. 절대 배열은 C21에서 공지된 S 배치를 기준으로 측정된다. C7의 배치는 S인 것으로 측정된다. 플랙(flack) 파라미터는 올바른 배치를 또한 확인한다. 결정 구조를 기준으로, 실시예 269의 화합물은 4-((S)-1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-6-클로로-2-(1-((S)-2-하이드록시프로필)아제티딘-3-일)-3-메톡시벤조니트릴인 것으로 믿는다. 결정 구조는 도 1에서 보여진다.

[1704] **표 A1. 원자 좌표 (x 10^4) 및 동등 등방성변위 파라미터 (A^2 x 10^3. U(eq)는 직각화된 Uij 텐서의 흔적의 1/3로서 규정된다.**

| | x | y | z | U(eq) |
|---|---|---|---|---|
| Cl(1) | 8035(1) | 8495(2) | 305(1) | 36(1) |
| N(1) | 8519(1) | 3404(5) | 3463(1) | 26(1) |
| O(1) | 9561(1) | 4043(4) | 2906(1) | 23(1) |
| C(12) | 9008(1) | 8170(6) | 1221(2) | 21(1) |
| C(10) | 9211(1) | 5217(6) | 2312(2) | 20(1) |
| O(2) | 11255(1) | 1950(5) | 2364(1) | 29(1) |
| N(4) | 9120(1) | 528(5) | 4287(2) | 30(1) |
| N(7) | 10708(1) | 7154(5) | 1712(1) | 24(1) |
| N(2) | 8158(1) | 5432(5) | 3540(1) | 24(1) |
| C(9) | 8688(1) | 4321(6) | 2173(2) | 20(1) |
| N(3) | 9131(1) | 1229(5) | 5640(2) | 30(1) |
| C(1) | 8205(1) | 5793(6) | 4289(2) | 24(1) |
| C(13) | 8494(1) | 7215(6) | 1069(2) | 22(1) |
| C(21) | 11447(1) | 3787(7) | 1864(2) | 27(1) |
| C(7) | 8514(1) | 2255(6) | 2701(2) | 21(1) |
| C(14) | 8337(1) | 5294(6) | 1539(2) | 23(1) |
| C(16) | 9152(1) | 10282(7) | 751(2) | 28(1) |
| C(11) | 9384(1) | 7106(6) | 1834(2) | 20(1) |
| C(20) | 10994(1) | 5251(7) | 1322(2) | 27(1) |
| C(6) | 7877(1) | 7848(6) | 4574(2) | 28(1) |
| C(4) | 9278(1) | 68(7) | 5045(2) | 32(1) |
| C(17) | 9952(1) | 8008(6) | 1945(2) | 23(1) |
| N(5) | 8627(1) | 4376(6) | 6088(2) | 30(1) |
| C(18) | 10398(1) | 6006(7) | 2253(2) | 27(1) |
| C(19) | 10208(1) | 8201(7) | 1229(2) | 27(1) |
| N(6) | 9263(1) | 12004(6) | 392(2) | 39(1) |
| C(2) | 8582(1) | 4004(5) | 4710(2) | 20(1) |
| C(15) | 9743(1) | 5706(7) | 3568(2) | 30(1) |
| C(8) | 7972(1) | 1060(6) | 2388(2) | 26(1) |
| C(3) | 8776(1) | 3257(7) | 5486(2) | 26(1) |
| C(5) | 8770(1) | 2522(6) | 4155(2) | 25(1) |
| C(22) | 11791(1) | 2363(8) | 1403(2) | 42(1) |
| O(3) | 8003(1) | 8621(5) | 6617(1) | 40(1) |

[1705]

[1706] 표 A2. 결합 길이 [A] 및 각 [deg]

| | |
|---|---|
| Cl(1)-C(13) | 1.731(3) |
| N(1)-C(5) | 1.340(4) |
| N(1)-N(2) | 1.403(3) |
| N(1)-C(7) | 1.468(4) |
| O(1)-C(10) | 1.372(3) |
| O(1)-C(15) | 1.437(4) |
| C(12)-C(13) | 1.390(4) |
| C(12)-C(11) | 1.406(4) |
| C(12)-C(16) | 1.438(4) |
| C(10)-C(9) | 1.400(4) |
| C(10)-C(11) | 1.403(4) |
| O(2)-C(21) | 1.434(4) |
| N(4)-C(5) | 1.333(4) |
| N(4)-C(4) | 1.345(4) |
| N(7)-C(20) | 1.463(4) |

[1707]

| | |
|---|---|
| N(7)-C(18) | 1.491(4) |
| N(7)-C(19) | 1.494(4) |
| N(2)-C(1) | 1.325(4) |
| C(9)-C(14) | 1.382(4) |
| C(9)-C(7) | 1.524(4) |
| N(3)-C(4) | 1.329(4) |
| N(3)-C(3) | 1.355(4) |
| C(1)-C(2) | 1.417(4) |
| C(1)-C(6) | 1.485(4) |
| C(13)-C(14) | 1.385(4) |
| C(21)-C(22) | 1.509(4) |
| C(21)-C(20) | 1.540(4) |
| C(7)-C(8) | 1.522(4) |
| C(16)-N(6) | 1.143(4) |
| C(11)-C(17) | 1.513(4) |
| C(17)-C(18) | 1.538(4) |
| C(17)-C(19) | 1.558(4) |
| N(5)-C(3) | 1.334(4) |
| C(2)-C(5) | 1.398(4) |
| C(2)-C(3) | 1.417(4) |

| | |
|---|---|
| C(5)-N(1)-N(2) | 110.6(2) |
| C(5)-N(1)-C(7) | 129.0(3) |
| N(2)-N(1)-C(7) | 119.5(2) |
| C(10)-O(1)-C(15) | 116.0(2) |
| C(13)-C(12)-C(11) | 120.4(3) |
| C(13)-C(12)-C(16) | 119.3(2) |
| C(11)-C(12)-C(16) | 120.3(2) |
| O(1)-C(10)-C(9) | 117.6(2) |
| O(1)-C(10)-C(11) | 120.5(2) |
| C(9)-C(10)-C(11) | 121.7(3) |

[1708]

| | |
|---|---|
| C(5)-N(4)-C(4) | 111.0(3) |
| C(20)-N(7)-C(18) | 116.9(2) |
| C(20)-N(7)-C(19) | 114.6(2) |
| C(18)-N(7)-C(19) | 89.10(19) |
| C(1)-N(2)-N(1) | 105.8(2) |
| C(14)-C(9)-C(10) | 118.9(3) |
| C(14)-C(9)-C(7) | 120.7(2) |
| C(10)-C(9)-C(7) | 120.4(2) |
| C(4)-N(3)-C(3) | 117.2(3) |
| N(2)-C(1)-C(2) | 110.8(3) |
| N(2)-C(1)-C(6) | 119.8(3) |
| C(2)-C(1)-C(6) | 129.4(3) |
| C(14)-C(13)-C(12) | 120.5(3) |
| C(14)-C(13)-Cl(1) | 119.3(2) |
| C(12)-C(13)-Cl(1) | 120.2(2) |
| O(2)-C(21)-C(22) | 111.0(3) |
| O(2)-C(21)-C(20) | 111.8(2) |
| C(22)-C(21)-C(20) | 110.1(3) |
| N(1)-C(7)-C(8) | 108.7(2) |
| N(1)-C(7)-C(9) | 111.1(2) |
| C(8)-C(7)-C(9) | 114.1(2) |
| C(9)-C(14)-C(13) | 120.6(3) |
| N(6)-C(16)-C(12) | 178.3(3) |
| C(10)-C(11)-C(12) | 117.7(2) |
| C(10)-C(11)-C(17) | 123.0(3) |
| C(12)-C(11)-C(17) | 119.3(2) |
| N(7)-C(20)-C(21) | 113.9(2) |
| N(3)-C(4)-N(4) | 130.3(3) |
| C(11)-C(17)-C(18) | 119.6(3) |
| C(11)-C(17)-C(19) | 118.7(2) |

[1709]

| | |
|---|---|
| C(18)-C(17)-C(19) | 85.1(2) |
| N(7)-C(18)-C(17) | 89.4(2) |
| N(7)-C(19)-C(17) | 88.5(2) |
| C(5)-C(2)-C(3) | 116.4(2) |
| C(5)-C(2)-C(1) | 105.1(2) |
| C(3)-C(2)-C(1) | 138.3(3) |
| N(5)-C(3)-N(3) | 116.5(3) |
| N(5)-C(3)-C(2) | 124.7(3) |
| N(3)-C(3)-C(2) | 118.8(3) |
| N(4)-C(5)-N(1) | 126.1(3) |
| N(4)-C(5)-C(2) | 126.3(3) |
| N(1)-C(5)-C(2) | 107.6(2) |

[1710]

[1711] 표 A3. 비등방성 변위 파라미터 (A^2 x 10^3). 비등방성 변위 인자 지수는 하기의 형태를 취한다: -2 pi^2 [ h^2 a*^2 U11 +... + 2 h k a* b* U12]

| | U11 | U22 | U33 | U23 | U13 | U12 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Cl(1) | 28(1) | 47(1) | 29(1) | 14(1) | 0(1) | 2(1) |
| N(1) | 29(1) | 25(1) | 24(1) | 4(1) | 8(1) | 2(1) |
| C(12) | 24(1) | 17(1) | 22(1) | 2(1) | 3(1) | 1(1) |
| C(10) | 22(1) | 18(1) | 19(1) | 0(1) | 6(1) | 8(1) |
| O(2) | 32(1) | 29(1) | 27(1) | -3(1) | 8(1) | -4(1) |
| N(4) | 30(1) | 23(1) | 36(2) | 6(1) | 9(1) | 4(1) |
| N(7) | 22(1) | 26(1) | 27(1) | -3(1) | 7(1) | -1(1) |
| N(2) | 26(1) | 20(1) | 29(1) | 2(1) | 11(1) | 1(1) |
| C(9) | 23(1) | 18(1) | 21(1) | -1(1) | 10(1) | 6(1) |
| N(3) | 31(1) | 31(1) | 28(2) | 4(1) | 2(1) | 3(1) |
| C(1) | 26(2) | 21(2) | 28(2) | 1(1) | 9(1) | -3(1) |
| C(13) | 25(1) | 25(2) | 17(1) | 6(1) | 6(1) | 8(1) |
| C(21) | 23(1) | 29(2) | 32(2) | -2(2) | 11(1) | -2(1) |
| C(7) | 25(1) | 18(1) | 22(2) | 0(1) | 8(1) | 4(1) |
| C(14) | 23(1) | 23(2) | 25(2) | 1(1) | 8(1) | 1(1) |
| C(16) | 26(2) | 31(2) | 25(2) | 4(1) | 5(1) | 2(1) |
| C(11) | 22(1) | 19(1) | 21(1) | -4(1) | 7(1) | -2(1) |
| C(20) | 26(2) | 30(2) | 27(2) | -5(1) | 9(1) | -7(1) |
| C(6) | 30(2) | 18(2) | 39(2) | -2(1) | 10(1) | -1(1) |
| C(4) | 26(2) | 30(2) | 37(2) | 5(2) | 3(2) | 6(1) |
| C(17) | 22(1) | 22(2) | 25(2) | -3(1) | 3(1) | -4(1) |
| N(5) | 36(2) | 32(2) | 23(2) | 0(1) | 7(1) | -1(1) |
| C(18) | 26(2) | 33(2) | 26(2) | 1(1) | 10(1) | 3(1) |
| C(19) | 27(1) | 28(2) | 25(2) | 6(1) | 5(1) | -3(1) |
| N(6) | 42(2) | 36(2) | 39(2) | 14(1) | 8(1) | -2(1) |
| C(2) | 18(1) | 15(1) | 25(2) | 3(1) | 3(1) | -5(1) |
| C(15) | 30(2) | 35(2) | 22(2) | -8(1) | 2(1) | 1(1) |
| C(8) | 31(2) | 20(1) | 29(2) | 3(1) | 11(1) | -1(1) |
| C(3) | 27(1) | 26(2) | 26(2) | 3(1) | 5(1) | -4(1) |
| C(5) | 27(2) | 21(2) | 26(2) | 4(1) | 5(1) | -3(1) |
| C(22) | 37(2) | 43(2) | 48(2) | -7(2) | 17(2) | 4(2) |
| O(3) | 31(1) | 37(1) | 52(2) | -4(1) | 5(1) | 3(1) |

[1712]

[1713] 표 A4.수소 좌표 (x 10^4) 및 등방성변위 파라미터 (A^2 x 10^3)

| | x | y | z | U(eq) |
|---|---|---|---|---|
| H(21A) | 11662 | 5142 | 2184 | 33 |
| H(7A) | 8769 | 778 | 2769 | 25 |
| H(14A) | 7993 | 4654 | 1427 | 28 |
| H(20A) | 11136 | 6209 | 936 | 32 |
| H(20B) | 10747 | 3924 | 1059 | 32 |
| H(6A) | 7658 | 8739 | 4146 | 43 |
| H(6B) | 8102 | 9141 | 4882 | 43 |
| H(6C) | 7660 | 6994 | 4880 | 43 |
| H(4A) | 9529 | -1277 | 5173 | 38 |
| H(17A) | 10005 | 9684 | 2240 | 28 |
| H(18A) | 10560 | 6271 | 2791 | 33 |
| H(18B) | 10299 | 4141 | 2151 | 33 |
| H(19A) | 10051 | 7013 | 811 | 32 |
| H(19B) | 10235 | 10021 | 1045 | 32 |
| H(15A) | 9984 | 4705 | 3948 | 45 |
| H(15B) | 9448 | 6265 | 3778 | 45 |
| H(15C) | 9918 | 7259 | 3420 | 45 |
| H(8A) | 7888 | -221 | 2748 | 39 |
| H(8B) | 7971 | 182 | 1907 | 39 |
| H(8C) | 7713 | 2467 | 2310 | 39 |
| H(22C) | 12072 | 1453 | 1746 | 62 |
| H(22D) | 11937 | 3652 | 1104 | 62 |
| H(22A) | 11584 | 1079 | 1067 | 62 |
| H(5) | 8394(11) | 5640(60) | 6006(16) | 11(7) |
| H(5') | 8756(12) | 3720(80) | 6590(20) | 43(10) |
| H(2") | 11091(16) | 700(100) | 2100(30) | 66(15) |
| H(3) | 8231(15) | 9740(80) | 6910(20) | 80(17) |
| H(3') | 7658(11) | 9010(80) | 6510(20) | 52(12) |

[1714]

[1715] 표 A5. 비틀림각 [deg]

| | |
|---|---|
| C(15)-O(1)-C(10)-C(9) | -109.6(3) |
| C(15)-O(1)-C(10)-C(11) | 74.8(3) |
| C(5)-N(1)-N(2)-C(1) | 1.3(3) |
| C(7)-N(1)-N(2)-C(1) | 171.4(2) |
| O(1)-C(10)-C(9)-C(14) | -174.4(2) |
| C(11)-C(10)-C(9)-C(14) | 1.1(4) |
| O(1)-C(10)-C(9)-C(7) | 4.1(4) |
| C(11)-C(10)-C(9)-C(7) | 179.6(2) |
| N(1)-N(2)-C(1)-C(2) | -1.2(3) |
| N(1)-N(2)-C(1)-C(6) | 179.4(2) |
| C(11)-C(12)-C(13)-C(14) | 3.0(4) |
| C(16)-C(12)-C(13)-C(14) | -176.2(3) |
| C(11)-C(12)-C(13)-Cl(1) | -179.0(2) |
| C(16)-C(12)-C(13)-Cl(1) | 1.7(4) |
| C(5)-N(1)-C(7)-C(8) | 109.1(3) |
| N(2)-N(1)-C(7)-C(8) | -58.9(3) |
| C(5)-N(1)-C(7)-C(9) | -124.6(3) |
| N(2)-N(1)-C(7)-C(9) | 67.4(3) |
| C(14)-C(9)-C(7)-N(1) | -112.9(3) |
| C(10)-C(9)-C(7)-N(1) | 68.6(3) |
| C(14)-C(9)-C(7)-C(8) | 10.4(4) |
| C(10)-C(9)-C(7)-C(8) | -168.1(3) |
| C(10)-C(9)-C(14)-C(13) | -2.9(4) |

[1716]

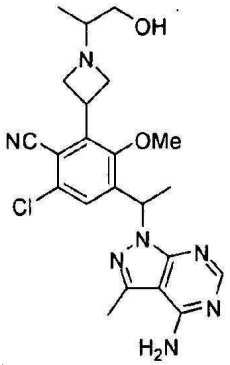
[1717]

| | |
|---|---|
| C(7)-C(9)-C(14)-C(13) | 178.6(3) |
| C(12)-C(13)-C(14)-C(9) | 0.8(4) |
| Cl(1)-C(13)-C(14)-C(9) | -177.1(2) |
| C(13)-C(12)-C(16)-N(6) | 98(12) |
| C(11)-C(12)-C(16)-N(6) | -82(12) |
| O(1)-C(10)-C(11)-C(12) | 178.0(3) |
| C(9)-C(10)-C(11)-C(12) | 2.6(4) |
| O(1)-C(10)-C(11)-C(17) | -1.4(4) |
| C(9)-C(10)-C(11)-C(17) | -176.8(3) |
| C(13)-C(12)-C(11)-C(10) | -4.6(4) |
| C(16)-C(12)-C(11)-C(10) | 174.6(3) |
| C(13)-C(12)-C(11)-C(17) | 174.7(3) |
| C(16)-C(12)-C(11)-C(17) | -6.0(4) |
| C(18)-N(7)-C(20)-C(21) | -66.6(3) |
| C(19)-N(7)-C(20)-C(21) | -168.9(2) |
| O(2)-C(21)-C(20)-N(7) | 68.8(3) |
| C(22)-C(21)-C(20)-N(7) | -167.3(3) |

[1718]

| | |
|---|---|
| C(3)-N(3)-C(4)-N(4) | -1.9(5) |
| C(5)-N(4)-C(4)-N(3) | 1.5(5) |
| C(10)-C(11)-C(17)-C(18) | 33.6(4) |
| C(12)-C(11)-C(17)-C(18) | -145.8(3) |
| C(10)-C(11)-C(17)-C(19) | 135.1(3) |
| C(12)-C(11)-C(17)-C(19) | -44.3(4) |
| C(20)-N(7)-C(18)-C(17) | -138.9(2) |
| C(19)-N(7)-C(18)-C(17) | -21.5(2) |
| C(11)-C(17)-C(18)-N(7) | 141.1(2) |
| C(19)-C(17)-C(18)-N(7) | 20.7(2) |
| C(20)-N(7)-C(19)-C(17) | 140.7(2) |
| C(18)-N(7)-C(19)-C(17) | 21.3(2) |
| C(11)-C(17)-C(19)-N(7) | -141.9(3) |
| C(18)-C(17)-C(19)-N(7) | -20.7(2) |
| N(2)-C(1)-C(2)-C(5) | 0.6(3) |
| C(6)-C(1)-C(2)-C(5) | 179.9(3) |
| N(2)-C(1)-C(2)-C(3) | -173.9(3) |
| C(6)-C(1)-C(2)-C(3) | 5.4(6) |
| C(4)-N(3)-C(3)-N(5) | 179.0(3) |
| C(4)-N(3)-C(3)-C(2) | 0.4(4) |
| C(5)-C(2)-C(3)-N(5) | -177.4(3) |
| C(1)-C(2)-C(3)-N(5) | -3.3(5) |
| C(5)-C(2)-C(3)-N(3) | 1.2(4) |
| C(1)-C(2)-C(3)-N(3) | 175.3(3) |
| C(4)-N(4)-C(5)-N(1) | -177.0(3) |
| C(4)-N(4)-C(5)-C(2) | 0.4(4) |
| N(2)-N(1)-C(5)-N(4) | 176.9(3) |
| C(7)-N(1)-C(5)-N(4) | 8.0(5) |
| N(2)-N(1)-C(5)-C(2) | -1.0(3) |
| C(7)-N(1)-C(5)-C(2) | -169.9(3) |
| C(3)-C(2)-C(5)-N(4) | -1.7(4) |
| C(1)-C(2)-C(5)-N(4) | -177.6(3) |
| C(3)-C(2)-C(5)-N(1) | 176.2(2) |
| C(1)-C(2)-C(5)-N(1) | 0.2(3) |

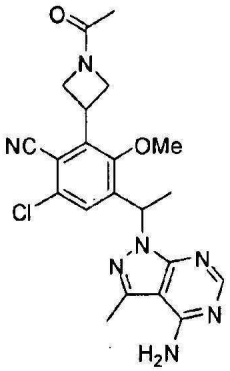
[1719] 실시예 272 및 273. 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-6-클로로-2-[1-(2-하이드록시-1-메틸에틸)아제티딘-3-일]-3-메톡시벤조니트릴의 부분입체이성질체



[1720]

[1721] 메탄올 (2 mL) 중 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-2-아제티딘-3-일-6-클로로-3-메톡시벤조니트릴 (40 mg, 0.10 mmol)의 용액을 나트륨 시아노보로하이드라이드 (16 mg, 0.25 mmol) 그 다음 아세톨 (28 μL, 0.40 mmol)로 처리하고 실온에서 1 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 아세트산 (100 μL, 1.8 mmol)로 켄칭하고, 메탄올로 희석하고, 분취 LCMS (XBridge C18 칼럼, 60 mL/분의 유속으로 0.1% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출)로 정제하여 원하는 생성물을 부분입체이성질체의 혼합물로서 얻었다. 부분입체이성질체의 이러한 혼합물을 키랄 HPLC (RT = 3.70 분 및 6.58 분; Phenomenex Lux Cellulose C-4 칼럼, 21.2 x 250 mm, 5 마이크론 입자 크기, 18 mL/분, 5 mg/분으로 헥산 중 20% 에탄올로 용출)로 분리하여 원하는 피크 1 아이소머 (화합물 272) (19 mg, 41%) 및 피크 2 아이소머 (화합물 273) (23 mg, 50%) 피크 1을 얻었다: $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.11 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.34 (br s, 2H), 6.24 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.43 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.07 - 3.82 (m, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.31 - 3.24 (m, 1H), 3.17 - 3.06 (m, 2H), 3.06 - 2.97 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.21 - 2.11 (m, 1H), 1.72 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.81 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H). $C_{22}H_{27}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$에 대한 LCMS: m/z = 456.2; 실측치; 456.2. 피크 2: $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.11 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.35 (br s, 2H), 6.24 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.43 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.06 - 3.91 (m, 2H), 3.89 - 3.79 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.30 - 3.24 (m, 1H), 3.15 - 3.00 (m, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.21 - 2.10 (m, 1H), 1.72 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.82 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H). $C_{22}H_{27}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$에 대한 LCMS: m/z = 456.2; 실측치; 456.2.

[1722] **실시예 281. 2-(1-아세틸아제티딘-3-일)-4-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-6-클로로-3-메톡시벤조니트릴**

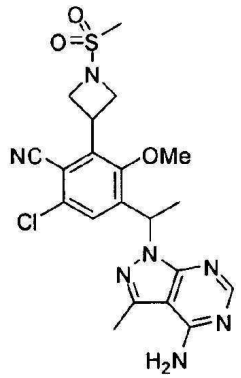


[1723]

[1724] 테트라하이드로푸란 (2 mL) 중 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-2-아제티딘-3-일-6-클로로-3-메톡시벤조니트릴 (실시예 261로부터의 키랄 중간체) (60 mg, 0.15 mmol)의 용액을 0 ℃에서 트리에틸아민 (53 μL, 0.38 mmol) 그 다음 아세틸 클로라이드 (13 μL, 0.18 mmol)로 처리하고 20 ℃에서 밤새 교반했다. 반응 혼합물을 메탄올로 희석하고 분취 LCMS (XBridge C18 칼럼, 60 mL/분의 유속으로 0.1% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출)로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다 (39 mg, 59%). 생성물을 단일 거울상이성질체로서 단리했다. $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.11 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.36 (br s, 2H), 6.26 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.57 - 4.36 (m, 3H), 4.30 - 4.21 (m, 1H), 4.18 -

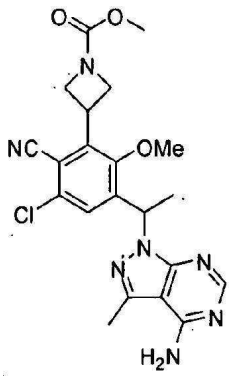
4.08 (m, 1H), 3.71 (d, $J$ = 3.1 Hz, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.78 - 1.71 (m, 6H). $C_{21}H_{23}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$에 대한 LCMS: m/z = 440.2; 실측치; 440.1.

[1725] **실시예 285. 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-6-클로로-3-메톡시-2-[1-(메틸설포닐)아제티딘-3-일]벤조니트릴**

[1726] 

[1727] 디클로로메탄 (1 mL) 중 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-2-아제티딘-3-일-6-클로로-3-메톡시벤조니트릴 (실시예 261로부터의 키랄 중간체) (40 mg, 0.10 mmol)의 용액을 트리에틸아민 (35 μL, 0.25 mmol)로 처리하고, 0 ℃로 냉각하고, 메탄설포닐 클로라이드 (9.3 μL, 0.12 mmol)로 처리하고 0 ℃에서 1 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 메탄올로 희석하고 분취 LCMS (XBridge C18 칼럼, 60 mL/분의 유속으로 0.1% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출)로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다 (20 mg, 42%). 생성물을 단일 거울상이성질체로서 단리했다. $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.12 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.35 (br s, 2H), 6.25 (q, $J$ = 7.0 Hz, 1H), 4.54 - 4.40 (m, 1H), 4.27 - 4.12 (m, 4H), 3.68 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.74 (d, $J$ = 7.1 Hz, 3H). $C_{20}H_{23}ClN_7O_3S$ $(M+H)^+$에 대한 LCMS: m/z = 476.1; 실측치; 476.1.

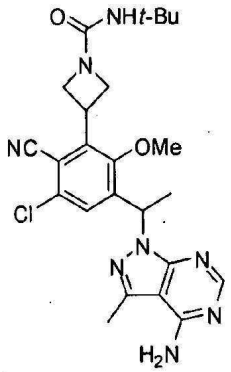
[1728] **실시예 289. 메틸 3-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-6-시아노-2-메톡시페닐}아제티딘-1-카복실레이트**

[1729] 

[1730] 디클로로메탄 (1 mL) 중 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-2-아제티딘-3-일-6-클로로-3-메톡시벤조니트릴 (실시예 261로부터의 키랄 중간체) (20 mg, 0.05 mmol)의 용액을 트리에틸아민 (20 μL, 0.14 mmol) 그 다음 메틸 클로로포르메이트 (4.7 μL, 0.06 mmol)로 처리하고 실온에서 1 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 메탄올로 희석하고 분취 LCMS (XBridge C18 칼럼, 60 mL/분의 유속으로 0.1% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출)로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다 (12 mg, 52%). 생성물을 단일 거울상이성질체로서 단리했다. $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.11 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.34 (br s, 2H), 6.25 (q, $J$ = 7.0 Hz, 1H), 4.53 - 4.38 (m, 1H), 4.36 - 4.17 (m, 4H), 3.71 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.73 (d, $J$ = 7.1 Hz, 3H). $C_{21}H_{23}ClN_7O_3$ $(M+H)^+$에 대한 LCMS: m/z = 456.2; 실측치; 456.1.

[1731] **실시예 292. 3-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-6-시아노-2-메톡시페**

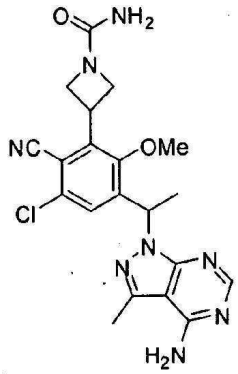
닐}-*N*-(*tert*-부틸)아제티딘-1-카복사마이드



[1732]

[1733] *N*,*N*-디메틸포름아미드 (1 mL) 중 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-2-아제티딘-3-일-6-클로로-3-메톡시벤조니트릴 (실시예 261로부터의 키랄 중간체) (20 mg, 0.05 mmol)의 용액을 트리에틸아민 (20 μL, 0.14 mmol) 그 다음 2-이소시아네이토-2-메틸-프로판 (7.2 μL, 0.063 mmol)로 처리하고 실온에서 밤새 교반했다. 반응 혼합물을 메탄올로 희석하고 분취 LCMS (XBridge C18 칼럼, 60 mL/분의 유속으로 0.1% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출)로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다 (16 mg, 64%). 생성물을 단일 거울상이성질체로서 단리했다. $C_{24}H_{30}ClN_8O_2$ $(M+H)^+$에 대한 LCMS: m/z = 497.2; 실측치; 497.2.

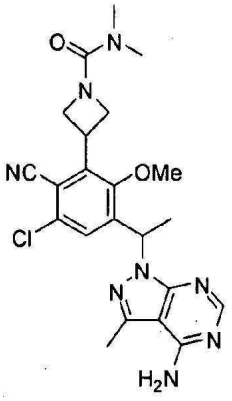
[1734] **실시예 293. 3-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-6-시아노-2-메톡시페닐}아제티딘-1-카복사마이드**



[1735]

[1736] 트리플루오로아세트산 (2 mL) 중 3-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-6-시아노-2-메톡시페닐}-*N*-(*tert*-부틸)아제티딘-1-카복사마이드 (실시예 292로부터의 키랄 중간체) (16 mg, 0.032 mmol)의 용액을 마이크로웨이브에서 120 ℃에서 10 분 동안 가열했다. 반응 혼합물을 메탄올로 희석하고 분취 LCMS (XBridge C18 칼럼, 60 mL/분의 유속으로 0.1% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출)로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다 (7 mg, 50%). 생성물을 단일 거울상이성질체로서 단리했다. $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.12 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.35 (br s, 2H), 6.28 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.70 (br s, 1H), 4.62 - 4.49 (m, 1H), 4.34 - 4.20 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.78 - 3.49 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.73 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H). $C_{20}H_{22}ClN_8O_2$ $(M+H)^+$에 대한 LCMS: m/z = 441.2; 실측치; 441.1.

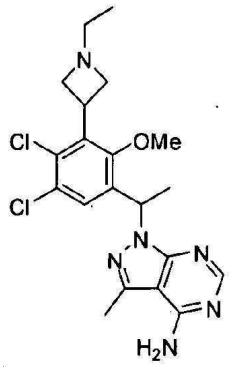
[1737] **실시예 296. 3-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-6-시아노-2-메톡시페닐}-N,N-디메틸아제티딘-1-카복사마이드**



[1738]

[1739] *N*,*N*-디메틸포름아미드 (2 mL) 중 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-2-아제티딘-3-일-6-클로로-3-메톡시벤조니트릴 (실시예 261로부터의 키랄 중간체) (40 mg, 0.10 mmol)의 용액을 트리에틸아민 (40 μL, 0.29 mmol) 그 다음 *p*-니트로페닐 클로로포르메이트 (23 μL, 0.13 mmol)로 처리하고 실온에서 1 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 메탄올로 희석하고 분취 LCMS (XBridge C18 칼럼, 60 mL/분의 유속으로 0.1% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출)로 정제하여 원하는 생성물을 얻었고 이것을 즉시 사용했다. 테트라하이드로푸란 (1 mL) 중 *p*-니트로페닐 카바메이트 중간체의 용액을 트리에틸아민 (15 μL, 0.11 mmol) 그 다음 테트라하이드로푸란 (150 μL, 0.15 mmol) 중 1.0 M 디메틸아민의 용액으로 처리하고 밀봉된 튜브에서 60 ℃에서 2 시간 동안 가열했다. 반응 혼합물을 농축하고, 메탄올로 희석하고 분취 LCMS (XBridge C18 칼럼, 60 mL/분의 유속으로 0.1% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출)로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다 (13 mg, 28%). 생성물을 단일 거울상이성질체로서 단리했다. $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.11 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.36 (br s, 2H), 6.25 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.44 - 4.23 (m, 3H), 4.22 - 4.10 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.76 (s, 6H), 2.55 (s, 3H), 1.73 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H). $C_{22}H_{26}ClN_8O_2$ $(M+H)^+$에 대한 LCMS: m/z = 469.2; 실측치; 469.1.

[1740] **실시예 298. 1-{1-[4,5-디클로로-3-(1-에틸아제티딘-3-일)-2-메톡시페닐]에틸}-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민**



[1741]

[1742] *단계 1. 1-(4,5-디클로로-2-하이드록시페닐)에타논*

[1743] 아세틸 클로라이드 (19 mL, 270 mmol) 중 3,4-디클로로페놀 [AK Scientific] (30 g, 18 mmol)의 용액을 60 ℃에서 2 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 20 ℃로 냉각하고, 알루미늄 트리클로라이드 (37 g, 280 mmol)로 나누어서 처리하고, 180 ℃에서 30 분 동안 가열했다. 반응 혼합물을 20 ℃로 냉각하고 용액을 고체 블록으로 경화시키고 이것은 부서지기 쉽지 않았다. 이러한 물질을 0 ℃로 냉각하고 1 M HCl로 나누어서 서서히 켄칭했다. 물질의 고체 블록은 충분한 HCl로 서서히 부서졌고 이러한 불균질 혼합물을 20 ℃에서 밤새 교반하여 균일성을 보장했다. 고형물을 여과하고, 엄청난 양의 물로 세정하고, 건조된 진공 하에서 원하는 생성물 (38 g, 정량적)을 황갈색 고형물로서 얻었다.

[1744] *단계 2. 1-(4,5-디클로로-2-하이드록시-3-아이오도페닐)에타논*

[1745] 아세트산 (70 mL) 중 1-(4,5-디클로로-2-하이드록시페닐)에타논 (12 g, 59 mmol)의 용액을 *N*-아이오도석신이미드 (16 g, 71 mmol)로 처리하고 90 ℃에서 18 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 부가적 *N*-아이오도석신이미드

(8 g, 36 mmol)로 처리하고 90 ℃에서 4 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 농축하고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 거품발생이 멈출 때까지 포화된 중탄산나트륨으로 켄칭했다. 유기 층을 분리하고 수성 층을 에틸 아세테이트로 재추출했다. 조합된 유기 층들을 건조시키고 농축하여 갈색 고체를 얻었다. 이러한 물질을 메탄올로부터 재결정화하여 원하는 생성물 (9.0 g, 46%)을 황갈색 고형물로서 얻었다. $^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 13.36 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 2.65 (s, 3H). $C_8H_6Cl_2IO_2$ $(M+H)^+$에 대한 LCMS: m/z = 330.9, 332.9; 실측치; 330.8, 332.9.

[1746] *단계 3. 1-(4,5-디클로로-3-아이오도-2-메톡시페닐)에타논*

[1747] N,N-디메틸포름아미드 (40 mL) 중 1-(4,5-디클로로-2-하이드록시-3-아이오도페닐)에타논 (16 g, 47 mmol) 및 칼륨 카보네이트 (17 g, 120 mmol)의 용액을 메틸 아이오다이드 (6.4 mL, 100 mmol)로 처리하고 60 ℃에서 1 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 에틸 아세테이트 (2x)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 황산마그네슘으로 건조하고, 여과하고, 농축하여 조 고체를 얻었다. 조 물질을 헥산 (5% - 30%) 중 에틸 아세테이트를 사용하는 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물 (14 g, 84%)을 오렌지 고체로서 얻었다. $^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.60 (s, 3H). $C_9H_8Cl_2IO_2$ $(M+H)^+$에 대한 LCMS: m/z = 344.9, 346.9; 실측치; 344.8, 346.9.

[1748] *단계 4. tert-부틸 3-(3-아세틸-5,6-디클로로-2-메톡시페닐)아제티딘-1-카복실레이트*

[1749] 아연 (4.5 g, 69 mmol)을 N,N-디메틸포름아미드 (54 mL) 중 1,2-디브로모에탄 (420 μL, 4.9 mmol)과 함께 현탁시켰다. 혼합물을 70 ℃에서 10 분 동안 가열하고 그 다음 실온으로 냉각했다. 클로로트리메틸실란 (620 μL, 4.9 mmol)을 적가하고 교반을 1 시간 동안 계속했다. N,N-디메틸포름아미드 (30 mL) 중 *tert*-부틸 3-아이오도아제티딘-1-카복실레이트 (17 g, 61 mmol)의 용액을 그 다음 부가하고 혼합물을 40 ℃에서 1 시간 동안 가열한 후 N,N-디메틸포름아미드 (120 mL) 중 1-(4,5-디클로로-3-아이오도-2-메톡시페닐)에타논 (14 g, 41 mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (710 mg, 0.77 mmol) 및 트리-(2-푸릴)포스핀 (360 mg, 1.6 mmol)의 혼합물을 빠르게 부가했다. 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반했다. 그 다음 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 및 포화된 암모늄 클로라이드 용액 사이에서 분할했다. 유기 수성 층을 물로 세정하고, 황산마그네슘으로 건조하고, 여과하고, 농축하여 조 잔여물을 얻었고 이것을 헥산 (0% - 25%) 중 에틸 아세테이트를 사용하는 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다 (12 g, 77%). $C_{17}H_{21}Cl_2NO_4Na$ $(M+Na)^+$에 대한 LCMS: m/z = 396.1; 실측치; 396.0.

[1750] *단계 5. tert-부틸 3-[2,3-디클로로-5-(1-하이드록시에틸)-6-메톡시페닐]아제티딘-1-카복실레이트*

[1751] 메탄올 (240 mL) 중 *tert*-부틸 3-(3-아세틸-5,6-디클로로-2-메톡시페닐)아제티딘-1-카복실레이트 (9.6 g, 26 mmol)의 용액을 0 ℃에서 나트륨 테트라하이드로보레이트 (1.9 g, 51 mmol)로 나누어서 5 분에 걸쳐 처리하고 0 ℃에서 30 분 동안 교반했다. 반응 혼합물을 아세트산 (7.3 mL, 130 mmol)을 0 ℃에서 켄칭하고 포화된 중탄산나트륨 용액 (~50mL)으로 처리했다. 반응 혼합물을 농축하고 제거하여 대부분의 메탄올 (~60 mL)을 제거하고, 포화된 중탄산나트륨 용액 (150 ml)에 붓고, 에틸 아세테이트 (2 x 200 mL)로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 물 및 염수로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여 원하는 생성물 (9.6 g, 정량적)을 얻었고 이것을 추가 정제 없이 사용했다. $C_{13}H_{16}Cl_2NO_4$ $([M-(t\text{-}Bu)+H]+H)^+$에 대한 LCMS: m/z = 320.0; 실측치; 320.0.

[1752] *단계 6. tert-부틸 3-[2,3-디클로로-5-(1-클로로에틸)-6-메톡시페닐]아제티딘-1-카복실레이트*

[1753] N,N-디메틸포름아미드 (0.92 mL, 12 mmol)을 고체 시아누르산 염화물 (2.2 g, 12 mmol)에 실온에서 부가했다 (DMF는 고체에 의해 흡수된다). 혼합물을 10 분 동안 정치하고, 메틸렌 클로라이드 (60 mL)로 처리하고, 몇 분 동안 교반하여 고체를 분쇄했다. 반응 혼합물을 메틸렌 클로라이드 (30 mL) 중 *tert*-부틸 3-[2,3-디클로로-5-(1-하이드록시에틸)-6-메톡시페닐]아제티딘-1-카복실레이트 (3.0 g, 8.0 mmol)의 용액으로 처리하고 35 - 40 ℃에서 2 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 부가적 N,N-디메틸포름아미드 (1 mL)로 처리하고 35 - 40 ℃에서 4 시간 동안 교반했다. 반응은 완료되도록 35 - 40 ℃에서 밤새 교반하면서 N,N-디메틸포름아미드 (1 mL)로 또 처리를 필요로 했다. 반응 혼합물을 물 및 디클로로메탄으로 희석했다. 유기 상을 분리하고 포화된 중탄산나트륨 용액, 물 및 염수로 세정하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여 조 잔여물을 얻었다. 조 물

질을 헥산 (5% - 40%) 중 에틸 아세테이트를 사용하는 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다 (2.8 g, 90%). $C_{13}H_{15}Cl_3NO_3$ ([M-(*t*-Bu)+H]+H)$^+$에 대한 LCMS: m/z = 338.0, 340.0; 실측치; 337.9, 339.9.

[1754] *단계 7. tert-부틸 3-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)에틸]-5,6-디클로로-2-메톡시페닐}아제티딘-1-카복실레이트*

[1755] N,N-디메틸포름아미드 (23 mL) 중 *tert*-부틸 3-[2,3-디클로로-5-(1-클로로에틸)-6-메톡시페닐]아제티딘-1-카복실레이트 (1.0 g, 2.5 mmol) 및 3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민 (0.43 g, 2.9 mmol)의 용액을 세슘 카보네이트 (1.2 g, 3.8 mmol) 및 칼륨 아이오다이드 (42 mg, 0.25 mmol)로 처리하고 100 ℃에서 10 시간 동안 가열했다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (75 mL) 및 물 (75 mL)로 희석했다. 수성 층을 분리하고 에틸 아세테이트 (2 x 50 mL)로 재추출했다. 조합된 유기 층들을 물로 세정하고, 포화된 중탄산나트륨 용액, 및 염수로 세정하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여 조 잔여물을 얻었다. 조 물질을 디클로로메탄 (0% - 10%) 중 메탄올을 사용하는 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다 (0.97 g, 75%). $C_{23}H_{29}Cl_2N_6O_3$ (M+H)$^+$에 대한 LCMS: m/z = 507.2, 509.2; 실측치; 507.0, 509.0.

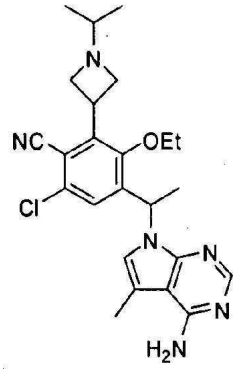
[1756] *단계 8. 1-[1-(3-아제티딘-3-일-4,5-디클로로-2-메톡시페닐)에틸]-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민*

[1757] 메틸렌 클로라이드 (20 mL) 중 *tert*-부틸 3-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘-1-일)에틸]-5,6-디클로로-2-메톡시페닐}아제티딘-1-카복실레이트 (0.97 g, 1.9 mmol)의 용액을 트리플루오로아세트산 (10 mL)로 처리하고 20 ℃에서 30 분 동안 교반했다. 반응 혼합물을 농축하고 잔여물을 메탄올 (~20 mL)로 희석하고 포화된 중탄산나트륨 용액으로 처리하여 (pH~8)이 되도록 했다. 반응 혼합물을 농축하여 메탄올을 제거했다. 수성 층에서 현탁된 오일을 디클로로메탄/이소프로판올의 5:1 혼합물로 추출하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여 원하는 생성물 (0.77 g, 99%)을 얻었고 이것을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용했다. $C_{18}H_{21}Cl_2N_6O$ (M+H)$^+$에 대한 LCMS: m/z = 407.1, 409.1; 실측치; 407.0, 409.0.

[1758] *단계 9. 1-{1-[4,5-디클로로-3-(1-에틸아제티딘-3-일)-2-메톡시페닐]에틸}-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민*

[1759] 메탄올 (2.6 mL) 중 1-[1-(3-아제티딘-3-일-4,5-디클로로-2-메톡시페닐)에틸]-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민 (40 mg, 0.098 mmol)의 용액을 나트륨 시아노보로하이드라이드 (15 mg, 0.25 mmol) 그 다음 아세트알데하이드 (22 μL, 0.39 mmol)로 처리하고 20 ℃에서 20 분 동안 교반했다. 반응 혼합물을 아세트산 (130 μL, 2.3 mmol)로 켄칭하고, 메탄올로 희석하고, 분취 LCMS (XBridge C18 칼럼, 60 mL/분의 유속으로 0.1% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출)로 정제하여 원하는 생성물을 거울상이성질체의 혼합물로서 얻었다. 이러한 라세미 혼합물을 키랄 HPLC로 분리했다 (RT = 18.6 분 및 22.0 분; Phenomenex Lux Cellulose C-4 칼럼, 21.2 x 250 mm, 5 마이크론 입자 크기, 18 mL/분, 2.5 mg/분으로 헥산 중 5% 에탄올로 용출)로 분리하여 원하는 피크 1 아이소머를 얻었다 (11 mg, 26%). $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.11 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.33 (br s, 2H), 6.21 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.98 - 3.77 (m, 3H), 3.57 (s, 3H), 2.92 - 2.83 (m, 1H), 2.79 - 2.72 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.35 - 2.22 (m, 2H), 1.70 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.86 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). $C_{20}H_{25}Cl_2N_6O$ (M+H)$^+$에 대한 LCMS: m/z = 435.1; 실측치; 435.0.

[1760] **실시예 307. 4-[1-(4-아미노-5-메틸-7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-7-일)에틸]-6-클로로-3-에톡시-2-(1-이소프로필아제티딘-3-일)벤조니트릴**

[1761] 

[1762] *단계 1. tert-부틸 3-{3-[1-(4-아미노-5-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)에틸]-5-클로로-6-시아노-2-에톡시페닐}아제티딘-1-카복실레이트*

[1763] 원하는 화합물을 실시예 212, 단계 5의 절차에 따라 18% 수율로 제조했고 (키랄 중간체), 5-메틸-7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-4-아민 [ACES Pharma]을 3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민 대신에 개시 물질로서 사용했다. $^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.13 (s, 1H), 6.93 (br s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.17 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.40 - 4.27 (m, 4H), 4.27 - 4.18 (m, 1H), 4.03 - 3.92 (m, 1H), 3.80 - 3.70 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.74 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.40 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). $C_{26}H_{32}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$에 대한 LCMS: m/z = 511.2; 실측치; 511.2.

[1764] *단계 2. 4-[1-(4-아미노-5-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)에틸]-2-아제티딘-3-일-6-클로로-3-에톡시벤조니트릴*

[1765] 원하는 화합물을 실시예 212, 단계 6의 절차에 따라 99% 수율로 제조했는데, *tert*-부틸 3-{3-[1-(4-아미노-5-메틸-7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-7-일)에틸]-5-클로로-6-시아노-2-에톡시페닐}아제티딘-1-카복실레이트를 *tert*-부틸 3-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-6-시아노-2-에톡시페닐}아제티딘-1-카복실레이트 대신에 개시 물질로서 사용했다. $C_{21}H_{24}ClN_6O$ $(M+H)^+$에 대한 LCMS: m/z = 411.2; 실측치; 411.1.

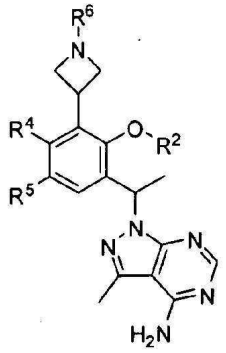
[1766] *단계 3. 4-[1-(4-아미노-5-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)에틸]-6-클로로-3-에톡시-2-(1-이소프로필아제티딘-3-일)벤조니트릴*

[1767] 원하는 화합물을 실시예 213의 절차에 따라 65% 수율로 제조했는데, 4-[1-(4-아미노-5-메틸-7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-7-일)에틸]-2-아제티딘-3-일-6-클로로-3-에톡시벤조니트릴을 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-2-아제티딘-3-일-6-클로로-3-에톡시벤조니트릴 대신에 및 아세톤을 포름알데하이드 대신에 개시 물질로서 사용했다. 생성물을 단일 거울상이성질체로서 단리했다. $^1$H NMR (300 MHz, dmso) δ 7.95 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.16 - 7.13 (m, 1H), 6.58 (s, 2H), 6.11 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.04 - 3.67 (m, 5H), 3.04 - 2.92 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.27 - 2.12 (m, 1H), 1.69 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.30 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.85 (dd, *J* = 6.1, 1.8 Hz, 6H). $C_{24}H_{30}ClN_6O$ $(M+H)^+$에 대한 LCMS: m/z = 453.2; 실측치; 453.3.

[1768] **합성된 화합물**

[1769] 화합물 실시예 214-218, 221-235, 238, 240-246, 248-260, 263-267, 270, 271, 274-280, 282-284, 286-288, 290, 291, 294, 295, 297, 299-306, 308, 및 309에 대한 실험 절차는 표 4 및 5에서 요약되어 있다.

[1770] 표 4



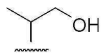
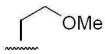
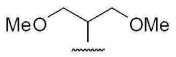
[1771]

| 실시예 번호 | 명칭 | $R^2$ | $R^4$ | $R^5$ | $R^6$ | 염 | Proc.[1] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 214 | 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-6-클로로-3-에톡시-2-(1-에틸아제티딘-3-일)벤조니트릴[3] | Et | CN | Cl | | - | 213 |
| 215 | 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-6-클로로-3-에톡시-2-(1-이소프로필아제티딘-3-일)벤조니트릴[3] | Et | CN | Cl | | - | 213 |
| 216 | 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-6-클로로-3-에톡시-2-(1-이소부틸아제티딘-3-일)벤조니트릴[3] | Et | CN | Cl | | - | 213 |

[1772]

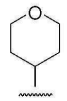
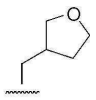
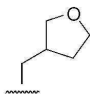
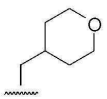
[1773]

| 실시예 번호 | 명칭 | $R^2$ | $R^4$ | $R^5$ | $R^6$ | 염 | Proc.[1] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 217 | 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-6-클로로-2-[1-(사이클로프로필메틸)아제티딘-3-일]-3-에톡시벤조니트릴[3] | Et | CN | Cl | | - | 213 |
| 218 | 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-6-클로로-2-(1-사이클로부틸아제티딘-3-일)-3-에톡시벤조니트릴[3] | Et | CN | Cl | | - | 213 |
| 221 | 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-6-클로로-3-에톡시-2-{1-[(2*R*)-2-하이드록시프로필]아제티딘-3-일}벤조니트릴[5] | Et | CN | Cl | | - | 220 |
| 222 | 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-6-클로로-3-에톡시-2-[1-(2-하이드록시-2-메틸프로필)아제티딘-3-일]벤조니트릴[3] | Et | CN | Cl | | - | 220 |
| 223 | 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-6-클로로-3-에톡시-2-[1-(2-하이드록시-1-메틸에틸)아제티딘-3-일]벤조니트릴 (피크 1로부터)[5] | Et | CN | Cl | | - | 272/273 |

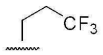
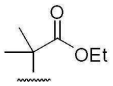
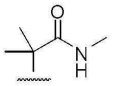
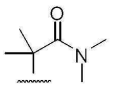
| 실시예 번호 | 명칭 | $R^2$ | $R^4$ | $R^5$ | $R^6$ | 염 | Proc.[1] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 224 | 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-6-클로로-3-에톡시-2-[1-(2-하이드록시-1-메틸에틸)아제티딘-3-일]벤조니트릴 (피크 2로부터)[5] | Et | CN | Cl |  | - | 272/273 |
| 225 | 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-6-클로로-3-에톡시-2-[1-(2-메톡시에틸)아제티딘-3-일]벤조니트릴[3] | Et | CN | Cl |  | - | 213 |
| 226 | 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-6-클로로-3-에톡시-2-{1-[2-메톡시-1-(메톡시메틸)에틸]아제티딘-3-일}벤조니트릴[3] | Et | CN | Cl |  | - | 213 |
| 227 | 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-6-클로로-3-에톡시-2-[1-(테트라하이드로푸란-3-일)아제티딘-3-일]벤조니트릴 (피크 1로부터)[5] | Et | CN | Cl | | - | 272/273 |
| 228 | 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-6-클로로-3-에톡시-2-[1-(테트라하이드로푸란-3-일)아제티딘-3-일]벤조니트릴 (피크 2로부터)[5] | Et | CN | Cl | | - | 272/273 |

[1774]

[1775]

| 실시예 번호 | 명칭 | $R^2$ | $R^4$ | $R^5$ | $R^6$ | 염 | Proc.[1] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 229 | 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-6-클로로-3-에톡시-2-[1-(테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)아제티딘-3-일]벤조니트릴[3] | Et | CN | Cl |  | - | 213 |
| 230 | 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-6-클로로-3-에톡시-2-[1-(테트라하이드로푸란-3-일메틸)아제티딘-3-일]벤조니트릴 (피크 1로부터)[5] | Et | CN | Cl |  | - | 272/273 |
| 231 | 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-6-클로로-3-에톡시-2-[1-(테트라하이드로푸란-3-일메틸)아제티딘-3-일]벤조니트릴 (피크 2로부터)[5] | Et | CN | Cl |  | - | 272/273 |
| 232 | 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-6-클로로-3-에톡시-2-[1-(테트라하이드로-2*H*-피란-4-일메틸)아제티딘-3-일]벤조니트릴[3] | Et | CN | Cl |  | - | 213 |
| 233 | 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-6-클로로-3-에톡시-2-[1-(2,2,2-트리플루오로에틸)아제티딘-3-일]벤조니트릴[3] | Et | CN | Cl | | - | 219 |

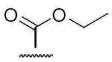
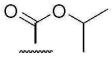
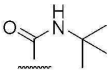
[1776]

| 실시예 번호 | 명칭 | $R^2$ | $R^4$ | $R^5$ | $R^6$ | 염 | Proc.[1] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 234 | 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-6-클로로-3-에톡시-2-[1-(3,3,3-트리플루오로프로필)아제티딘-3-일]벤조니트릴[3] | Et | CN | Cl |  | - | 213 |
| 235 | 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-6-클로로-2-[1-(시아노메틸)아제티딘-3-일]-3-에톡시벤조니트릴[3] | Et | CN | Cl | | - | 219 |
| 238 | 에틸 2-(3-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-6-시아노-2-에톡시페닐}아제티딘-1-일)-2-메틸프로파노에이트[3] | Et | CN | Cl |  | - | 236 |
| 240 | 2-(3-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-6-시아노-2-에톡시페닐}아제티딘-1-일)-*N*,2-디메틸프로판아미드[3] | Et | CN | Cl |  | - | 239 |
| 241 | 2-(3-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-6-시아노-2-에톡시페닐}아제티딘-1-일)-*N*,*N*,2-트리메틸프로판아미드[3] | Et | CN | Cl |  | - | 239 |
| 242 | 2-(1-아세틸아제티딘-3-일)-4-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-6-클로로-3-에톡시벤조니트릴[3] | Et | CN | Cl | | - | 281 |

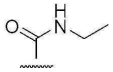
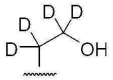
| 실시예 번호 | 명칭 | $R^2$ | $R^4$ | $R^5$ | $R^6$ | 염 | Proc.[1] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 243 | 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-6-클로로-3-에톡시-2-(1-프로피노일아제티딘-3-일)벤조니트릴[3] | Et | CN | Cl | | TFA | 281 |
| 244 | 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-6-클로로-3-에톡시-2-(1-이소부티릴아제티딘-3-일)벤조니트릴[3] | Et | CN | Cl | | - | 281 |
| 245 | 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-6-클로로-2-[1-(2,2-디메틸프로파노일)아제티딘-3-일]-3-에톡시벤조니트릴[3] | Et | CN | Cl | | - | 281 |
| 246 | 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-6-클로로-2-[1-(사이클로프로필카보닐)아제티딘-3-일]-3-에톡시벤조니트릴[3] | Et | CN | Cl | | - | 281 |
| 248 | 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-6-클로로-3-에톡시-2-[1-(메틸설포닐)아제티딘-3-일]벤조니트릴[3] | Et | CN | Cl | | - | 285 |
| 249 | 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-6-클로로-3-에톡시-2-[1-(에틸설포닐)아제티딘-3-일]벤조니트릴[3] | Et | CN | Cl | | - | 285 |

[1777]

[1778]

| 실시예 번호 | 명칭 | $R^2$ | $R^4$ | $R^5$ | $R^6$ | 염 | Proc.[1] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 250 | 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-6-클로로-3-에톡시-2-[1-(이소프로필설포닐)아제티딘-3-일]벤조니트릴[3] | Et | CN | Cl | | - | 285 |
| 251 | 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-6-클로로-2-[1-(사이클로프로필설포닐)아제티딘-3-일]-3-에톡시벤조니트릴[3] | Et | CN | Cl | | TFA | 285 |
| 252 | 메틸 3-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-6-시아노-2-에톡시페닐}아제티딘-1-카복실레이트[3] | Et | CN | Cl | | - | 289 |
| 253 | 에틸 3-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-6-시아노-2-에톡시페닐}아제티딘-1-카복실레이트[3] | Et | CN | Cl |  | - | 289 |
| 254 | 이소프로필 3-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-6-시아노-2-에톡시페닐}아제티딘-1-카복실레이트[3] | Et | CN | Cl |  | - | 289 |
| 255 | 3-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-6-시아노-2-에톡시페닐}-*N*-(tert-부틸)아제티딘-1-카복사마이드[3] | Et | CN | Cl |  | - | 292 |

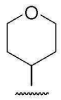
[1779]

| 실시예 번호 | 명칭 | $R^2$ | $R^4$ | $R^5$ | $R^6$ | 염 | Proc.[1] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 256 | 3-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-6-시아노-2-에톡시페닐}아제티딘-1-카복사마이드[3] | Et | CN | Cl | | TFA | 293 |
| 257 | 3-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-6-시아노-2-에톡시페닐}-*N*-메틸아제티딘-1-카복사마이드[3] | Et | CN | Cl | | - | 292 |
| 258 | 3-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-6-시아노-2-에톡시페닐}-*N*-에틸아제티딘-1-카복사마이드[3] | Et | CN | Cl |  | - | 292 |
| 259 | 3-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-6-시아노-2-에톡시페닐}-*N*,*N*-디메틸아제티딘-1-카복사마이드[3] | Et | CN | Cl | | - | 296 |
| 260 | 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-6-클로로-3-에톡시-2-[1-(2-하이드록시에틸)아제티딘-3-일]벤조니트릴-*d4*[3] | Et | CN | Cl |  | - | 219 |
| 263 | 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-6-클로로-2-(1-에틸아제티딘-3-일)-3-메톡시벤조니트릴[3] | Me | CN | Cl | | - | 262 |

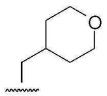
| 실시예 번호 | 명칭 | $R^2$ | $R^4$ | $R^5$ | $R^6$ | 염 | Proc.[1] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 264 | 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-6-클로로-2-(1-이소프로필아제티딘-3-일)-3-메톡시벤조니트릴[3] | Me | CN | Cl | | - | 262 |
| 265 | 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-6-클로로-2-(1-이소부틸아제티딘-3-일)-3-메톡시벤조니트릴[3] | Me | CN | Cl | | - | 262 |
| 266 | 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-6-클로로-2-[1-(사이클로프로필메틸)아제티딘-3-일]-3-메톡시벤조니트릴[3] | Me | CN | Cl | | - | 262 |
| 267 | 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-6-클로로-2-(1-사이클로부틸아제티딘-3-일)-3-메톡시벤조니트릴[3] | Me | CN | Cl | | - | 262 |
| 270 | 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-6-클로로-2-{1-[(2*R*)-2-하이드록시프로필]아제티딘-3-일}-3-메톡시벤조니트릴[5] | Me | CN | Cl | | - | 269 |
| 271 | 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-6-클로로-2-[1-(2-하이드록시-2-메틸프로필)아제티딘-3-일]-3-메톡시벤조니트릴[3] | Me | CN | Cl | | - | 269 |

[1780]

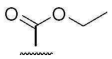
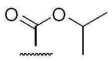
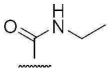
[1781]

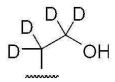
| 실시예 번호 | 명칭 | $R^2$ | $R^4$ | $R^5$ | $R^6$ | 염 | Proc.[1] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 274 | 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-6-클로로-3-메톡시-2-(1-옥세탄-3-yl아제티딘-3-일)벤조니트릴[3] | Me | CN | Cl | | - | 262 |
| 275 | 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-6-클로로-3-메톡시-2-[1-(테트라하이드로푸란-3-일)아제티딘-3-일]벤조니트릴 (피크 1로부터)[5] | Me | CN | Cl | | - | 272/273 |
| 276 | 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-6-클로로-3-메톡시-2-[1-(테트라하이드로푸란-3-일)아제티딘-3-일]벤조니트릴 (피크 2로부터)[5] | Me | CN | Cl | | - | 272/273 |
| 277 | 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-6-클로로-3-메톡시-2-[1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)아제티딘-3-일]벤조니트릴[3] | Me | CN | Cl |  | - | 262 |
| 278 | 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-6-클로로-3-메톡시-2-[1-(테트라하이드로푸란-3-일메틸)아제티딘-3-일]벤조니트릴 (피크 1로부터)[5] | Me | CN | Cl | | - | 272/273 |

[1782]

| 실시예 번호 | 명칭 | $R^2$ | $R^4$ | $R^5$ | $R^6$ | 염 | Proc.[1] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 279 | 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-6-클로로-3-메톡시-2-[1-(테트라하이드로푸란-3-일메틸)아제티딘-3-일]벤조니트릴 (피크 2로부터)[5] | Me | CN | Cl | | - | 272/273 |
| 280 | 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-6-클로로-3-메톡시-2-[1-(테트라하이드로-2*H*-피란-4-일메틸)아제티딘-3-일]벤조니트릴[3] | Me | CN | Cl |  | - | 262 |
| 282 | 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-6-클로로-3-메톡시-2-(1-프로피노일아제티딘-3-일)벤조니트릴[3] | Me | CN | Cl | | - | 281 |
| 283 | 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-6-클로로-2-(1-이소부티릴아제티딘-3-일)-3-메톡시벤조니트릴[3] | Me | CN | Cl | | - | 281 |
| 284 | 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-6-클로로-2-[1-(사이클로프로필카보닐)아제티딘-3-일]-3-메톡시벤조니트릴[3] | Me | CN | Cl | | - | 281 |
| 286 | 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-6-클로로-2-[1-(에틸설포닐)아제티딘-3-일]-3-메톡시벤조니트릴[3] | Me | CN | Cl | | - | 285 |

[1783]

| 실시예 번호 | 명칭 | $R^2$ | $R^4$ | $R^5$ | $R^6$ | 염 | Proc.[1] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 287 | 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-6-클로로-2-[1-(이소프로필설포닐)아제티딘-3-일]-3-메톡시벤조니트릴[3] | Me | CN | Cl | | - | 285 |
| 288 | 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-6-클로로-2-[1-(사이클로프로필설포닐)아제티딘-3-일]-3-메톡시벤조니트릴[3] | Me | CN | Cl | | - | 285 |
| 290 | 에틸 3-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-6-시아노-2-메톡시페닐}아제티딘-1-카복실레이트[3] | Me | CN | Cl |  | - | 289 |
| 291 | 이소프로필 3-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-6-시아노-2-메톡시페닐}아제티딘-1-카복실레이트[3] | Me | CN | Cl |  | - | 289 |
| 294 | 3-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-6-시아노-2-메톡시페닐}-*N*-메틸아제티딘-1-카복사마이드[3] | Me | CN | Cl | | - | 292 |
| 295 | 3-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-6-시아노-2-메톡시페닐}-*N*-에틸아제티딘-1-카복사마이드[3] | Me | CN | Cl |  | - | 292 |

| 실시예 번호 | 명칭 | $R^2$ | $R^4$ | $R^5$ | $R^6$ | 염 | Proc.[1] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 297 | 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-6-클로로-2-[1-(2-하이드록시에틸)아제티딘-3-일]-3-메톡시벤조니트릴-*d4*[3] | Me | CN | Cl |  | - | 268 |
| 299 | 1-{1-[4,5-디클로로-3-(1-이소프로필아제티딘-3-일)-2-메톡시페닐]에틸}-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민 (피크 1)[3] | Me | Cl | Cl | | - | 298 |
| 300 | 2-(3-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-5,6-디클로로-2-메톡시페닐}아제티딘-1-일)에타노 (피크 1)[3] | Me | Cl | Cl | | - | 298 및 219 |
| 301 | (2*S*)-1-(3-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-5,6-디클로로-2-메톡시페닐}아제티딘-1-일)프로판-2-올 (피크 1)[5] | Me | Cl | Cl | | - | 298 및 220 |
| 302 | (2*R*)-1-(3-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-5,6-디클로로-2-메톡시페닐}아제티딘-1-일)프로판-2-올 (피크 1)[5] | Me | Cl | Cl | | - | 298 및 220 |
| 303 | 1-(3-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-5,6-디클로로-2-메톡시페닐}아제티딘-1-일)-2-메틸프로판-2-올 (피크 2)[3] | Me | Cl | Cl | | - | 298 및 220 |

[1784]

| 실시예 번호 | 명칭 | $R^2$ | $R^4$ | $R^5$ | $R^6$ | 염 | Proc.[1] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 304 | 1-{1-[4,5-디클로로-2-메톡시-3-(1-옥세탄-3-yl아제티딘-3-일)페닐]에틸}-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민 (피크 1)[3] | Me | Cl | Cl | | - | 298 및 213 |
| 305 | (3-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-5,6-디클로로-2-메톡시페닐}아제티딘-1-일)아세토니트릴 (피크 2)[3] | Me | Cl | Cl | | - | 298 및 219 |
| 306 | 1-{1-[3-(1-아세틸아제티딘-3-일)-4,5-디클로로-2-메톡시페닐]에틸}-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민 (피크 2)[3] | Me | Cl | Cl | | - | 298 및 281 |

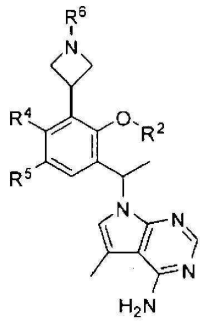
[1785]

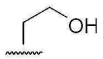
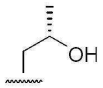
[1786] [1]열거된 화합물의 실험 절차에 따라 합성;

[1787] [3]단일 거울상이성질체로서 단리된 화합물;

[1788] [5]단일 부분입체이성질체로서 단리된 화합물.

[1789] **표 5**



| 실시예 번호 | 명칭 | $R^2$ | $R^4$ | $R^5$ | $R^6$ | 염 | Proc.[1] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 308 | 4-[1-(4-아미노-5-메틸-7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-7-일)에틸]-6-클로로-3-에톡시-2-[1-(2-하이드록시에틸)아제티딘-3-일]벤조니트릴[3] | Et | CN | Cl |  | - | 307 및 219 |
| 309 | 4-[1-(4-아미노-5-메틸-7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-7-일)에틸]-6-클로로-3-에톡시-2-{1-[(2*S*)-2-하이드록시프로필]아제티딘-3-일}벤조니트릴[5] | Et | CN | Cl |  | - | 220 및 219 |

[1790]

[1791] [1]열거된 화합물의 실험 절차에 따라 합성;

[1792] [3]단일 거울상이성질체로서 단리된 화합물;

[1793] [5]단일 부분입체이성질체로서 단리된 화합물.

[1794] **분석 데이타**

[1795] 실시예 214-218, 221-235, 238, 240-246, 248-260, 263-267, 270, 271, 274-280, 282-284, 286-288, 290, 291, 294, 295, 297, 299, 300-306, 308, 및 309의 화합물에 대한 $^1$H NMR 데이타 (Varian Inova 500 분광기, Mercury 400 분광기, 또는 Varian (또는 Mercury) 300 분광기) 및 LCMS 질량 스펙트럼 데이타 (MS)는 하기 표 6에서 제공된다.

[1796] 표 6

| 실시예 번호 | MS $[M+H]^+$ | 용매 | MHz | $^1$H NMR 스펙트럼 |
|---|---|---|---|---|
| 214 | 440.2 | DMSO-$d_6$ | 400 | δ 8.11 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.23 (q, $J$ = 7.0 Hz, 1H), 4.09 – 3.98 (m, 1H), 3.93 – 3.84 (m, 2H), 3.84 – 3.75 (m, 1H), 3.74 – 3.65 (m, 1H), 3.01 – 2.89 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.33 (q, $J$ = 7.2 Hz, 2H), 1.71 (d, $J$ = 7.0 Hz, 3H), 1.33 (t, $J$ = 6.9 Hz, 3H), 0.86 (t, $J$ = 7.2 Hz, 3H). |
| 215 | 454.3 | DMSO-$d_6$ | 400 | δ 8.11 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.23 (q, $J$ = 7.0 Hz, 1H), 4.02 – 3.91 (m, 1H), 3.90 – 3.76 (m, 3H), 3.75 – 3.65 (m, 1H), 3.05 – 2.92 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.25 – 2.14 (m, 1H), 1.71 (d, $J$ = 7.0 Hz, 3H), 1.33 (t, $J$ = 6.9 Hz, 3H), 0.90 – 0.78 (m, 6H). |
| 216 | 468.3 | DMSO-$d_6$ | 300 | δ 8.11 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.35 (br s, 2H), 6.22 (q, $J$ = 7.0 Hz, 1H), 4.09 (br s, 1H), 3.92 (brs, 2H), 3.83 – 3.76 (m, 1H), 3.75 – 3.65 (m, 1H), 3.01 (br s, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.16 (br s, 2H), 1.71 (d, $J$ = 7.0 Hz, 3H), 1.54 (br s, 1H), 1.32 (t, $J$ = 6.9 Hz, 3H), 0.83 (d, $J$ = 6.6 Hz, 6H). |
| 217 | 466.3 | DMSO-$d_6$ | 400 | δ 8.11 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.23 (q, $J$ = 7.0 Hz, 1H), 4.12 – 4.01 (m, 1H), 3.96 – 3.87 (m, 2H), 3.84 – 3.75 (m, 1H), 3.74 – 3.64 (m, 1H), 3.08 – 2.96 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.20 (d, $J$ = 6.7 Hz, 2H), 1.71 (d, $J$ = 7.1 Hz, 3H), 1.32 (t, $J$ = 6.9 Hz, 3H), 0.77 – 0.66 (m, 1H), 0.40 – 0.33 (m, 2H), 0.07 – 0.00 (m, 2H). |
| 218 | 466.2 | DMSO-$d_6$ | 300 | δ 8.11 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.34 (br s, 2H), 6.22 (q, $J$ = 6.9 Hz, 1H), 4.10 – 3.95 (m, 1H), 3.85 – 3.61 (m, 4H), 3.13 – 2.92 (m, 3H), 2.54 (s, 3H), 1.92 – 1.81 (m, 2H), 1.79 – 1.50 (m, 7H), 1.32 (t, $J$ = 6.9 Hz, 3H). |
| 221 | 470.2 | DMSO-$d_6$ | 400 | δ 8.11 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.23 (q, $J$ = 7.1 Hz, 1H), 4.35 (d, $J$ = 4.5 Hz, 1H), 4.12 – 3.98 (m, 1H), 3.98 – 3.88 (m, 2H), 3.84 – 3.74 (m, 1H), 3.73 – 3.64 (m, 1H), 3.61 – 3.51 (m, 1H), 3.07 (q, $J$ = 8.4 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.28 (d, $J$ = 5.9 Hz, 2H), 1.71 (d, $J$ = 7.1 Hz, 3H), 1.32 (t, $J$ = 6.9 Hz, 3H), 1.00 (d, $J$ = 6.2 Hz, 3H). |

[1797]

| 실시예 번호 | MS $[M+H]^+$ | 용매 | MHz | $^1$H NMR 스펙트럼 |
|---|---|---|---|---|
| 222 | 484.3 | DMSO-$d_6$ | 300 | δ 8.11 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.35 (br s, 2H), 6.23 (q, $J$ = 6.9 Hz, 1H), 4.16 – 3.88 (m, 4H), 3.86 – 3.61 (m, 2H), 3.19 – 3.04 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.26 (s, 2H), 1.71 (d, $J$ = 7.0 Hz, 3H), 1.32 (t, $J$ = 6.9 Hz, 3H), 1.04 (s, 6H). |
| 223 | 470.2 | DMSO-$d_6$ | 400 | δ 8.11 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.23 (q, $J$ = 7.0 Hz, 1H), 4.44 (br s, 1H), 4.05 – 3.95 (m, 1H), 3.94 – 3.89 (m, 1H), 3.88 – 3.82 (m, 1H), 3.82 – 3.75 (m, 1H), 3.74 – 3.65 (m, 1H), 3.17 – 3.07 (m, 2H), 3.07 – 2.99 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.20 – 2.13 (m, 1H), 1.71 (d, $J$ = 7.0 Hz, 3H), 1.37 – 1.29 (m, 3H), 0.86 – 0.78 (m, 3H). |
| 224 | 470.2 | DMSO-$d_6$ | 400 | δ 8.11 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.23 (q, $J$ = 6.6 Hz, 1H), 4.43 (br s, 1H), 4.05 – 3.90 (m, 2H), 3.87 – 3.75 (m, 2H), 3.73 – 3.64 (m, 1H), 3.16 – 3.02 (m, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.23 – 2.11 (m, 1H), 1.71 (d, $J$ = 6.9 Hz, 3H), 1.37 – 1.29 (m, 3H), 0.86 – 0.79 (m, 3H). |
| 225 | 470.2 | DMSO-$d_6$ | 400 | δ 8.11 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.23 (q, $J$ = 7.0 Hz, 1H), 4.12 – 4.01 (m, 2H), 3.95 – 3.84 (m, 2H), 3.83 – 3.74 (m, 1H), 3.74 – 3.64 (m, 1H), 3.31 – 3.26 (m, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.13 – 3.02 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.71 (d, $J$ = 7.0 Hz, 3H), 1.32 (t, $J$ = 7.0 Hz, 3H). |
| 226 | 514.2 | DMSO-$d_6$ | 400 | δ 8.11 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.33 (br s, 2H), 6.23 (q, $J$ = 7.0 Hz, 1H), 4.08 – 3.98 (m, 1H), 3.91 – 3.82 (m, 2H), 3.82 – 3.74 (m, 1H), 3.74 – 3.64 (m, 1H), 3.28 – 3.15 (m, 12H), 2.54 (s, 3H), 1.71 (d, $J$ = 7.0 Hz, 3H), 1.32 (t, $J$ = 6.9 Hz, 3H). |
| 227 | 482.2 | DMSO-$d_6$ | 300 | δ 8.11 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.33 (br s, 2H), 6.23 (q, $J$ = 7.0 Hz, 1H), 4.11 – 3.97 (m, 1H), 3.94 – 3.77 (m, 3H), 3.76 – 3.58 (m, 3H), 3.56 – 3.43 (m, 2H), 3.10 – 2.97 (m, 2H), 2.96 – 2.87 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.71 (d, $J$ = 7.0 Hz, 3H), 1.67 – 1.56 (m, 2H), 1.34 (t, $J$ = 6.9 Hz, 3H). |
| 228 | 482.3 | DMSO-$d_6$ | 300 | δ 8.11 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.36 (br s, 2H), 6.23 (q, $J$ = 6.9 Hz, 1H), 4.11 – 3.97 (m, 1H), 3.93 – 3.57 (m, 6H), 3.56 – 3.40 (m, 2H), 3.12 – 3.04 (m, 1H), 3.03 – 2.96 (m, 1H), 2.95 – 2.87 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.79 – 1.56 (m, 5H), 1.34 (t, $J$ = 6.9 Hz, 3H). |
| 229 | 496.3 | DMSO-$d_6$ | 300 | δ 8.11 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.34 (br s, 2H), 6.23 (q, $J$ = 6.9 Hz, 1H), 4.14 – 3.95 (m, 1H), 3.94 – 3.63 (m, 6H), 3.29 – 3.17 (m, 2H), 3.12 – 2.96 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.23 – 2.09 (m, 1H), 1.71 (d, $J$ = 7.0 Hz, 3H), 1.65 – 1.52 (m, 2H), 1.33 (t, $J$ = 6.9 Hz, 3H), 1.19 – 1.08 (m, 2H). |
| 230 | 496.2 | DMSO-$d_6$ | 300 | δ 8.11 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.36 (br s, 2H), 6.22 (q, $J$ = 6.8 Hz, 1H), 4.16 – 3.99 (m, 1H), 3.98 – 3.51 (m, 7H), 3.30 – 3.24 (m, 1H), 3.10 – 2.98 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.33 (d, $J$ = 7.4 Hz, 2H), 2.21 – 2.09 (m, 1H), 1.97 – 1.83 (m, 1H), 1.71 (d, $J$ = 7.0 Hz, 3H), 1.52 – 1.37 (m, 1H), 1.33 (t, $J$ = 6.9 Hz, 3H). |
| 231 | 496.3 | DMSO-$d_6$ | 300 | δ 8.11 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.35 (br s, 2H), 6.22 (q, $J$ = 6.7 Hz, 1H), 4.14 – 4.00 (m, 1H), 3.96 – 3.86 (m, 2H), 3.84 – 3.52 (m, 5H), 3.29 – 3.22 (m, 1H), 3.12 – 2.96 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.33 (d, $J$ = 7.3 Hz, 2H), 2.22 – 2.09 (m, 1H), 1.99 – 1.83 (m, 1H), 1.71 (d, $J$ = 7.0 Hz, 3H), 1.53 – 1.38 (m, 1H), 1.33 (t, $J$ = 6.8 Hz, 3H). |

[1798]

| 실시예 번호 | MS $[M+H]^+$ | 용매 | MHz | $^1$H NMR 스펙트럼 |
|---|---|---|---|---|
| 232 | 510.3 | DMSO-$d_6$ | 300 | δ 8.11 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.35 (br s, 2H), 6.22 (q, $J$ = 7.0 Hz, 1H), 4.15 – 4.00 (m, 1H), 3.96 – 3.84 (m, 2H), 3.83 – 3.73 (m, 3H), 3.72 – 3.62 (m, 1H), 3.30 – 3.18 (m, 2H), 3.08 – 2.94 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.22 (d, $J$ = 6.3 Hz, 2H), 1.71 (d, $J$ = 7.0 Hz, 3H), 1.55 (d, $J$ = 11.7 Hz, 3H), 1.32 (t, $J$ = 6.9 Hz, 3H), 1.17 – 1.01 (m, 2H). |
| 233 | 494.1 | DMSO-$d_6$ | 400 | δ 8.11 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.29 (br s, 2H), 6.23 (q, $J$ = 7.0 Hz, 1H), 4.26 – 4.15 (m, 1H), 4.03 – 3.94 (m, 2H), 3.86 – 3.65 (m, 2H), 3.42 (q, $J$ = 9.1 Hz, 2H), 3.20 (q, $J$ = 10.2 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.71 (d, $J$ = 7.1 Hz, 3H), 1.33 (t, $J$ = 6.9 Hz, 3H). |
| 234 | 508.2 | DMSO-$d_6$ | 400 | δ 8.11 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.35 (br s, 2H), 6.23 (q, $J$ = 6.9 Hz, 1H), 4.13 – 4.02 (m, 1H), 3.98 – 3.87 (m, 2H), 3.84 – 3.75 (m, 1H), 3.74 – 3.65 (m, 1H), 3.13 – 3.03 (m, 2H), 2.61 – 2.51 (m, 5H), 2.38 – 2.23 (m, 2H), 1.71 (d, $J$ = 7.0 Hz, 3H), 1.33 (t, $J$ = 6.9 Hz, 3H). |
| 235 | 451.1 | DMSO-$d_6$ | 400 | δ 8.11 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.31 (br s, 2H), 6.23 (q, $J$ = 7.0 Hz, 1H), 4.22 – 4.11 (m, 1H), 3.91 (q, $J$ = 6.8 Hz, 2H), 3.84 – 3.74 (m, 1H), 3.72 – 3.61 (m, 3H), 3.32 – 3.21 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.72 (d, $J$ = 7.0 Hz, 3H), 1.31 (t, $J$ = 6.9 Hz, 3H). |
| 238 | 526.2 | DMSO-$d_6$ | 400 | δ 8.11 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.22 (q, $J$ = 7.0 Hz, 1H), 4.09 – 3.95 (m, 3H), 3.85 – 3.75 (m, 3H), 3.74 – 3.64 (m, 1H), 3.53 – 3.41 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.71 (d, $J$ = 7.1 Hz, 3H), 1.31 (t, $J$ = 7.0 Hz, 3H), 1.10 (s, 6H), 0.95 (t, $J$ = 7.1 Hz, 3H). |
| 240 | 511.3 | DMSO-$d_6$ | 400 | δ 8.11 (s, 1H), 7.77 (q, $J$ = 4.4 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.23 (q, $J$ = 7.0 Hz, 1H), 4.08 – 3.98 (m, 1H), 3.85 – 3.75 (m, 1H), 3.74 – 3.62 (m, 3H), 3.38 – 3.34 (m, 1H), 3.31 – 3.27 (m, 1H), 2.57 (d, $J$ = 4.7 Hz, 3H), 2.54 (s, 3H), 1.71 (d, $J$ = 7.1 Hz, 3H), 1.32 (t, $J$ = 7.0 Hz, 3H), 1.02 (s, 6H). |
| 241 | 511.3 | DMSO-$d_6$ | 400 | δ 8.11 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.01 (s, 2H), 6.26 (q, $J$ = 7.0 Hz, 1H), 4.12 – 4.00 (m, 1H), 3.88 – 3.79 (m, 2H), 3.69 – 3.62 (m, 2H), 3.48 – 3.35 (m, 2H), 3.15 (br s, 6H), 2.57 (s, 3H), 1.76 (d, $J$ = 7.1 Hz, 3H), 1.36 (t, $J$ = 7.0 Hz, 3H), 1.15 (d, $J$ = 1.7 Hz, 6H). |
| 242 | 454.2 | DMSO-$d_6$ | 400 | δ 8.11 (s, 1H), 7.54 (d, $J$ = 2.1 Hz, 1H), 7.33 (br s, 2H), 6.25 (q, $J$ = 7.0 Hz, 1H), 4.57 – 4.35 (m, 3H), 4.28 – 4.19 (m, 1H), 4.18 – 4.08 (m, 1H), 3.85 – 3.74 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.76 (d, $J$ = 2.3 Hz, 3H), 1.72 (d, $J$ = 7.0 Hz, 3H), 1.37 (t, $J$ = 6.9 Hz, 3H). |
| 243 | 468.2 | DMSO-$d_6$ | 300 | δ 8.28 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.28 (q, $J$ = 6.9 Hz, 1H), 4.58 – 4.35 (m, 3H), 4.31 – 4.06 (m, 2H), 3.88 – 3.70 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.12 – 1.99 (m, 2H), 1.75 (d, $J$ = 7.0 Hz, 3H), 1.38 (t, $J$ = 6.9 Hz, 3H), 0.95 (t, $J$ = 7.5 Hz, 3H). |
| 244 | 482.3 | DMSO-$d_6$ | 300 | δ 8.11 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.34 (br s, 2H), 6.25 (q, $J$ = 6.9 Hz, 1H), 4.62 – 4.36 (m, 3H), 4.30 – 4.06 (m, 2H), 3.87 – 3.74 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.46 – 2.39 (m, 1H), 1.72 (d, $J$ = 7.0 Hz, 3H), 1.38 (t, $J$ = 6.9 Hz, 3H), 1.01 – 0.92 (m, 6H). |
| 245 | 496.1 | DMSO-$d_6$ | 300 | δ 8.11 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.25 (q, $J$ = 6.9 Hz, 1H), 4.70 (br s, 2H), 4.50 – 4.36 (m, 1H), 4.22 (br s, 2H), 3.86 – 3.74 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.72 (d, $J$ = 7.1 Hz, 3H), 1.38 (t, $J$ = 6.9 Hz, 3H), 1.11 (s, 9H). |

[1799]

| 실시예 번호 | MS $[M+H]^+$ | 용매 | MHz | $^1$H NMR 스펙트럼 |
|---|---|---|---|---|
| 246 | 480.2 | DMSO-$d_6$ | 300 | δ 8.12 (s, 1H), 7.55 (d, $J$ = 3.1 Hz, 1H), 7.36 (br s, 2H), 6.25 (q, $J$ = 7.0 Hz, 1H), 4.72 – 4.62 (m, 1H), 4.61 – 4.42 (m, 2H), 4.31 – 4.10 (m, 2H), 3.87 – 3.74 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.73 (d, $J$ = 7.0 Hz, 3H), 1.61 – 1.48 (m, 1H), 1.38 (t, $J$ = 6.9 Hz, 3H), 0.76 – 0.63 (m, 4H). |
| 248 | 490.1 | DMSO-$d_6$ | 300 | δ 8.12 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.35 (br s, 2H), 6.24 (q, $J$ = 6.9 Hz, 1H), 4.54 – 4.39 (m, 1H), 4.25 – 4.11 (m, 4H), 3.88 – 3.65 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.73 (d, $J$ = 7.1 Hz, 3H), 1.34 (t, $J$ = 6.9 Hz, 3H). |
| 249 | 504.2 | DMSO-$d_6$ | 300 | δ 8.11 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.35 (br s, 2H), 6.23 (q, $J$ = 6.7 Hz, 1H), 4.56 – 4.38 (m, 1H), 4.29 – 4.10 (m, 4H), 3.88 – 3.65 (m, 2H), 3.15 (q, $J$ = 7.4 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.73 (d, $J$ = 7.0 Hz, 3H), 1.34 (t, $J$ = 6.9 Hz, 3H), 1.20 (t, $J$ = 7.3 Hz, 3H). |
| 250 | 518.2 | DMSO-$d_6$ | 300 | δ 8.11 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.35 (br s, 2H), 6.23 (q, $J$ = 6.9 Hz, 1H), 4.55 – 4.40 (m, 1H), 4.26 – 4.10 (m, 4H), 3.88 – 3.65 (m, 2H), 3.31 – 3.26 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.73 (d, $J$ = 7.0 Hz, 3H), 1.34 (t, $J$ = 6.9 Hz, 3H), 1.23 (d, $J$ = 6.8 Hz, 6H). |
| 251 | 516.2 | DMSO-$d_6$ | 300 | δ 8.27 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.27 (q, $J$ = 6.9 Hz, 1H), 4.58 – 4.42 (m, 1H), 4.31 – 4.13 (m, 4H), 3.90 – 3.64 (m, 2H), 2.84 – 2.69 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.75 (d, $J$ = 7.0 Hz, 3H), 1.34 (t, $J$ = 6.9 Hz, 3H), 1.01 – 0.96 (m, 2H), 0.93 – 0.88 (m, 2H). |
| 252 | 470.1 | DMSO-$d_6$ | 300 | δ 8.11 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.34 (br s, 2H), 6.24 (q, $J$ = 7.0 Hz, 1H), 4.52 – 4.37 (m, 1H), 4.35 – 4.19 (m, 4H), 3.79 (q, $J$ = 6.8 Hz, 2H), 3.55 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 1.72 (d, $J$ = 7.0 Hz, 3H), 1.37 (t, $J$ = 6.9 Hz, 3H). |
| 253 | 484.2 | DMSO-$d_6$ | 300 | δ 8.11 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.34 (br s, 2H), 6.24 (q, $J$ = 7.0 Hz, 1H), 4.52 – 4.37 (m, 1H), 4.35 – 4.17 (m, 4H), 4.00 (q, $J$ = 7.1 Hz, 2H), 3.79 (q, $J$ = 6.9 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.72 (d, $J$ = 7.0 Hz, 3H), 1.37 (t, $J$ = 6.9 Hz, 3H), 1.15 (t, $J$ = 7.1 Hz, 3H). |
| 254 | 498.3 | DMSO-$d_6$ | 300 | δ 8.27 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.27 (q, $J$ = 6.8 Hz, 1H), 4.80 – 4.66 (m, 1H), 4.49 – 4.35 (m, 1H), 4.33 – 4.14 (m, 4H), 3.87 – 3.69 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.74 (d, $J$ = 7.0 Hz, 3H), 1.37 (t, $J$ = 6.9 Hz, 3H), 1.15 (d, $J$ = 6.2 Hz, 6H). |
| 255 | 511.3 | DMSO-$d_6$ | 300 | δ 8.11 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.31 (br s, 2H), 6.24 (q, $J$ = 7.0 Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 4.35 – 4.24 (m, 1H), 4.24 – 4.15 (m, 2H), 4.07 – 3.94 (m, 2H), 3.83 – 3.68 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.72 (d, $J$ = 7.0 Hz, 3H), 1.36 (t, $J$ = 6.9 Hz, 3H), 1.21 (s, 9H). |
| 256 | 455.2 | DMSO-$d_6$ | 400 | δ 8.15 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.25 (q, $J$ = 7.0 Hz, 1H), 5.96 (br s, 2H), 4.40 – 4.30 (m, 1H), 4.24 – 4.16 (m, 2H), 4.15 – 4.01 (m, 2H), 3.85 – 3.68 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.73 (d, $J$ = 7.0 Hz, 3H), 1.36 (t, $J$ = 6.9 Hz, 3H). |
| 257 | 469.2 | DMSO-$d_6$ | 300 | δ 8.11 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.35 (br s, 2H), 6.37 (q, $J$ = 4.2 Hz, 1H), 6.24 (q, $J$ = 7.0 Hz, 1H), 4.43 – 4.29 (m, 1H), 4.24 – 4.15 (m, 2H), 4.13 – 3.99 (m, 2H), 3.85 – 3.68 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.51 (d, $J$ = 4.7 Hz, 3H), 1.72 (d, $J$ = 7.0 Hz, 3H), 1.36 (t, $J$ = 6.9 Hz, 3H). |

[1800]

| 실시예 번호 | MS $[M+H]^+$ | 용매 | MHz | $^1$H NMR 스펙트럼 |
|---|---|---|---|---|
| 258 | 483.2 | DMSO-$d_6$ | 300 | δ 8.11 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.35 (br s, 2H), 6.44 (t, $J$ = 5.6 Hz, 1H), 6.24 (q, $J$ = 6.9 Hz, 1H), 4.43 – 4.28 (m, 1H), 4.26 – 4.14 (m, 2H), 4.12 – 3.98 (m, 2H), 3.86 – 3.67 (m, 2H), 3.04 – 2.92 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.72 (d, $J$ = 7.0 Hz, 3H), 1.36 (t, $J$ = 6.9 Hz, 3H), 0.97 (t, $J$ = 7.1 Hz, 3H). |
| 259 | 483.2 | DMSO-$d_6$ | 400 | δ 8.11 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.24 (q, $J$ = 6.9 Hz, 1H), 4.42 – 4.32 (m, 1H), 4.31 – 4.24 (m, 2H), 4.22 – 4.12 (m, 2H), 3.85 – 3.71 (m, 2H), 2.76 (s, 6H), 2.55 (s, 3H), 1.72 (d, $J$ = 7.1 Hz, 3H), 1.36 (t, $J$ = 7.0 Hz, 3H). |
| 260 | 460.2 | DMSO-$d_6$ | 400 | δ 8.11 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.23 (q, $J$ = 7.0 Hz, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.11 – 4.01 (m, 1H), 3.95 – 3.87 (m, 2H), 3.84 – 3.74 (m, 1H), 3.74 – 3.64 (m, 1H), 3.12 – 3.01 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.71 (d, $J$ = 7.1 Hz, 3H), 1.33 (t, $J$ = 6.9 Hz, 3H). |
| 263 | 426.2 | DMSO-$d_6$ | 300 | δ 8.11 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.38 (br s, 2H), 6.24 (q, $J$ = 7.0 Hz, 1H), 4.11 – 3.97 (m, 1H), 3.95 – 3.84 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.00 – 2.88 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.39 – 2.27 (m, 2H), 1.72 (d, $J$ = 7.1 Hz, 3H), 0.86 (t, $J$ = 7.1 Hz, 3H). |
| 264 | 440.2 | DMSO-$d_6$ | 400 | δ 8.11 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.28 – 6.19 (m, 1H), 4.02 – 3.92 (m, 1H), 3.91 – 3.82 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.03 – 2.89 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.24 – 2.14 (m, 1H), 1.72 (d, $J$ = 6.9 Hz, 3H), 0.84 (d, $J$ = 5.9 Hz, 6H). |
| 265 | 454.2 | DMSO-$d_6$ | 300 | δ 8.11 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.34 (br s, 2H), 6.23 (q, $J$ = 7.0 Hz, 1H), 4.14 – 4.01 (m, 1H), 3.96 – 3.84 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.04 – 2.92 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.13 (d, $J$ = 6.9 Hz, 2H), 1.72 (d, $J$ = 7.1 Hz, 3H), 1.60 – 1.45 (m, 1H), 0.83 (d, $J$ = 6.6 Hz, 6H). |
| 266 | 452.2 | DMSO-$d_6$ | 300 | δ 8.11 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.37 (br s, 2H), 6.24 (q, $J$ = 7.0 Hz, 1H), 4.15 – 4.00 (m, 1H), 3.98 – 3.87 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.06 – 2.95 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.28 – 2.12 (m, 2H), 1.72 (d, $J$ = 7.1 Hz, 3H), 0.78 – 0.64 (m, 1H), 0.42 – 0.32 (m, 2H), 0.08 – -0.01 (m, 2H). |
| 267 | 452.2 | DMSO-$d_6$ | 300 | δ 8.11 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.38 (br s, 2H), 6.23 (q, $J$ = 6.9 Hz, 1H), 4.10 – 3.95 (m, 1H), 3.83 – 3.70 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.10 – 2.92 (m, 3H), 2.54 (s, 3H), 1.92 – 1.79 (m, 2H), 1.78 – 1.50 (m, 7H). |
| 270 | 456.2 | DMSO-$d_6$ | 300 | δ 8.11 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.34 (br s, 2H), 6.24 (q, $J$ = 7.0 Hz, 1H), 4.36 (d, $J$ = 4.5 Hz, 1H), 4.13 – 4.00 (m, 1H), 3.99 – 3.87 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.61 – 3.52 (m, 1H), 3.11 – 3.01 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.28 (d, $J$ = 5.4 Hz, 2H), 1.72 (d, $J$ = 7.1 Hz, 3H), 1.00 (d, $J$ = 6.2 Hz, 3H). |
| 271 | 470.3 | DMSO-$d_6$ | 300 | δ 8.11 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.33 (br s, 2H), 6.23 (q, $J$ = 7.0 Hz, 1H), 4.16 – 3.91 (m, 4H), 3.63 (s, 3H), 3.17 – 3.05 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.26 (s, 2H), 1.72 (d, $J$ = 7.1 Hz, 3H), 1.04 (s, 6H). |
| 274 | 454.1 | DMSO-$d_6$ | 300 | δ 8.11 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.35 (br s, 2H), 6.24 (q, $J$ = 7.0 Hz, 1H), 4.55 – 4.48 (m, 2H), 4.37 – 4.29 (m, 2H), 4.21 – 4.07 (m, 1H), 3.93 – 3.83 (m, 2H), 3.69 – 3.58 (m, 4H), 3.24 – 3.12 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.72 (d, $J$ = 7.1 Hz, 3H). |

[1801]

[1802]

| 실시예 번호 | MS $[M+H]^+$ | 용매 | MHz | $^1$H NMR 스펙트럼 |
|---|---|---|---|---|
| 275 | 468.2 | DMSO-$d_6$ | 300 | δ 8.11 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.35 (br s, 2H), 6.24 (q, $J$ = 7.1 Hz, 1H), 4.11 – 3.97 (m, 1H), 3.95 – 3.82 (m, 2H), 3.75 – 3.58 (m, 6H), 3.56 – 3.41 (m, 2H), 3.08 – 2.97 (m, 2H), 2.94 – 2.87 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.72 (d, $J$ = 7.1 Hz, 3H), 1.68 – 1.56 (m, 1H). |
| 276 | 468.2 | DMSO-$d_6$ | 300 | δ 8.11 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.35 (br s, 2H), 6.24 (q, $J$ = 6.9 Hz, 1H), 4.11 – 3.98 (m, 1H), 3.94 – 3.83 (m, 2H), 3.74 – 3.58 (m, 6H), 3.52 (dd, $J$ = 8.9, 5.1 Hz, 1H), 3.44 (dd, $J$ = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 3.11 – 2.95 (m, 2H), 2.95 – 2.86 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.72 (d, $J$ = 7.0 Hz, 3H), 1.67 – 1.56 (m, 1H). |
| 277 | 482.2 | DMSO-$d_6$ | 300 | δ 8.11 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.37 (br s, 2H), 6.24 (q, $J$ = 6.9 Hz, 1H), 4.12 – 3.98 (m, 1H), 3.94 – 3.83 (m, 2H), 3.83 – 3.73 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.29 – 3.18 (m, 2H), 3.09 – 2.96 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.21 – 2.10 (m, 1H), 1.72 (d, $J$ = 7.0 Hz, 3H), 1.64 – 1.53 (m, 2H), 1.24 – 1.08 (m, 2H). |
| 278 | 482.2 | DMSO-$d_6$ | 300 | δ 8.11 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.37 (br s, 2H), 6.23 (q, $J$ = 7.0 Hz, 1H), 4.14 – 3.99 (m, 1H), 3.98 – 3.85 (m, 2H), 3.75 – 3.52 (m, 6H), 3.29 (dd, $J$ = 8.3, 6.4 Hz, 1H), 3.09 – 2.95 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.36 – 2.29 (m, 2H), 2.23 – 2.07 (m, 1H), 1.96 – 1.83 (m, 1H), 1.72 (d, $J$ = 7.1 Hz, 3H), 1.52 – 1.37 (m, 1H). |
| 279 | 482.2 | DMSO-$d_6$ | 300 | δ 8.11 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.38 (br s, 2H), 6.23 (q, $J$ = 6.9 Hz, 1H), 4.14 – 3.99 (m, 1H), 3.96 – 3.85 (m, 2H), 3.75 – 3.51 (m, 6H), 3.32 – 3.26 (m, 1H), 3.09 – 2.98 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.35 – 2.30 (m, 2H), 2.23 – 2.08 (m, 1H), 1.97 – 1.83 (m, 1H), 1.72 (d, $J$ = 7.1 Hz, 3H), 1.54 – 1.35 (m, 1H). |
| 280 | 496.2 | DMSO-$d_6$ | 300 | δ 8.11 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.36 (br s, 2H), 6.23 (q, $J$ = 7.0 Hz, 1H), 4.14 – 4.00 (m, 1H), 3.96 – 3.86 (m, 2H), 3.83 – 3.74 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.29 – 3.19 (m, 2H), 3.05 – 2.94 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.20 (d, $J$ = 6.3 Hz, 2H), 1.72 (d, $J$ = 7.0 Hz, 3H), 1.59 – 1.45 (m, 3H), 1.17 – 1.01 (m, 2H). |
| 282 | 454.1 | DMSO-$d_6$ | 300 | δ 8.11 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.35 (br s, 2H), 6.26 (q, $J$ = 6.9 Hz, 1H), 4.58 – 4.37 (m, 3H), 4.31 – 4.21 (m, 1H), 4.19 – 4.09 (m, 1H), 3.71 (d, $J$ = 3.3 Hz, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.11 – 2.00 (m, 2H), 1.73 (d, $J$ = 7.1 Hz, 3H), 0.95 (t, $J$ = 7.5 Hz, 3H). |
| 283 | 468.2 | DMSO-$d_6$ | 300 | δ 8.11 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.35 (br s, 2H), 6.26 (q, $J$ = 7.0 Hz, 1H), 4.64 – 4.37 (m, 3H), 4.31 – 4.19 (m, 1H), 4.19 – 4.08 (m, 1H), 3.72 (d, $J$ = 3.9 Hz, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.46 – 2.39 (m, 1H), 1.73 (d, $J$ = 7.0 Hz, 3H), 1.02 – 0.92 (m, 6H). |
| 284 | 466.2 | DMSO-$d_6$ | 300 | δ 8.12 (s, 1H), 7.53 (d, $J$ = 2.0 Hz, 1H), 7.35 (br s, 2H), 6.26 (q, $J$ = 7.0 Hz, 1H), 4.73 – 4.62 (m, 1H), 4.61 – 4.42 (m, 2H), 4.31 – 4.22 (m, 1H), 4.22 – 4.11 (m, 1H), 3.73 (d, $J$ = 2.3 Hz, 3H), 2.56 (s, 3H), 1.74 (d, $J$ = 7.0 Hz, 3H), 1.55 (d, $J$ = 5.6 Hz, 1H), 0.74 – 0.64 (m, 4H). |
| 286 | 490.1 | DMSO-$d_6$ | 300 | δ 8.11 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.35 (br s, 2H), 6.24 (q, $J$ = 7.0 Hz, 1H), 4.54 – 4.40 (m, 1H), 4.25 – 4.13 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 3.19 – 3.10 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.73 (d, $J$ = 7.1 Hz, 3H), 1.24 – 1.17 (m, 3H). |

| 실시예 번호 | MS $[M+H]^+$ | 용매 | MHz | $^1$H NMR 스펙트럼 |
|---|---|---|---|---|
| 287 | 504.2 | DMSO-$d_6$ | 300 | δ 8.11 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.39 (br s, 2H), 6.24 (q, $J$ = 7.0 Hz, 1H), 4.55 – 4.40 (m, 1H), 4.23 – 4.15 (m, 4H), 3.68 (s, 3H), 3.30 – 3.22 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.74 (d, $J$ = 7.1 Hz, 3H), 1.24 (d, $J$ = 6.8 Hz, 6H). |
| 288 | 502.1 | DMSO-$d_6$ | 300 | δ 8.12 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.42 (br s, 2H), 6.25 (q, $J$ = 7.0 Hz, 1H), 4.56 – 4.42 (m, 1H), 4.29 – 4.17 (m, 4H), 3.68 (s, 3H), 2.83 – 2.72 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.74 (d, $J$ = 7.0 Hz, 3H), 1.03 – 0.95 (m, 2H), 0.93 – 0.88 (m, 2H). |
| 290 | 470.2 | DMSO-$d_6$ | 300 | δ 8.11 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.35 (br s, 2H), 6.25 (q, $J$ = 6.9 Hz, 1H), 4.52 – 4.37 (m, 1H), 4.36 – 4.16 (m, 4H), 4.00 (q, $J$ = 7.1 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.73 (d, $J$ = 7.1 Hz, 3H), 1.15 (t, $J$ = 7.1 Hz, 3H). |
| 291 | 484.2 | DMSO-$d_6$ | 300 | δ 8.11 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.35 (br s, 2H), 6.25 (q, $J$ = 7.0 Hz, 1H), 4.81 – 4.66 (m, 1H), 4.52 – 4.36 (m, 1H), 4.25 (d, $J$ = 8.4 Hz, 4H), 3.70 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.73 (d, $J$ = 7.1 Hz, 3H), 1.16 (d, $J$ = 6.3 Hz, 6H). |
| 294 | 455.1 | DMSO-$d_6$ | 300 | δ 8.11 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.36 (br s, 2H), 6.36 (q, $J$ = 4.4 Hz, 1H), 6.25 (q, $J$ = 7.0 Hz, 1H), 4.44 – 4.30 (m, 1H), 4.25 – 4.14 (m, 2H), 4.13 – 3.99 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.51 (d, $J$ = 4.6 Hz, 3H), 1.73 (d, $J$ = 7.0 Hz, 3H). |
| 295 | 469.1 | DMSO-$d_6$ | 300 | δ 8.11 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.33 (br s, 2H), 6.44 (t, $J$ = 5.5 Hz, 1H), 6.25 (q, $J$ = 7.0 Hz, 1H), 4.44 – 4.30 (m, 1H), 4.26 – 4.15 (m, 2H), 4.12 – 3.99 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.03 – 2.92 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.73 (d, $J$ = 7.1 Hz, 3H), 0.97 (t, $J$ = 7.1 Hz, 3H). |
| 297 | 469.1 | DMSO-$d_6$ | 300 | δ 8.11 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.37 (br s, 2H), 6.24 (q, $J$ = 7.0 Hz, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.14 – 3.99 (m, 1H), 3.99 – 3.86 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.11 – 3.00 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.72 (d, $J$ = 7.1 Hz, 3H). |
| 299 | 449.0 | DMSO-$d_6$ | 300 | δ 8.11 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.21 (q, $J$ = 7.0 Hz, 1H), 3.99 – 3.84 (m, 2H), 3.84 – 3.69 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.97 – 2.87 (m, 1H), 2.85 – 2.75 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.14 – 2.07 (m, 1H), 1.70 (d, $J$ = 7.1 Hz, 3H), 0.85 (d, $J$ = 5.9 Hz, 6H). |
| 300 | 451.2 | DMSO-$d_6$ | 300 | δ 8.11 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.32 (br s, 2H), 6.21 (q, $J$ = 7.0 Hz, 1H), 4.56 (br s, 1H), 4.12 – 3.89 (m, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.46 – 3.36 (m, 2H), 3.28 – 3.04 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.71 (d, $J$ = 7.1 Hz, 3H). |
| 301 | 465.0 | | | - |
| 302 | 465.0 | | | - |
| 303 | 479.1 | DMSO-$d_6$ | 300 | δ 8.11 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.32 (br s, 2H), 6.21 (q, $J$ = 7.0 Hz, 1H), 4.45 – 3.83 (m, 4H), 3.58 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.45 – 2.28 (m, 2H), 1.71 (d, $J$ = 7.0 Hz, 3H), 1.06 (s, 6H). |
| 304 | 463.0 | DMSO-$d_6$ | 300 | δ 8.11 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.33 (br s, 2H), 6.21 (q, $J$ = 7.0 Hz, 1H), 4.54 – 4.46 (m, 2H), 4.35 – 4.27 (m, 2H), 4.01 – 3.80 (m, 3H), 3.62 – 3.53 (m, 4H), 3.14 – 3.06 (m, 1H), 3.03 – 2.93 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.70 (d, $J$ = 7.1 Hz, 3H). |
| 305 | 446.1 | DMSO-$d_6$ | 300 | δ 8.11 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.32 (br s, 2H), 6.22 (q, $J$ = 6.9 Hz, 1H), 4.04 – 3.84 (m, 3H), 3.62 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.28 – 3.21 (m, 1H), 3.17 – 3.08 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.71 (d, $J$ = 7.0 Hz, 3H). |

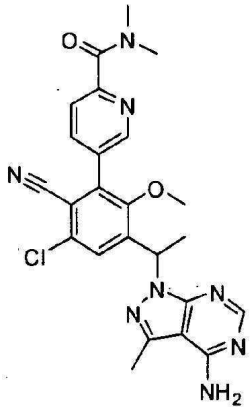
[1803]

| 실시예 번호 | MS $[M+H]^+$ | 용매 | MHz | $^1$H NMR 스펙트럼 |
|---|---|---|---|---|
| 306 | 449.1 | DMSO-$d_6$ | 300 | δ 8.11 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.32 (br s, 2H), 6.22 (q, $J$ = 7.0 Hz, 1H), 4.55 – 4.41 (m, 2H), 4.40 – 4.29 (m, 1H), 4.26 – 4.14 (m, 1H), 4.11 – 4.02 (m, 1H), 3.65 (d, $J$ = 3.3 Hz, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.78 – 1.75 (m, 3H), 1.72 (d, $J$ = 6.2 Hz, 3H). |
| 308 | 455.3 | DMSO-$d_6$ | 300 | δ 7.95 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.17 – 7.13 (m, 1H), 6.58 (s, 2H), 6.11 (q, $J$ = 7.1 Hz, 1H), 4.41 (t, $J$ = 5.4 Hz, 1H), 4.13 – 3.99 (m, 1H), 3.97 – 3.86 (m, 2H), 3.84 – 3.67 (m, 2H), 3.13 – 3.00 (m, 2H), 2.41 (t, $J$ = 6.0 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.69 (d, $J$ = 7.1 Hz, 3H), 1.30 (t, $J$ = 6.9 Hz, 3H). |
| 309 | 469.2 | DMSO-$d_6$ | 300 | δ 7.95 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.16 – 7.13 (m, 1H), 6.58 (s, 2H), 6.11 (q, $J$ = 7.0 Hz, 1H), 4.36 (d, $J$ = 4.5 Hz, 1H), 4.15 – 4.00 (m, 1H), 3.99 – 3.87 (m, 2H), 3.84 – 3.67 (m, 2H), 3.63 – 3.50 (m, 1H), 3.18 – 2.99 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.28 (d, $J$ = 5.9 Hz, 2H), 1.69 (d, $J$ = 7.1 Hz, 3H), 1.29 (t, $J$ = 6.9 Hz, 3H), 1.00 (d, $J$ = 6.2 Hz, 3H). |

[1804]

[1805] 실시예 313. 5-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-6-시아노-2-메톡시페

닐}-*N,N*-디메틸피리딘-2-카복사마이드



[1806]

[1807] *단계 1: 5-브로모-N,N-디메틸피리딘-2-카복사마이드*

[1808] 5-브로모피리딘-2-카복실산 (20 g, 100 mmol, Frontier Scientific 카탈로그 번호 B1704)을 메틸렌 클로라이드 (30 mL)에서 교반하고 0 ℃로 냉각했다. 메틸렌 클로라이드 (100 mL) 중 2.0 M 옥살릴 클로라이드, 그 다음 *N,N*-디메틸포름아미드 (0.8 mL)을 서서히 부가했다. 혼합물을 30 분 동안 0 ℃에서 및 그 다음 실온 밤새 교반했다. 혼합물을 증발시키고, 메틸렌 클로라이드 (130 mL)에서 재용해시키고 0 ℃로 냉각된 메틸렌 클로라이드 (130 mL) 중 디메틸아민 하이드로클로라이드 (9.8 g, 120 mmol) 및 트리에틸아민 (56.1 mL, 400 mmol)의 혼합물에 서서히 부가했다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반했다. 이러한 혼합물을 메틸렌 클로라이드 (200 mL)로 희석하고 포화된 중탄산나트륨, 염수로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 증발했다. 생성물을 헥산 (0-60%) 구배 중 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카겔상 FCC로 정제하여 5-브로모-*N,N*-디메틸피리딘-2-카복사마이드를 얻었다, (22.0 g, 100%). $C_8H_{10}BrN_2O$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 229.0, 231.0; 실측치; 228.9, 230.9.

[1809] *단계 2: {6-[(디메틸아미노)카보닐]피리딘-3-일}붕산*

[1810] 1,4-디옥산 (600 mL) 중 5-브로모-*N,N*-디메틸피리딘-2-카복사마이드 (23 g, 98 mmol), 4,4,5,5,4',4',5',5'-옥타메틸-[2,2']바이[[1,3,2]디옥사보롤라닐] (27 g, 110 mmol), 디클로로메탄 (Aldrich, 카탈로그 번호 379670) (1:1) (4.8 g, 5.9 mmol)와 착화된 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(Ⅱ), 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센 (Aldrich, 카탈로그 번호 177261) (3.3 g, 5.9 mmol), 및 칼륨 아세테이트 (30 g, 300 mmol)의 혼합물을 질소로 탈가스하고 120 ℃에서 16 시간 동안 가열했다. 혼합물을 실온으로 냉각하고 에틸 아세테이트 (600 mL) 및 물 (600 mL)로 희석했다. 수성 층을 진공에서 농축하여 고형 잔여물을 얻었다. 고형물을 아세토니트릴에서 취하고 여과하여 잔여 불용성 염을 제거했다. 아세토니트릴을 진공에서 제거하여 {6-[(디메틸아미노)카보닐]피리딘-3-일}붕산 (12 g, 60%)을 얻었다. $C_8H_{12}BN_2O_3$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 195.1; 실측치; 195.1.

[1811] *단계 3. 4-아세틸-2-브로모-6-클로로-3-메톡시벤조니트릴*

[1812] 1-(3-브로모-5-클로로-4-플루오로-2-하이드록시페닐)에타논 (2.0 g, 7.5 mmol, 실시예 43, 단계 1)을 *N,N*-디메틸포름아미드 (16 mL) 중 칼륨 시아나이드 (0.58 g, 9.0 mmol)와 조합하고 85 ℃로 오일 배쓰에서 가열했다. 18 시간 동안 가열한 후, 반응을 실온으로 냉각되도록 하고 아이오도메탄 (0.90 mL, 11 mmol) 및 칼륨 카보네이트 (2.1 g, 15 mmol)을 부가했다. 반응을 65 ℃로 가열하고 LC/MS로 모니터링했다. 3 시간 동안 가열한 후 반응은 완료되었고 실온으로 냉각되도록 했고, 그 다음 에틸 아세테이트에서 취하고 물, 염수로 세정하고, 황산마그네슘 상에서 건조했다. 그 결과로 생긴 용액을 농축하여 조 생성물을 검은색 오일로서 얻었다. 생성물을 헥산: 에틸 아세테이트 구배로 용출하는 실리카겔상 FCC로 정제하여 4-아세틸-2-브로모-6-클로로-3-메톡시벤조니트릴 (1.65 g, 75%)을 고형 잔여물로서 얻었다. $C_{10}H_8BrClNO_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 287.9, 289.9; 실측치; 288.1, 290.0.

[1813] *단계 4: 5-(3-아세틸-5-클로로-6-시아노-2-메톡시페닐)-N,N-디메틸피리딘-2-카복사마이드*

[1814] 물 (20 mL) 중 탄산나트륨 (3.0 g, 20 mmol)을 아세토니트릴 (100 mL) 중 4-아세틸-2-브로모-6-클로로-3-메톡

시벤조니트릴 (2.5 g, 8.7 mmol) 및 {6-[(디메틸아미노)카보닐]피리딘-3-일}붕산 (1.9 g, 10. mmol, 실시예 301 단계 2)의 혼합물에 부가했다. 반응을 질소로 탈가스하고 디클로로메탄 (1:1) (400 mg, 0.4 mmol)와 착화된 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(Ⅱ)을 부가하고 반응 혼합물을 질소로 다시 탈가스했다. 반응을 100 ℃에서 4 시간 동안 가열하고 LC/MS에 의해 완료했다. 반응을 실온으로 냉각되도록 하고 물 및 EtOAc 사이에서 분할했다. 조합된 유기 수성 층을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여 조 생성물을 얻었다. 생성물을 헥산: 에틸 아세테이트 구배로 용출하는 실리카겔상 FCC로 정제하여 5-(3-아세틸-5-클로로-6-시아노-2-메톡시페닐)-*N,N*-디메틸피리딘-2-카복사마이드를 황색 오일로서 얻었다 (2.2 g, 71 %). $C_{18}H_{17}ClN_3O_3$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 358.1; 실측치; 358.1.

[1815] *단계 5: 5-[3-클로로-2-시아노-5-(1-하이드록시에틸)-6-메톡시페닐]-N,N-디메틸피리딘-2-카복사마이드*

[1816] 나트륨 테트라하이드로보레이트 (320 mg, 8.4 mmol)을 0 ℃에서 냉각된 메탄올 (100 mL) 중 5-(3-아세틸-5-클로로-6-시아노-2-메톡시페닐)-*N,N*-디메틸피리딘-2-카복사마이드 (2 g, 6 mmol)의 혼합물에 부가했다. 반응을 0 ℃에서 1 시간 동안 교반하고, 물로 켄칭하고 물 및 EtOAc 사이에서 분할했다. 조합된 유기 수성 층을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여 조 5-[3-클로로-2-시아노-5-(1-하이드록시에틸)-6-메톡시페닐]-*N,N*-디메틸피리딘-2-카복사마이드를 맑은 오일로서 얻었다 (2.0 g, 100%). $C_{18}H_{19}ClN_3O_3$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 360.1; 실측치; 360.1.

[1817] *단계 6: 5-[3-클로로-5-(1-클로로에틸)-2-시아노-6-메톡시페닐]-N,N-디메틸피리딘-2-카복사마이드*

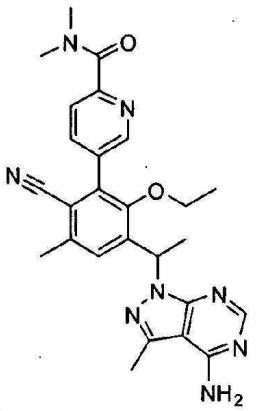
[1818] 티오닐 클로라이드 (800 μL, 10 mmol)을 5-[3-클로로-2-시아노-5-(1-하이드록시에틸)-6-메톡시페닐]-*N,N*-디메틸피리딘-2-카복사마이드 (2 g, 6 mmol), 메틸렌 클로라이드 (100 mL) 및 *N,N*-디메틸포름아미드 (100 μL)의 용액에 실온에서 적가했다. 반응을 5 시간 동안 교반하고 LC/MS에 의해 완료했다. 반응 혼합물을 EtOAc 및 물 사이에서 분할했다. 조합된 유기 수성 층을 포화된 $NaHCO_3$, 염수로 세정하고, $Na_2SO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여 조 5-[3-클로로-5-(1-클로로에틸)-2-시아노-6-메톡시페닐]-*N,N*-디메틸피리딘-2-카복사마이드를 오일로서 얻었다 (1.8 g, 80%). $C_{18}H_{18}Cl_2N_3O_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 378.1; 실측치; 378.1.

[1819] *단계 7: 5-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-6-시아노-2-메톡시페닐}-N,N-디메틸피리딘-2-카복사마이드*

[1820] 세슘 카보네이트 (3000 mg, 10 mmol)을 *N,N*-디메틸포름아미드 (50 mL) 중 3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 (1100 mg, 7.1 mmol) 및 5-[3-클로로-5-(1-클로로에틸)-2-시아노-6-메톡시페닐]-*N,N*-디메틸피리딘-2-카복사마이드 (1.8 g, 4.8 mmol)의 혼합물에 부가했다. 반응을 80 ℃에서 3 시간 동안 교반하고 실온으로 냉각되도록 했다. 반응을 EtOAc로 희석하고, 물, 염수로 세정하고, $Na_2SO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여 조 생성물을 얻었다. 이것을 (헥산/ 10% EtOH EtOAc에서, 0-100%) 구배로 용출하는 실리카겔상 FCC로 정제하여 표제 화합물을  밝은 황색 오일로서 얻었다 (2.0 g, 80%). $C_{24}H_{24}ClN_8O_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 491.1; 실측치; 491.2. $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.74 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 6.43 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 1.89 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H).

[1821] 거울상이성질체를 Phenomenex Lux-셀룰로오스 1 칼럼, 21.1 x 250 mm, 5 마이크론 입자 크기 헥산 중 15% 에탄올 18 mL/분 ~ 5 mg/주입을 사용하는 키랄 칼럼 HPLC로 분리하여 하기를 얻었다: 제 1 피크 체류 시간: 2.09 분, 5-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-6-시아노-2-메톡시페닐}-*N,N*-디메틸피리딘-2-카복사마이드; 제 2 피크 체류 시간: 3.92 분, 5-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-6-시아노-2-메톡시페닐}-*N,N*-디메틸피리딘-2-카복사마이드.

[1822] **실시예 314. 5-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-6-시아노-2-에톡시-5-메틸페닐}-*N,N*-디메틸피리딘-2-카복사마이드**

[1823] 

[1824] *단계 1: 4-아세틸-5-하이드록시-2-메틸벤조니트릴*

[1825] 1-(4-브로모-2-하이드록시-5-메틸페닐)에타논 (8.5 g, 37 mmol, Alfa Aesar 카탈로그 번호 H29125)을 질소로 탈가스된 *N,N*-디메틸포름아미드 (75 mL) 중 중 아연 시아나이드 (8.7 g, 74 mmol)와 조합하고 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (Aldrich 카탈로그 번호 328774) (1.0 g, 1.1 mmol) 및 (9,9-디메틸-9H-크산텐-4,5-디일)비스(디페닐포스핀) (Aldrich 카탈로그 번호 526460) (1.5 g, 2.6 mmol)을 부가했다. 반응을 질소로 다시 탈가스하고 120 ℃로 가열하고 LC/MS로 모니터링했다. 18 시간 동안 가열한 후 반응을 완료하고, 반응을 실온으로 냉각되도록 했고, 에틸 아세테이트에서 취하고 물 (2X), 염수로 세정하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고 농축하여 조 생성물을 농갈색 오일로서 얻었다. 생성물을 헥산: 에틸 아세테이트 구배로 용출하는 실리카겔상 FCC로 정제하여 4-아세틸-5-하이드록시-2-메틸벤조니트릴을 고체로서 얻었다 (6.3 g, 98%). $C_{10}H_{10}NO_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 176.1; 실측치; 176.2.

[1826] *단계 2: 4-아세틸-3-하이드록시-2-아이오도-6-메틸벤조니트릴*

[1827] 4-아세틸-5-하이드록시-2-메틸벤조니트릴 (6.7 g, 38 mmol)을 아세트산 (80 mL)에서 용해시키고 *N*-아이오도석신이미드 (10. g, 46 mmol)을 부가했다. 반응을 80 ℃로 오일 배쓰에서 가열하고 LC/MS로 모니터링했다. 4 시간 동안 가열 후 반응이 완료되었다. 이것을 냉각되도록 했고 진공에서 농축하여 검은색 오일을 얻었다. 오일을 에틸 아세테이트에서 취하고 물, 중탄산나트륨 (3X, 약간의 염기성이 남아 있을 때까지), 염수로 세정하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고 농축하여 조 생성물을 검은색 오일로서 얻었다. 생성물을 헥산: 에틸 아세테이트 구배로 용출하는 실리카겔상 FCC로 정제하여 4-아세틸-3-하이드록시-2-아이오도-6-메틸벤조니트릴을 담황색 고체로서 얻었다 (7.2 g, 62 %). $C_{10}H_9INO_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 301.9; 실측치; 301.9.

[1828] *단계 3: 4-아세틸-2-아이오도-3-에톡시-6-메틸벤조니트릴*

[1829] 4-아세틸-3-하이드록시-2-아이오도-6-메틸벤조니트릴 (5.0 g, 17 mmol)을 *N,N*-디메틸포름아미드 (50.0 mL)에서 용해시키고 칼륨 카보네이트 (4.6 g, 33 mmol) 및 에틸 아이오다이드 (2.1 mL, 33 mmol)을 부가했다. 반응을 60 ℃로 가열하고 LC/MS로 모니터링했다. 2 시간 동안 가열 후 반응이 완료되었다. 이것을 냉각되도록 하고 에틸 아세테이트 (300 mL)로 희석하고 여과하여 잔여 고형물을 제거했다. 유기 수성 층을 물 (3X), 염수로 세정하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고 농축하여 조 생성물을 흑색 고형물로서 얻었다. 생성물을 헥산: 에틸 아세테이트 구배로 용출하는 실리카겔상 FCC로 정제하여 4-아세틸-3-에톡시-2-아이오도-6-메틸벤조니트릴을 담황색 결정성 고체로서 얻었다 (5.0 g, 96%). $C_{12}H_{13}INO_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 329.9; 실측치; 330.0.

[1830] *단계 4: 5-(3-아세틸-6-시아노-2-에톡시-5-메틸페닐)-N,N-디메틸피리딘-2-카복사마이드*

[1831] 물 (20 mL) 중 탄산나트륨 (3 g, 30 mmol)을 아세토니트릴 (100 mL) 중 4-아세틸-3-에톡시-2-아이오도-6-메틸벤조니트릴 (3 g, 9 mmol) 및 {6-[(디메틸아미노)카보닐]피리딘-3-일}붕산 (1700 mg, 8.8 mmol, 실시예 313, 단계 2)의 혼합물에 부가했다. 혼합물을 질소로 탈가스하고 디클로로메탄 (1:1) (400 mg, 0.4 mmol)와 착화된 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(Ⅱ)을 부가했다. 반응을 질소로 다시 탈가스하고 100 ℃로 4 시간 동안 가열했다. 반응을 실온으로 냉각되도록 했고, 물로 희석하고 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 수성 층을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여 조 생성물을 얻었다. 생성물을 (헥산 /EtOAc, 0-100%) 구배로 용출하는 실리카겔상 FCC로 정제하여 5-(3-아세틸-6-시아노-2-에톡시-5-메틸페닐)-*N,N*-디메틸피

리딘-2-카복사마이드 생성물을 황색 고체로서 얻었다 (2.3 g, 75 %). $C_{20}H_{22}N_3O_3$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 352.1; 실측치; 352.2.

[1832] *단계 5: 5-[2-시아노-6-에톡시-5-(1-하이드록시에틸)-3-메틸페닐]-N,N-디메틸피리딘-2-카복사마이드*

[1833] 나트륨 테트라하이드로보레이트 (370 mg, 9.8 mmol)을 메탄올 (100 mL) 중 5-(3-아세틸-6-시아노-2-에톡시-5-메틸페닐)-*N,N*-디메틸피리딘-2-카복사마이드 (2.3 g, 6.5 mmol)의 혼합물에 0 ℃에서 부가했다. 반응을 0 ℃에서 1 시간 동안 교반했다. 반응을 물 및 EtOAc 사이에서 분할했다. 조합된 유기 수성 층을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여 조 생성물 5-[2-시아노-6-에톡시-5-(1-하이드록시에틸)-3-메틸페닐]-*N,N*-디메틸피리딘-2-카복사마이드를 맑은 오일로서 얻었다 (2.3 g, 99%). $C_{20}H_{24}N_3O_3$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 354.1; 실측치; 354.2.

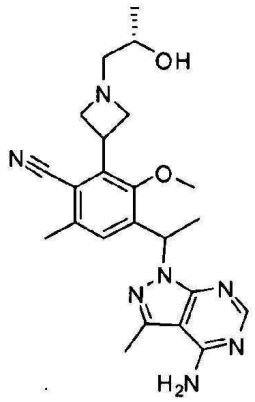
[1834] *단계 6: 5-[3-(1-클로로에틸)-6-시아노-2-에톡시-5-메틸페닐]-N,N-디메틸피리딘-2-카복사마이드*

[1835] 티오닐 클로라이드 (900 μL, 10 mmol)을 메틸렌 클로라이드 (100 mL) 및 *N,N*-디메틸포름아미드 (100 μL) 중 5-[2-시아노-6-에톡시-5-(1-하이드록시에틸)-3-메틸페닐]-*N,N*-디메틸피리딘-2-카복사마이드 (2.3 g, 6.5 mmol)의 용액에 실온에서 적가했다. 반응을 3 시간 동안 교반하고, 메틸렌 클로라이드 (100 mL)로 희석하고 물, 포화된 $NaHCO_3$로 세정했다. 조합된 유기 수성 층을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여 조 5-[3-(1-클로로에틸)-6-시아노-2-에톡시-5-메틸페닐]-*N,N*-디메틸피리딘-2-카복사마이드 (2.2 g, 91%)을 얻었다. $C_{20}H_{23}ClN_3O_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 372.1; 실측치; 372.2.

[1836] *단계 7: 5-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-6-시아노-2-에톡시-5-메틸페닐}-N,N-디메틸피리딘-2-카복사마이드*

[1837] 세슘 카보네이트 (4000 mg, 10 mmol)을 *N,N*-디메틸포름아미드 (100 mL) 중 3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 (1300 mg, 8.5 mmol) 및 5-[3-(1-클로로에틸)-6-시아노-2-에톡시-5-메틸페닐]-*N,N*-디메틸피리딘-2-카복사마이드 (2.1 g, 5.6 mmol)의 혼합물에 부가했다. 반응을 80 ℃에서 3 시간 동안 교반하고 LC/MS로 모니터링했다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물, 염수로 세정하고, $Na_2SO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여 조 생성물을 얻었다. 생성물을 (헥산/ 10% EtOH EtOAc에서, 구배 0-100%) 구배로 용출하는 실리카겔상 FCC로 정제하여 표제 화합물 (2.1 g, 77%)을 얻었다. $C_{26}H_{29}N_8O_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 485.2; 실측치; 485.2. $^1H$ NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.70 - 8.63 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.06 (dd, *J* = 8.0, 2.2 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.34 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.59 - 3.47 (m, 1H), 3.33 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.79 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.90 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). 거울상이성질체를, AD 칼럼 20 X 25 cm, 용출 헥산; 30% 에탄올 @ 13 mL/분 ~ 5 mg/주입을 사용하는 키랄 칼럼 HPLC로 분리하여 하기를 얻었다: 제 1 피크 체류 시간: 1.63 분, 5-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-6-시아노-2-에톡시-5-메틸페닐}-*N,N*-디메틸피리딘-2-카복사마이드; 제 2 피크 체류 시간: 4.13 분, 5-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-6-시아노-2-에톡시-5-메틸페닐}-*N,N*-디메틸피리딘-2-카복사마이드.

[1838] **실시예 315. 4-[-1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-2-{1-[(2S)-2-하이드록시프로필]아제티딘-3-일}-3-메톡시-6-메틸벤조니트릴**

[1839] 

[1840] *단계 1: 4-아세틸-5-하이드록시-2-메틸벤조니트릴*

[1841] 1-(4-브로모-2-하이드록시-5-메틸페닐)에타논 (8.5 g, 37 mmol, Alfa Aesar 카탈로그 번호 H29125)을 질소로 탈가스된 *N,N*-디메틸포름아미드 (75 mL) 중 아연 시아나이드 (8.7 g, 74 mmol)로 조합하고 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (1.0 g, 1.1 mmol) 및 (9,9-디메틸-9H-크산텐-4,5-디일)비스(디페닐포스핀) (1.5 g, 2.6 mmol)을 부가했다. 반응을 질소로 다시 탈가스하고 120 ℃로 가열하고 LC/MS로 모니터링했다. 18 시간 동안 가열 후, 반응은 완료되었고, 반응을 실온으로 냉각되도록 했고, 에틸 아세테이트에서 취하고 물 (2X), 염수로 세정하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고 농축하여 조 생성물을 농갈색 오일로서 얻었다. 생성물을 헥산: 에틸 아세테이트 구배로 용출하는 실리카겔상 FCC로 정제하여 4-아세틸-5-하이드록시-2-메틸벤조니트릴을 고체로서 얻었다 (6.3 g, 98%). $C_{10}H_{10}NO_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 176.1; 실측치; 176.2.

[1842] *단계 2: 4-아세틸-3-하이드록시-2-아이오도-6-메틸벤조니트릴*

[1843] 4-아세틸-5-하이드록시-2-메틸벤조니트릴 (6.7 g, 38 mmol)을 아세트산 (80 mL)에서 용해시키고 *N*-아이오도석신이미드 (10. g, 46 mmol)을 부가했다. 반응을 80 ℃로 오일 배쓰에서 가열하고 LC/MS로 모니터링했다. 4 시간 동안 가열 후 반응이 완료되었다. 이것을 냉각되도록 했고 진공에서 농축하여 검은색 오일을 얻었다. 오일을 에틸 아세테이트에서 취하고 물, 중탄산나트륨 (3x, 약간의 염기성이 남아 있을 때까지), 염수로 세정하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고 농축하여 조 생성물을 검은색 오일로서 얻었다. 생성물을 헥산: 에틸 아세테이트 구배로 용출하는 실리카겔상 FCC로 정제하여 4-아세틸-3-하이드록시-2-아이오도-6-메틸벤조니트릴을 담황색 고체로서 얻었다 (7.2 g, 62 %). $C_{10}H_9INO_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 301.9; 실측치; 301.9.

[1844] *단계 3: 4-아세틸-2-아이오도-3-메톡시-6-메틸벤조니트릴*

[1845] 4-아세틸-3-하이드록시-2-아이오도-6-메틸벤조니트릴 (5.0 g, 17 mmol)을 *N,N*-디메틸포름아미드 (50 mL)에서 용해시키고 칼륨 카보네이트 (4.6 g, 33 mmol) 및 메틸 아이오다이드 (2.1 mL, 33 mmol)을 부가했다. 반응을 60 ℃로 가열하고 LC/MS로 모니터링했다. 2 시간 동안 가열 후 반응이 완료되었다. 이것을 냉각되도록 하고 에틸 아세테이트 (300 mL)로 희석하고 여과하여 잔여 고형물을 제거했다. 유기 수성 층을 물 (3X), 염수로 세정하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고 농축하여 조 생성물을 흑색 고형물로서 얻었다. 생성물을 헥산: 에틸 아세테이트 구배로 용출하는 실리카겔상 FCC로 정제하여 4-아세틸-3-메톡시-2-아이오도-6-메틸벤조니트릴을 담황색 결정성 고체로서 얻었다 (5.0 g, 96%). $C_{11}H_{11}INO_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 315.9; 실측치; 316.0.

[1846] *단계 4: tert-부틸 3-(3-아세틸-6-시아노-2-메톡시-5-메틸페닐)아제티딘-1-카복실레이트*

[1847] 아연 (1.70 g, 26.0 mmol) 및 셀라이트 (오븐 건조된, 500 mg)을, 고형물이 균질하게 보일 때까지 플라스크에서 함께 분쇄하고, 플라스크를 고-진공 하에서 5 분 동안 히팅 건으로 가열하고 그 다음 질소로 역-충전했다. 고형물을 *N,N*-디메틸아세트아미드 (4.2 mL)에서 현탁시키고 1,2-디브로모에탄 (0.13 mL, 1.5 mmol)을 부가했다. 반응 혼합물을 70 ℃에서 30 분 동안 가열하고 그 다음 실온으로 냉각했다. 클로로트리메틸실란 (0.16 mL, 1.3 mmol)을 적가하고 교반을 2 시간 동안 실온에서 계속했다. 그 다음 *N,N*-디메틸아세트아미드 (4.35 mL) 중 *tert*-부틸 3-아이오도아제티딘-1-카복실레이트 (2.70 g, 9.52 mmol)의 용액을 서서히 부가하고 수득한 혼합물을 50 ℃에서 2 시간 동안 가열했다. 아연-아이오도 시약을 실온으로 냉각되도록 하고 주사기로 취하고 (바늘이 적용된) PTFE 필터를 통해 질소 거품으로 전-탈가스된 *N,N*-디메틸아세트아미드 (19.6 mL) 중 트리스(디벤질리덴아세

톤)디팔라듐(0) (0.111 g, 0.121 mmol) 및 트리-(2-푸릴)포스핀 (0.056 g, 0.24 mmol) 및 4-아세틸-2-아이오도-3-메톡시-6-메틸벤조니트릴 (2.0 g, 6.3 mmol)의 서스펜션에 직접적으로 여과했다. 반응 혼합물을 질소로 다시 탈가스하고 70 ℃로 가열했다. 30 분 동안 가열 후 반응을 LC/MS로 완료했다. 이것을 냉각되도록 하고 에틸 아세테이트에서 취하고 물, 염수로 세정하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고 농축하여 조 생성물을 오일로서 얻었다. 생성물을 헥산; 에틸 아세테이트 구배로 용출하는 실리카겔상 FCC로 정제하여 *tert-부틸* 3-(3-아세틸-6-시아노-2-메톡시-5-메틸페닐)아제티딘-1-카복실레이트를 맑은 오일로서 얻었다. (1.8 g, 82%). $C_{15}H_{17}N_2O_4$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 289.1; 실측치; 289.1.

[1848] *단계 5: tert-부틸 3-[2-시아노-5-(1-하이드록시에틸)-6-메톡시-3-메틸페닐]아제티딘-1-카복실레이트*

[1849] *tert-부틸* 3-(3-아세틸-6-시아노-2-메톡시-5-메틸페닐)아제티딘-1-카복실레이트 (2.2 g, 6.4 mmol)을 메탄올 (20 mL)에서 용해시키고 빙욕에서 냉각했다. 나트륨 테트라하이드로보레이트 (0.26 g, 7.0 mmol)을 나누어서 부가하고 반응을 LC/MS로 모니터링했다. 1 시간 동안 교반 후 반응이 완료되었다. 이것을 에틸 아세테이트 및 물로 희석했다. 조합된 유기 수성 층을 물로 세정하고, 포화된 중탄산나트륨, 염수로 세정하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고 농축하여 조 *tert-부틸* 3-[2-시아노-5-(1-하이드록시에틸)-6-메톡시-3-메틸페닐]아제티딘-1-카복실레이트를 황색 폼으로서 얻었다 (2.1 g, 99%). $C_{15}H_{19}N_2O_4$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 291.1; 실측치; 291.1.

[1850] *단계 6: tert-부틸 3-[3-(1-클로로에틸)-6-시아노-2-메톡시-5-메틸페닐]아제티딘-1-카복실레이트*

[1851] *tert-부틸* 3-[2-시아노-5-(1-하이드록시에틸)-6-메톡시-3-메틸페닐]아제티딘-1-카복실레이트 (2.1 g, 6.4 mmol)을 메틸렌 클로라이드 (50.0 mL) 및 *N,N*-디메틸포름아미드 (0.59 mL)에서 취하고, 빙욕에서 냉각하고 티오닐 클로라이드 (0.56 mL, 7.7 mmol)을 서서히 부가했다. 2 시간 동안 교반한 후 반응을 LC/MS로 완료하고 에틸 아세테이트 및 물 사이에서 분할했다. 조합된 유기 수성 층을 물, 포화된 중탄산나트륨, 염수로 세정하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고 농축하여 조 *tert-부틸* 3-[3-(1-클로로에틸)-6-시아노-2-메톡시-5-메틸페닐]아제티딘-1-카복실레이트를 오일로서 얻었다 (2.2 g, 100%). $C_{15}H_{18}ClN_2O_3$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 309.1; 실측치; 309.1.

[1852] *단계 7: tert-부틸 3-{3-[-1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-6-시아노-2-메톡시-5-메틸페닐}아제티딘-1-카복실레이트*

[1853] *tert-부틸* 3-[3-(1-클로로에틸)-6-시아노-2-메톡시-5-메틸페닐]아제티딘-1-카복실레이트 (2.3 g, 6.3 mmol)을 세슘 카보네이트 (4.1 g, 13 mmol) 및 3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 (1.4 g, 9.4 mmol)와 함께 *N,N*-디메틸포름아미드 (68 mL)에서 용해시키고 오일 배쓰에서 내지 80 ℃로 가열했다. 반응을 18 시간 동안 교반하고 실온으로 냉각되도록 했다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트에서 취하고, 여과하고, 물, 염수로 세정하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고 농축하여 조 생성물을 얻었다. 생성물을 (헥산: 10% 에탄올 에틸 아세테이트) 구배로 용출하는 실리카겔상 FCC로 정제하여 *tert-부틸* 3-{3-[-1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-6-시아노-2-메톡시-5-메틸페닐}아제티딘-1-카복실레이트를 반고체로서 얻었다 (1.5 g, 50%). $C_{25}H_{32}N_7O_3$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 478.2; 실측치; 478.2. 거울상이성질체를, Phenomenex LUX CELLULOSE 칼럼, 21.1 x 250 mm, 5 마이크론, 헥산 중 15% 에탄올, 18 mL/분 ~ 5 mg/주입을 사용하는 키랄 칼럼 HPLC로 분리하여 하기를 얻었다: 제 1 피크 체류 시간: 2.1 분, *tert-부틸* 3-{3-[-1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-6-시아노-2-메톡시-5-메틸페닐}아제티딘-1-카복실레이트; 제 2 피크 체류 시간: 3.9 분, *tert-부틸* 3-{3-[-1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-6-시아노-2-메톡시-5-메틸페닐}아제티딘-1-카복실레이트.

[1854] *단계 8: 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-2-아제티딘-3-일-3-메톡시-6-메틸벤조니트릴 비스(트리플루오로아세테이트)*

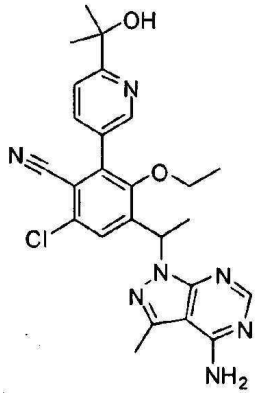
[1855] *tert-부틸* 3-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-6-시아노-2-메톡시-5-메틸페닐}아제티딘-1-카복실레이트 (0.35 g, 0.73 mmol) (단계 7, 피크 1)을 메틸렌 클로라이드 (3.0 mL)에서 용해시키고 트리플루오로아세트산 (1.0 mL)에 실온에서 부가했다. 1 시간 동안 교반 후 반응을 LC/MS로 완료했다. 반응을 진공에서 농축하여 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-2-아제티딘-3-일-3-메톡시-6-메틸벤조니트릴 (비스(트리플루오로아세테이트)을 점성 호박색 오일로서 얻었다 (0.50 g, 100%). $C_{20}H_{24}N_7O$

$(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 378.2; 실측치; 378.2.

[1856] *단계 9: 4-[-1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-2-{1-[(2S)-2-하이드록시프로필]아제티딘-3-일}-3-메톡시-6-메틸벤조니트릴*

[1857] 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-2-아제티딘-3-일-3-메톡시-6-메틸벤조니트릴 비스(트리플루오로아세테이트) (0.074 g, 0.10 mmol)을 에탄올 (3.0 mL) 및 DIPEA (0.071 mL, 0.41 mmol)에서 용해시키고 (*S*)-(-)-메틸옥시란 (0.0071 g, 0.12 mmol)을 부가했다. 반응을 밀봉 튜브에서 90 ℃로 가열하고 LC/MS로 모니터링했다. 6 시간 동안 가열 후 반응을 pH 10으로 완충된 물: 아세토니트릴 구배로 용출하는 C-18 칼럼상 분취 HPLC로 워크업 없이 정제하여 표제 화합물을 백색 비결정성 고체로서 얻었다 (0.018 g, 40%). 생성물을 단일 거울상이성질체로서 단리했다. $C_{23}H_{30}N_7O_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 436.2; 실측치; 436.3. $^1H$ NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.09 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.22 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.34 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.09 - 3.83 (m, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.58 - 3.51 (m, 1H), 3.12 - 2.95 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.27 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 1.71 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.00 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H).

[1858] **실시예 316. 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-6-클로로-3-에톡시-2-[6-(1-하이드록시-1-메틸에틸)피리딘-3-일]벤조니트릴**

[1859] 


[1860] *단계 1. 5-브로모-N-메톡시-N-메틸피리딘-2-카복사마이드*

[1861] *N,O*-디메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드 (500 mg, 5 mmol)을 *N,N*-디메틸포름아미드 (10 mL) 중 *N,N,N',N'*-테트라메틸-O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)우로늄 헥사플루오로포스페이트 (1400 mg, 3.7 mmol), *N,N*-디이소프로필에틸아민 (1000 μL, 7 mmol) 및 5-브로모피리딘-2-카복실산 (500 mg, 2 mmol, Frontier Scientific 카탈로그 번호 B1704)의 혼합물에 부가했다. 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고 LC/MS에 의해 완료했다. 반응을 물 및 EtOAc 사이에서 분할했다. 조합된 유기 수성 층을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여 조 생성물을 얻었다. 생성물을 헥산: EtOAc (0-30%) 구배로 용출하는 실리카겔상 FCC로 정제하여 5-브로모-*N*-메톡시-*N*-메틸피리딘-2-카복사마이드를 맑은 오일로서 얻었다 (0.50 g, 60%). $C_8H_{10}BrN_2O_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 244.9, 246.9; 실측치; 244.9, 246.9.

[1862] *단계 2. 1-(5-브로모피리딘-2-일)에타논*

[1863] THF (0.5 mL) 중 메틸마그네슘 클로라이드 3.0 M을 테트라하이드로푸란 (10 mL) 중 5-브로모-*N*-메톡시-*N*-메틸피리딘-2-카복사마이드 (200 mg, 0.8 mmol)의 혼합물에 0 ℃에서 적가했다. 1 시간 동안 실온에서 교반 후, 반응을 1 N $NH_4Cl$로 켄칭하고 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 수성 층을 염수로 세정하고 $MgSO_4$ 상에서 건조하여 농축하여 조 생성물 1-(5-브로모피리딘-2-일)에타논 (0.15 g, 90%)을 얻었다. $C_7H_7BrNO$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 199.9, 201.9; 실측치; 199.9, 201.9.

[1864] *단계 3. 2-(5-브로모피리딘-2-일)프로판-2-올*

[1865] THF (0.3 mL) 중 메틸마그네슘 클로라이드 3.0 M을 테트라하이드로푸란 (10 mL) 중 1-(5-브로모피리딘-2-일)에타논 (100 mg, 0.5 mmol)의 혼합물에 0 ℃에서 적가했다. 1 시간 동안 실온에서 교반 후, 반응을 1 N $NH_4Cl$로

켄칭하고 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 수성 층을 염수로 세정하고 $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 농축하여 조 2-(5-브로모피리딘-2-일)프로판-2-올 (0.1 g, 100%)를 얻었다. $C_8H_{11}BrNO$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 215.9, 217.9; 실측치; 215.8, 217.8.

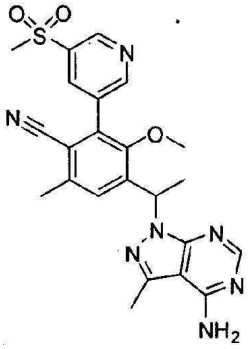
[1866] 단계 4. *[6-(1-하이드록시-1-메틸에틸)피리딘-3-일]붕산*

[1867] 1,4-디옥산 (5 mL) 중 2-(5-브로모피리딘-2-일)프로판-2-올 (70 mg, 0.3 mmol), 4,4,5,5,4',4',5',5'-옥타메틸-[2,2']바이[[1,3,2]디옥사보롤라닐] (90. mg, 0.36 mmol), 디클로로메탄 (1:1) (10 mg, 0.01 mmol)와 착화된 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(Ⅱ), 및 칼륨 아세테이트 (100 mg, 1 mmol)의 혼합물을 120 ℃에서 밤새 가열했다. 반응을 LC/MS로 완료하고, 진공에서 농축하여 조 [6-(1-하이드록시-1-메틸에틸)피리딘-3-일]붕산을 얻었다. $C_8H_{13}BNO_3$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 182.1; 실측치; 182.1.

[1868] *단계 5. 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-6-클로로-3-에톡시-2-[6-(1-하이드록시-1-메틸에틸)피리딘-3-일]벤조니트릴 비스(2,2,2-트리플루오로아세테이트)*

[1869] 물 (0.5 mL) 중 탄산나트륨 (10 mg, 0.09 mmol)을 아세토니트릴 (1 mL) 중 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-2-브로모-6-클로로-3-에톡시벤조니트릴 (20 mg, 0.04 mmol, 실시예 43, 단계 5로부터의 라세미 중간체) 및 [6-(1-하이드록시-1-메틸에틸)피리딘-3-일]붕산 (12 mg, 0.069 mmol, 실시예 306, 단계 4)의 혼합물에 부가했다. 반응 혼합물을 질소로 탈가스하고 디클로로메탄 (1:1) (2 mg, 0.002 mmol)와 착화된 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(Ⅱ)을 부가했다. 반응을 질소로 다시 탈가스하고 100 ℃로 1 시간 동안 가열했다. 반응을 실온으로 냉각되도록 하고 TFA를 갖는 물; 아세토니트릴 구배 완충액으로 용출하는 C-18 칼럼상 분취 HPLC로 워크업 없이 정제하여 표제 화합물을 화이트 비결정성 고체로서 얻었다. 생성물을 라세미 혼합물로서 단리했다. $C_{25}H_{27}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 492.1; 실측치; 492.1. $^1H$ NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.60 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.96 (dd, *J* = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 6.36 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.52 - 3.40 (m, 1H), 3.40 - 3.30 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.80 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.48 (d, *J* = 2.3 Hz, 6H), 0.88 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

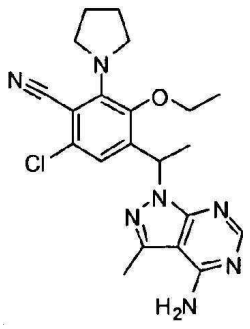
[1870] **실시예 317. 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-3-메톡시-6-메틸-2-[5-(메틸설포닐)피리딘-3-일]벤조니트릴**



[1871]

[1872] 실시예 314와 유사한 절차를 사용하지만, 단계 3에서 메틸 아이오다이드를 에틸 아이오다이드 대신에 사용하여, 4-아세틸-2-아이오도-3-메톡시-6-메틸벤조니트릴을 제조하고 3-(메틸설포닐)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘을 {6-[(디메틸아미노)카보닐]피리딘-3-일}붕산 (라세미 중간체 단계 4로부터) 대신 사용하여, 표제 화합물 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-3-메톡시-6-메틸-2-[5-(메틸설포닐)피리딘-3-일]벤조니트릴을 제조했다. 생성물을 라세미 혼합물로서 단리했다. $C_{23}H_{24}N_7O_3S$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 478.1; 실측치; 478.2. $^1H$ NMR (300 MHz, $CD_3OD$) δ 9.24 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 9.03 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.59 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 6.56 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.98 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H).

[1873] **실시예 318. 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-6-클로로-3-에톡시-2-피롤리딘-1-일벤조니트릴**

[1874] 

[1875] *단계 1. 4-아세틸-6-클로로-3-에톡시-2-아이오도벤조니트릴*

[1876] 4-아세틸-6-클로로-3-에톡시-2-아이오도벤조니트릴을 실시예 43, 단계 1 및 단계 2에서 기재된 유사한 방법으로 제조하지만, *N*-아이오도석신이미드를 사용했다. $C_{11}H_{10}ClINO_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 349.9; 실측치; 350.0

[1877] *단계 2. 4-아세틸-6-클로로-3-에톡시-2-피롤리딘-1-일벤조니트릴*

[1878] 4-아세틸-6-클로로-3-에톡시-2-아이오도벤조니트릴 (0.20 g, 0.57 mmol)을, 세슘 카보네이트 (0.19 g, 0.57 mmol)을 갖는 *N,N*-디메틸포름아미드 (2.0 mL) 중 피롤리딘 (0.052 mL, 0.63 mmol)과 조합하고 120 ℃로 밀봉된 튜브에서 가열했다. 18 시간 동안 가열한 후 반응을 냉각되도록 하고 에틸 아세테이트에서 취하고, 물, 염수로 세정하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고 농축하여 조 생성물을 검은색 오일로서 얻었다. 생성물을 헥산: 에틸 아세테이트 구배로 용출하는 실리카겔상 FCC로 정제하여 4-아세틸-6-클로로-3-에톡시-2-피롤리딘-1-일벤조니트릴을 오일로서 얻었다 (0.045 g, 27%). $C_{15}H_{18}ClN_2O_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 293.1; 실측치 293.1.

[1879] *단계 3. 6-클로로-3-에톡시-4-(1-하이드록시에틸)-2-피롤리딘-1-일벤조니트릴*

[1880] 4-아세틸-6-클로로-3-에톡시-2-피롤리딘-1-일벤조니트릴 (0.045 g, 0.15 mmol)을 메탄올 (3 mL)에서 용해시키고 빙욕에서 냉각했다. 나트륨 테트라하이드로보레이트 (0.0058 g, 0.15 mmol)을 부가하고 반응을 LC/MS로 모니터링했다. 1 시간 동안 교반 후, 반응을 에틸 아세테이트에서 취하고 물, 중탄산나트륨, 염수로 세정하고 황산마그네슘 상에서 건조하여 조 6-클로로-3-에톡시-4-(1-하이드록시에틸)-2-피롤리딘-1-일벤조니트릴을 맑은 오일로서 얻었다 (0.045 g, 100%). $C_{15}H_{20}ClN_2O_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 295.1; 실측치 295.1.

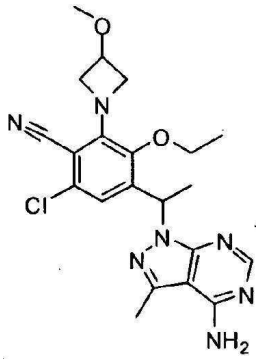
[1881] 단계 4. *6-클로로-4-(1-클로로에틸)-3-에톡시-2-피롤리딘-1-일벤조니트릴*

[1882] 6-클로로-3-에톡시-4-(1-하이드록시에틸)-2-피롤리딘-1-일벤조니트릴 (0.045 g, 0.15 mmol)을 메틸렌 클로라이드 (3.0 mL) 및 *N,N*-디메틸포름아미드 (0.002 mL, 0.03 mmol)에서 취하고 빙욕에서 냉각했다. 티오닐 클로라이드 (0.017 mL, 0.23 mmol)을 부가하고 반응을 LC/MS로 모니터링했다. 2 시간 동안 교반한 후 반응이 완료되었다. 그 다음 반응을 에틸 아세테이트에서 취하고, 중탄산나트륨, 염수로 세정하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고 농축하여 조 6-클로로-4-(1-클로로에틸)-3-에톡시-2-피롤리딘-1-일벤조니트릴을 황색 오일로서 얻었다 (0.048 g, 100%). $C_{15}H_{19}Cl_2N_2O$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 313.1; 실측치 313.1.

[1883] *단계 5. 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-6-클로로-3-에톡시-2-피롤리딘-1-일벤조니트릴*

[1884] 6-클로로-4-(1-클로로에틸)-3-에톡시-2-피롤리딘-1-일벤조니트릴 (0.048 g, 0.15 mmol, 라세미 혼합물)을 *N,N*-디메틸포름아미드 (3.0 mL) 중 3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 (0.034 g, 0.23 mmol) 및 세슘 카보네이트 (0.10 g, 0.31 mmol)와 조합하고 오일 배쓰에서 85 ℃로 가열했다. 18 시간 동안 가열한 후 반응이 완료되었다. 조 반응을 물: 아세토니트릴 구배 완충액 pH 10로 용출하는 C-18 칼럼상 분취 HPLC로 워크업 없이 정제하여 표제 화합물을 백색 비결정성 고체로서 얻었다 (0.012 g, 18%). 생성물을 라세미 혼합물로서 단리했다. $C_{21}H_{25}ClN_7O$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 426.1; 실측치 426.1. $^1H$ NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.11 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.25 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.71 (dp, *J* = 15.7, 8.1, 7.2 Hz, 4H), 3.49 - 3.35 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.00 - 1.76 (m, 4H), 1.70 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.34 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[1885] **실시예 319. 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-6-클로로-3-에톡시-2-(3-메톡시아제티딘-1-일)벤조니트릴**



[1886]

[1887] *단계 1. 4-아세틸-6-클로로-3-에톡시-2-(3-메톡시아제티딘-1-일)벤조니트릴*

[1888] 1,4-디옥산 (4 mL) 중 4-아세틸-6-클로로-3-에톡시-2-아이오도벤조니트릴 (50 mg, 0.1 mmol, 실시예 318, 단계 1), 3-메톡시아제티딘 하이드로클로라이드 (21 mg, 0.17 mmol Chem-Impex 카탈로그 번호 20140) 및 세슘 카보네이트 (70. mg, 0.21 mmol)의 혼합물에 (9,9-디메틸-9H-크산텐-4,5-디일)비스(디페닐포스핀) (40 mg, 0.07 mmol) 및 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 (0) (60 mg, 0.07 mmol)을 부가했다. 반응 혼합물을 질소로 탈가스했다. 반응을 80 ℃에서 2 시간 동안 가열하고 LC/MS로 모니터링했다. 반응을 실온으로 냉각되도록 했고, 물로 희석하고 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, MgSO4 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여 조 생성물을 얻었다. 생성물을 (헥산: EtOAc 0-70%) 구배로 용출하는 실리카겔상 FCC로 정제하여 내지 4-아세틸-6-클로로-3-에톡시-2-(3-메톡시아제티딘-1-일)벤조니트릴을 맑은 오일로서 얻었다 (0.030 g, 70%). $C_{15}H_{18}ClN_2O_3$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 309.1; 실측치; 309.1.

[1889] *단계 2. 6-클로로-3-에톡시-4-(1-하이드록시에틸)-2-(3-메톡시아제티딘-1-일)벤조니트릴*

[1890] 4-아세틸-6-클로로-3-에톡시-2-(3-메톡시아제티딘-1-일)벤조니트릴 (30 mg, 0.1 mmol)을 0 ℃로 냉각된 메탄올 (5 mL)에서 용해시키고 나트륨 테트라하이드로보레이트 (5.5 mg, 0.14 mmol)을 부가했다. 반응을 1 시간 동안 0 ℃에서 교반했다. 반응을 EtOAc 및 물 사이에서 분할했다. 조합된 유기 수성 층을 물 및 $NaHCO_3$, 염수로 세정하고, $Na_2SO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여 조 6-클로로-3-에톡시-4-(1-하이드록시에틸)-2-(3-메톡시아제티딘-1-일)벤조니트릴 (0.030 g, 100%)을 얻었다. $C_{15}H_{20}ClN_2O_3$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 311.1; 실측치; 311.1.

[1891] *단계 3. 6-클로로-4-(1-클로로에틸)-3-에톡시-2-(3-메톡시아제티딘-1-일)벤조니트릴*

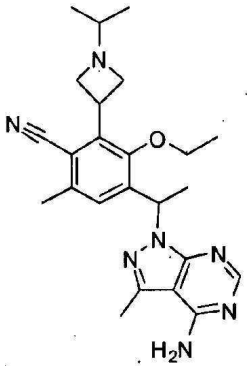
[1892] 6-클로로-3-에톡시-4-(1-하이드록시에틸)-2-(3-메톡시아제티딘-1-일)벤조니트릴 (30 mg, 0.1 mmol) (라세미 혼합물)을 메틸렌 클로라이드 (5 mL) 및 *N,N*-디메틸포름아미드 (100 μL, 1 mmol)에서 용해시켰다. 티오닐 클로라이드 (18 μL, 0.24 mmol)을 실온에서 적가하고 반응을 2 시간 동안 교반했다. 반응을 EtOAc로 희석하고, 물 및 $NaHCO_3$, 염수로 세정하고, $Na_2SO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여 조 6-클로로-4-(1-클로로에틸)-3-에톡시-2-(3-메톡시아제티딘-1-일)벤조니트릴 (0.030 g, 100%)를 얻었다. $C_{15}H_{19}Cl_2N_2O_3$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 329.1; 실측치; 329.1.

[1893] *단계 4. 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-6-클로로-3-에톡시-2-(3-메톡시아제티딘-1-일)벤조니트릴*

[1894] 세슘 카보네이트 (50 mg, 0.2 mmol)을 *N,N*-디메틸포름아미드 (3 mL, 40 mmol) 중 3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 (16 mg, 0.10 mmol) 및 6-클로로-4-(1-클로로에틸)-3-에톡시-2-(3-메톡시아제티딘-1-일)벤조니트릴 (30 mg, 0.09 mmol)의 혼합물에 부가하고 반응을 80 ℃에서 밤새 교반했다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물, 염수로 세정하고, $Na_2SO_4$, 상에서 건조하고, 여과하고, 조 생성물을 농축했다. 생성물을 pH 10으로 완충된 물: 아세토니트릴 구배로 용출하는 C-18 칼럼상 분취 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 백색 비결정성 고체로서

얻었다 (0.007 g, 20%). 생성물을 라세미 혼합물로서 단리했다. $C_{21}H_{25}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 442.1; 실측치; 442.1. $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.11 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.18 (d, $J$ = 7.1 Hz, 1H), 4.58 - 4.44 (m, 2H), 4.18 (m, 1H), 4.13 - 4.01 (m, 2H), 3.81 - 3.62 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.69 (d, $J$ = 7.1 Hz, 3H), 1.35 (t, $J$ = 7.0 Hz, 3H).

[1895] **실시예 320. 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-3-에톡시-2-(1-이소프로필아제티딘-3-일)-6-메틸벤조니트릴**

[1896] 

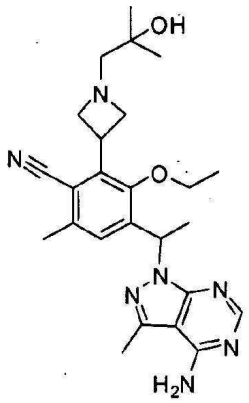
[1897] *단계 1: 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-2-아제티딘-3-일-3-에톡시-6-메틸벤조니트릴 비스(트리플루오로아세테이트)*

[1898] 실시예 315, 단계 3에서 기재된 방법을 사용하지만 에틸 아이오다이드를 메틸 아이오다이드 대신에 사용하여, 중간체 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-2-아제티딘-3-일-3-에톡시-6-메틸벤조니트릴 비스(트리플루오로아세테이트)을 제조했다. $C_{21}H_{26}N_7O$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 392.2; 실측치; 392.2.

[1899] *단계 2. 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-3-에톡시-2-(1-이소프로필아제티딘-3-일)-6-메틸벤조니트릴*

[1900] 메탄올 (50 mL) 중 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-2-아제티딘-3-일-3-에톡시-6-메틸벤조니트릴 (70 mg, 0.2 mmol)의 혼합물에 아세톤 (0.1 mL, 2 mmol) 및 나트륨 시아노보로하이드라이드 (17 mg, 0.27 mmol)을 부가했다. 반응을 실온에서 1 시간 동안 교반하고, LC/MS에 의해 완료했다. 반응을 물로 켄칭하고 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 수성 층을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여 조 생성물을 얻었다. 생성물을 pH 10으로 완충된 물: 아세토니트릴 구배로 용출하는 C-18 칼럼상 분취 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 백색 비결정성 고체로서 얻었다 (0.030 g, 40%). 생성물을 라세미 혼합물로서 단리했다. $C_{24}H_{32}N_7O$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 434.2; 실측치; 434.3. $^1H$ NMR (300 MHz, $CD_3OD$) δ 8.17 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.37 (q, $J$ = 7.1 Hz, 1H), 4.17 - 3.98 (m, 4H), 3.90 - 3.71 (m, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.46 (s, 4H), 1.84 (d, $J$ = 7.1 Hz, 3H), 1.42 (t, $J$ = 7.0 Hz, 3H), 1.03 (dd, $J$ = 6.2, 1.4 Hz, 6H).

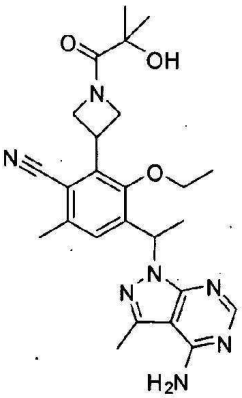
[1901] **실시예 321. 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-3-에톡시-2-[1-(2-하이드록시-2-메틸프로필)아제티딘-3-일]-6-메틸벤조니트릴**



[1902]

[1903] 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-2-아제티딘-3-일-3-에톡시-6-메틸벤조니트릴 (0.055 g, 0.14 mmol, 실시예 320, 단계 1로부터의 키랄 중간체)을 테트라하이드로푸란 (22 mL), DIPEA (0.049 mL, 0.28 mmol) 및 옥시란, 2,2-디메틸- (0.018 mL, 0.21 mmol)과 실온에서 조합했다. 반응을 95 ℃로 가열하고 밤새 교반되도록 했다. 반응을 실온으로 냉각되도록 하고 pH 10으로 완충된 물: 아세토니트릴 구배로 용출하는 C-18 칼럼상 분취 HPLC로 워크업 없이 정제하여 표제 화합물을 백색 비결정성 고체로서 얻었다 (0.035 g, 50%). 생성물을 단일 거울상이성질체로서 단리했다. $C_{25}H_{34}N_7O_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 464.3; 실측치; 464.3. $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.09 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.21 (q, $J$ = 6.8 Hz, 1H), 4.00 (m, 4H), 3.81 - 3.54 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.27 (bs, 2H), 1.70 (d, $J$ = 7.1 Hz, 3H), 1.30 (t, $J$ = 6.9 Hz, 3H), 1.04 (s, 6H).

[1904] **실시예 322. 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-3-에톡시-2-[1-(2-하이드록시-2-메틸프로파노일)아제티딘-3-일]-6-메틸벤조니트릴**



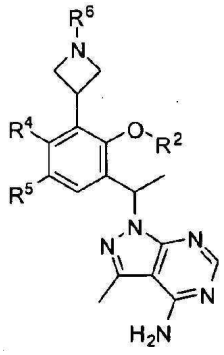
[1905]

[1906] 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-2-아제티딘-3-일-3-에톡시-6-메틸벤조니트릴 (0.075 g, 0.10 mmol, 실시예 320, 단계 1로부터의 키랄 중간체)을 *N,N*-디메틸포름아미드 (3.0 mL) 및 DIPEA (0.089 mL, 0.51 mmol)에서 용해시키고 프로판산, 2-하이드록시-2-메틸- (0.013 g, 0.12 mmol) 및 *N,N,N′,N′*-테트라메틸-O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)우로늄 헥사플루오로포스페이트 (0.058 g, 0.15 mmol)을 부가했다. 반응을 실온에서 18 시간 동안 교반하고 LC/MS에 의해 완료했다. 생성물을 pH 10으로 완충된 물: 아세토니트릴 구배로 용출하는 C-18 칼럼상 분취 HPLC로 워크업 없이 정제하여 표제 화합물을 백색 비결정성 고체로서 얻었다 (0.025 g, 51%). 생성물을 단일 거울상이성질체로서 단리했다. $C_{25}H_{32}N_7O_3$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 478.2; 실측치; 478.2. $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.10 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.24 (q, $J$ = 6.8 Hz, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.90 - 4.75 (m, 1H), 4.73 - 4.58 (m, 1H), 4.39 (p, $J$ = 8.5 Hz, 1H), 4.30 - 4.05 (m, 2H), 3.75 (d, $J$ = 7.1 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.72 (d, $J$ = 6.9 Hz, 3H), 1.35 (t, $J$ = 6.1 Hz, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.23 (s, 3H).

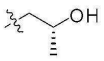
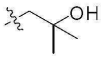
[1907] **합성된 화합물**

[1908] 화합물 실시예 326-344에 대한 실험 절차는 표 7 및 8에서 요약되어 있다.

[1909] **표 7**

[1910] 

[1911]

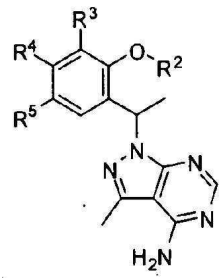
| 실시예 번호 | 명칭 | $R^2$ | $R^4$ | $R^5$ | $R^6$ | 염 | Proc.[1] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 326 | 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-3-에톡시-2-{1-[(2S)-2-하이드록시프로필]아제티딘-3-일}-6-메틸벤조니트릴[3] | Et | CN | $CH_3$ |  | | 321 |
| 327 | 4-[-1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-3-에톡시-2-[1-(2-하이드록시에틸)아제티딘-3-일]-6-메틸벤조니트릴[3] | Et | CN | $CH_3$ | | | 320 |
| 328 | 4-[-1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-2-[1-(2-하이드록시-2-메틸프로필)아제티딘-3-일]-3-메톡시-6-메틸벤조니트릴[3] | $CH_3$ | CN | $CH_3$ |  | | 315 |

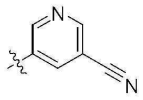
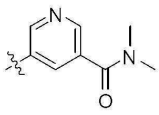
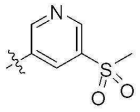
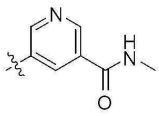
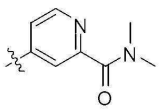
[1912] [1]열거된 화합물의 실험 절차에 따라 합성;

[1913] [2]라세미 혼합물로서 단리된 화합물;

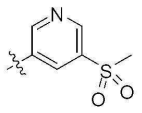
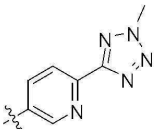
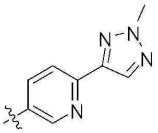
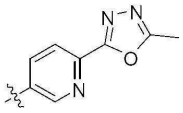
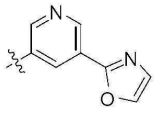
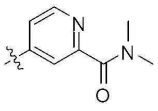
[1914] [3]단일 거울상이성질체로서 단리된 화합물.

[1915] **표 8**

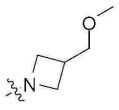
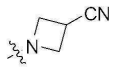
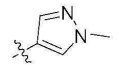
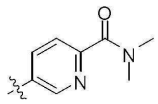
[1916] 

| 실시예 번호 | 명칭 | $R^2$ | $R^4$ | $R^5$ | $R^3$ | 염 | Proc.[1] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 329 | 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-6-클로로-3-에톡시-2-피리미딘-5-일벤조니트릴[2] | Et | CN | Cl | | TFA | 43 |
| 330 | 5-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-6-시아노-2-에톡시페닐}니코티노니트릴[3] | Et | CN | Cl |  | TFA | 43 |
| 331 | 5-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-6-시아노-2-에톡시페닐}-N,N-디메틸니코틴아미드[3] | Et | CN | Cl |  | | 43 |
| 332 | 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-6-클로로-3-메톡시-2-[5-(메틸설포닐)피리딘-3-일]벤조니트릴[3] | Me | CN | Cl |  | | 313 |
| 333 | 5-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-6-시아노-2-에톡시페닐}-N-메틸피리딘-2-카복사마이드[2] | Et | CN | Cl |  | | 43 |
| 334 | 4-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-6-시아노-2-에톡시페닐}-N,N-디메틸피리딘-2-카복사마이드[3] | Et | CN | Cl |  | | 43 |

[1917]

| 실시예 번호 | 명칭 | $R^2$ | $R^4$ | $R^5$ | $R^3$ | 염 | Proc.[1] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 335 | 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-3-에톡시-6-메틸-2-[5-(메틸설포닐)피리딘-3-일]벤조니트릴[3] | Et | CN | $CH_3$ |  | | 314 |
| 336 | 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-6-클로로-3-에톡시-2-[6-(2-메틸-2H-테트라졸-5-일)피리딘-3-일]벤조니트릴[2] | Et | CN | Cl |  | | 43 |
| 337 | 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-6-클로로-3-에톡시-2-[6-(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)피리딘-3-일]벤조니트릴[2] | Et | CN | Cl |  | | 43 |
| 338 | 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-6-클로로-3-에톡시-2-[6-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)피리딘-3-일]벤조니트릴[2] | Et | CN | Cl |  | | 43 |
| 339 | 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-6-클로로-3-에톡시-2-[5-(1,3-옥사졸-2-일)피리딘-3-일]벤조니트릴[2] | Et | CN | Cl |  | | 43 |
| 340 | 4-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-6-시아노-2-에톡시-5-메틸페닐}-N,N-디메틸피리딘-2-카복사마이드[3] | E t | CN | $CH_3$ |  | | 314 |

[1918]

| 실시예 번호 | 명칭 | $R^2$ | $R^4$ | $R^5$ | $R^3$ | 염 | Proc.[1] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 341 | 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-6-클로로-3-에톡시-2-[3-(메톡시메틸)아제티딘-1-일]벤조니트릴[2] | Et | CN | Cl |  | | 321 |
| 342 | 1-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-6-시아노-2-에톡시페닐}아제티딘-3-카보니트릴[2] | Et | CN | Cl |  | | 319 |
| 343 | 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-3-에톡시-6-메틸-2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤조니트릴[2] | Et | CN | $CH_3$ |  | | 314 |
| 344 | 5-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-6-시아노-2-메톡시-5-메틸페닐}-N,N-디메틸피리딘-2-카복사마이드[3] | Me | CN | $CH_3$ |  | | 317 |

[1919]

[1920] [1]열거된 화합물의 실험 절차에 따라 합성;

[1921] [2]라세미 혼합물로서 단리된 화합물;

[1922] [3]단일 거울상이성질체로서 단리된 화합물.

[1923] **분석 데이타**

[1924] 실시예 326-344의 화합물에 대한 $^1$H NMR 데이타 (Varian Inova 500 분광기, Mercury 400 분광기, 또는 Varian (또는 Mercury) 300 분광기) 및 LCMS 질량 스펙트럼 데이타 (MS)는 표 9에서 제공된다.

[1925] 표 9

| 실시예 번호 | MS $[M+H]^+$ | 용매 | MHz | $^1$H NMR 스펙트럼 |
|---|---|---|---|---|
| | | | | |
| 329 | 435.1 | DMSO-$d_6$ | 500 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.33 (s, 1H), 9.04 (s, 2H), 8.18 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 6.36 (q, $J$ = 7.0 Hz, 1H), 3.56 (td, $J$ = 14.1, 7.0 Hz, 1H), 3.39 (dq, $J$ = 14.1, 6.9 Hz, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.81 (d, $J$ = 7.0 Hz, 3H), 0.94 (t, $J$ = 7.0 Hz, 3H). |
| 330 | 459.1 | DMSO-$d_6$ | 500 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.18 (d, $J$ = 1.9 Hz, 1H), 9.03 (d, $J$ = 2.0 Hz, 1H), 8.63 (t, $J$ = 2.0 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 6.38 (q, $J$ = 7.0 Hz, 1H), 3.56 – 3.44 (m, 1H), 3.43 – 3.33 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 1.83 (d, $J$ = 7.0 Hz, 3H), 0.92 (t, $J$ = 7.0 Hz, 3H). |
| 331 | 505.2 | DMSO-$d_6$ | 300 | $^1$H NMR (300 MHz, dmso) δ 8.77 (d, $J$ = 2.2 Hz, 1H), 8.73 (d, $J$ = 1.9 Hz, 1H), 8.10 (d, $J$ = 3.9 Hz, 2H), 7.74 (s, 1H), 6.33 (d, $J$ = 7.4 Hz, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 1.79 (d, $J$ = 7.0 Hz, 3H), 0.91 (t, $J$ = 7.0 Hz, 3H). |
| 332 | 498.1 | DMSO-$d_6$ | 500 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.21 (d, $J$ = 2.2 Hz, 1H), 9.11 (d, $J$ = 1.9 Hz, 1H), 8.58 (t, $J$ = 2.0 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 6.34 (q, $J$ = 7.0 Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 1.81 (d, $J$ = 7.1 Hz, 3H). |
| 333 | 491.1 | $CD_3OD$ | 300 | $^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$) δ 8.80 (d, $J$ = 1.9 Hz, 1H), 8.27 (d, $J$ = 8.1 Hz, 1H), 8.19 (d, $J$ = 10.3 Hz, 2H), 7.80 (s, 1H), 6.47 (q, $J$ = 7.2 Hz, 1H), 3.64 – 3.38 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 1.93 (d, $J$ = 7.1 Hz, 3H), 1.01 (t, $J$ = 7.0 Hz, 3H). |
| 334 | 505.2 | $CD_3OD$ | 300 | $^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$) δ 8.80 (d, $J$ = 5.0 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.80 (d, $J$ = 3.4 Hz, 2H), 7.71 (d, $J$ = 4.9 Hz, 1H), 6.47 (m, $J$ = 7.1 Hz, 1H), 3.69 – 3.42 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 1.92 (d, $J$ = 7.1 Hz, 3H), 1.07 (t, $J$ = 6.9 Hz, 3H). |
| 335 | 492.2 | DMSO-$d_6$ | 300 | $^1$H NMR (300 MHz, dmso) δ 9.16 (d, $J$ = 2.2 Hz, 1H), 9.07 (d, $J$ = 2.0 Hz, 1H), 8.54 (t, $J$ = 2.1 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.34 (q, $J$ = 7.1 Hz, 1H), 3.57 – 3.42 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.30 – 3.19 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.79 (d, $J$ = 7.1 Hz, 3H), 0.90 (t, $J$ = 6.9 Hz, 3H). |
| 336 | 516.1 | DMSO-$d_6$ | 300 | $^1$H NMR (300 MHz, dmso) δ 8.99 (d, $J$ = 1.5 Hz, 1H), 8.42 (d, $J$ = 8.2 Hz, 1H), 8.31 (dd, $J$ = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 6.35 (q, $J$ = 6.8 Hz, 1H), 4.45 (s, 3H), 3.64 – 3.47 (m, 1H), 3.44 – 3.33 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.80 (d, $J$ = 7.1 Hz, 3H), 0.94 (t, $J$ = 6.9 Hz, 3H). |
| 337 | 515.2 | DMSO-$d_6$ | 400 | $^1$H NMR (400 MHz, dmso) δ 8.78 (dd, $J$ = 2.2, 0.9 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.12 – 8.08 (m, 2H), 8.04 (dd, $J$ |

[1926]

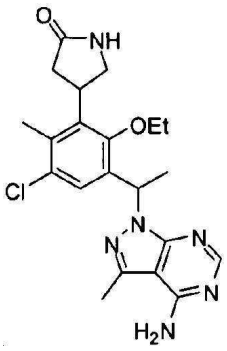
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | | = 8.2, 0.8 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 6.35 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.25 (s, 3H), 3.44 (ddd, *J* = 57.4, 9.1, 7.0 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.80 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.93 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). |
| 338 | 516.2 | $CD_3OD$ | 300 | $^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$) δ 8.93 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.39 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.29 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 6.49 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.72 – 3.55 (m, 1H), 3.55 – 3.40 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 1.94 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.04 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). |
| 339 | 501.2 | DMSO-$d_6$ | 400 | $^1$H NMR (400 MHz, dmso) δ 9.27 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.88 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.56 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 6.36 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.55 (dd, *J* = 9.1, 7.0 Hz, 1H), 3.47 – 3.33 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.80 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.91 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). |
| 340 | 485.2 | $CD_3OD$ | 300 | $^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$) δ 8.77 (dd, *J* = 5.1, 0.8 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.76 (dd, *J* = 1.6, 0.8 Hz, 1H), 7.69 (dd, *J* = 5.1, 1.7 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.46 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.63 – 3.39 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 1.92 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.04 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). |
| 341 | 456.2 | DMSO-$d_6$ | 500 | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.11 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.18 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.37 (q, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.08 – 3.97 (m, 2H), 3.82 – 3.62 (m, 2H), 3.51 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.90 – 2.77 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.69 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.34 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). |
| 342 | 437.1 | $CD_3OD$ | 300 | $^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$) δ 8.13 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.30 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.63 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.46 (ddd, *J* = 8.3, 6.0, 1.9 Hz, 2H), 3.94 – 3.56 (m, 3H), 2.61 (s, 3H), 1.78 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.41 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). |
| 326 | 450.3 | DMSO-$d_6$ | 300 | $^1$H NMR (300 MHz, dmso) δ 8.09 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.21 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.41 (bs, 1H), 4.02 (m, *J* = 20.9 Hz, 3H), 3.81 – 3.47 (m, 3H), 3.14 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.34 (s, 5H), 1.70 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.31 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.00 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H). |
| 343 | 417.3 | $CD_3OD$ | 300 | $^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$) δ 8.12 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.39 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.60 – 3.41 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.84 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.14 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). |
| 327 | 436.2 | DMSO-$d_6$ | 300 | $^1$H NMR (300 MHz, dmso) δ 8.09 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.21 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.39 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.10 – 3.81 (m, 3H), 3.69 (dt, *J* = 15.5, 7.8 Hz, 2H), 3.36 (m, 2H), 3.12 – 2.97 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.45 – 2.38 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.70 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.31 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H). |
| 344 | 471.2 | DMSO-$d_6$ | 300 | $^1$H NMR (300 MHz, dmso) δ 8.67 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.06 (dd, *J* = 8.0, 2.2 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* |

[1927]

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | | = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.32 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.79 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H). |
| 328 | 450.2 | DMSO-$d_6$ | 300 | $^1$H NMR (300 MHz, dmso) δ 8.08 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.21 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.04 (s, 1H), 4.03 – 3.91 (m, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.15 – 3.02 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.25 (s, 2H), 1.70 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.03 (s, 6H). |

[1928]

[1929] **실시예 310 및 311. 4-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-에톡시-6-메틸페닐}피롤리딘-2-온의 부분입체이성질체**

[1930] 

[1931] 단계 1. *1-(5-클로로-2-에톡시-3-아이오도-4-메틸페닐)에탄올*

[1932] 원하는 화합물을 실시예 212, 단계 4의 절차에 따라 94% 수율로 거울상이성질체의 96:4 혼합물로서 제조하지만 (라세미 혼합물), 1-(5-클로로-2-에톡시-3-아이오도-4-메틸페닐)에타논을 *tert*-부틸 3-(3-아세틸-5-클로로-6-시아노-2-에톡시펜일)아제티딘-1-카복실레이트 대신에 개시 물질로서 사용했다 (RT = 3.56 분 및 4.28 분; 키랄 기술 ChiralPak AD-H 칼럼, 20 x 250 mm, 5 마이크론 입자 크기, 1 mL/분으로 헥산 중 5% 에탄올로 용출). $C_{11}H_{13}ClIO$ $(M-(OH))^+$에 대한 LCMS: m/z = 323.0; 실측치; 322.9.

[1933] 단계 2. *1-[1-(5-클로로-2-에톡시-3-아이오도-4-메틸페닐)에틸]-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민*

[1934] 원하는 화합물을 실시예 212, 단계 5의 절차에 따라 32% 수율로 단일 거울상이성질체로서 제조하지만, 1-(5-클로로-2-에톡시-3-아이오도-4-메틸페닐)에탄올 (단계 1로부터의 96:4 혼합물)을 *tert*-부틸 3-[3-클로로-2-시아노-6-에톡시-5-(1-하이드록시에틸)페닐]아제티딘-1-카복실레이트 대신에 개시 물질로서 사용했다 (피크 1 원하는, 체류 시간 = 3.39 분; ChiralPak IA 칼럼, 20 x 250 mm, 5 마이크론 입자 크기, 18 mL/분으로 헥산 중 3% 에탄올로 용출). $C_{17}H_{20}ClIN_5O$ $(M+H)^+$에 대한 LCMS: m/z = 472.0; 실측치; 472.0.

[1935] 단계 3. *메틸 (2E)-3-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-에톡시-6-메틸페닐}아크릴레이트*

[1936] 아세토니트릴 (7.4 mL) 중 1-[1-(5-클로로-2-에톡시-3-아이오도-4-메틸페닐)에틸]-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민 (피크 1 단일 아이소머 단계 2로부터) (0.61 g, 1.3 mmol)의 서스펜션을 밀봉된 튜브에서 질소로 탈가스하고 트리페닐포스핀 (0.048 g, 0.18 mmol), 메틸 아크릴레이트 (0.41 mL, 4.5 mmol), 및 팔라듐 아세테이트 (0.029 g, 0.13 mmol) 그 다음 트리에틸아민 (0.54 mL, 3.9 mmol)로 처리하고 100 ℃에서 16 시간 동안 가열했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 여과하고, 고형물을 아세토니트릴로 세정했다. 여과물을 농축하여 잔여물을 얻었다. 조 물질을 헥산 (0% - 100%) 중 (3% 메탄올을 함유하는) 에틸 아세테이트를 사용하는 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다 (0.40 g, 72%). $C_{21}H_{25}ClN_5O_3$ $(M+H)^+$에 대한 LCMS: m/z = 430.2; 실측치; 430.2.

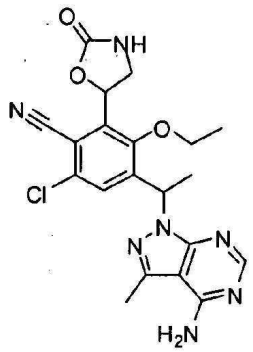
[1937] 단계 4. *메틸 3-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-에톡시-6-메틸페닐}-4-니트로부타노에이트의 부분입체이성질체*

[1938] 니트로메탄 (6.3 mL) 중 메틸 (2*E*)-3-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-에톡시-6-메틸페닐}아크릴레이트 (0.40 g, 0.93 mmol)의 용액을 1,8-디아자바이사이클로[5.4.0]운덱-7-엔 (0.14 mL, 0.93 mmol)으로 처리하고 90 ℃에서 22 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 농축하고, 메탄올로 희석하고, 분취 LCMS (XBridge C18 칼럼, 0.1% 트리플루오로아세트산과 함께 물 중 아세토니트릴의 구배로 용출, 60 mL/분의 유속으로)로 정제했다. LCMS 분획을 농축하여 아세토니트릴을 제거하고, 고체 중탄산나트륨으로 처리하고, 에틸 아세테이트로 추출했다. 에틸 아세테이트를 농축하여 원하는 생성물 (0.22 g, 48%)을 부분입체이성질체의 혼합물로서 얻었다. $C_{22}H_{28}ClN_6O_5$ $(M+H)^+$에 대한 LCMS: m/z = 491.2; 실측치; 491.2.

[1939] 단계 5. *4-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-에톡시-6-메틸페닐}피롤리딘-2-온의 부분입체이성질체*

[1940] 메탄올 (1.3 mL) 중 메틸 3-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-에톡시-6-메틸페닐}-4-니트로부타노에이트 (0.089 g, 0.18 mmol)의 용액을 니켈 클로라이드 헥사히드레이트 (0.087 g, 0.36 mmol)로 처리하고 5 분 동안 교반했다. 반응 혼합물을 0 ℃로 냉각하고, 나트륨 테트라하이드로보레이트 (0.073 g, 1.9 mmol)로 4 개의 부분으로 처리하고, 실온에서 30 분 동안 교반했다. 반응 혼합물을 60 ℃에서 1.5 시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각하고, 포화된 중탄산나트륨 용액 (10 mL) 및 디클로로메탄 (25 mL)로 희석하고, 셀라이트를 통해 여과했다. 셀라이트를 디클로로메탄으로 세정하고 여과물을 분별 깔때기로 이동시켰다. 유기 수성 층을 분리하고, 염수로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여 잔여물을 얻었다. 조 잔여물을 메탄올로 희석하고 분취 LCMS (XBridge C18 칼럼, 60 mL/분의 유속으로 0.1% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출)로 정제하여 원하는 피크 1 부분입체이성질체 (16 mg, 21%) 및 피크 2 부분입체이성질체 (19 mg, 24%). 피크 1 (화합물 310): $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.10 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.21 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.38 - 4.22 (m, 1H), 3.93 - 3.80 (m, 1H), 3.79 - 3.67 (m, 1H), 3.65 - 3.55 (m, 1H), 3.28 - 3.20 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.29 (dd, *J* = 17.5, 8.3 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.70 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.40 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H). $C_{21}H_{26}ClN_6O_2$ $(M+H)^+$에 대한 LCMS: m/z = 429.2; 실측치; 429.2. 피크 2 (화합물 311): $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.11 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.20 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.38 - 4.22 (m, 1H), 3.90 - 3.68 (m, 2H), 3.65 - 3.56 (m, 1H), 3.28 - 3.17 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.32 (dd, *J* = 17.3, 8.5 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.69 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.39 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H). $C_{21}H_{26}ClN_6O_2$ $(M+H)^+$에 대한 LCMS: m/z = 429.2; 실측치; 429.2.

[1941] **실시예 323. 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-6-클로로-3-에톡시-2-(2-옥소-1,3-옥사졸리딘-5-일)벤조니트릴**

[1942] 

[1943] 단계 1. *4-아세틸-6-클로로-3-에톡시-2-비닐벤조니트릴*

[1944] 1,4-디옥산 (20 mL) 및 물 (10 mL) 중 4-아세틸-6-클로로-3-에톡시-2-아이오도벤조니트릴 (1.3 g, 3.6 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-비닐-1,3,2-디옥사보롤란 (740 μL, 4.3 mmol), 디클로로메탄 (1:1) (100 mg, 0.20 mmol)와 착화된 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(Ⅱ), 및 칼륨 카보네이트 (1.5 g, 11 mmol)의 혼합물을 80 ℃에서 밤새 가열했다. 혼합물을 실온으로 냉각하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 추출물을 염수로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 농축했다. 헥산 (0-20%) 중 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카겔 상에서 정제하여 원하는 화합물, 780 mg, 87%을 얻었다. $C_{13}H_{13}ClNO_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 250.1; 실측치; 250.1. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 7.78 (s, 1 H), 6.83 (m, 1 H), 6.10 (m, 1 H), 5.83 (m, 1 H), 3.84 (m, 2 H), 2.58 (s, 3 H), 1.22 (m, 3 H).

[1945] 단계 2. *tert-부틸 [2-(3-아세틸-5-클로로-6-시아노-2-에톡시펜일)-2-하이드록시에틸]카바메이트*

[1946] 물 (0.5 mL) 0.2 M 오스뮴 테트라옥사이드를 아세토니트릴 (10 mL) 중 *tert-부틸* [(4-클로로벤조일)옥시]카바메이트 (Ref. Lawrence Harris, J. Org.Chem, 2011, 76, 358-372). (0.91 g, 3.3 mmol)의 용액에 부가하고 10 분 동안 교반했다. 아세토니트릴 (10 mL) 중 4-아세틸-6-클로로-3-에톡시-2-비닐벤조니트릴 (0.56 g, 2.2 mmol)의 용액을 카바메이트 용액에 부가하고 그 다음 물 (2 mL)을 부가하고 반응을 3 시간 동안 실온에서 교반했다. 반

응을 물 (12 mL) 중 포화된 10 M 이칼륨 디설파이트로 켄칭하고 5 분 동안 교반했다. 물을 부가하고 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 추출물을 포화된 중탄산나트륨 용액으로 세정하고, 염수로 세정하고 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 증발했다. 헥산 (0-100%) 중 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카겔 상에서 정제하여 원하는 화합물을 라세미 혼합물로서 얻었다, 610 mg, 72%. $C_{18}H_{24}ClN_2O_5$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 383.1; 실측치; 383.1. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 7.62 (s, 1 H), 7.03 (br s, 1 H), 5.68 (br s, 1 H), 3.96 (m, 1 H), 3.69 (m, 1 H), 3.31 (m, 1 H), 3.19 (m, 1 H), 2.60 (s, 3 H), 1.30 (m, 12 H).

[1947] 단계 3. *4-아세틸-6-클로로-3-에톡시-2-(2-옥소-1,3-옥사졸리딘-5-일)벤조니트릴*

[1948] tert-*부틸* [2-(3-아세틸-5-클로로-6-시아노-2-에톡시펜일)-2-하이드록시에틸]카바메이트 (290 mg, 0.76 mmol) (라세미 혼합물 단계 2로부터)을 1,4-디옥산 (6.1 mL) 중 4.0 M 염화수소로 15 분 동안 처리하고 혼합물을 증발했다. 잔여물을 테트라하이드로푸란 (2.3 mL) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (0.66 mL, 3.8 mmol)에서 용해시켰다. *N,N*-카보닐디이미다졸 (250 mg, 1.5 mmol)을 부가하고 반응 혼합물을 70 ℃에서 밤새 환류했다. 반응 혼합물을 증발했다. 헥산 (0-100%) 중 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카겔 상에서 정제하여 원하는 화합물을 라세미 혼합물로서 얻었다, 110 mg, 47%. $C_{14}H_{14}ClN_2O_4$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 309.1; 실측치; 309.1. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 8.00 (br s, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 5.99 (m, 1 H), 3.89 (m, 1 H), 3.81 (m, 2 H), 3.52 (m, 1 H), 2.58 (s, 3 H), 1.23 (m, 3 H).

[1949] 단계 4. *6-클로로-3-에톡시-4-(1-하이드록시에틸)-2-(2-옥소-1,3-옥사졸리딘-5-일)벤조니트릴*

[1950] 나트륨 테트라하이드로보레이트 (19 mg, 0.50 mmol)을 메탄올 (1.6 mL, 38 mmol) 중 4-아세틸-6-클로로-3-에톡시-2-(2-옥소-1,3-옥사졸리딘-5-일)벤조니트릴 (100 mg, 0.34 mmol) (단계 3으로부터의 라세미 혼합물)의 혼합물에 0 ℃에서 부가하고 반응 혼합물을 실온에서 10 분 동안 교반하고 증발했다. 잔여물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 1 N HCl, 염수로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여 원하는 화합물을 4 개의 부분입체이성질체의 혼합물로서 얻었다, 58 mg, 55%. $C_{14}H_{16}ClN_2O_4$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 311.1; 실측치; 311.1.

[1951] 단계 5. *6-클로로-4-(1-클로로에틸)-3-에톡시-2-(2-옥소-1,3-옥사졸리딘-5-일)벤조니트릴*

[1952] 메틸렌 클로라이드 (1 mL) 중 중 6-클로로-3-에톡시-4-(1-하이드록시에틸)-2-(2-옥소-1,3-옥사졸리딘-5-일)벤조니트릴 (58 mg, 0.19 mmol) (단계 4로부터의 4 개의 부분입체이성질체의 혼합물), *N,N*-디메틸포름아미드 (36 μL)의 혼합물에, 티오닐 클로라이드 (40. μL, 0.56 mmol)을 부가하고 혼합물을 실온에서 20 분 동안 교반했다. 혼합물을 메틸렌 클로라이드로 희석하고, 포화된 중탄산나트륨, 물, 염수로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여 원하는 화합물을 4 개의 부분입체이성질체의 혼합물로서 얻었다, 55 mg, 91%. $C_{14}H_{15}Cl_2N_2O_3$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 329.0; 실측치; 329.1.

[1953] 단계 6. *4-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-6-클로로-3-에톡시-2-(2-옥소-1,3-옥사졸리딘-5-일)벤조니트릴*

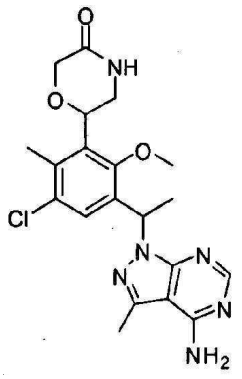
[1954] 세슘 카보네이트 (0.11 g, 0.34 mmol)을 *N,N*-디메틸포름아미드 (0.91 mL) 중 3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민 (30 mg, 0.20 mmol) (단계 5로부터의 4 개의 부분입체이성질체의 혼합물)의 혼합물에 부가하고 10 분 동안 교반했다. 혼합물에 *N,N*-디메틸포름아미드 (1.0 mL) 중 6-클로로-4-(1-클로로에틸)-3-에톡시-2-(2-옥소-1,3-옥사졸리딘-5-일)벤조니트릴 (56 mg, 0.17 mmol)을 부가하고 반응을 90 ℃에서 1 시간 동안 교반했다. RP-HPLC (XBridge C18 칼럼, 0.1% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출, 30 mL/분의 유속에서)을 사용하는 분취 LCMS (pH 10)로 정제하여 원하는 화합물을 피크 1로서 얻었다 (2 개의 부분입체이성질체의 라세미 혼합물). $C_{20}H_{21}ClN_7O_3$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 442.1; 실측치; 442.1. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 8.17 (s, 1 H), 8.00 (br s, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 6.25 (m, 1 H), 5.92 (m, 1 H), 3.90 (m, 3 H), 3.57 (m, 1 H), 2.58 (s, 3 H), 1.75 (m, 3 H), 1.40 (m, 3 H); 피크 2 (2 개의 부분입체이성질체의 라세미 혼합물): $C_{20}H_{21}ClN_7O_3$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 442.1; 실측치; 442.1. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 8.12 (s, 1 H), 8.00 (br s, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 6.23 (m, 1 H), 5.96 (m, 1 H), 3.85 (m, 3 H),

3.58 (m, 1 H), 2.58 (s, 3 H), 1.75 (m, 3 H), 1.40 (m, 3 H).

[1955] 헥산 중 20% 에탄올을 사용하는 Phenomenex Lux Cellulose-1 (21.2 x 250 mm, 5 마이크론 입자 크기 18 mL/분으로)에 대한 피크 2 (2 개의 부분입체이성질체의 라세미 혼합물)의 키랄 정제로 피크 3 및 피크 4. 피크 3, 체류 시간 = 12.22 분 (단일 거울상이성질체)를 얻었다: $C_{20}H_{21}ClN_7O_3$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 442.1; 실측치; 442.1. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 8.12 (s, 1 H), 7.98 (br s, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 6.23 (m, 1 H), 5.96 (m, 1 H), 3.85 (m, 3 H), 3.58 (m, 1 H), 2.58 (s, 3 H), 1.75 (m, 3 H), 1.40 (m, 3 H). 피크 4, 체류 시간 = 16.25 분 (단일 거울상이성질체). $C_{20}H_{21}ClN_7O_3$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 442.1; 실측치; 442.1. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 8.12 (s, 1 H), 7.98 (br s, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 6.23 (m, 1 H), 5.96 (m, 1 H), 3.85 (m, 3 H), 3.58 (m, 1 H), 2.58 (s, 3 H), 1.75 (m, 3 H), 1.40 (m, 3 H).

[1956] **실시예 324.**

**6-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}모폴린-3-온**

[1957] 

[1958] 단계 1. *1-(5-클로로-2-메톡시-4-메틸-3-비닐페닐)에타논*

[1959] 1,4-디옥산 (60 mL), 및 물 (30 mL) 중 중 1-(3-브로모-5-클로로-2-메톡시-4-메틸페닐)에타논 (2.6 g, 9.5 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-비닐-1,3,2-디옥사보롤란 (1.9 mL, 11 mmol), 디클로로메탄 (1:1) (400 mg, 0.5 mmol)과 착화된 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(Ⅱ), 및 칼륨 카보네이트 (4.0 g, 29 mmol)의 혼합물. 수득한 혼합물을 80 ℃에서 3 시간 동안 가열했다. 혼합물을 실온으로 냉각하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 헥산 (0-20%) 중 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카겔 상에서 정제하여 원하는 화합물을 얻었다, 2.0 g, 94%. $C_{12}H_{14}ClO_2$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 225.1; 실측치; 225.1.

[1960] 단계 2. *tert-부틸 [2-(3-아세틸-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐)-2-하이드록시에틸]카바메이트*

[1961] 물 (1 mL) 중 0.2 M 오스뮴 테트라옥사이드를 아세토니트릴 (22 mL) 중 *tert-부틸* [(4-클로로벤조일)옥시]카바메이트 (2.0 g, 7.2 mmol) (Ref. Lawrence Harris, J. Org.Chem, 2011, 76, 358-372)의 용액에 부가하고 10 분 동안 교반했다. 아세토니트릴 (22 mL) 중 1-(5-클로로-2-메톡시-4-메틸-3-비닐페닐)에타논 (1.1 g, 4.8 mmol)의 용액을 카바메이트 용액에 부가하고 그 다음 물 (5 mL)을 부가했다. 반응을 3 시간 동안 실온에서 교반했다. 반응을 물 (25 mL) 중 포화된 10 M 이칼륨 디설파이트로 켄칭하고 5 분 동안 교반했다. 물을 반응에 부가하고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기 추출물을 포화된 중탄산나트륨 용액으로 세정하고, 염수로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조하고 감압 하에서 증발시켰다. 헥산 (0-100%) 중 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카겔 상에서 정제하여 원하는 화합물을 라세미 혼합물로서 얻었다, 1.2 g, 69%. $C_{17}H_{24}ClNO_5Na$ $(M+Na)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 380.1; 실측치; 380.1. $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$): δ 7.48 (s, 1 H), 6.80 (m, 1 H), 5.50 (br s, 1 H), 5.20 (br s, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.32 (m, 1 H), 3.22 (m, 1 H), 2.59 (s, 3 H), 2.55 (s, 3 H), 1.32 (s, 9 H).

[1962] ChiralPak AD-H, 20 x 250 mm (키랄 기술) (5 마이크론 입자 크기, 18 mL/분의 유속으로 헥산 중 8% 에탄올 사용) 상에서 키랄 정제로 피크 1 (단일 거울상이성질체) (체류 시간 = 9.86 분) 및 피크 2 (단일

거울상이성질체) (체류 시간 = 11.47 분)을 얻었다.

[1963] 단계 3. *N-[2-(3-아세틸-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐)-2-하이드록시에틸]-2-클로로아세트아미드*

[1964] *tert-부틸* [2-(3-아세틸-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐)-2-하이드록시에틸]카바메이트 (170 mg, 0.47 mmol) (피크 1 단계 2로부터)을 1,4-디옥산 (12 mL) 중 4.0 M 염화수소로 15 분 동안 처리했다. 용매를 증발시키고, 메틸렌 클로라이드 (6 mL) 및 트리에틸아민 (200 μL, 1.4 mmol)을 부가하고 혼합물을 0 ℃로 냉각시켰다. 클로로아세틸 클로라이드 (45 μL, 0.56 mmol)을 서서히 부가하고 10 분 동안 0 ℃에서 교반했다. 용매를 증발 건조했다. 물을 부가하고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 조합된 추출물을 염수로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 농축하여 조 잔여물을 단일 거울상이성질체로서 얻었다. $C_{14}H_{17}Cl_2NO_4Na$ $(M+Na)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 356.1; 실측치; 356.1.

[1965] 단계 4. *6-(3-아세틸-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐)모폴린-3-온*

[1966] 0 ℃에서 냉각된 테트라하이드로푸란 (4 mL) 중 *N*-[2-(3-아세틸-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐)-2-하이드록시에틸]-2-클로로아세트아미드 (170 mg, 0.50 mmol) (단계 3으로부터의 단일 거울상이성질체)의 용액에, 나트륨 하이드라이드 (미네랄 오일 중 60% 분산물; 39 mg, 1.0 mmol)의 혼합물을 부가하고 1 시간 동안 교반했다. 반응을 물로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 조합된 추출물을 염수로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 농축하여 give 조 잔여물을 단일 거울상이성질체로서 얻었다, 61 mg, 41%. $C_{14}H_{17}ClNO_4$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 298.1; 실측치; 298.1.

[1967] 단계 5. *6-[3-클로로-5-(1-하이드록시에틸)-6-메톡시-2-메틸페닐]모폴린-3-온*

[1968] 메탄올 (2 mL) 중 6-(3-아세틸-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐)모폴린-3-온 (27 mg, 0.090 mmol) (단일 거울상이성질체 단계 4로부터)의 용액에 나트륨 테트라하이드로보레이트 (6.8 mg, 0.18 mmol)을 0 ℃에서 부가하고 1 시간 동안 교반했다. 분취 LCMS (pH 10)로 정제하여 원하는 화합물을 2 개의 부분입체이성질체의 라세미 혼합물로서 얻었다, 20 mg, 76%. $C_{14}H_{17}ClNO_3$ $(M-OH)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 282.1; 실측치; 282.1.

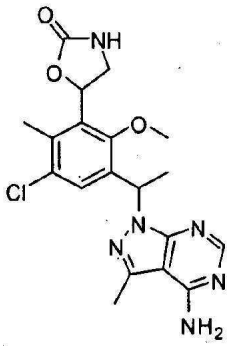
[1969] 단계 6. *6-[3-클로로-5-(1-클로로에틸)-6-메톡시-2-메틸페닐]모폴린-3-온*

[1970] 티오닐 클로라이드 (15 μL, 0.21 mmol) 및 *N,N*-디메틸포름아미드 (10.0 μL)의 혼합물을 실온에서 10 분 동안 교반했다. 메틸렌 클로라이드 (1.0 mL) 중 6-[3-클로로-5-(1-하이드록시에틸)-6-메톡시-2-메틸페닐]모폴린-3-온 (19.0 mg, 0.0634 mmol) (단계 5로부터의 2 개의 부분입체이성질체의 라세미 혼합물)의 용액을 부가하고 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 혼합물을 메틸렌 클로라이드로 희석하고, 포화된 중탄산나트륨, 물, 염수로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여 원하는 화합물을 2 개의 부분입체이성질체의 라세미 혼합물로서 얻었다, 19 mg, 94%. $C_{14}H_{17}ClNO_3$ $(M-Cl)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 282.1; 실측치; 282.1.

[1971] 단계 7. *6-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}모폴린-3-온*

[1972] *N,N*-디메틸포름아미드 (0.19 mL) 중 6-[3-클로로-5-(1-클로로에틸)-6-메톡시-2-메틸페닐]모폴린-3-온 (19.0 mg, 0.0597 mmol) (단계 6으로부터의 2 개의 부분입체이성질체의 라세미 혼합물) 3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민 (11 mg, 0.072 mmol), 세슘 카보네이트 (29 mg, 0.090 mmol) 및 칼륨 아이오다이드 (0.99 mg, 0.006 mmol)의 혼합물을 140 ℃에서 1 시간 동안 가열했다. 혼합물을 에테르로 희석하고, 물로 세정하고, 농축하고 RP-HPLC를 사용하는 분취 LCMS (pH 10) (XBridge C18 칼럼, 0.1% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출, 30 mL/분의 유속에서)로 정제하여 피크 1의 2.5 mg, 10%를 얻었다 (단일 거울상이성질체, 체류 시간 10.15 분): $C_{20}H_{24}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 431.2; 실측치; 431.1, 및 피크 2의 2.7 mg, 10% (단일 거울상이성질체, 체류 시간 10.76 분): $C_{20}H_{24}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 431.2; 실측치; 431.1.

[1973] **실시예 325. 5-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}-1,3-옥사졸리딘-2-온**



[1974]

[1975] 단계 1. *5-(3-아세틸-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐)-1,3-옥사졸리딘-2-온*

[1976] 테트라하이드로푸란 (2.5 mL), *N,N*-디이소프로필에틸아민 (0.35 mL, 2.0 mmol) 및 *N,N*-카보닐디이미다졸 (130 mg, 0.80 mmol) 중 *tert*-부틸 [2-(3-아세틸-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐)-2-하이드록시에틸]카바메이트 (140 mg, 0.40 mmol) (피크 1, 단계 2로부터의 단일 거울상이성질체, 실시예 324)의 용액에. 반응을 70 ℃에서 10 분 동안 환류했다. 반응을 증발 건조했다. 헥산 중 (0-50%) 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카겔로 정제하여 원하는 화합물을 단일 거울상이성질체로서 얻었다, 78 mg, 69%. $C_{13}H_{15}ClNO_4$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 284.1; 실측치; 284.1.

[1977] 단계 2. *5-[3-클로로-5-(1-하이드록시에틸)-6-메톡시-2-메틸페닐]-1,3-옥사졸리딘-2-온*

[1978] 메탄올 (1 mL) 중 5-(3-아세틸-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐)-1,3-옥사졸리딘-2-온 (21 mg, 0.072 mmol) (단계 1로부터의 단일 거울상이성질체)의 용액에 나트륨 테트라하이드로보레이트 (5.5 mg, 0.14 mmol)을 0 ℃에서 부가했다. 혼합물을 0 ℃에서 1 시간 동안 교반했다. 그것을 희석된 메탄올로 희석하고 pH 10 완충액을 사용하여 분취 LCMS 상에서 정제하여 원하는 화합물을 2 개의 부분입체이성질체의 라세미 혼합물로서 얻었다, 17 mg, 83%. $C_{13}H_{15}ClNO_3$ $(M-OH)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 268.1; 실측치; 268.1.

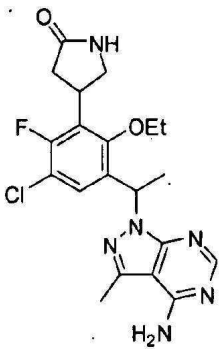
[1979] 단계 3. *5-[3-클로로-5-(1-클로로에틸)-6-메톡시-2-메틸페닐]-1,3-옥사졸리딘-2-온*

[1980] 시아누르산 염화물 (16 mg, 0.084 mmol) 및 *N,N*-디메틸포름아미드 (15 μL)의 혼합물을 실온에서 10 분 동안 교반했다. 메틸렌 클로라이드 (0.3 mL) 중 5-[3-클로로-5-(1-하이드록시에틸)-6-메톡시-2-메틸페닐]-1,3-옥사졸리딘-2-온 (16 mg, 0.056 mmol) (단계 2로부터의 2 개의 부분입체이성질체의 라세미 혼합물)의 용액을 부가하고 반응을 실온에서 밤새 교반했다. 티오닐 클로라이드 (12 μL, 0.17 mmol)을 부가하고 10 분 동안 교반했다. 혼합물을 메틸렌 클로라이드로 희석하고, 포화된 중탄산나트륨, 물, 염수로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여 원하는 화합물을 2 개의 부분입체이성질체의 라세미 혼합물로서 얻었다, 17 mg, 100%. $C_{13}H_{16}Cl_2NO_3$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 304.0; 실측치; 304.1.

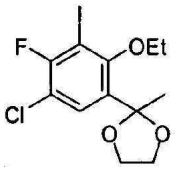
[1981] 단계 4. *5-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}-1,3-옥사졸리딘-2-온*

[1982] *N,N*-디메틸포름아미드 (0.18 mL) 중 5-[3-클로로-5-(1-클로로에틸)-6-메톡시-2-메틸페닐]-1,3-옥사졸리딘-2-온 (17 mg, 0.056 mmol) (단계 3으로부터의 2개의 부분입체이성질체의 라세미 혼합물) 3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민 (10 mg, 0.067 mmol), 세슘 카보네이트 (27 mg, 0.084 mmol) 및 칼륨 아이오다이드 (0.93 mg, 0.0056 mmol)의 혼합물을 140 ℃에서 1 시간 동안 가열했다. 혼합물을 에테르로 희석하고, 물로 세정하고, 농축하고 분취 LCMS (pH 10)로 정제하여 원하는 화합물을 2 개의 부분입체이성질체의 라세미 혼합물로서 얻었다, 2.2 mg, 9%; $C_{19}H_{22}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 417.1; 실측치; 417.1.

[1983] **실시예 345-348. 4-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-에톡시-6-플루오로페닐}피롤리딘-2-온의 부분입체이성질체**

[1984] 

[1985] *단계 1. 1-(5-클로로-2-에톡시-3-아이오도-4-메틸페닐)에탄올*

[1986] 

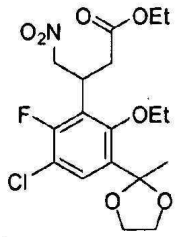
[1987] 톨루엔 (190 mL) 중 1-(5-클로로-2-에톡시-4-플루오로-3-아이오도페닐)에타논 (20.0 g, 58.4 mmol; 실시예 212, 단계 1) 및 1,2-에탄디올 (6.5 mL, 120 mmol)의 용액을 *p*-톨루엔설폰산 모노히드레이트 (1.1 g, 5.8 mmol)로 처리했다. 플라스크에 체로 충전된 Dean-Stark 트랩을 고정하고 3 시간 동안 환류했다. 반응 혼합물을 냉각하고 빙냉된 포화된 중탄산나트륨 용액 (250 mL)에 부가하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기 수성 층을 염수로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여 조 오렌지 오일을 얻었다. 조 물질을 헥산 (0% - 20%) 중 에틸 아세테이트를 사용하는 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다 (22 g, 99%). $C_{12}H_{14}ClFIO_3(M+H)^+$에 대한 LCMS: m/z = 387.0; 실측치; 386.9.

[1988] 단계 2. *에틸 (2E)-3-[3-클로로-6-에톡시-2-플루오로-5-(2-메틸-1,3-디옥솔란-2-일)페닐]아크릴레이트*

[1989]

[1990] 1,4-디옥산 (230 mL) 및 물 (110 mL) 중 2-(5-클로로-2-에톡시-4-플루오로-3-아이오도페닐)-2-메틸-1,3-디옥솔란 (22 g, 58 mmol) (단계 1로부터), 에틸 (2*E*)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아크릴레이트 (16 mL, 70 mmol), 및 칼륨 카보네이트 (24 g, 170 mmol)의 혼합물을 10 분 동안 질소로 탈가스했다. 반응 혼합물을 디클로로메탄 (1:1) (2.4 g, 2.9 mmol)와 착화된 [1,1'-비스 (디페닐포스피노\)페로센]디클로로팔라듐 (Ⅱ)로 처리하고, 질소로 추가 10 분 동안 탈가스하고, 80 ℃에서 2 시간 동안 가열했다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 에틸 아세테이트 (300 mL)로 세정했다. 여과물을 물 (400 mL)에 부었다. 수성 층을 분리하고 부가적 에틸 아세테이트 (300 mL)로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 염수로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여 조 갈색 고형물을 얻었다. 조 물질을 헥산 (0% - 30%) 중 에틸 아세테이트를 사용하는 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다 (20 g, 96%). $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.74 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 16.5, 0.9 Hz, 1H), 4.26 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.10 - 3.99 (m, 2H), 3.91 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.87 - 3.76 (m, 2H), 1.73 (s, 3H), 1.44 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3H). $C_{17}H_{21}ClFO_5(M+H)^+$에 대한 LCMS: m/z = 359.1; 실측치; 359.1.

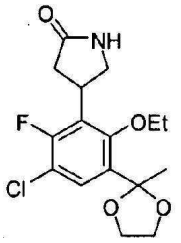
[1991] 단계 3. *에틸 3-[3-클로로-6-에톡시-2-플루오로-5-(2-메틸-1,3-디옥솔란-2-일)페닐]-4-니트로부타노에이트*



[1992]

[1993] 니트로메탄 (100 mL) 중 에틸 (2*E*)-3-[3-클로로-6-에톡시-2-플루오로-5-(2-메틸-1,3-디옥솔란-2-일₩)페닐]아크릴레이트 (10 g, 28 mmol) (단계 2로부터)의 용액을 1,8-디아자바이사이클로[5.4.0]운덱-7-엔 (4.6 mL, 31 mmol)로 처리하고 60 ℃에서 15 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 물(400 mL)에 붓고 에틸 아세테이트 (2 x 300 mL)로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 염수로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여 조 오렌지 오일을 얻었다. 조 물질을 헥산 (0% - 30%) 중 에틸 아세테이트를 사용하는 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물을 거울상이성질체의 혼합물로서 얻었다 (10.4 g, 89%). $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.52 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.82 (ddd, J = 12.5, 7.6, 1.4 Hz, 1H), 4.68 (dd, J = 12.5, 7.2 Hz, 1H), 4.54 - 4.40 (m, 1H), 4.15 - 3.90 (m, 6H), 3.89 - 3.75 (m, 2H), 2.85 (ddd, J = 16.0, 8.6, 1.4 Hz, 1H), 2.73 (dd, J = 16.1, 6.2 Hz, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.47 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.21 (t, J = 7.1 Hz, 3H). $C_{18}H_{24}ClFNO_7(M+H)^+$에 대한 LCMS: m/z = 420.1; 실측치; 420.1.

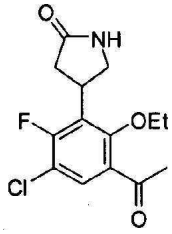
[1994] 단계 4. 거울상이성질체 *4-[3-클로로-6-에톡시-2-플루오로-5-(2-메틸-1,3-디옥솔란-2-일)페닐]피롤리딘-2-온*



[1995]

[1996] 에탄올 (16 mL) 중 에틸 3-[3-클로로-6-에톡시-2-플루오로-5-(2-메틸-1,3-디옥솔란-2-일)페닐]-4-니트로부타노에이트 (1.0 g, 2.4 mmol) (단계 3으로부터)의 서스펜션을 따뜻하게 하여 고체를 용해시켰다. 용액을 주위 온도로 역 냉각하고, 질소로 탈가스하고, 물 (1.5 mL) 중 2800 라니 니켈의 슬러리로 처리했다. 반응 혼합물을 질소로 다시 탈가스하고 수소의 밸룬으로 3 시간 동안 수소첨가했다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 농축하여 중간체 아미노 에스테르 (0.93 g, 100%)를 얻었다. 중간체 아미노 에스테르를 톨루엔 (12 mL)에서 용해시키고 110 ℃에서 12 시간 동안 가열했다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각하고, 이 시점에서 고체는 용액으로부터 침전되었다. 이러한 혼합물을 0 ℃로 냉각하고, 30 분 동안 교반하고, 여과하고, 차가운 톨루엔으로 세정하고, 건조하여 원하는 생성물을 거울상이성질체의 혼합물로서 얻었다 (0.61 g, 75%). $C_{16}H_{20}ClFNO_4(M+H)^+$에 대한 LCMS: m/z = 344.1; 실측치; 344.1. 거울상이성질체의 혼합물을 키랄 HPLC로 분리하여 개별적인 거울상이성질체를 피크 1 및 피크 2로서 얻었다 (RT = 5.39 분 및 7.01 분, 각각; Phenomenex Lux Cellulose C-1, 21.2 x 250 mm, 5 마이크론 입자 크기, 18 mL/분에서 헥산 중 20% 에탄올로 용출).

[1997] 단계 5. *4-(3-아세틸-5-클로로-2-에톡시-6-플루오로페닐)피롤리딘-2-온의* 거울상이성질체

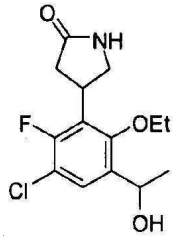


[1998]

[1999] 단계 4로부터의 분리된 거울상이성질체 각각을 개별적으로 진행하여 최종 화합물을 얻었다. 메탄올 (17 mL) 중

4-[3-클로로-6-에톡시-2-플루오로-5-(2-메틸-1,3-디옥솔란-2-일)페닐]피롤리딘-2-온 (1.7 g, 5.0 mmol) (단계 4로부터)의 용액을 물 (11 mL, 69 mmol) 중 6.0 M 염화수소로 처리하고 30 분 동안 20 ℃에서 교반했다. 반응 혼합물을 빙냉된 포화된 중탄산나트륨 용액 (75 ml)에 적가하고 에틸 아세테이트 (2 x 100 ml)로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 염수로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여 원하는 생성물 [피크 1로부터 (1.5 g, 99%); 피크 2로부터 (1.5 g, 99%)]을 얻었고, 이것을 추가 정제 없이 사용했다. 피크 1로부터: $^1$HNMR(400MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.84 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.16 - 3.99 (m, 1H), 3.83 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.65 - 3.54 (m, 1H), 3.30 - 3.23 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.33 (dd, J = 16.8, 8.4 Hz, 1H), 1.30 (t, J = 7.0 Hz, 3H). $C_{14}H_{16}ClFNO_3(M+H)^+$에 대한 LCMS: m/z = 300.1; 실측치; 300.0. 피크 2로부터: $^1$HNMR(400MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.84 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.13 - 4.00 (m, 1H), 3.87 - 3.77 (m, 2H), 3.65 - 3.55 (m, 1H), 3.31 - 3.23 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.32 (ddd, J = 16.9, 8.4, 1.6 Hz, 1H), 1.30 (t, J = 7.0 Hz, 3H). $C_{14}H_{16}ClFNO_3(M+H)^+$에 대한 LCMS: m/z = 300.1; 실측치; 300.1.

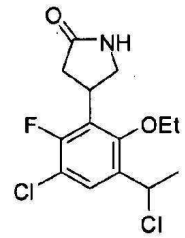
[2000] 단계 6. *4-[3-클로로-6-에톡시-2-플루오로-5-(1-하이드록시에틸)페닐]피롤리딘-2-온의 부분입체이성질체*




[2001]

[2002] 단계 5로부터의 거울상이성질체 각각을 개별적으로 처리하여 최종 생성물을 얻었다. 무수 메탄올 (6.7 mL) 중 4-(3-아세틸-5-클로로-2-에톡시-6-플루오로페닐)피롤리딘-2-온 (0.402 g, 1.34 mmol) (단계 5로부터)의 용액을 질소 분위기 하에서 0 ℃에서 나트륨 테트라하이드로보레이트 (0.10 g, 2.7 mmol)로 처리하고 0 ℃에서 30 분 동안 교반했다. 반응 혼합물을 물로 0 ℃에서 켄칭하고 교반하면서 물 (50 mL)/에틸 아세테이트 (100 mL)에 부었다. 혼합물을 주위 온도로 따뜻하게 하고 수성 층을 분리하고 부가적 에틸 아세테이트 (50 mL)로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 염수로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여 백색 폼을 얻었다. 조 물질을 디클로로메탄 (0% - 100%) 중 (7% 메탄올을 함유하는) 아세토니트릴을 사용하는 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물을 부분입체이성질체의 혼합물로서 얻었다 [피크 1로부터 (0.40 g, 99%); 피크 2로부터 (0.40 g, 99%)]. 피크 1로부터: $C_{14}H_{18}ClFNO_3(M+H)^+$에 대한 LCMS: m/z = 302.1; 실측치; 302.0. 피크 2로부터: $C_{14}H_{18}ClFNO_3(M+H)^+$에 대한 LCMS: m/z = 302.1; 실측치; 302.1.

[2003] 단계 7. *4-[3-클로로-5-(1-클로로에틸)-6-에톡시-2-플루오로페닐]피롤리딘-2-온의 부분입체이성질체*

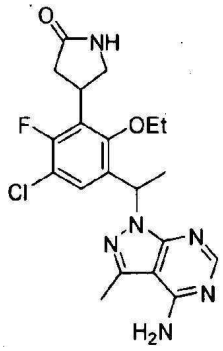



[2004]

[2005] 단계 6으로부터의 부분입체이성질체의 혼합물을 각각 개별적으로 처리하여 최종 생성물을 얻었다. 메틸렌 클로라이드 (12 mL) 중 4-[3-클로로-6-에톡시-2-플루오로-5-(1-하이드록시에틸)페닐]피롤리딘-2-온 (0.41 g, 1.4 mmol) (단계 6으로부터)의 용액을 *N*,*N*-디메틸포름아미드 (0.011 mL, 0.14 mmol)로 처리하고 그 다음 티오닐 클로라이드 (0.21 mL, 2.9 mmol)을 적가하고 20 ℃에서 30 분 동안 교반했다. 반응 혼합물을 빙냉된 포화된 중탄산나트륨 용액에 적가하고 디클로로메탄으로 추출했다. 유기 수성 층을 분리하고 염수로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여 원하는 생성물 [피크 1로부터 (0.38 g, 87%); 피크 2로부터 (0.39 g, 89%)]을 클로라이드 제거로부터 형성된 17-18%의 스티렌과 함께 얻었다. 이들 혼합물을 추가 정제 없이 사용했다. 피크 1로부터: $C_{14}H_{17}Cl_2FNO_2(M+H)^+$에 대한 LCMS: m/z = 320.1; 실측치; 320.0. 피크 2로부터:

$C_{14}H_{17}Cl_2FNO_2(M+H)^+$에 대한 LCMS: m/z = 320.1; 실측치; 320.0.

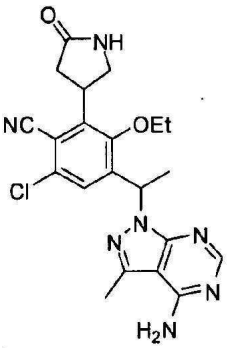
[2006] 단계 8. *4-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-에톡시-6-플루오로페닐}피롤리딘-2-온의 부분입체이성질체*



[2007]

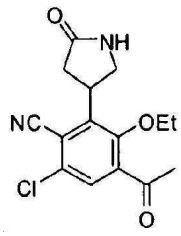
[2008] 부분입체이성질체 단계 7로부터의 혼합물 각각을 개별적으로 처리하여 최종 생성물을 얻었다. *N,N*-디메틸포름아미드 (7.4 mL) 중 4-[3-클로로-5-(1-클로로에틸)-6-에톡시-2-플루오로페닐]피롤리딘-2-온 (0.36 g, 1.1 mmol) (단계 7로부터), 3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민 (0.19 g, 1.3 mmol), 세슘 카보네이트 (0.54 g, 1.7 mmol) 및 칼륨 아이오다이드 (18 mg, 0.11 mmol)의 혼합물을 100 ℃에서 4.5 시간 동안 가열했다. 반응 혼합물을 물 (30 ml)에 붓고 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 추출하여 부분입체이성질체 ((S)-4-(3-((S)-1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-5-클로로-2-에톡시-6-플루오로페닐)피롤리딘-2-온; (R)-4-(3-((S)-1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-5-클로로-2-에톡시-6-플루오로페닐)피롤리딘-2-온; (S)-4-(3-((R)-1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-5-클로로-2-에톡시-6-플루오로페닐)피롤리딘-2-온; 및 (R)-4-(3-((R)-1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-5-클로로-2-에톡시-6-플루오로페닐)피롤리딘-2-온)의 혼합물을 얻었다. 부분입체이성질체의 혼합물을 분취 LCMS (XBridge C18 칼럼, 60 mL/분의 유속으로 0.1% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출)로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다 [피크 1로부터 피크 A (화합물 345) (0.13 g, 54%) 및 피크 B (화합물 346) (0.11 g, 46%)를 단리했고; 피크 2로부터 피크 A (화합물 347) (0.15 g, 63%) 및 피크 B (화합물 348) (0.14 g, 55%)를 단리했다]. 화합물 346: $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.12 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.30 (br s, 1H), 6.23 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.05 - 3.90 (m, 1H), 3.88 - 3.78 (m, 2H), 3.63 - 3.53 (m, 1H), 3.29 - 3.20 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.38 - 2.21 (m, 1H), 1.70 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.39 (t, J = 6.9 Hz, 3H). $C_{20}H_{23}ClFN_6O_2(M+H)^+$에 대한 LCMS: m/z = 433.2; 실측치; 433.1. 화합물 347: $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.12 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.26 (br s, 2H), 6.24 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.04 - 3.94 (m, 1H), 3.93 - 3.85 (m, 1H), 3.84 - 3.77 (m, 1H), 3.61 - 3.53 (m, 1H), 3.27 - 3.22 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.30 (dd, J = 18.1, 8.6 Hz, 1H), 1.71 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.40 (t, J = 6.9 Hz, 3H). $C_{20}H_{23}ClFN_6O_2(M+H)^+$에 대한 LCMS: m/z = 433.2; 실측치; 433.1.

[2009] **실시예 349-352. 4-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-6-클로로-3-에톡시-2-(5-옥소피롤리딘-3-일)벤조니트릴의 부분입체이성질체**



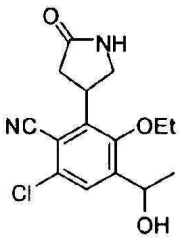
[2010]

[2011] 단계 1. *4-아세틸-6-클로로-3-에톡시-2-(5-옥소피롤리딘-3-일)벤조니트릴의 거울상이성질체*

[2012] 

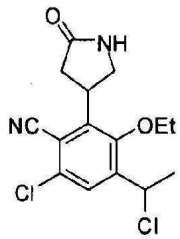
[2013] 디메틸 설폭사이드 (1.5 mL) 중 4-(3-아세틸-5-클로로-2-에톡시-6-플루오로페닐)피롤리딘-2-온 (0.20 g, 0.67 mmol) (실시예 345, 단계 5로부터) 및 나트륨 시아나이드 (0.057 g, 1.2 mmol)의 라세미 혼합물을 80 ℃에서 3 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 물 (35 mL)에 붓고 에틸 아세테이트 (2 x 50 mL)로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 염수로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여 조 잔여물을 얻었다. 조 물질을 헥산 (0% - 100%) 중 (10% 메탄올을 함유하는) 에테르을 사용하는 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물 (0.15 g, 71%)을 거울상이성질체의 혼합물로서 얻었다. $C_{15}H_{16}ClN_2O_3(M+H)^+$에 대한 LCMS: m/z = 307.1; 실측치; 307.0. 거울상이성질체의 혼합물을 키랄 HPLC로 분리하여 개별적인 거울상이성질체를 피크 1 및 피크 2로서 얻었다 (RT = 5.00 분 및 10.4 분; Phenomenex Lux Cellulose C-2, 21.2 x 250 mm, 5 마이크론 입자 크기, 헥산 18 mL/분으로 헥산 중 60% 에탄올로 용출).

[2014] 단계 2. *6-클로로-3-에톡시-4-(1-하이드록시에틸)-2-(5-옥소피롤리딘-3-일)벤조니트릴의 부분입체이성질체*

[2015] 

[2016] 단계 1로부터의 거울상이성질체를 각각 개별적으로 처리하여 최종 생성물을 얻었다. 무수 메탄올 (14 mL) 중 4-아세틸-6-클로로-3-에톡시-2-(5-옥소피롤리딘-3-일)벤조니트릴 (피크 1로부터: 0.83 g, 2.7 mmol; 피크 2로부터: 0.86 g, 2.8 mmol)의 용액을 질소 분위기 하에서 0 ℃에서 나트륨 테트라하이드로보레이트 (0.20 g, 5.4 mmol)로 처리하고 0 ℃에서 30 분 동안 교반했다. 반응 혼합물을 물로 0 ℃에서 켄칭하고 교반하면서 물 (50 mL)/에틸 아세테이트 (100 mL)에 부었다. 혼합물을 주위 온도로 따뜻하게 하고 수성 층을 분리하고 부가적 에틸 아세테이트 (50 mL)로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 염수로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여 원하는 생성물을 부분입체이성질체의 혼합물로서 얻었다 [피크 1로부터 (0.83 g, 99%); 피크 2로부터 (0.87 g, 99%)]. 피크 1로부터: $C_{15}H_{18}ClN_2O_3(M+H)^+$에 대한 LCMS: m/z = 309.1; 실측치; 309.1. 피크 2로부터: $C_{15}H_{18}ClN_2O_3(M+H)^+$에 대한 LCMS: m/z = 309.1; 실측치; 309.1.

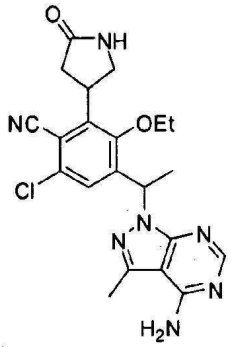
[2017] 단계 3. *6-클로로-4-(1-클로로에틸)-3-에톡시-2-(5-옥소피롤리딘-3-일)벤조니트릴의 부분입체이성질체*

[2018] 

[2019] 단계 2로부터의 부분입체이성질체의 혼합물을 각각 개별적으로 처리하여 최종 생성물을 얻었다. 메틸렌 클로라이드 (23 mL) 중 6-클로로-3-에톡시-4-(1-하이드록시에틸)-2-(5-옥소피롤리딘-3-일)벤조니트릴 (피크 1로부터: 0.83 g, 2.7 mmol; 피크 2로부터: 0.87 g, 2.8 mmol)의 용액을 *N,N*-디메틸포름아미드 (0.021 mL, 0.27 mmol)로 처리하고 그 다음 티오닐 클로라이드 (0.490 mL, 6.72 mmol)을 적가하고 20 ℃에서 2 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 빙냉된 포화된 중탄산나트륨 용액에 적가하고 디클로로메탄으로 추출했다. 유기 수성 층을 분리하고

염수로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여 원하는 생성물을 부분입체이성질체의 혼합물로서 얻었다 [피크 1로부터 (0.85 g, 97%); 피크 2로부터 (0.90 g, 98%)]. 이들 혼합물을 추가 정제 없이 사용했다. 피크 1로부터: $C_{15}H_{17}Cl_2N_2O_2(M+H)^+$에 대한 LCMS: m/z = 327.1; 실측치; 327.1. 피크 2로부터: $C_{15}H_{17}Cl_2N_2O_2(M+H)^+$에 대한 LCMS: m/z = 327.1; 실측치; 327.1.

[2020] 단계 4. *4-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-6-클로로-3-에톡시-2-(5-옥소피롤리딘-3-일)벤조니트릴의 부분입체이성질체*

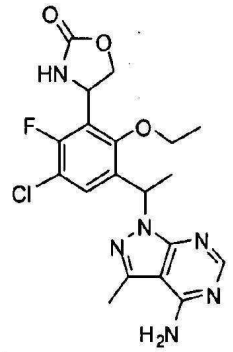



[2021]

[2022] 단계 3으로부터의 부분입체이성질체의 혼합물 각각을 개별적으로 진행했다. *N,N*-디메틸포름아미드 (17 mL, 220 mmol) 중 6-클로로-4-(1-클로로에틸)-3-에톡시-2-(5-옥소피롤리딘-3-일)벤조니트릴 (피크 1로부터: 0.85 g, 2.6 mmol; 피크 2로부터: 0.89 g, 2.7 mmol), 3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민 (0.46 g, 3.1 mmol), 세슘 카보네이트 (1.3 g, 3.9 mmol) 및 칼륨 아이오다이드 (43 mg, 0.26 mmol)의 혼합물을 90 ℃에서 3 시간 동안 가열했다.

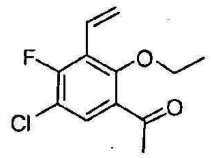
[2023] 반응 혼합물을 물 (100 mL)/에틸 아세테이트 (100 mL)에 붓고 셀라이트를 통해 여과하여 흑색 고형물을 제거했다. 수성 층을 분리하고 에틸 아세테이트 (2 x 100 ml)로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 염수로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여 백색 폼을 얻었다. 조 물질을 디클로로메탄 (0% - 20%) 중 메탄올을 사용하는 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물을 부분입체이성질체의 혼합물로서 얻었다 [피크 1로부터 (0.49 g, 43%); 피크 2로부터 (0.53 g, 44%)]. 피크 1로부터의 부분입체이성질체의 분석적 키랄 HPLC 분석은 에피머화로 인해 원하는 2개 대신에 4 개의 피크의 혼합물을 나타내었다. 피크 2로부터의 부분입체이성질체의 분석은 또한, 4 개의 피크를 나타내었다. 혼합물 세트 둘 모두를 조합하고, 키랄 HPLC을 통해 정제하여 4 개의 개별적인 피크를 얻었다 (RT = 6.41 분, 8.13 분, 9.93 분, 14.4 분; Phenomenex Lux Cellulose C-2, 21.2 x 250 mm, 5 마이크론 입자 크기, 헥산 18 mL/분으로 헥산 중 60% 에탄올로 용출). 그 다음 피크 1 (화합물 351), 피크 2 (화합물 349), 피크 3 (화합물 352), 및 피크 4 (화합물 350)의 화합물을 실시예 A3 및 B2의 검정에서 시험했다. 화합물 349: $^1$HNMR(500MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.12 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.30 (br s, 2H), 6.26 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.32 - 4.20 (m, 1H), 4.00 - 3.91 (m, 1H), 3.90 - 3.81 (m, 1H), 3.65 - 3.59 (m, 1H), 3.49 - 3.42 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.74 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.43 (t, J = 6.9 Hz, 3H). $C_{21}H_{23}ClN_7O_2(M+H)^+$에 대한 LCMS: m/z = 440.2; 실측치; 440.2. 화합물 352: $^1$HNMR(500MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.12 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.30 (br s, 2H), 6.26 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.32 - 4.19 (m, 1H), 3.97 - 3.82 (m, 2H), 3.67 - 3.59 (m, 1H), 3.49 - 3.40 (m, 1H), 2.59 - 2.52 (m, 3H), 1.73 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.42 (t, J = 6.9 Hz, 3H). $C_{21}H_{23}ClN_7O_2(M+H)^+$에 대한 LCMS: m/z = 440.2; 실측치; 440.2.

[2024] **실시예 353 및 354. 4-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-에톡시-6-플루오로페닐}-1,3-옥사졸리딘-2-온의 부분입체이성질체**



[2025]

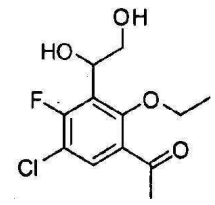
[2026] 단계 1: *1-(5-클로로-2-에톡시-4-플루오로-3-비닐페닐)에타논*



[2027]

[2028] 1,4-디옥산 (200 mL) 및 물 (100 mL) 중 1-(5-클로로-2-에톡시-4-플루오로-3-아이오도페닐)에타논 (13.3 g, 38.8 mmol) (실시예 139, 단계 1로부터), 4,4,5,5-테트라메틸-2-비닐-1,3,2-디옥사보롤란 (7.9 mL, 46 mmol), 디클로로메탄 (1:1) (1.0 g, 1.0 mmol)와 착화된 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(Ⅱ), 및 칼륨 카보네이트 (16 g, 120 mmol)의 혼합물을 80 ℃에서 2 시간 동안 가열했다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 에틸 아세테이트로 추출했다. 추출물을 염수로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 농축했다. 헥산 (0-30%) 중 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카겔 상에서 정제하여 원하는 화합물을 얻었다, 7.0 g, 74%. $C_{12}H_{13}ClFO_2(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 243.0; 실측치; 243.1.

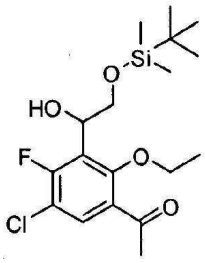
[2029] 단계 2: *1-[5-클로로-3-(1,2-디하이드록시에틸)-2-에톡시-4-플루오로페닐]에타논*



[2030]

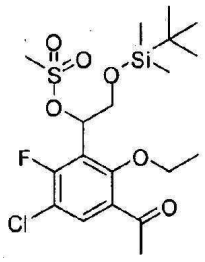
[2031] AD-mix-알파 (5.8 g, 7.3 mmol) (Aldrich #392758)을 *tert-부틸* 알코올 (21 mL)에서 물 (21 mL)과 함께 15 분 동안 교반했다. 1-(5-클로로-2-에톡시-4-플루오로-3-비닐페닐)에타논 (1.0 g, 4.1 mmol) (단계 1로부터)을 부가하고 서스펜션을 16 시간 동안 교반했다. 나트륨 설파이트 (6.2 g, 49 mmol)을 부가하고 서스펜션을 15 분 동안 교반했다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 추출물을 염수로 세정하고 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 증발했다. 헥산 (0-80%) 중 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카겔 상에서 정제하여 원하는 화합물을 라세미 혼합물로서 얻었다, 900 mg, 80%. 헥산 중 20% 에탄올을 사용하는 Phenomenex Lux Cellulose C-2 (21.2 x 250 mm (키랄 기술), 5 마이크론 입자 크기, 18 mL/분의 유속으로) 상에서 키랄 정제하여 피크 1 (단일 거울상이성질체) (체류 시간 = 7.88 분) 및 피크 2 (단일 거울상이성질체) (체류 시간 = 11 분)를 얻었고; 원하는 거울상이성질체는 피크 2였다. $C_{12}H_{13}ClFO_3(M-OH)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 259.1; 실측치; 259.1.

[2032] 단계 3: *1-[3-(2-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}-1-하이드록시에틸)-5-클로로-2-에톡시-4-플루오로페닐]에타논*

[2033] 

[2034] 1-[5-클로로-3-(1,2-디하이드록시에틸)-2-에톡시-4-플루오로페닐]에타논 (700 mg, 2 mmol) (단계 2로부터, 피크 2)을 1,2-디클로로에탄 (6 mL)에서 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (4.0 mL, 23 mmol)와 함께 교반하고 1,2-디클로로에탄 (7.6 mL) 중 *tert-부틸*디메틸실릴 클로라이드의 1.0 M 용액을 부가했다. 혼합물을 80 ℃로 3 시간 동안 가열하고 실온으로 냉각시켰다. 증발 및 헥산 (0-50%) 중 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카겔 상에서 정제하여 원하는 화합물 800 mg, 80%를 얻었다. $C_{18}H_{28}ClFO_4SiNa(M+Na)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 413.1; 실측치; 413.1.

[2035] 단계 4: *1-(3-아세틸-5-클로로-2-에톡시-6-플루오로페닐)-2-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}에틸 메탄설포네이트*

[2036] 

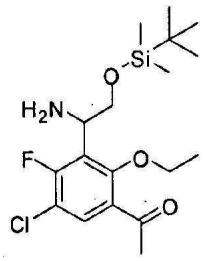
[2037] 1-[3-(2-{[*tert-부틸*(디메틸)실릴]옥시}-1-하이드록시에틸)-5-클로로-2-에톡시-4-플루오로페닐]에타논 (700 mg, 2.0 mmol) (단계 3으로부터)을 1,2-디클로로에탄 (15 mL)에서 트리에틸아민 (2.0 mL, 14 mmol) 및 메탄설폰산 무수물 (670 mg, 3.8 mmol)과 함께 실온에서 1.5 시간 동안 교반했다. 혼합물을 염수에 붓고 디클로로메탄으로 추출했다. 추출물을 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 증발하여 원하는 화합물 830 mg, 100%을 얻었다. $C_{18}H_{27}ClFO_3Si$ (M-OMs)$^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 373.1; 실측치; 373.1.

[2038] 단계 5: *1-[3-(1-아지도-2-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}에틸)-5-클로로-2-에톡시-4-플루오로페닐]에타논*

[2039]

[2040] 1-(3-아세틸-5-클로로-2-에톡시-6-플루오로페닐)-2-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}에틸 메탄설포네이트 (0.83 g, 1.77 mmol) (단계 4로부터)을 디메틸 설폭사이드 (10 mL)에서 교반하고 나트륨 아자이드 (0.12 g, 1.8 mmol)을 부가했다. 혼합물을 50 ℃로 1 시간 동안 가열하고 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 염수에 붓고 에틸 아세테이트로 추출했다. 추출물을 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 증발하여 원하는 화합물 736 mg, 100%을 얻었다. $C_{18}H_{27}ClFN_3O_3SiNa$ (M+Na)$^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 438.1; 실측치; 438.1.

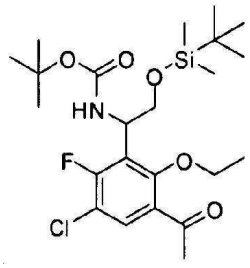
[2041] 단계 6: *1-[3-(1-아미노-2-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}에틸)-5-클로로-2-에톡시-4-플루오로페닐]에타논*



[2042]

[2043] 1-[3-(1-아지도-2-{[*tert-부틸*(디메틸)실릴]옥시}에틸)-5-클로로-2-에톡시-4-플루오로페닐]에타논 (750 mg, 1.8 mmol) (단계 5로부터)을 테트라하이드로푸란 (10 mL)에서 물 (0.33 mL)과 함께 교반하고 트리페닐포스핀을 부가했다. 혼합물을 60 ℃로 2 시간 동안 가열하고 실온으로 냉각시켰다. 염수를 부가하고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 추출물을 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 증발하여 원하는 화합물 700 mg, 100 %을 얻었다. $C_{18}H_{30}ClFNO_3Si$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 390.2; 실측치; 390.2.

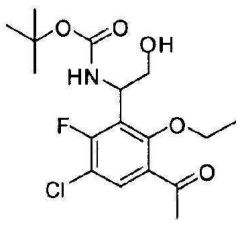
[2044] 단계 7: *tert-부틸 (1-(3-아세틸-5-클로로-2-에톡시-6-플루오로페닐)-2-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}에틸)카바메이트*



[2045]

[2046] 1-[3-(1-아미노-2-{[*tert-부틸*(디메틸)실릴]옥시}에틸)-5-클로로-2-에톡시-4-플루오로페닐]에타논 (700 mg, 2.0 mmol) (단계 6으로부터)을 테트라하이드로푸란 (30 mL)에서 디-*tert-부틸*디카보네이트 (780 mg, 3.6 mmol)과 함께 교반하고 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (0.94 mL, 5.4 mmol)을 부가했다. 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반했다. 염수를 부가하고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 추출물을 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 증발했다. 헥산 (0-30%) 중 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카겔 상에서 정제하여 원하는 화합물 550 mg, 60 %을 얻었다. $C_{23}H_{37}ClFNO_5SiNa$ $(M+Na)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 512.2; 실측치; 512.2.

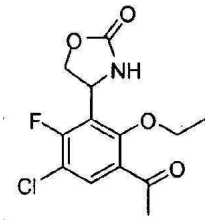
[2047] 단계 8: *tert-부틸 [1-(3-아세틸-5-클로로-2-에톡시-6-플루오로페닐)-2-하이드록시에틸]카바메이트*



[2048]

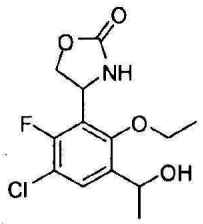
[2049] tert-*부틸* (1-(3-아세틸-5-클로로-2-에톡시-6-플루오로페닐)-2-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}에틸)카바메이트 (500 mg, 1.0 mmol) (단계 7로부터)을 테트라하이드로푸란 (10 mL)에서 교반하고 테트라하이드로푸란 (1.5 mL) 중 *테트라*-n-부틸암모늄 플루오라이드의 1.0 M 용액을 부가했다. 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하고 증발했다. 헥산 (0-50%) 중 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카겔 상에서 정제하여 원하는 화합물 238 mg, 60 %을 얻었다. $C_{17}H_{23}ClFNO_5Na$ $(M+Na)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 398.1; 실측치; 398.1.

[2050] 단계 9: *4-(3-아세틸-5-클로로-2-에톡시-6-플루오로페닐)-1,3-옥사졸리딘-2-온*

[2051] 

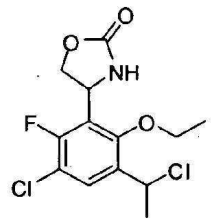
[2052] *tert*-부틸 [1-(3-아세틸-5-클로로-2-에톡시-6-플루오로페닐)-2-하이드록시에틸]카바메이트 (234 mg, 0.62 mmol) (단계 8로부터)을 1,2-디클로로에탄 (12 mL)에서 용해시키고 톨루엔 (0.93 mL) 중 2.0 M 포스겐의 용액을 부가했다. 혼합물을 80 ℃로 1.5 시간 동안 가열했다. 증발 및 헥산 (0-85%) 중 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카겔 상에서 정제하여 원하는 화합물을 얻었다, 175 mg, 93%. $C_{13}H_{14}ClFNO_4$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 302.1; 실측치; 302.1.

[2053] 단계 10: *4-[3-클로로-6-에톡시-2-플루오로-5-(1-하이드록시에틸)페닐]-1,3-옥사졸리딘-2-온*

[2054] 

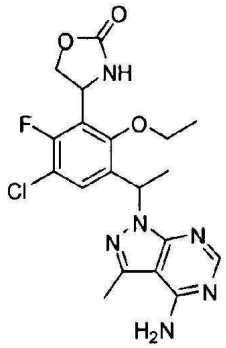
[2055] 4-(3-아세틸-5-클로로-2-에톡시-6-플루오로페닐)-1,3-옥사졸리딘-2-온 (175 mg, 0.58 mmol)을 메탄올 (10 mL)에서 0 ℃에서 교반하고 나트륨 테트라하이드로보레이트 (33 mg, 0.87 mmol)을 부가했다. 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하고 증발했다. 물을 부가하고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 추출물을 염수로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 증발하여 부분입체이성질체의 대략 1:1 혼합물을 얻었다, 175 mg, 99%. $C_{13}H_{15}ClFNO_4Na$ $(M+Na)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 326.1; 실측치; 326.1.

[2056] 단계 11: *4-[3-클로로-5-(클로로에틸)-6-에톡시-2-플루오로페닐]-1,3-옥사졸리딘-2-온*

[2057] 

[2058] 4-[3-클로로-6-에톡시-2-플루오로-5-(1-하이드록시에틸)페닐]-1,3-옥사졸리딘-2-온 (150 mg, 0.49 mmol) (단계 10으로부터)을 디클로로메탄 (4 mL)에서 *N,N*-디메틸포름아미드 (96 μL)와 함께 교반하고 티오닐 클로라이드 (110 μL, 1.5 mmol)을 부가했다. 혼합물을 증발했다. 물을 부가하고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 추출물을 염수로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 증발하여 원하는 화합물을 얻었다, 159 mg, 100%.

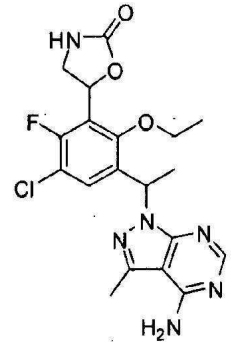
[2059] 단계 12: *4-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-에톡시-6-플루오로페닐}-1,3-옥사졸리딘-2-온*



[2060]

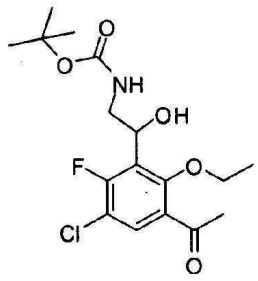
[2061] 4-[3-클로로-5-(클로로에틸)-6-에톡시-2-플루오로페닐]-1,3-옥사졸리딘-2-온 (160 mg, 0.50 mmol) (단계 11로부터)을 *N,N*-디메틸포름아미드 (21 mL)에서 세슘 카보네이트 (324 mg, 0.99 mmol)와 함께 교반하고 3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민 (89 mg, 0.60 mmol)을 부가했다. 혼합물을 80 ℃로 1.5 시간 동안 가열하고 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 물로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 추출물을 염수로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 증발했다. RP-HPLC (XBridge C18 칼럼, 0.1% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출, 30 mL/분의 유속에서)을 사용하는 분취 LCMS (pH 10)로 정제하여 2 개의 부분입체이성질체를 분리 (피크 1 [화합물 353] Rt = 4.9 분 및 피크 2 [화합물 354] Rt = 5.6 분); 화합물 354를 원하는 단일 거울상이성질체로서 제공했다, 28 mg, 13%. 피크 2: $C_{19}H_{21}ClFN_6O_3$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 435.1; 실측치; 435.1. $^1H$ NMR (300 MHz, $CD_3OD$): δ 8.15 (s, 1 H), 7.62 (m, 1 H), 6.31 (m, 1 H), 5.39 (m, 1 H), 4.79 (m, 1 H), 4.40 (m, 1 H), 3.95 (m, 1 H), 3.80 (m, 1 H), 2.60 (s, 3 H), 1.80 (m, 3 H), 1.40 (m, 3 H).

[2062] **실시예 355-358. 5-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-에톡시-6-플루오로페닐}-1,3-옥사졸리딘-2-온의 부분입체이성질체**



[2063]

[2064] 단계 1: *tert*-부틸 [2-(3-아세틸-5-클로로-2-에톡시-6-플루오로페닐)-2-하이드록시에틸]카바메이트

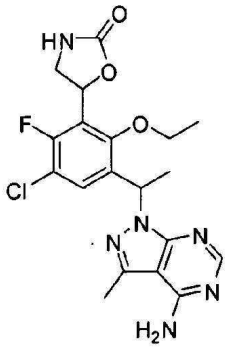


[2065]

[2066] 물 (10 mL) 중 0.2 M 오스뮴 테트라옥사이드를 아세토니트릴 (210 mL) 중 *tert*-부틸 [(4-클로로벤조일)옥시]카바메이트 (Lawrence Harris, *J. Org.Chem*, 2011, 76, 358-372). (19 g, 70 mmol)의 용액에 부가하고 10 분 동안 교반했다. 아세토니트릴 (210 mL) 중 1-(5-클로로-2-에톡시-4-플루오로-3-비닐페닐)에타논 (11.2 g, 46 mmol) (실시예 353, 단계 1로부터)의 용액을 카바메이트 용액에 부가하고 그 다음 물 (50 mL)을 부가하고 반응을 3 시간 동안 실온에서 교반했다. 반응을 물 (240 mL) 중 포화된 10 M 이칼륨 디설파이트로 켄칭하고 5 분 동안 교반했다. 물을 부가하고 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 추출물을 포화된 중탄산나트륨 용액으

로 세정하고, 염수로 세정하고 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 증발했다. 헥산 (0-100%) 중 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카겔 상에서 정제하여 원하는 화합물을 라세미 혼합물로서 얻었다, 16.6 g, 95%. $C_{17}H_{23}ClFNO_5Na$ $(M+Na)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 398.1; 실측치; 398.0.

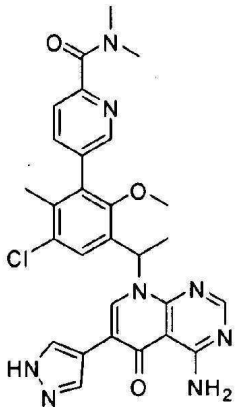
[2067] 단계 2: *5-{3-[1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸]-5-클로로-2-에톡시-6-플루오로페닐}-1,3-옥사졸리딘-2-온*



[2068]

[2069] 원하는 단일 거울상이성질체 (피크 3)을 실시예 353 (단계 8-12)와 동일한 절차를 사용하여 제조하고, 단, 본 실시예에서 단계 1로부터의 중간체는 라세미였고 따라서 4 개의 부분입체이성질체의 최종 분리는 단계 12에서 일어났다. 키랄 정제 on Phenomenex Lux Cellulose C-4, 21 x 250 mm (키랄 기술) (5 마이크론 입자 크기, 18 mL/분의 유속으로 헥산 중 30% 에탄올을 사용) 상에서 키랄 정제하여 피크 1: 화합물 355 (단일 거울상이성질체) (체류 시간 = 12.7 분), 피크 2: 화합물 356 (단일 거울상이성질체) (체류 시간 = 14.2 분), 피크 3: 화합물 357 (단일 거울상이성질체) (체류 시간 = 20.3 분), 및 피크 4: 화합물 358 (단일 거울상이성질체) (체류 시간 = 28.9 분)를 얻었고; 대부분의 활성 거울상이성질체는 피크 3이었다. $C_{19}H_{21}ClFN_6O_3$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 435.1; 실측치; 435.1. $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$): δ 8.15 (s, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.71 (d, 1 H), 7.26 (bs, 1 H), 6.23 (m, 1 H), 5.84 (t, 1 H), 3.92 (m, 1 H), 3.83 (m, 1 H), 2.52 (s, 3 H), 1.75 (d, 3 H), 1.40 (m, 3 H).

[2070] **실시예 359. 5-(3-{1-[4-아미노-5-옥소-6-(1*H*-피라졸-4-일)피리도[2,3-d]피리미딘-8(5*H*)-일]에틸}-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐)-*N*,*N*-디메틸피리딘-2-카복사마이드**

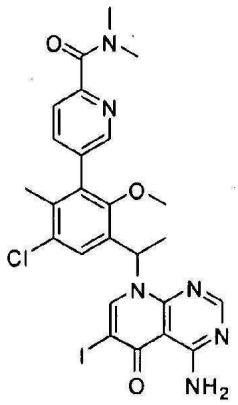


[2071]

[2072] *단계 1. 4-아미노-6-아이오도피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온*

[2073] DMF (8 mL) 중 4-아미노피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온 (VWR로부터, 0.48 g, 3.0 mmol)의 서스펜션에 *N*-아이오도석신이미드 (0.80 g, 3.6 mmol)을 부가했다. 수득한 혼합물을 주위 온도에서 밤새 교반했다. 반응 혼합물을 여과하고, 에틸 아세테이트로 세정하여 원하는 생성물을 황색 고체로서 얻었다 (0.81 g, 95%). $C_7H_6IN_4O$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 289.0; 실측치; 289.0.

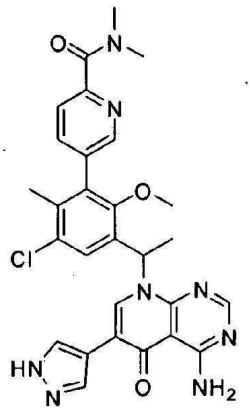
[2074] *단계 2. 5-{3-[1-(4-아미노-6-아이오도-5-옥소피리도[2,3-d]피리미딘-8(5H)-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}-N,N-디메틸피리딘-2-카복사마이드*



[2075]

[2076] DMF (9.4 mL) 중 4-아미노-6-아이오도피리도[2,3-d]피리미딘-5(8*H*)-온 (255 mg, 0.885 mmol), 세슘 카보네이트 (0.43g, 1.3 mmol) 및 칼륨 아이오다이드 (14.7 mg, 0.0885 mmol)의 혼합물에 5-[3-클로로-5-(1-클로로에틸)-6-메톡시-2-메틸페닐]-N,N-디메틸피리딘-2-카복사마이드 (325 mg, 0.885 mmol) (실시예 25 단계 1로부터)을 부가하고 혼합물을 140 ℃에서 1 시간 동안 교반했다. 혼합물을 메탄올로 희석하고 RP-HPLC (XBridge C18 칼럼, 0.1% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출, 30 mL/분의 유속에서) 상에서 정제하여 원하는 화합물을 얻었다 (221 mg, 40%). $C_{25}H_{25}ClIN_6O_3$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 619.1; 실측치; 619.0.

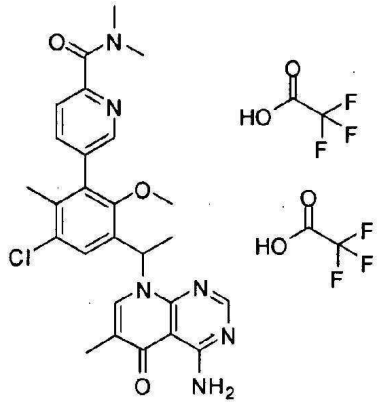
[2077] *단계 3. 5-(3-{1-[4-아미노-5-옥소-6-(1H-피라졸-4-일)피리도[2,3-d]피리미딘-8(5H)-일]에틸}-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐)-N,N-디메틸피리딘-2-카복사마이드*



[2078]

[2079] 아세토니트릴 (0.1 mL)/물 (0.03 mL) 중 5-{3-[1-(4-아미노-6-아이오도-5-옥소피리도[2,3-d]피리미딘-8(5*H*)-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}-*N*,*N*-디메틸피리딘-2-카복사마이드 (10.3 mg, 0.0166 mmol), 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1*H*-피라졸 (3.5 mg, 0.018 mmol), 탄산나트륨 (3.5 mg, 0.033 mmol) 및 디클로로메탄 (1:1) (1.6 mg, 0.0020 mmol)와 착화된 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]-디클로로팔라듐(Ⅱ)의 혼합물을 질소로 탈가스하고 90 ℃에서 2.0 시간 동안 교반했다. 혼합물을 메탄올로 희석하고 RP-HPLC (XBridge C18 칼럼, 0.1% 암모늄 하이드록사이드를 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출, 30 mL/분의 유속에서) 상에서 정제하여 원하는 생성물을 얻었다 (2.7 mg, 30%). $C_{28}H_{28}ClN_8O_3$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 559.2; 실측치; 559.2.

[2080] **실시예 360. 5-{3-[1-(4-아미노-6-메틸-5-옥소피리도[2,3-d]피리미딘-8(5*H*)-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}-*N*,*N*-디메틸피리딘-2-카복사마이드 비스(트리플루오로아세테이트)**

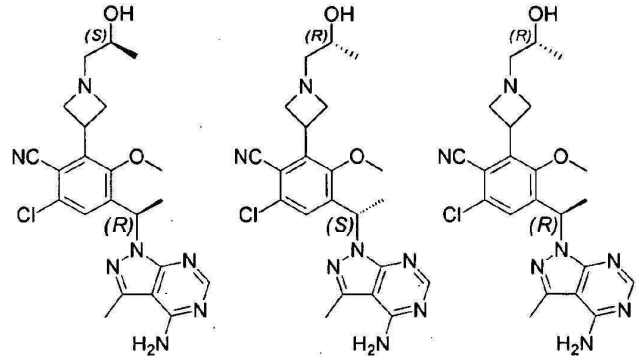


[2081]

[2082] 마이크로웨이브 바이알에 톨루엔 (0.5 mL) 및 물 (0.06 mL) 중 5-{3-[1-(4-아미노-6-아이오도-5-옥소피리도[2,3-d]피리미딘-8(5*H*)-일)에틸]-5-클로로-2-메톡시-6-메틸페닐}-*N*,*N*-디메틸피리딘-2-카복사마이드 (24.0 mg, 0.0388 mmol), 칼륨 트리플루오로(메틸)보레이트 (9.4 mg, 0.078 mmol), 팔라듐 아세테이트 (2.1 mg, 0.0094 mmol), 디사이클로헥실(2',6'-디이소프로폭시바이페닐-2-일)포스핀 (8.7 mg, 0.019 mmol) 및 세슘 카보네이트 (38 mg, 0.12 mmol)을 충전했다. 반응 바이알을 고진공 하에서 비우고 질소로 역충전했다. 반응 혼합물을 100 ℃에서 밤새 가열했다. 혼합물을 메탄올로 희석하고, 여과하고, RP-HPLC (XBridge C18 칼럼, 0.05% 트리플루오로아세트산을 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출, 30 mL/분의 유속에서) 상에서 정제하여 원하는 생성물을 비스-TFA 염으로서 얻었다 (3.0 mg, 15%). $C_{26}H_{28}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LCMS: m/z = 507.2; 실측치; 507.0.

[2083] **실시예 361-363. 4-(1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-6-클로로-2-(1-(2-하이드록시프로필)아제티딘-3-일)-3-메톡시벤조니트릴의 부분입체이성질체**

[2084] 실시예 269의 입체화학을 기반으로, 각 부분입체이성질체의 입체화학은 하기인 것으로 믿는다: 4-((*R*)-1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸)-6-클로로-2-(1-((*S*)-2-하이드록시프로필)아제티딘-3-일)-3-메톡시벤조니트릴 (실시예 361), 4-((*S*)-1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸)-6-클로로-2-(1-((*R*)-2-하이드록시프로필)아제티딘-3-일)-3-메톡시벤조니트릴 (실시예 362), 및 4-((*R*)-1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸)-6-클로로-2-(1-((*R*)-2-하이드록시프로필)아제티딘-3-일)-3-메톡시벤조니트릴 (실시예 363) (이하의 구조)



[2085]

[2086] *실시예 361의 합성:*

[2087] (*R*)-4-(1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸)-2-(아제티딘-3-일)-6-클로로-3-메톡시벤조니트릴 (6.00 g, 14.3 mmol)에 메탄올 (72 mL)을 부가했다. 수득한 서스펜션에 (*S*)-(-)-메틸옥시란 (2.01 mL, 28.6 mmol)을 실온에서 부가하고 혼합물을 실온에서 19 시간 동안 교반했다. 부가적 (*S*)-(-)-메틸옥시란 (0.50 mL, 7.2 mmol)을 부가하고 교반을 추가 시간 동안 계속했다. 반응 혼합물에 물 (280 mL)을 부가하고 및 흐린 용액을 교반했다. 혼합물을 메틸렌 클로라이드 (300 mL x 4)로 추출했다. 유기 수성 층을 조합하고, 염수 (50 mL)로 세정하고 농축했다. 조 생성물을 메틸렌 클로라이드 중 (약 0.5% 암모늄 하이드록사이드를 함유한) MeOH로 용출된 실리카 칼럼 크로마토그래피로 정제했다. 분획 함유 생성물을 수집하고 증발 건조했다. 이러한 잔여물을 분취 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 얻었다. 표제 화합물의 샘플을 NMR 분광계 및 질량 분광분석법으

로 분석하고 하기 데이타를 얻었다. $^1$H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.11 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.30 (br s, 2H), 6.24 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.32 (br s, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.94 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.59 (m, 1H), 3.08 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.38 - 2.19 (m, 2H), 1.73 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.00 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H) ppm. $C_{22}H_{27}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$에 대한 LCMS: m/z = 456.2; 실측치; 456.2.

[2088] *실시예 362의 합성:*

[2089] (*S*)-4-(1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸)-2-(아제티딘-3-일)-6-클로로-3-메톡시벤조니트릴 (293.0 mg, 0.73 mmol)에 메탄올 (3.7 mL)을 부가했다. 수득한 서스펜션에 (*R*)-(+)-메틸옥시란 103 μL, 1.46 mmol)을 실온에서 부가하고 혼합물을 실온에서 19 시간 동안 교반했다. 부가적 (*R*)-(+)-메틸옥시란 (51.3 μL, 0.73 mmol)을 부가하고 교반을 추가 2.5 시간 동안 계속했다. 반응 혼합물에 물 (14 mL)을 부가하고 및 흐린 용액을 교반했다. 혼합물을 메틸렌 클로라이드 (4 x 16 mL)로 추출했다. 유기 수성 층을 조합하고, 염수 (50 mL)로 세정하고 농축했다. 조 생성물을 메틸렌 클로라이드 중 (약 0.5% 암모늄 하이드록사이드를 함유한) MeOH로 용출된 실리카 칼럼 크로마토그래피로 정제했다. 분획 함유 생성물을 수집하고 증발 건조했다. 이러한 잔여물을 분취 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 얻었다. 표제 화합물의 샘플을 NMR 분광계 및 질량 분광분석법으로 분석하고 하기 데이타를 얻었다. $^1$H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.11 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.30 (br s, 2H), 6.24 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.37 (br s, 1H), 4.09 (m, 2H), 3.93 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.59 (m, 1H), 3.12 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.39 - 2.26 (m, 2H), 1.73 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.00 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H) ppm. $C_{22}H_{27}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$에 대한 LCMS: m/z = 456.2; 실측치; 456.2.

[2090] *실시예 363의 합성:*

[2091] (*R*)-4-(1-(4-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸)-2-(아제티딘-3-일)-6-클로로-3-메톡시벤조니트릴 (6.0 g, 14.3 mmol)에 메탄올 (72 mL)을 부가했다. 수득한 서스펜션에 (*R*)-(+)-메틸옥시란 (2.01 mL, 28.6 mmol)을 실온에서 부가하고 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물에 물 (280 mL)을 부가하고 및 흐린 용액을 교반했다. 혼합물을 메틸렌 클로라이드 (300 mL x 4)로 추출했다. 유기 수성 층을 조합하고, 염수 (50 mL)로 세정하고 농축했다. 조 생성물을 메틸렌 클로라이드 중 (약 0.5% 암모늄 하이드록사이드를 함유한) MeOH로 용출된 실리카 칼럼 크로마토그래피로 정제했다. 분획 함유 생성물을 수집하고 증발 건조했다. 이러한 잔여물을 분취 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 얻었다. 표제 화합물의 샘플을 NMR 분광계 및 질량 분광분석법으로 분석하고 하기 데이타를 얻었다. $^1$H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.11 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.29 (br s, 2H), 6.24 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.31 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 4.11 - 4.00 (m, 1H), 3.98 - 3.90 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.61 - 3.53 (m, 2H), 3.07 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.28 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 1.73 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.00 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H) ppm.

[2092] 3 개의 HPLC 방법을 전개하여 입체이성질체를 실시예 269의 화합물로부터 분리했다. 방법 A을 전개하여 부분입체이성질체 실시예 361을 실시예 269로부터 분리했다. 실시예 269로부터 실시예 361의 체류 시간은 15.7 분 및 11.5 분이다. 크로마토그래피 조건은 표 B1에 기재되어 있다.

[2093] **표 B1**

| | |
|---|---|
| 칼럼 | Phenomenex Cellulose 3 (250 mm, 4.6 mm, 5 마이크론) |
| 이동상 | 89.9% 헥산/ 10% 에탄올/ 0.1% 디에틸아민 (미리 혼합됨) |
| 유속 | 1 mL/분 |
| 시행 시간 | 30 분 |
| 검출 파장 | 247 nm |
| 정량화 | 피크 면적비 |

[2094]

[2095] 방법 B을 전개하여 부분입체이성질체 실시예 362을 실시예 269로부터 분리했다. 실시예 269로부터 실시예 362의 체류 시간은 각각 26.4 분 및 21.7 분이다. 크로마토그래피 조건은 표 B2에 기재되어 있다.

[2096] **표 B2**

| | |
|---|---|
| 칼럼 | Phenomenex Cellulose 4 (250 mm, 4.6 mm, 5 마이크론) |
| 이동상 | 84.9% 헥산/ 15% 에탄올/ 0.1% 디에틸아민 (미리 혼합됨) |
| 유속 | 1 mL/분 |
| 시행 시간 | 40 분 |
| 검출 파장 | 247 nm |
| 정량화 | 피크 면적비 |

[2097]

[2098] 방법 C을 전개하여 3 개의 부분입체이성질체 실시예 361, 실시예 362 및 실시예 363을 실시예 269로부터 분리했다. 입체이성질체 실시예 361, 실시예 362 및 실시예 363은 넓은 밴드로서 체류 시간 12.9 분에서 용출하고, 한편 실시예 269는 체류 시간 14.3 분에서 용출한다. 거울상이성질체, 실시예 363의 수준은 방법 A, B, 및 C로부터 데이타의 조합으로부터 추정될 수 있다. 크로마토그래피 조건은 표 B3에 기재되어 있다.

[2099] **표 B3**

| | |
|---|---|
| 칼럼 | Phenomenex Cellulose 1 (250 mm, 4.6 mm, 5 마이크론) |
| 이동상 | 88% 헥산, 12% 에탄올 (0.1% 디에틸아민 함유) |
| 유속 | 1 mL/분 |
| 시행 시간 | 25 분 |
| 검출 파장 | 247 nm |
| 정량화 | 피크 면적비 |

[2100]

[2101] **실시예 A1: PI3K 효소 검정**

[2102] 지질 키나아제 기질, D-myo-포스파티딜이노시톨 4,5-비스포스페이트(PtdIns(4,5)P2)D(+)-sn-1,2-디-O-옥타노일 글리세릴, 3-O-유기 연결된 (PIP2), 바이오티닐화된 I(1,3,4,5)P4, PI(3,4,5)P3 검출기 단백질을 포함하는 PI3-키나아제 발광 검정 키트는 Echelon Biosciences(Salt Lake City, UT)로부터 구입한다. 공여체 및 수용체 비드를 포함하는 AlphaScreen™ GST 검출 키트는 PerkinElmer Life Sciences(Waltham, MA)로부터 구입하였다. PI3Kδ(p110δ/p85α)는 Millipore(Bedford, MA)로부터 구입한다. ATP, $MgCl_2$, DTT, EDTA, HEPES 및 CHAPS는 시그마-알드리치(St. Louis, MO)로부터 구입한다.

[2103] **PI3Kδ에 대한 AlphaScreen™ 분석**

[2104] 40 μL의 최종 용적으로 Thermo Fisher Scientific사의 384-웰 REMP 플레이트에서 키나아제 반응을 수행한다. 억제제는 먼저 DMSO에 연속 희석하여 플레이트 웰에 첨가한 후, 다른 반응 성분들을 첨가한다. 분석에서의 DMSO의 최종 농도는 2%이다. PI3K 검정을 50 mM HEPES, pH 7.4, 5mM $MgCl_2$, 50 mM NaCl, 5mM DTT 및 CHAPS 0.04% 중에서 실온에서 수행한다. ATP를 첨가하여 반응을 개시하고, 20 μM PIP2, 20 μM ATP, 1.2nM PI3Kδ로 구성된 최종 반응 혼합물을 20분간 배양한다. 그리고 나서, 10 μL의 반응 혼합물을 켄치 완충액(50 mM HEPES pH 7.4, 150 mM NaCl, 10 mM EDTA, 5 mM DTT, 0.1% Tweeen-20) 중의 5 μL 50nM 바이오티닐화된 I(1,3,4,5)P4로 옮긴 후, 25nM PI(3,4,5)P3 검출기 단백질을 함유하는 켄치 완충액에 현탁된 10 μL AlphaScreen™ 공여체 및 수용체 비드를 첨가한다. 공여체 및 수용체 비드 모두의 최종 농도는 20 mg/ml이다. 플레이트 밀봉 후, 플레이트를 2시간 동안 어두운 실온에서 배양한다. 생성물의 활성을 Fusion-alpha 마이크로플레이트 판독기(Perkin-Elmer) 상에서 결정한다. GraphPad Prism 3.0 소프트웨어를 이용하여 퍼센트 대조군 활성 대 억제제 농도의 로그의 곡선을 피팅함으로써 $IC_{50}$ 결정을 수행한다.

[2105] **실시예 A2: PI3K 효소 분석**

[2106] 물질: 지질 키나아제 기질인 인산이노시톨-4,5-비스포스페이트(PIP2)는 Echelon Biosciences(Salt Lake City, UT)로부터 구입한다. PI3K 동형체 α, β, δ 및 γ는 Millipore(Bedford, MA)로부터 구입한다. ATP, $MgCl_2$, DTT, EDTA, MOPS 및 CHAPS는 시그마-알드리치(St. Louis, MO)로부터 구입한다.

[2107] 24 μL의 최종 용적으로 Thermo Fisher Scientific사의 투명-바닥 96-웰 플레이트에서 키나아제 반응을 수행한다. 억제제를 먼저 DMSO에 연속 희석하여 플레이트 웰에 첨가한 후, 다른 반응 성분들을 첨가한다. 분석에서의 DMSO의 최종 농도는 0.5%이다. PI3K 검정을 20 mM MOPS, pH 6.7, 10 mM $MgCl_2$, 5 mM DTT 및 CHAPS 0.03% 중에서 실온에서 수행한다. 50 μM PIP2, 키나아제 및 다양한 농도의 억제제를 함유하는 반응 혼합물을 제조한다. 2.2 μCi [γ-$^{33}$P]ATP를 함유하는 ATP를 1000 μM의 최종 농도로 첨가하여 반응을 개시한다. 상기 분석에서 PI3K 동형체 α, β, δ 및 γ의 최종 농도는 각각 1.3, 9.4, 2.9 및 10.8 nM였다. 반응을 180분간 배양하고 100 μL의 1 M 칼륨 포스페이트 pH 8.0, 30 mM EDTA 켄치 완충액을 첨가하여 종료한다. 그리고 나서, 상기 반응 용액의 100 μL 분취량을 96-웰 Millipore MultiScreen IP 0.45 μm PVDF 필터 플레이트(상기 필터 플레이트를 각각 200 μL 100% 에탄올, 증류수, 및 1 M 칼륨 포스페이트 pH 8.0으로 미리 적심)로 옮긴다. 상기 필터 플레이트를 진공 하에 Millipore Manifold 상에서 흡인하고, 1 M 칼륨 포스페이트 pH 8.0 및 1 mM ATP를 함유하는 18×200 μL 세척 완충액으로 세척한다. 흡인 및 블롯팅에 의해 건조한 후, 플레이트를 37℃에서 밤새 배양기에서 공기 건조한다. 그 다음, 플레이트에 Packard TopCount adapter(밀리포어)를 부착한 후, 각 웰에 120 μL Microscint 20 섬광 칵테일(Perkin Elmer)을 첨가한다. 플레이트 밀봉 후, 생성물의 방사능을 Topcount(Perkin-Elmer) 상에서 섬광 계수에 의해 결정한다. GraphPad Prism 3.0 소프트웨어를 이용하여 퍼센트 대조군 활성 대 억제제 농도의 로그의 곡선을 피팅함으로써 $IC_{50}$ 결정을 수행한다.

[2108] **실시예 A3: PI3Kδ 섬광 근접 분석**

[2109] 물질

[2110] [γ-$^{33}$P]ATP(10mCi/mL)는 Perkin-Elmer(Waltham, MA)로부터 구입한다. 지질 키나아제 기질인 D-myo-포스파티딜이노시톨 4,5-비스포스페이트(PtdIns(4,5)P2)D(+)-sn-1,2-디-O-옥타노일글리세릴, 3-O-유기 연결된 (PIP2), CAS 204858-53-7은 Echelon Biosciences(Salt Lake City, UT)로부터 구입하였다. PI3Kδ(p110δ/p85α)는 Millipore(Bedford, MA)로부터 구입하였다. ATP, $MgCl_2$, DTT, EDTA, MOPS 및 CHAPS는 시그마-알드리치(St. Louis, MO)로부터 구입하였다. 밀 배아 응집소(WGA) YSi SPA 섬광 비드는 GE healthcare life sciences(Piscataway, NJ)로부터 구입하였다.

[2111] 25 μL의 최종 용적으로 Thermo Fisher Scientific사의 폴리스티렌 384-웰 매트릭스 백색 플레이트에서 키나아제 반응을 수행하였다. 억제제를 먼저 DMSO에 연속 희석하여 플레이트에 첨가한 후, 다른 반응 성분들을 첨가하였다. 분석에서 DMSO의 최종 농도는 0.5%였다. PI3K 검정을 20 mM MOPS, pH 6.7, 10 mM $MgCl_2$, 5 mM DTT 및 CHAPS 0.03% 중에서 실온에서 수행하였다. ATP를 첨가하여 반응을 개시하였고, 최종 반응 혼합물은 20 μM PIP2, 20 μM ATP, 0.2 μCi [γ-$^{33}$P] ATP, 4 nM PI3Kδ로 구성되었다. 반응을 210분간 배양하고 켄치 완충액(150mM 칼륨 포스페이트 pH 8.0, 20% 글리세롤, 25 mM EDTA, 400 μM ATP)에 현탁된 40 μL SPA 비드를 첨가하여 종료한다. SPA 비드의 최종 농도는 1.0mg/mL였다. 플레이트 밀봉 후, 플레이트를 밤새 실온에서 교반하고, 1800 rpm에서 10분간 원심분리하고, 생성물의 방사능을 Topcount(Perkin-Elmer) 상에서 섬광 계수에 의해 결정하였다. GraphPad Prism 3.0 소프트웨어를 이용하여 퍼센트 대조군 활성 대 억제제 농도의 로그의 곡선을 피팅함으로써 $IC_{50}$ 결정을 수행하였다. 실시예에 대한 $IC_{50}$ 데이터가 분석 A3에 의해 결정된 바와 같이 표 10에 제시되어 있다. 실시예 361 및 363에 대한 $IC_{50}$ 데이타가 분석 A2에 의해 결정된 바와 같이 표 10a에 나타나 있다.

[2112] 표 10

| 실시예 번호 | PI3Kδ SPA $IC_{50}$ (nM)* |
|---|---|
| 1 | + |
| 2 | + |
| 3 | + |
| 4 | + |
| 5 | + |
| 6 | + |
| 7 | + |
| 8 | + |
| 9 | + |
| 10 | + |
| 11 | + |
| 12 | ++++ |
| 13 | + |
| 14 | + |
| 15 | + |
| 16 | + |
| 17 | + |
| 18 | + |
| 19 | + |
| 20 (제 1 피크) | + |
| 20 (제 2 피크) | +++ |
| 21 | + |
| 22 | + |
| 23 | + |
| 24 | + |
| 25 (제 1 피크) | ++++ |
| 25 (제 2 피크) | + |
| 26 | + |
| 27 | + |
| 28 | + |
| 29 | + |
| 30 | + |
| 31 | + |

[2113]

| 실시예 번호 | PI3Kδ SPA $IC_{50}$ (nM)* |
|---|---|
| 32 | + |
| 33 | + |
| 34 | + |
| 35 | + |
| 36 | + |
| 37 | + |
| 38 | ++ |
| 39 | +++ |
| 40 | ++ |
| 41 | +++ |
| 42 | + |
| 43 | + |
| 44 | + |
| 45 | + |
| 46 | + |
| 47 | + |
| 48 | + |
| 49 | + |
| 50 | + |
| 51 | + |
| 52 | + |
| 53 | + |
| 54 | ++ |
| 55 | ++ |
| 56 | ++ |
| 57 | + |
| 58 | + |
| 59 | + |
| 60 | + |
| 61 | + |
| 62 | + |
| 63 | + |
| 64 | + |
| 65 | + |
| 66 | + |
| 67 (제 1 피크) | + |
| 68 (제 1 피크) | + |
| 69 | + |
| 70 | + |
| 71 | + |
| 72 | + |
| 73 | + |
| 74 (제 1 피크) | + |
| 75 | + |
| 76 | + |
| 77 | + |
| 78 | + |
| 79 | + |
| 80 | + |
| 81 | +++ |
| 82 | + |

[2114]

| 실시예 번호 | PI3Kδ SPA $IC_{50}$ (nM)* |
|---|---|
| 83 | + |
| 84 | +++ |
| 85 | +++ |
| 86 | + |
| 87 | + |
| 88 | + |
| 89 | + |
| 90 | + |
| 91 | + |
| 92 | + |
| 93 | + |
| 94 | + |
| 95 | + |
| 96 | + |
| 97 | + |
| 98 | + |
| 99 | + |
| 100 | + |
| 101 | + |
| 102 | + |
| 103 | + |
| 104 | + |
| 105 | + |
| 106 | + |
| 107 | + |
| 108 | + |
| 109 | + |
| 110 | + |
| 111 | + |
| 112 | + |
| 113 | + |
| 114 | + |
| 115 | + |
| 116 | + |
| 117 | + |
| 118 | + |
| 119 | + |
| 120 | + |
| 121 | + |
| 122 | + |
| 123 | + |
| 124 | + |
| 125 | + |
| 126 | + |
| 127 | + |
| 128 | + |
| 129 | + |
| 130 | + |
| 131 | + |
| 132 | + |
| 133 | + |
| 134 | + |
| 135 | + |

[2115]

| 실시예 번호 | PI3Kδ SPA $IC_{50}$ (nM)* |
|---|---|
| 136 | + |
| 137 | + |
| 138 | + |
| 139 (제 1 피크) | + |
| 140 | + |
| 141 | + |
| 142 | + |
| 143 | + |
| 144 | + |
| 145 | + |
| 146 | + |
| 147 | + |
| 148 | + |
| 149 | + |
| 150 | + |
| 151 | + |
| 152 | + |
| 153 | + |
| 154 | + |
| 155 | + |
| 156 | + |
| 157 | + |
| 158 | + |
| 159 | + |
| 160 | + |
| 161 | + |
| 162 | + |
| 163 | + |
| 164 | + |
| 165 | + |
| 166 | + |
| 167 | + |
| 168 | + |
| 169 | + |
| 170 | + |
| 171 | + |
| 172 | + |
| 173 | + |
| 174 | + |
| 175 | + |
| 176 | + |
| 177 | + |
| 178 | + |
| 179 | + |
| 180 | + |
| 181 | + |
| 182 | + |
| 183 | + |
| 184 | + |
| 185 | + |
| 186 | + |
| 187 | + |

[2116]

[2117]

| 실시예 번호 | PI3Kδ SPA $IC_{50}$ (nM)* |
|---|---|
| 188 | + |
| 189 | + |
| 190 | + |
| 191 | + |
| 192 | ++ |
| 193 | +++ |
| 194 | + |
| 195 | + |
| 196 | + |
| 197 | + |
| 198 | + |
| 199 | + |
| 200 | + |
| 201 | + |
| 202 | + |
| 203 | + |
| 204 | + |
| 205 | + |
| 206 | + |
| 207 | + |
| 208 | + |
| 209 | ++ |
| 210 | + |
| 211 | + |
| 212 | + |
| 213 | + |
| 214 | + |
| 215 | + |
| 216 | + |
| 217 | + |
| 218 | + |
| 219 | + |
| 220 | + |
| 221 | + |
| 222 | + |
| 223 | + |
| 224 | + |
| 225 | + |
| 226 | + |
| 227 | + |
| 228 | + |
| 229 | + |
| 230 | + |
| 231 | + |
| 232 | + |
| 233 | + |
| 234 | + |
| 235 | + |
| 236 | + |
| 237 | + |
| 238 | + |
| 239 | + |
| 240 | + |

[2118]

| 실시예 번호 | PI3Kδ SPA $IC_{50}$ (nM)* |
|---|---|
| 241 | + |
| 242 | + |
| 243 | + |
| 244 | + |
| 245 | + |
| 246 | + |
| 247 | + |
| 248 | + |
| 249 | + |
| 250 | + |
| 251 | + |
| 252 | + |
| 253 | + |
| 254 | + |
| 255 | + |
| 256 | + |
| 257 | + |
| 258 | + |
| 259 | + |
| 260 | + |
| 261 | + |
| 262 | + |
| 263 | + |
| 264 | + |
| 265 | + |
| 266 | + |
| 267 | + |
| 268 | + |
| 269 | + |
| 270 | + |
| 271 | + |
| 272 | + |
| 273 | + |
| 274 | + |
| 275 | + |
| 276 | + |
| 277 | + |
| 278 | + |
| 279 | + |
| 280 | + |
| 281 | + |
| 282 | + |
| 283 | + |
| 284 | + |
| 285 | + |
| 286 | + |
| 287 | + |
| 288 | + |
| 289 | + |
| 290 | + |
| 291 | + |
| 292 | + |
| 293 | + |

| 실시예 번호 | PI3Kδ SPA $IC_{50}$ (nM)* |
|---|---|
| 294 | + |
| 295 | + |
| 296 | + |
| 297 | + |
| 298 (제 1 피크) | + |
| 299 | + |
| 300 | + |
| 301 | + |
| 302 | + |
| 303 | + |
| 304 | + |
| 305 | + |
| 306 | + |
| 307 | + |
| 308 | + |
| 309 | + |
| 313 (제 2 피크) | + |
| 314 (제 2 피크) | + |
| 315 | + |
| 316 | + |
| 317 | + |
| 318 | + |
| 319 | + |
| 320 | + |
| 321 (제 1 피크) | + |
| 322 (제 1 피크) | + |
| 326 | + |
| 327 | + |
| 328 | + |
| 329 | + |
| 330 | + |
| 331 | + |
| 332 | + |
| 333 | + |
| 334 | + |
| 335 | + |
| 336 | + |
| 337 | + |
| 338 | + |
| 339 | + |
| 340 | + |
| 341 | + |
| 342 | + |
| 343 | + |
| 344 | + |
| 310 | + |
| 311 | + |
| 323 (제 1 피크) | + |
| 323 (제 2 피크) | + |
| 323 (제 3 피크) | +++ |
| 323 (제 4 피크) | + |

[2119]

| 실시예 번호 | PI3Kδ SPA $IC_{50}$ (nM)* |
|---|---|
| 324 (제 1 피크) | +++ |
| 324 (제 2 피크) | + |
| 325 | + |
| 345 | +++ |
| 346 | + |
| 347 | + |
| 348 | +++ |
| 349 | + |
| 350 | +++++ |
| 351 | +++ |
| 352 | + |
| 353 | +++++ |
| 354 | + |
| 355 | +++ |
| 356 | +++ |
| 357 | + |
| 358 | +++++ |
| 359 | + |
| 360 | + |
| 362 | + |

[2120]

[2121] * 칼럼 기호:

[2122] + 는 ≤10 nM을 지칭한다

[2123] ++ 는 >10 nM 내지 50 nM을 지칭한다

[2124] +++ 는 >50 nM 내지 200 nM을 지칭한다

[2125] ++++ 는 >200 nM 내지 500 nM을 지칭한다

[2126] +++++ 는 >500 nM을 지칭한다

[2127] **표 10a**

| 실시예 번호 | PI3Kδ $IC_{50}$ (nM)* |
|---|---|
| 361 | +++++ |
| 363 | +++ |

[2128]

[2129] * 칼럼 기호:

[2130] + 는 ≤10 nM을 지칭한다

[2131] ++ 는 >10 nM 내지 50 nM을 지칭한다

[2132] +++는 >50 nM 내지 200 nM을 지칭한다

[2133] ++++ 는 >200 nM 내지 500 nM을 지칭한다

[2134] +++++는 >500 nM을 지칭한다

[2135] **실시예 B1: B 세포 증식 분석**

[2136] B 세포를 획득하기 위해, Ficoll-Hypague(GE Healthcare, Piscataway, NJ) 상에서 표준 밀도 구배 원심분리에 의해 정상적인, 약물이 없는 공여자의 말초 혈액으로부터 인간 PBMC를 분리하고, 항-CD19 마이크로비드(Miltenyi Biotech, Auburn, CA)와 함께 배양한다. 그 다음, B 세포를 제조사의 지침에 따라 autoMacs(Miltenyi Biotech)를 이용하여 양성 면역분류에 의해 정제한다.

[2137] 상기 정제된 B 세포($2\times10^5$/웰/200 μL)를 상이한 양의 시험 화합물의 존재하에 RPMI1640, 10% FBS 및 염소 F(ab')2 항-인간 IgM(10 μg/ml)(Invitrogen, Carlsbad, CA) 중에서 96-웰 초저 결합 플레이트(Corning, Corning, NY)에서 3일간 배양한다. 그 다음, PBS 중의 [$^3$H]-티미딘(1 μCi/웰)(PerkinElmer, Boston, MA)을 추가적인 12시간 동안 B 세포 배양물에 첨가한 후, 혼입된 방사능을 GF/B 필터(Packard Bioscience, Meriden, CT)를 통해 물을 이용한 여과에 의해 분리하고 TopCount(Packard Bioscience)를 이용한 액체 섬광 계수에 의해 측정한다.

[2138] **실시예 B2: 파이퍼(Pfeiffer) 세포 증식 분석**

[2139] 파이퍼 세포주(확산성 거대 B 세포 림프종)를 ATCC(Manassas, VA)로부터 구입하고 추천된 배양 배지(RPMI 및 10% FBS)에 유지시킨다. 화합물의 항-증식 활성을 측정하기 위해, 일정한 농도 범위의 시험 화합물의 존재 또는 부재 하에, 96-웰 초저 결합 플레이트(Corning, Corning, NY) 내로 배양 배지($2x10^3$ 세포/웰/200 μL)와 함께 파이퍼 세포를 도말한다. 그리고 나서, 3-4일 후, PBS 중의 [$^3$H]-티미딘(1 μCi/웰)(PerkinElmer, Boston, MA)을 추가적인 12시간 동안 세포 배양물에 첨가한 후, 혼입된 방사능을 GF/B 필터(Packard Bioscience, Meridenj, CT)를 통한 물을 이용한 여과에 의해 분리하고 TopCount(Packard Bioscience)를 이용한 액체 섬광 계수에 의해 측정한다. 선택 화합물에 대한 IC50 데이터가 표 11에 제시되어 있다.

[2140] **표 11**

| 실시예 번호 | Pfeiffer $IC_{50}$ (nM)* |
|---|---|
| 67 (제 1 피크) | + |
| 68 (제 1 피크) | + |
| 75 | + |
| 96 | + |
| 102 | + |
| 103 | ++ |
| 104 | ++ |
| 111 | + |
| 114 | + |
| 121 | ++ |
| 139 (제 1 피크) | + |
| 140 | + |
| 142 | + |
| 144 | + |
| 148 | + |
| 149 | + |
| 152 | + |
| 154 | + |
| 157 | ++ |
| 163 | ++ |
| 167 | + |
| 177 | + |
| 191 | + |
| 195 | + |
| 196 | + |
| 198 | + |
| 200 | + |
| 213 | + |
| 214 | + |
| 215 | + |
| 219 | + |
| 220 | + |
| 221 | + |
| 222 | + |
| 248 | + |
| 257 | + |
| 262 | + |
| 264 | + |
| 268 | + |
| 269 | + |
| 270 | + |
| 271 | + |
| 300 | + |
| 303 | + |

[2141]

| 실시예 번호 | Pfeiffer $IC_{50}$ (nM)* |
|---|---|
| 313(제 2 피크) | + |
| 314 (제 2 피크) | + |
| 315 | + |
| 354 | + |
| 357 | + |
| 346 | + |
| 347 | + |
| 349 | + |

[2142]

[2143] * 칼럼 기호:

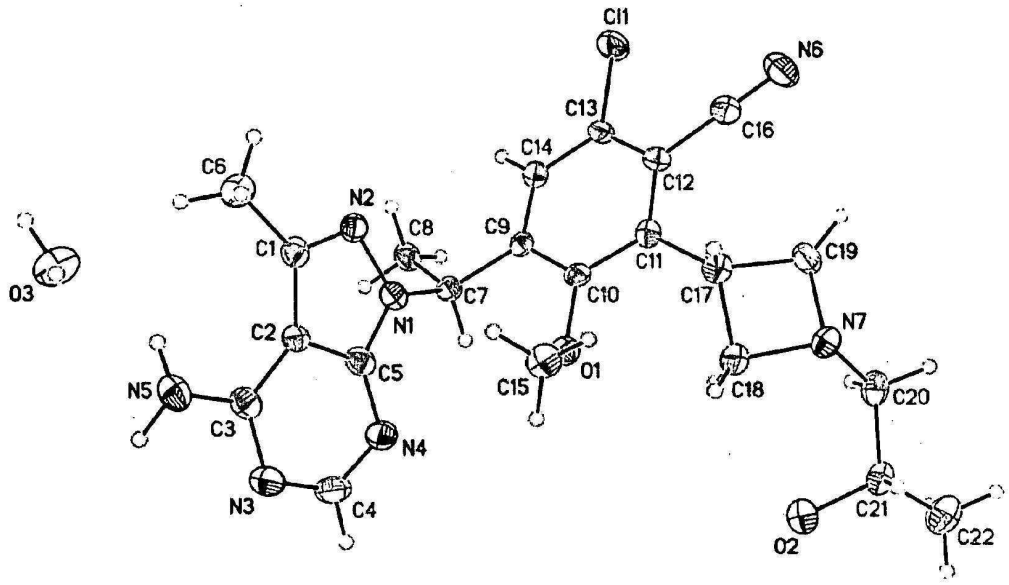
[2144] +는 ≤10 nM을 지칭한다

[2145] ++는 >10 nM 내지 50 nM을 지칭한다

[2146] **실시예 C: Akt 인산화 검정**

[2147] 라모스 세포(버킷 림프종으로부터의 B 림프구)를 ATCC(Manassas, VA)로부터 수득하고 RPMI1640 및 10% FBS에 유지시킨다. 세포($3\times10^7$ 세포/튜브/RPMI 3 mL)를 37℃에서 2시간 동안 상이한 양의 시험 화합물과 함께 배양한 다음, 37℃ 수조에서 17분간 염소 F(ab')2 항-인간 IgM(5 μg/mL)(Invitrogen)으로 자극시킨다. 상기 자극된 세포를 원심분리로 4℃에서 침전시키고 300 μL 세포용해 완충액(Cell Signaling Technology, Danvers, MA)을 이용하여 총 세포 추출물을 제조한다. 생성된 용해물을 초음파처리하고 상청액을 수집한다. 상청액 중의 Akt의 인산화 수준을 제조자의 지침에 따라 PathScan phospho-Akt1(Ser473) 샌드위치 ELISA 키트(Cell Signaling Technology)를 이용하여 분석한다.

[2148] 본원에 기재된 것 이외의 본 발명의 다양한 변형들은 전술한 명세서로부터 당해분야의 숙련가에게 자명할 것이다. 그러한 변형들은 또한 첨부된 청구항의 범위에 속하는 것으로 의도된다. 본원에 인용된 모든 특허, 특허 출원, 및 공보들을 포함하는 각각의 참고문헌은 전체가 참고로 본원에 통합되어 있다.

## *도면*

### *도면1*