(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0133710
(43) 공개일자 2024년09월04일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 403/04 (2006.01) *A61K 31/506* (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) *A61P 25/00* (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01) *C07D 401/12* (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) *C07D 403/10* (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01) *C07D 491/052* (2006.01)
C07D 491/147 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 403/04 (2013.01)
A61K 31/506 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7022533
(22) 출원일자(국제) 2022년12월08일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년07월05일
(86) 국제출원번호 PCT/US2022/052224
(87) 국제공개번호 WO 2023/107603
국제공개일자 2023년06월15일
(30) 우선권주장
63/287,479 2021년12월08일 미국(US)

(71) 출원인
키네타, 인크.
미국 98109-5208 워싱턴 시애틀 테리 애비뉴 노스 219 스위트 300
(72) 발명자
쿠마라벨, 그나나삼반담
미국 02420 매사추세츠 렉싱턴 애플트리 레인 21
맥도넬, 매들린
미국 02135 매사추세츠 브라이턴 홉슨 스트리트 #2 42
펭, 하이루오
미국 02494 매사추세츠 니드함 타워 애비뉴 68
(74) 대리인
양영준, 김영

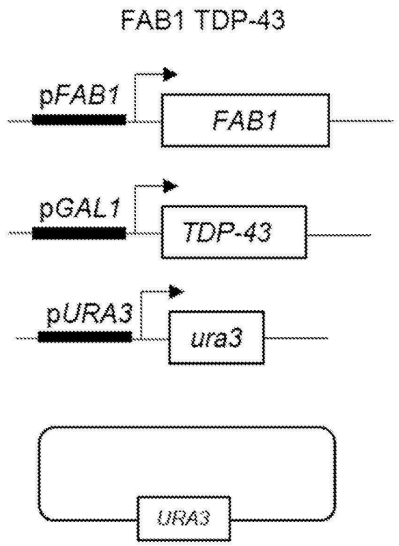
전체 청구항 수 : 총 99 항

(54) 발명의 명칭 **피리미딘 및 그의 사용 방법**

(57) 요 약

신경계 장애의 치료에 유용한 피리미디닐 코어를 포함하는 화합물 및 제약 조성물이 개시된다. 본원에 기재된 화합물은, 단독으로 또는 다른 제약 활성제와 조합되어, FTLD-TDP, 만성 외상성 뇌병증, ALS, 알츠하이머병, LATE 또는 전두측두엽 변성을 비롯한 신경계 질환을 치료 또는 예방하는 데 사용될 수 있다.

대 표 도 - 도1



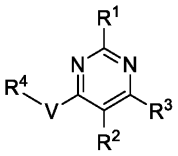
(52) CPC특허분류
A61K 31/5377 (2013.01)
A61P 25/00 (2018.01)
A61P 25/28 (2018.01)
C07D 401/12 (2013.01)
C07D 401/14 (2013.01)
C07D 403/10 (2013.01)
C07D 403/14 (2013.01)
C07D 491/052 (2013.01)
C07D 491/147 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



화학식 I

여기서

V는 -NH-, -NR^5-, -CH_2NH-, -CH_2NR^5-, -O-, -CO-, 또는 -CHOH-이고;

R^1은 임의로 치환된 모르폴린-4-일, 피리딘-4-일, 피리딘-3-일, 임의로 치환된 2-옥소-피롤리딘-1-일, 임의로 치환된 피페리딘-1-일 또는 임의로 치환된 피리다진-4-일이고;

R^2는 할로겐, -$(CH_2)_nOH$, 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시, 임의로 치환된 C_2-C_9 헤테로아릴, 임의로 치환된 2-옥소-피롤리딘-1-일, -$(CO)NR^{7a}R^{7b}$, -$P(O)R^{7c}R^{7d}$, 또는 -$S(O)_kR^{7e}$이고; R^3은 임의로 치환된 피리딘-2-일, 임의로 치환된 피리딘-3-일, 임의로 치환된 피리딘-4-일, 임의로 치환된 피라졸-1-일, 임의로 치환된 피라졸-3-일, 임의로 치환된 피리다진-3-일, 임의로 치환된 피리미딘-4-일, 또는 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴이거나; 또는 R^2 및 R^3은 이들이 부착되어 있는 고리와 함께 조합되어 임의로 치환된 C_4-C_{12} 헤테로아릴을 형성하고;

n은 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고;

k는 0, 1, 또는 2이고;

R^4는 임의로 치환된 피리딘-4-일, 임의로 치환된 1-메틸피리딘-1-윰-4-일, 임의로 치환된 피리딘-3-일, 임의로 치환된 1-메틸피페리딘-3-일, 임의로 치환된 피리다진-3-일, 또는 -NHR^8이고;

R^5는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이고;

R^6은 H 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이고;

각각의 R^{7a} 및 R^{7b}는 독립적으로 H 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이거나; 또는 R^{7a} 및 R^{7b}는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 조합되어 임의로 치환된 C_2-C_9 헤테로시클릴을 형성하고;

각각의 R^{7c}, R^{7d} 및 R^{7e}는 독립적으로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시 또는 히드록실이고;

R^8은 임의로 치환된 페닐 또는 임의로 치환된 C_3-C_6 시클로알킬이다.

청구항 2

제1항에 있어서, R^1이 임의로 치환된 모르폴린-4-일인 화합물.

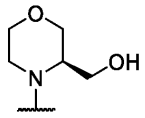
청구항 3

제1항에 있어서, R^1이 임의로 치환된 피리딘-4-일인 화합물.

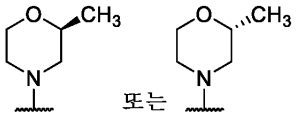
청구항 4

제1항에 있어서, R^1이 임의로 치환된 피리딘-3-일인 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서, R^1이  인 화합물.

청구항 6

제1항에 있어서, R^1이  인 화합물.

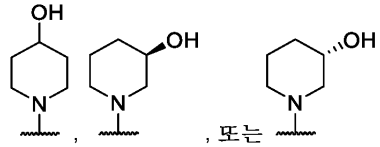
청구항 7

제1항에 있어서, R^1이 모르폴린-4-일인 화합물.

청구항 8

제1항에 있어서, R^1이 임의로 치환된 피페리딘-1-일인 화합물.

청구항 9

제1항에 있어서, R^1이  인 화합물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, V가 -NH-인 화합물.

청구항 11

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, V가 $-CH_2NH-$인 화합물.

청구항 12

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, V가 -O-인 화합물.

청구항 13

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, V가 -CO-인 화합물.

청구항 14

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, V가 -CHOH-인 화합물.

청구항 15

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, V가 $-NR^5-$인 화합물.

청구항 16

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, V가 $-CH_2NR^5-$인 화합물.

청구항 17

제10항에 있어서, R^4가 $-NHR^8$인 화합물.

청구항 18

제11항에 있어서, R^8이 임의로 치환된 C_3-C_6 시클로알킬인 화합물.

청구항 19

제12항에 있어서, R^8이 시클로프로필인 화합물.

청구항 20

제11항에 있어서, R^8이 임의로 치환된 페닐인 화합물.

청구항 21

제14항에 있어서, R^8이 페닐인 화합물.

청구항 22

제20항 또는 제21항에 있어서, R^4가 임의로 치환된 피리딘-4-일, 임의로 치환된 1-메틸피리딘-1-윰-4-일, 임의로 치환된 피리딘-3-일, 임의로 치환된 1-메틸피페리딘-3-일, 임의로 치환된 피리다진-3-일인 화합물.

청구항 23

제22항에 있어서, R^4가 임의로 치환된 피리딘-4-일, 임의로 치환된 피리딘-3-일, 임의로 치환된 1-메틸피페리딘-3-일, 임의로 치환된 피리다진-3-일인 화합물.

청구항 24

제23항에 있어서, R^4가 임의로 치환된 피리딘-4-일 또는 임의로 치환된 피리딘-3-일인 화합물.

청구항 25

제24항에 있어서, R^4가 피리딘-4-일 또는 피리딘-3-일인 화합물.

청구항 26

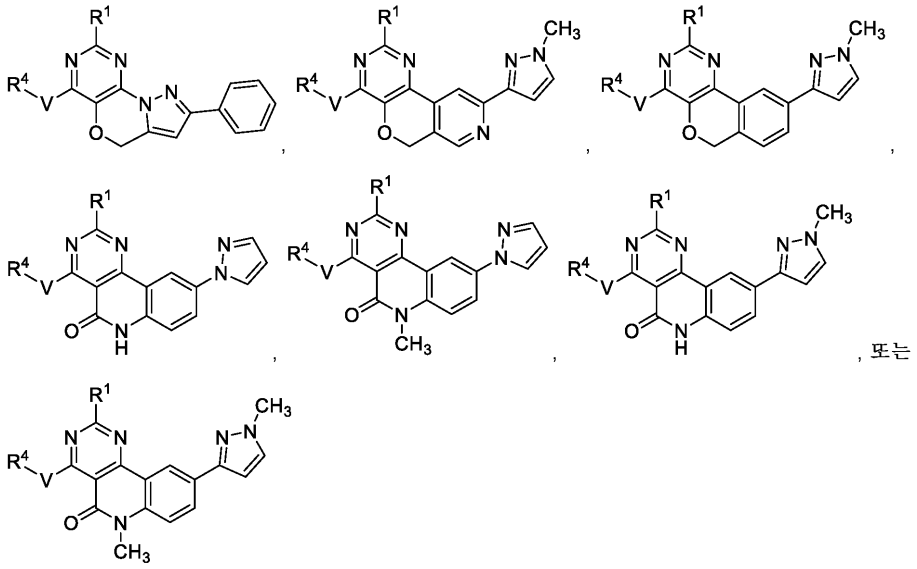
제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 및 R^3이 이들이 부착되어 있는 고리와 함께 조합되어 임의로 치환된 C_4-C_{12} 헤테로아릴을 형성하는 것인 화합물.

청구항 27

제26항에 있어서, R^2 및 R^3이 이들이 부착되어 있는 고리와 함께 조합되어 임의로 치환된 C_4-C_9 헤테로아릴을 형성하는 것인 화합물.

청구항 28

제27항에 있어서, 하기 구조를 갖는 화합물:



또는

.

청구항 29

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, R^2가 할로겐, $-(CH_2)_nOH$, 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시, 임의로 치환된 C_2-C_9 헤테로아릴, 임의로 치환된 2-옥소-피롤리딘-1-일, $-(CO)NR^{7}aR^{7b}$, $-P(O)R^{7c}R^{7d}$, 또는 $-S(O)_kR^{7e}$인 화합물.

청구항 30

제29항에 있어서, R^2가 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시, 임의로 치환된 C_2-C_9 헤테로아릴, 임의로 치환된 2-옥소-피롤리딘-1-일, $-(CO)NR^{7a}R^{7b}$, $-P(O)R^{7c}R^{7d}$, 또는 $-S(O)_kR^{7e}$인 화합물.

청구항 31

제30항에 있어서, R^2가 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시인 화합물.

청구항 32

제31항에 있어서, R^2가 $-OCH_3$인 화합물.

청구항 33

제30항에 있어서, R^2가 $-(CO)NR^{7a}R^{7b}$인 화합물.

청구항 34

제29항에 있어서, 각각의 R^{7a} 및 R^{7b}가 독립적으로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬인 화합물.

청구항 35

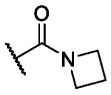
제30항에 있어서, 각각의 R^{7a} 및 R^{7b}가 메틸인 화합물.

청구항 36

제29항에 있어서, R^{7a} 및 R^{7b}가 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 조합되어 임의로 치환된 C_2-C_9 헤테로시

클릴을 형성하는 것인 화합물.

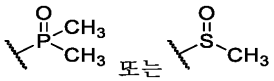
청구항 37

제36항에 있어서, $-(CO)NR^{7a}R^{7b}$가  인 화합물.

청구항 38

제30항에 있어서, R^2가 $-P(O)R^{7c}R^{7d}$ 또는 $-S(O)_kR^{7e}$인 화합물.

청구항 39

제38항에 있어서, R^2가  인 화합물.

청구항 40

제30항에 있어서, R^2가 임의로 치환된 C_2-C_9 헤테로아릴인 화합물.

청구항 41

제40항에 있어서, R^2가  인 화합물.

청구항 42

제29항에 있어서, R^2가 할로겐인 화합물.

청구항 43

제36항에 있어서, R^2가 Cl인 화합물.

청구항 44

제29항에 있어서, R^2가 $-(CH_2)_nOH$인 화합물.

청구항 45

제44항에 있어서, n이 1인 화합물.

청구항 46

제29항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, R^3이 임의로 치환된 피리딘-2-일, 임의로 치환된 피리딘-3-일, 임의로 치환된 피리딘-4-일, 임의로 치환된 피라졸-1-일, 임의로 치환된 피라졸-3-일, 임의로 치환된 피리다진-3-일, 임의로 치환된 피리미딘-4-일 또는 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴인 화합물.

청구항 47

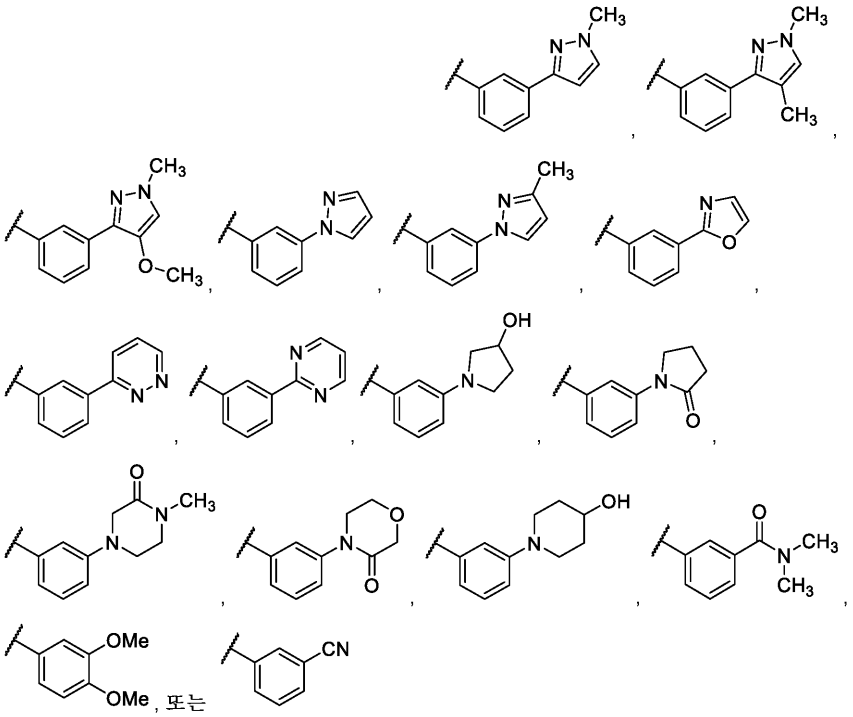
제46항에 있어서, R^3이 임의로 치환된 피리딘-3-일, 임의로 치환된 피리딘-4-일 또는 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴인 화합물.

청구항 48

제47항에 있어서, R^3이 임의로 치환된 C_6 아릴인 화합물.

청구항 49

제48항에 있어서, R^3이 하기인 화합물:

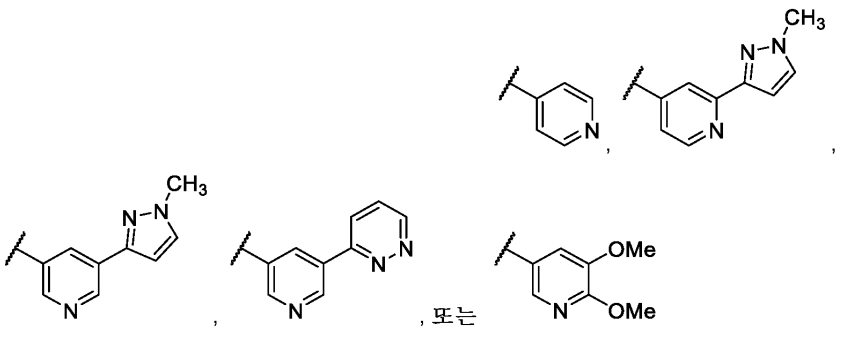


청구항 50

제47항에 있어서, R^3이 임의로 치환된 피리딘-3-일 또는 임의로 치환된 피리딘-4-일인 화합물.

청구항 51

제50항에 있어서, R^3이 하기인 화합물:

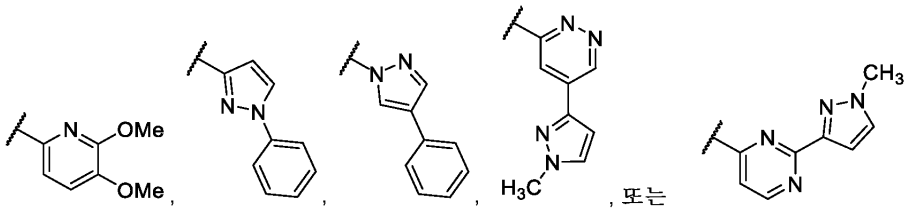


청구항 52

제46항에 있어서, R^3이 임의로 치환된 피리딘-2-일, 임의로 치환된 피라졸-1-일, 임의로 치환된 피라졸-3-일, 임의로 치환된 피리다진-3-일 또는 임의로 치환된 피리미딘-4-일인 화합물.

청구항 53

제52항에 있어서, R^3이 하기인 화합물:

, 또는 .

청구항 54

하기 화학식 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



화학식 II

여기서

R^9는 임의로 치환된 모르폴린-4-일, 임의로 치환된 모르폴린-3-일알콕시, 임의로 치환된 2-(피리딘-2-일)알콕시, 임의로 치환된 1-메틸피페라진-2-일 또는 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴이고;

R^{10}은 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시, $-(CO)NR^{7a}R^{7b}$, $-P(O)R^{7c}R^{7d}$, 또는 $-S(O)_kR^{7e}$이고;

각각의 R^{7a} 및 R^{7b}는 독립적으로 H 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이거나; 또는 R^{7a} 및 R^{7b}는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 조합되어 임의로 치환된 C_2-C_9 헤테로시클릴을 형성하고;

각각의 R^{7c}, R^{7d} 및 R^{7e}는 독립적으로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시 또는 히드록실이고;

k는 0, 1, 또는 2이고;

R^{11}은 임의로 치환된 모르폴린-4-일, 임의로 치환된 피리딘-4-일, 임의로 치환된 피라졸-4-일, 임의로 치환된 1H-이미다졸-2-일, 임의로 치환된 퀴놀린-6-일, 또는 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴이고;

R^{12}는 임의로 치환된 1-메틸피페라진-2-오닐, 임의로 치환된 2-(피리딘-2-일)알콕시, 임의로 치환된 N-(피리딘-3-일메틸)아민, 임의로 치환된 N-(피리딘-4-일)아민, 또는 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴이다.

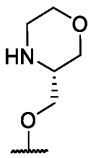
청구항 55

제54항에 있어서, R^9가 모르폴린-4-일인 화합물.

청구항 56

제54항에 있어서, R^9가 임의로 치환된 모르폴린-3-일알콕시인 화합물.

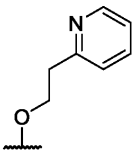
청구항 57

제56항에 있어서, R^9가  인 화합물.

청구항 58

제54항에 있어서, R^9가 임의로 치환된 2-(피리딘-2-일)알콕시인 화합물.

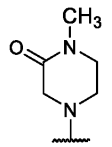
청구항 59

제58항에 있어서, R^9가  인 화합물.

청구항 60

제54항에 있어서, R^9가 임의로 치환된 1-메틸피페라진-2-일인 화합물.

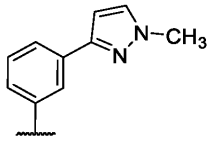
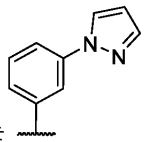
청구항 61

제60항에 있어서, R^9가  인 화합물.

청구항 62

제54항에 있어서, R^9가 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴인 화합물.

청구항 63

제62항에 있어서, R^9가  ,또는  인 화합물.

청구항 64

제54항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, R^{10}이 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시인 화합물.

청구항 65

제54항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, R^{11}이 모르폴린-4-일인 화합물.

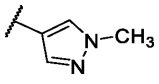
청구항 66

제54항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, R^{11}이 피리딘-4-일인 화합물.

청구항 67

제54항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, R^{11}이 임의로 치환된 피라졸-4-일인 화합물.

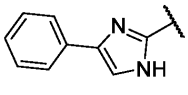
청구항 68

제67항에 있어서, R^{11}이  인 화합물.

청구항 69

제54항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, R^{11}이 임의로 치환된 1H-이미다졸-2-일인 화합물.

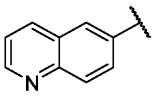
청구항 70

제69항에 있어서, R^{11}이  인 화합물.

청구항 71

제54항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, R^{11}이 임의로 치환된 퀴놀린-6-일인 화합물.

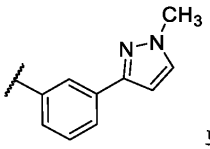
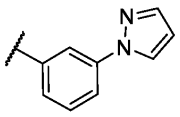
청구항 72

제71항에 있어서, R^{11}이  인 화합물.

청구항 73

제54항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, R^{11}이 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴인 화합물.

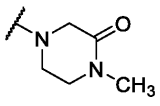
청구항 74

제73항에 있어서, R^{11}이  또는  인 화합물.

청구항 75

제54항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, R^{12}가 임의로 치환된 1-메틸피페라진-2-오닐인 화합물.

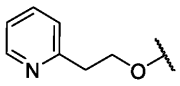
청구항 76

제75항에 있어서, R^{12}가  인 화합물.

청구항 77

제54항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, R^{12}가 임의로 치환된 2-(피리딘-2-일)알콕시인 화합물.

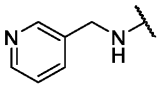
청구항 78

제77항에 있어서, R^{12}가  인 화합물.

청구항 79

제54항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, R^{12}가 임의로 치환된 N-(피리딘-3-일메틸)아민인 화합물.

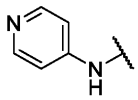
청구항 80

제79항에 있어서, R^{12}가  인 화합물.

청구항 81

제54항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, R^{12}가 임의로 치환된 N-(피리딘-4-일)아민인 화합물.

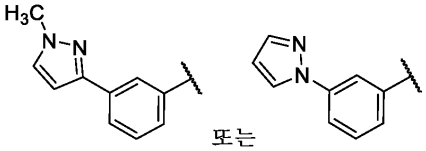
청구항 82

제81항에 있어서, R^{12}가  인 화합물.

청구항 83

제54항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, R^{12}가 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴인 화합물.

청구항 84

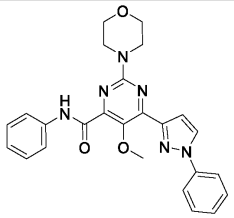
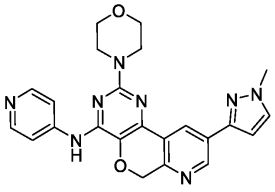
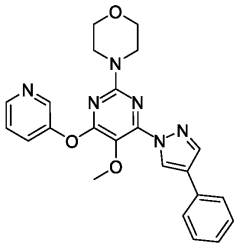
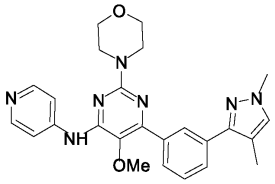
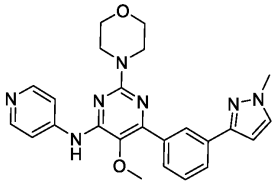
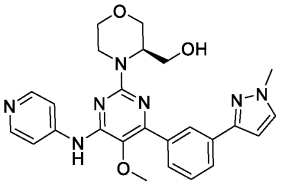
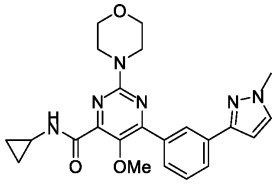
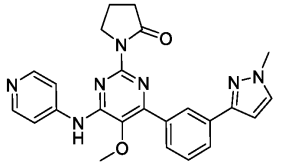
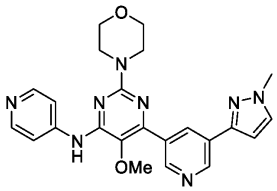
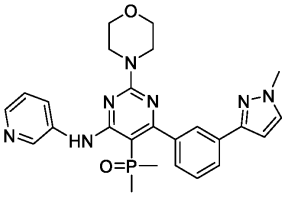
제83항에 있어서, R^{12}가  인 화합물.

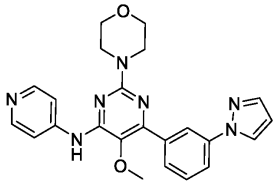
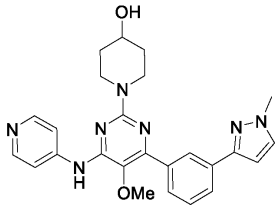
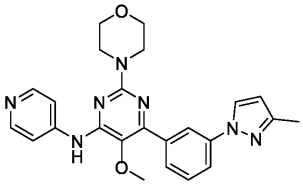
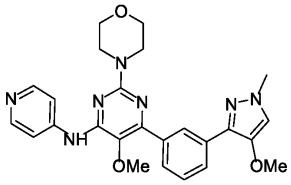
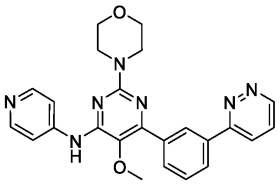
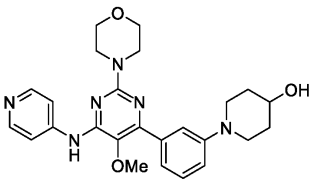
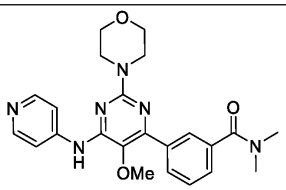
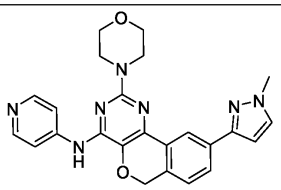
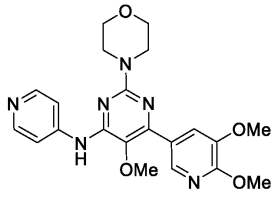
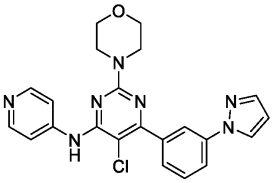
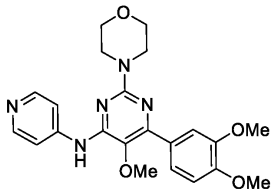
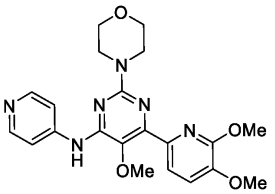
청구항 85

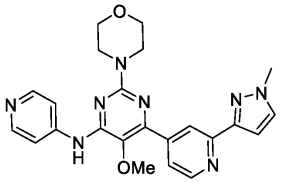
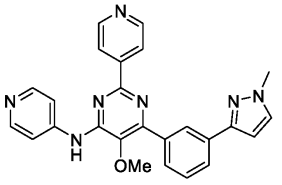
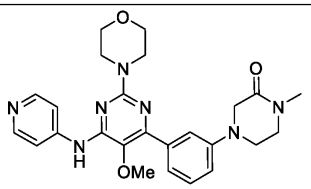
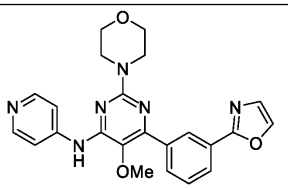
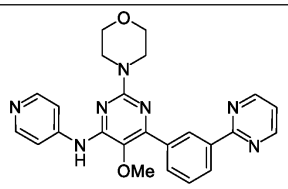
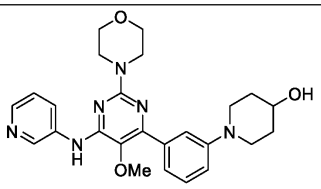
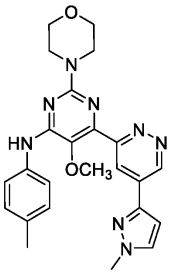
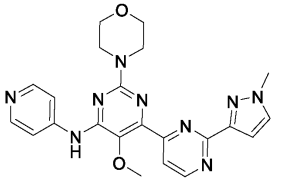
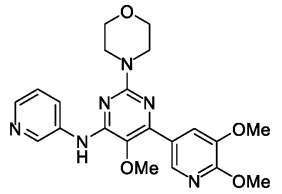
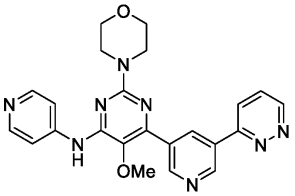
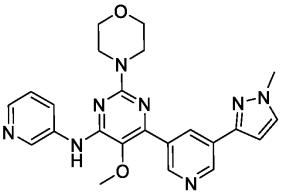
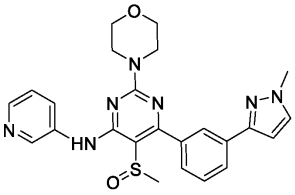
표 1의 화합물 1-78 중 어느 하나의 구조를 갖는 화합물.

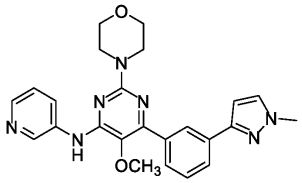
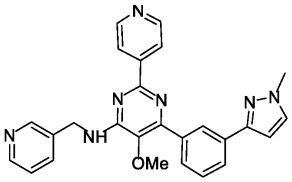
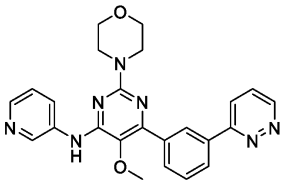
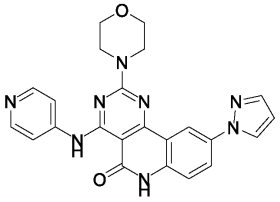
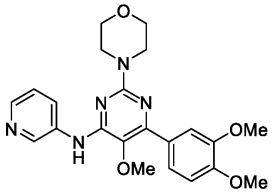
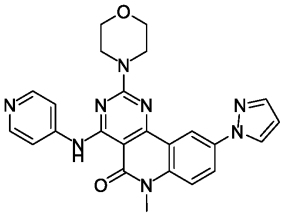
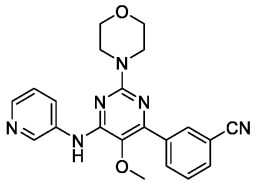
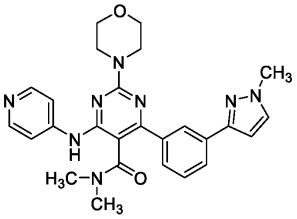
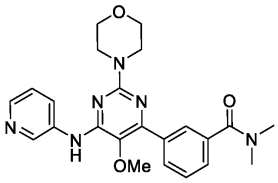
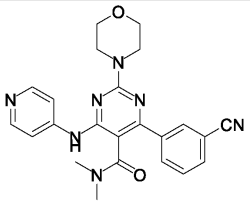
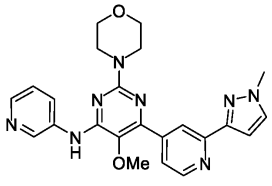
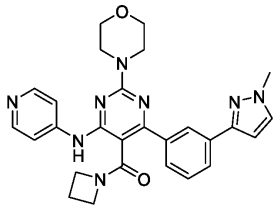
청구항 86

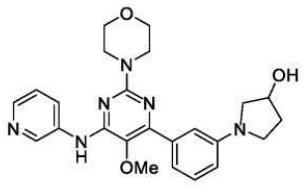
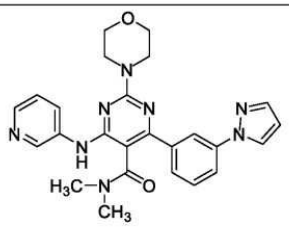
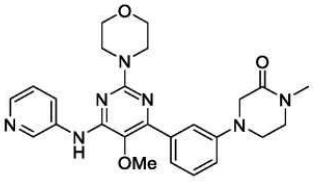
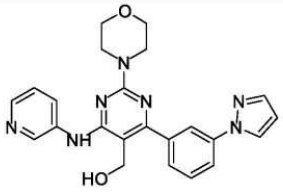
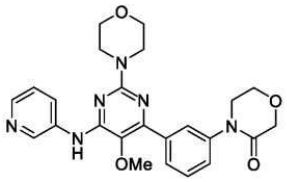
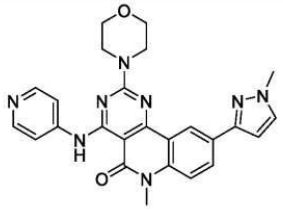
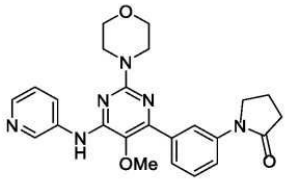
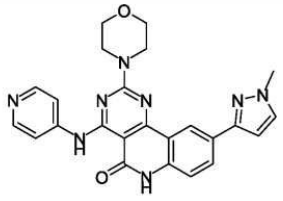
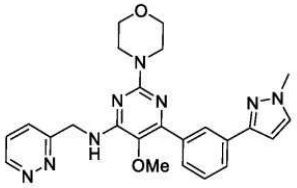
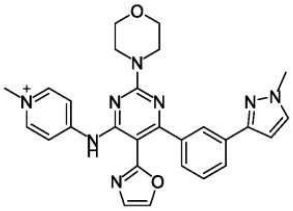
하기 구조의 화합물:

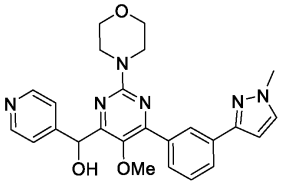
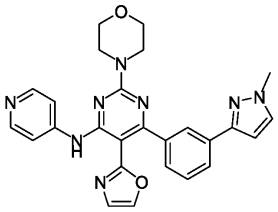
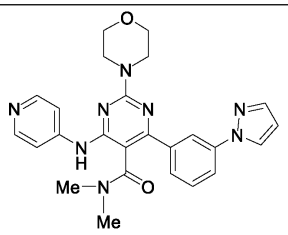
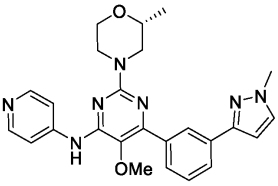
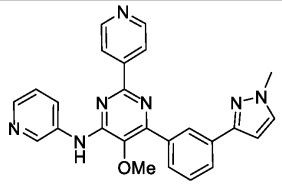
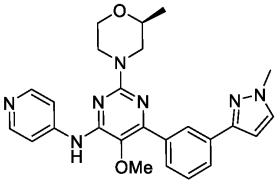
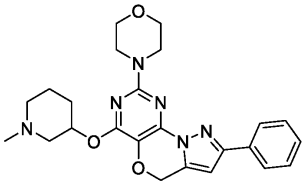
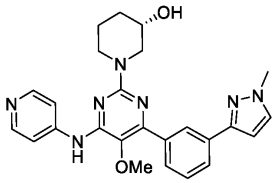
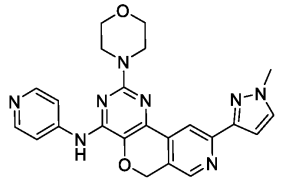
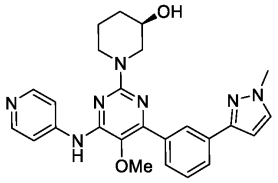
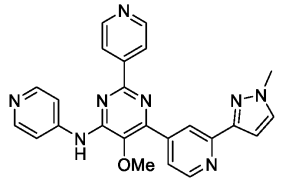
1		40	
2		41	
3		43	
6		44	
7		45	

8		46	
9		47	
10		48	
11		49	
12		50	
13		51	

14		53	
15		54	
16		55	
17		56	
18		57	
19		59	

20		62	
21		64	
22		65	
23		66	
24		67	
25		68	

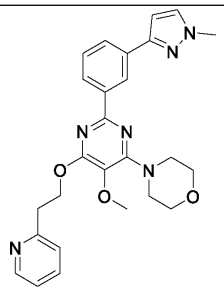
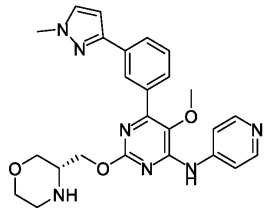
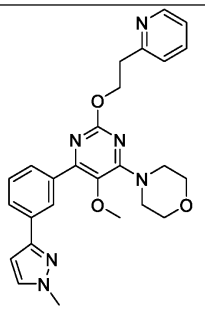
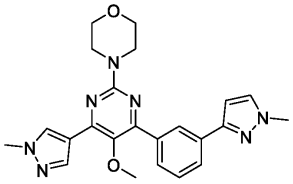
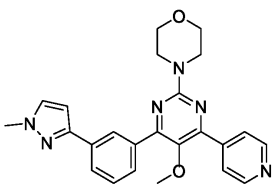
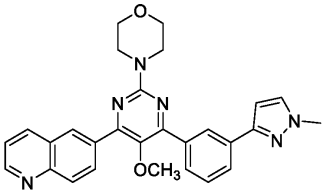
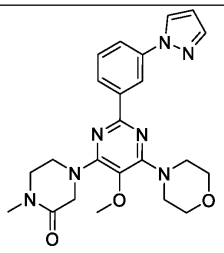
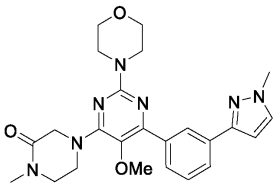
26		69	
27		70	
28		71	
29		72	
31		73	

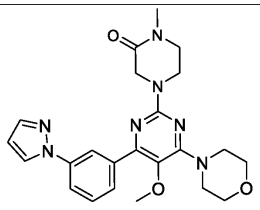
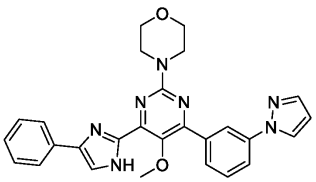
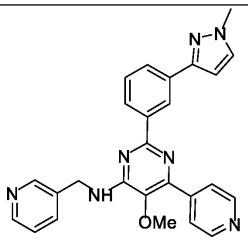
32		74	
33		75	
34		76	
35		77	
38		78	
39			

또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 87

하기 구조의 화합물:

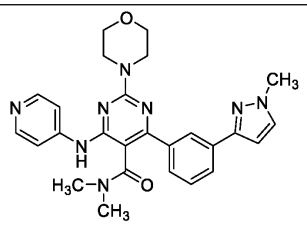
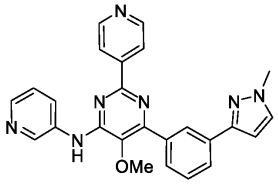
4		42	
5		52	
30		58	
36		60	

37		61	
		63	

또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 88

하기 구조의 화합물:

66		34	

또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 89

제1항 내지 제87항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 90

신경계 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 제1항 내지 제88항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 제89항의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 신경계 장애를 치료하는 방법.

청구항 91

제90항에 있어서, 신경계 장애가 FTLD-TDP, 만성 외상성 뇌병증, ALS, 알츠하이머병, LATE 또는 전두측두엽 변성인 방법.

청구항 92

제90항에 있어서, 신경계 장애가 ALS인 방법.

청구항 93

단백질과 관련된 세포에서 독성을 억제하는 방법으로서, 세포를 제1항 내지 제88항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 제89항의 제약 조성물과 접촉시키는 것을 포함하는 방법.

청구항 94

제93항에 있어서, 독성이 TDP-43-관련 독성인 방법.

청구항 95

제93항에 있어서, 독성이 C9orf72-관련 독성인 방법.

청구항 96

PIKfyve 단백질을 발현하는 세포에서 PIKfyve를 억제하는 방법으로서, 세포를 제1항 내지 제88항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 제89항의 제약 조성물과 접촉시키는 것을 포함하는 방법.

청구항 97

제93항 내지 제96항 중 어느 한 항에 있어서, 세포가 포유동물 신경 세포인 방법.

청구항 98

제93항 내지 제97항 중 어느 한 항에 있어서, 세포가 대상체 내에 있는 것인 방법.

청구항 99

제98항에 있어서, 대상체가 신경계 장애를 앓고 있는 것인 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 헤테로아렌, 및 환자 예컨대 인간 환자에서의 신경계 장애의 치유적 치료를 위한 그의 용도에 관한 것이다.

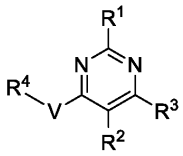
배 경 기 술

[0002] 질환을 유발하는 분자 교란에 대한 불완전한 이해, 뿐만 아니라 강건한 모델 시스템의 제한된 축적은 ALS 및 FTD와 같은 통상적인 진행성 신경계 장애에 대한 성공적인 질환-변형 요법 생성의 실패의 원인이 되어 왔다. 이러한 장애의 진행을 저지할 수 있는 작용제를 찾기 위해 많은 방면에서 진전이 이루어지고 있다. 그러나, 전부는 아니더라도 대부분의 이들 질환에 대한 현행 요법은 매우 적은 완화를 제공한다. 따라서, 신경변성 질환의 과정을 변경시킬 수 있는 요법을 개발할 필요성이 존재한다. 보다 일반적으로, 신경변성 질환을 앓는 환자의 삶의 질을 개선시키기 위해 이러한 질환을 치료하기 위한 보다 우수한 방법 및 조성물에 대한 필요가 존재한다.

발명의 내용

[0003] TDP-43은 RNA 스플라이싱에 관여하는 핵 DNA/RNA 결합 단백질이다. 병리학적 세포 스트레스 하에, TDP-43은 세포질로 전위되고, 스트레스 과립 및 관련 단백질 봉입체로 응집된다. 이들 표현형은 변성 운동 뉴런의 특징이고, 모든 ALS 사례의 97%에서 발견된다. 이러한 병리상태의 고도로 침투성인 성질은 TDP-43이 가족성 및 산발성 ALS 둘 다에 광범위하게 수반된다는 것을 나타낸다. 추가적으로, 응집을 촉진하는 TDP-43 돌연변이는 보다 높은 ALS 발생 위험과 연관되며, 이는 단백질 미스폴딩 및 응집이 독성의 구동자로서 작용한다는 것을 시사한다. TDP-43 독성은 효모 모델에서 재현될 수 있으며, 여기서 단백질은 생존율 결핍을 유도하고 스트레스 과립으로 국재화된다.

[0004] 한 측면에서, 본 개시내용은 하기 화학식 I의 화합물 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다:



화학식 I

[0005]

[0006] 여기서

[0007] V는 -NH-, -NR^5-, -CH_2NH-, -CH_2NR^5-, -O-, -CO-, 또는 -CHOH-이고;

[0008] R^1은 임의로 치환된 모르폴린-4-일, 피리딘-4-일, 피리딘-3-일, 임의로 치환된 2-옥소-피롤리딘-1-일, 임의로 치환된 피페리딘-1-일 또는 임의로 치환된 피리디아진-4-일이고;

[0009] R^2는 할로겐, -$(CH_2)_nOH$, 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시, 임의로 치환된 C_2-C_9 헤테로아릴, 임의로 치환된 2-옥소-피롤리딘-1-일, -$(CO)NR^{7a}R^{7b}$, -$P(O)R^{7c}R^{7d}$, 또는 -$S(O)_kR^{7e}$이고; R^3은 임의로 치환된 피리딘-2-일, 임의로 치환된 피리딘-3-일, 임의로 치환된 피리딘-4-일, 임의로 치환된 피라졸-1-일, 임의로 치환된 피라졸-3-일, 임의로 치환된 피리다진-3-일, 임의로 치환된 피리미딘-4-일, 또는 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴이거나; 또는 R^2 및 R^3은 이들이 부착되어 있는 고리와 함께 조합되어 임의로 치환된 C_4-C_{12} 헤테로아릴을 형성하고;

[0010] n은 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고;

[0011] k는 0, 1, 또는 2이고;

[0012] R^4는 임의로 치환된 피리딘-4-일, 임의로 치환된 1-메틸피리딘-1-윰-4-일, 임의로 치환된 피리딘-3-일, 임의로 치환된 1-메틸피페리딘-3-일, 임의로 치환된 피리다진-3-일, 또는 $-NHR^8$이고;

[0013] R^5는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이고;

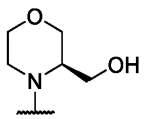
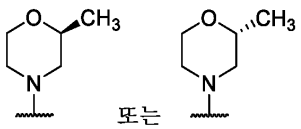
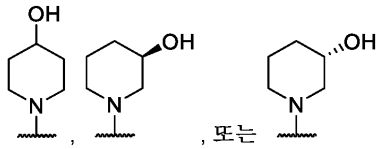
[0014] R^6은 H 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이고;

[0015] 각각의 R^{7a} 및 R^{7b}는 독립적으로 H 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이거나; 또는 R^{7a} 및 R^{7b}는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 조합되어 임의로 치환된 C_2-C_9 헤테로시클릴을 형성하고;

[0016] 각각의 R^{7c}, R^{7d} 및 R^{7e}는 독립적으로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시 또는 히드록실이고;

[0017] R^8은 임의로 치환된 페닐 또는 임의로 치환된 C_3-C_6 시클로알킬이다.

[0018] 일부 실시양태에서, R^1은 임의로 치환된 모르폴린-4-일이다. 일부 실시양태에서, R^1은 임의로 치환된 피리딘-4-일이다. 일부 실시양태에서, R^1은 임의로 치환된 피리딘-3-일이다.

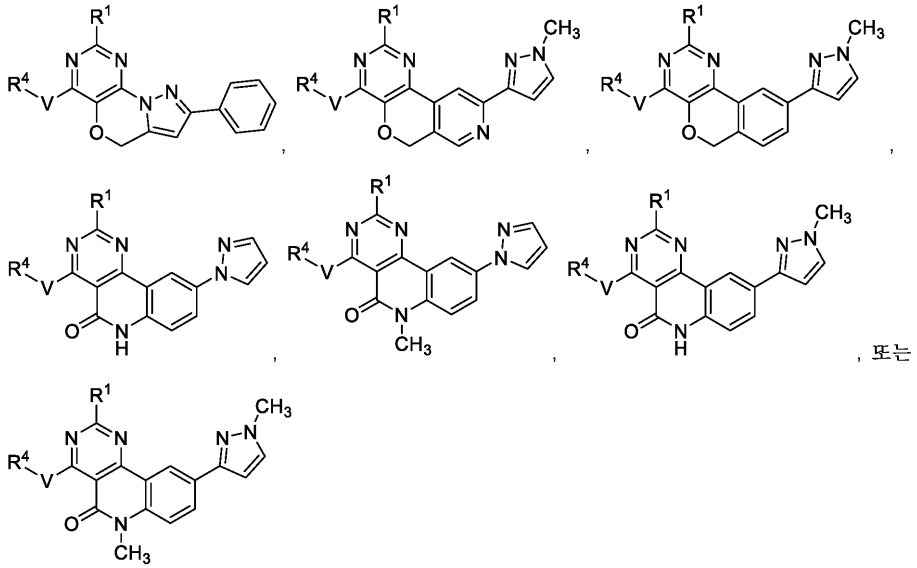
[0019] 일부 실시양태에서, R^1은  이다. 일부 실시양태에서, R^1은  이다. 일부 실시양태에서, R^1은 모르폴린-4-일이다. 일부 실시양태에서, R^1은 임의로 치환된 피페리딘-1-일이다. 일부 실시양태에서, R^1은  이다.

[0020] 일부 실시양태에서, V는 -NH-이다. 일부 실시양태에서, V는 $-CH_2NH-$이다. 일부 실시양태에서, V는 -O-이다. 일부 실시양태에서, V는 -CO-이다. 일부 실시양태에서, V는 -CHOH-이다. 일부 실시양태에서, V는 $-NR^5-$이다. 일부 실시양태에서, V는 $-CH_2NR^5-$이다.

[0021] 일부 실시양태에서, R^4는 임의로 치환된 피리딘-4-일, 임의로 치환된 1-메틸피리딘-1-윰-4-일, 임의로 치환된 피리딘-3-일, 임의로 치환된 1-메틸피페리딘-3-일, 임의로 치환된 피리다진-3-일이다. 일부 실시양태에서, R^4는 임의로 치환된 피리딘-4-일, 임의로 치환된 피리딘-3-일, 임의로 치환된 1-메틸피페리딘-3-일, 임의로 치환된 피리다진-3-일이다. 일부 실시양태에서, R^4는 임의로 치환된 피리딘-4-일 또는 임의로 치환된 피리딘-3-일이다. 일부 실시양태에서, R^4는 피리딘-4-일 또는 피리딘-3-일이다.

[0022] 일부 실시양태에서, R^2 및 R^3은 이들이 부착되어 있는 고리와 함께 조합되어 임의로 치환된 C_4-C_{12} 헤테로아릴을 형성한다. 일부 실시양태에서, R^2 및 R^3은 이들이 부착되어 있는 고리와 함께 조합되어 임의로 치환된 C_4-C_9 헤테로아릴을 형성한다.

[0023] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 구조의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:

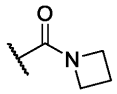


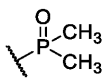
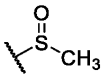
[0024]

[0025] 일부 실시양태에서, R^2는 할로겐, $-(CH_2)_nOH$, 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시, 임의로 치환된 C_2-C_9 헤테로아릴, 임의로 치환된 2-옥소-피롤리딘-1-일, $-(CO)NR^{7}aR^{7b}$, $-P(O)R^{7c}R^{7d}$, 또는 $-S(O)_kR^{7e}$이다.

[0026] 일부 실시양태에서, R^2는 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시, 임의로 치환된 C_2-C_9 헤테로아릴, 임의로 치환된 2-옥소-피롤리딘-1-일, $-(CO)NR^{7a}R^{7b}$, $-P(O)R^{7c}R^{7d}$, 또는 $-S(O)_kR^{7e}$이다.

[0027] 일부 실시양태에서, R^2는 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시이다. 일부 실시양태에서, R^2는 $-OCH_3$이다.

[0028] 일부 실시양태에서, R^2는 $-(CO)NR^{7a}R^{7b}$이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^{7a} 및 R^{7b}는 독립적으로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^{7a} 및 R^{7b}는 메틸이다. 일부 실시양태에서, R^{7a} 및 R^{7b}는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 조합되어 임의로 치환된 C_2-C_9 헤테로시클릴을 형성한다. 일부 실시양태에서, $-(CO)NR^{7a}R^{7b}$는  이다.

[0029] 일부 실시양태에서, R^2는 $-P(O)R^{7c}R^{7d}$ 또는 $-S(O)_kR^{7e}$이다. 일부 실시양태에서, R^2는  또는  이다.

[0030] 일부 실시양태에서, R^2는 임의로 치환된 C_2-C_9 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, R^2는  이다.

[0031] 일부 실시양태에서, R^2는 할로겐이다. 일부 실시양태에서, R^2는 Cl이다.

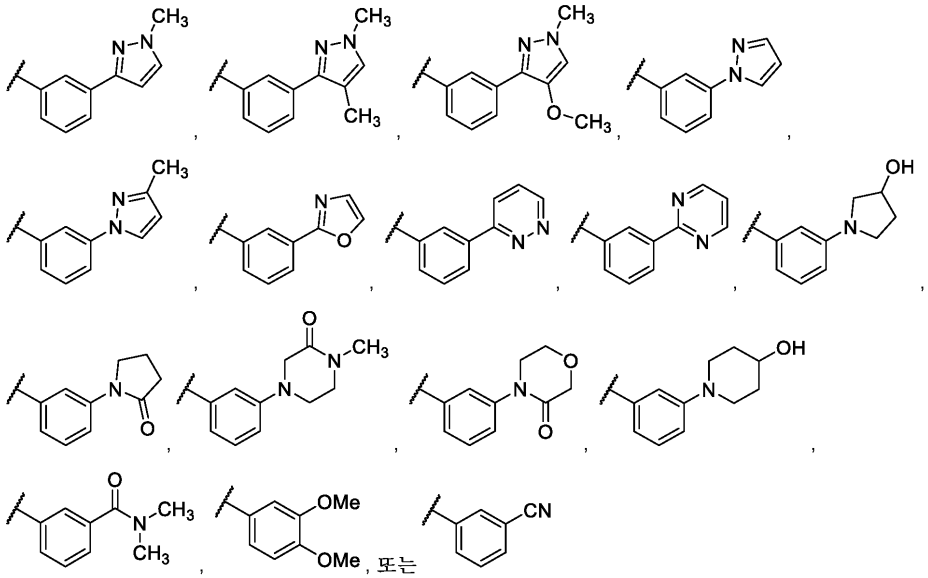
[0032] 일부 실시양태에서, R^2는 $-(CH_2)_nOH$이다. 일부 실시양태에서, n은 1, 2, 또는 3이다. 일부 실시양태에서, n은 1이다.

[0033] 일부 실시양태에서, R^3은 임의로 치환된 피리딘-2-일, 임의로 치환된 피리딘-3-일, 임의로 치환된 피리딘-4-일, 임의로 치환된 피라졸-1-일, 임의로 치환된 피라졸-3-일, 임의로 치환된 피리다진-3-일, 임의로 치환된 피리미

딘-4-일 또는 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴이다.

[0034] 일부 실시양태에서, R^3은 임의로 치환된 피리딘-3-일, 임의로 치환된 피리딘-4-일, 또는 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴이다.

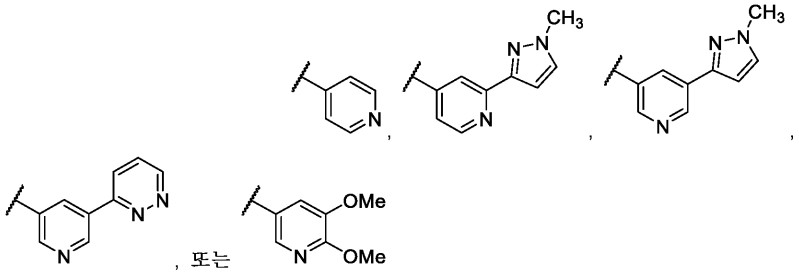
[0035] 일부 실시양태에서, R^3은 임의로 치환된 C_6 아릴이다. 일부 실시양태에서, R^3은



[0036]

[0037] 이다.

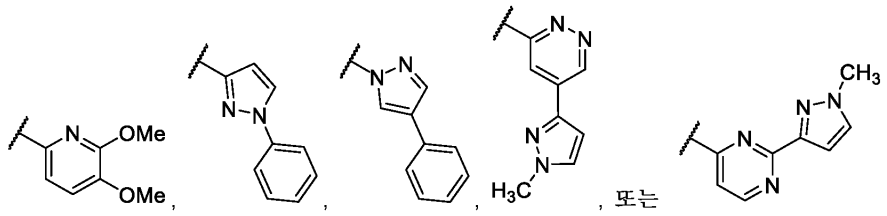
[0038] 일부 실시양태에서, R^3은 임의로 치환된 피리딘-3-일 또는 임의로 치환된 피리딘-4-일이다. 일부 실시양태에서, R^3은



[0039]

[0040] 이다.

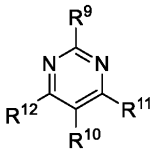
[0041] 일부 실시양태에서, R^3은 임의로 치환된 피리딘-2-일, 임의로 치환된 피라졸-1-일, 임의로 치환된 피라졸-3-일, 임의로 치환된 피리다진-3-일 또는 임의로 치환된 피리미딘-4-일이다. 일부 실시양태에서, R^3은



[0042]

[0043] 이다.

[0044] 한 측면에서, 본 개시내용은 하기 화학식 II의 화합물 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다:



화학식 II

[0045]

[0046] 여기서

[0047] R^9는 임의로 치환된 모르폴린-4-일, 임의로 치환된 모르폴린-3-일알콕시, 임의로 치환된 2-(피리딘-2-일)알콕시, 임의로 치환된 1-메틸피페라진-2-일 또는 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴이고;

[0048] R^{10}은 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시, $-(CO)NR^{7a}R^{7b}$, $-P(O)R^{7c}R^{7d}$, 또는 $-S(O)_kR^{7e}$이고;

[0049] 각각의 R^{7a} 및 R^{7b}는 독립적으로 H 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이거나; 또는 R^{7a} 및 R^{7b}는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 조합되어 임의로 치환된 C_2-C_9 헤테로시클릴을 형성하고;

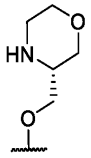
[0050] 각각의 R^{7c}, R^{7d} 및 R^{7e}는 독립적으로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시 또는 히드록실이고;

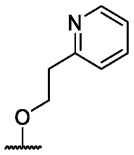
[0051] k는 0, 1, 또는 2이고;

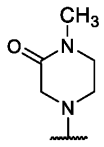
[0052] R^{11}은 임의로 치환된 모르폴린-4-일, 임의로 치환된 피리딘-4-일, 임의로 치환된 피라졸-4-일, 임의로 치환된 1H-이미다졸-2-일, 임의로 치환된 퀴놀린-6-일, 또는 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴이고;

[0053] R^{12}는 임의로 치환된 1-메틸피페라진-2-오닐, 임의로 치환된 2-(피리딘-2-일)알콕시, 임의로 치환된 N-(피리딘-3-일메틸)아민, 임의로 치환된 N-(피리딘-4-일)아민, 또는 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴이다.

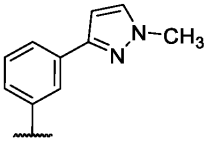
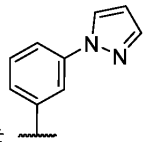
[0054] 일부 실시양태에서, R^9는 모르폴린-4-일이다.

[0055] 일부 실시양태에서, R^9는 임의로 치환된 모르폴린-3-일알콕시이다. 일부 실시양태에서, R^9는  이다.

[0056] 일부 실시양태에서, R^9는 임의로 치환된 2-(피리딘-2-일)알콕시이다. 일부 실시양태에서, R^9는  이다.

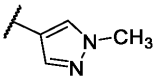
[0057] 일부 실시양태에서, R^9는 임의로 치환된 1-메틸피페라진-2-일이다. 일부 실시양태에서, R^9는  이다.

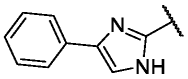
[0058] 일부 실시양태에서, R^9는 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴이다. 일부 실시양태에서, R^9는

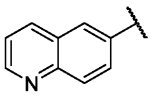


, 또는 이다.

[0059] 일부 실시양태에서, R^{10}은 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시이다. 일부 실시양태에서, R^{10}은 메톡시이다.

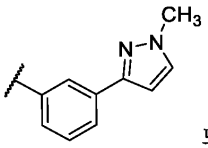
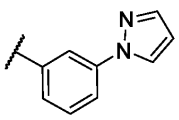
[0060] 일부 실시양태에서, R^{11}은 임의로 치환된 모르폴린-4-일이다. 일부 실시양태에서, R^{11}은 모르폴린-4-일이다. 일부 실시양태에서, R^{11}은 임의로 치환된 피리딘-4-일이다. 일부 실시양태에서, R^{11}은 피리딘-4-일이다.

[0061] 일부 실시양태에서, R^{11}은 임의로 치환된 피라졸-4-일이다. 일부 실시양태에서, R^{11}은  이다.

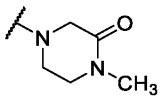
[0062] 일부 실시양태에서, R^{11}은 임의로 치환된 1H-이미다졸-2-일이다. 일부 실시양태에서, R^{11}은  이다.

[0063] 일부 실시양태에서, R^{11}은 임의로 치환된 퀴놀린-6-일이다. 일부 실시양태에서, R^{11}은  이다.

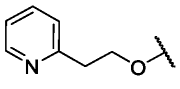
[0064] 일부 실시양태에서, R^{11}은 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴이다. 일부 실시양태에서, R^{11}은



또는 이다.

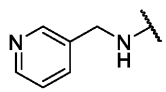
[0065] 일부 실시양태에서, R^{12}는 임의로 치환된 1-메틸피페라진-2-오닐이다. 일부 실시양태에서, R^{12}는

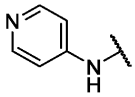

이다.

[0066] 일부 실시양태에서, R^{12}는 임의로 치환된 2-(피리딘-2-일)알콕시이다. 일부 실시양태에서, R^{12}는

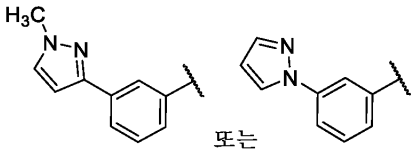

이다.

[0067] 일부 실시양태에서, R^{12}는 임의로 치환된 N-(피리딘-3-일메틸)아민이다. 일부 실시양태에서, R^{12}는


이다.

[0068] 일부 실시양태에서, R^{12}는 임의로 치환된 N-(피리딘-4-일)아민이다. 일부 실시양태에서, R^{12}는  이다.

[0069] 일부 실시양태에서, R^{12}는 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴이다. 일부 실시양태에서, R^{12}는



이다.

[0070] 일부 실시양태에서, 화합물은 표 1의 화합물 1-78 중 어느 하나의 구조 또는 그의 제약상 허용되는 염을 갖는다. 일부 실시양태에서, 화합물은 표 1의 화합물 1-3, 6-29, 31-36, 38-41, 43-51, 53-57, 59, 62 및 64-78 중 어느 하나의 구조 또는 그의 제약상 허용되는 염을 갖는다. 일부 실시양태에서, 화합물은 표 1의 화합물 4, 5, 30, 37, 42, 52, 58, 60, 61 및 63 중 어느 하나의 구조 또는 그의 제약상 허용되는 염을 갖는다.

[0071] 한 측면에서, 화합물은 표 1에서의 화합물 1-78 중 어느 하나의 구조 또는 그의 제약상 허용되는 염을 갖는다.

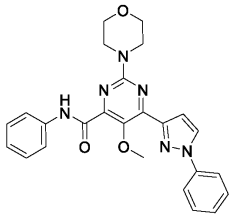
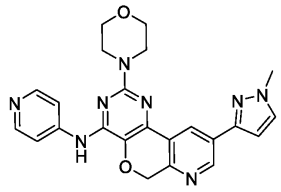
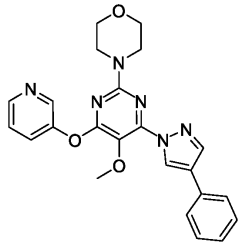
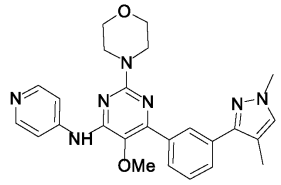
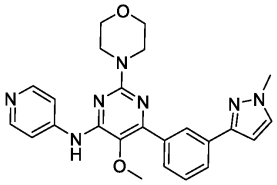
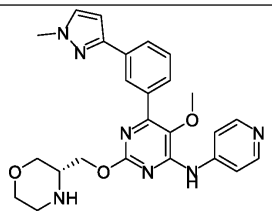
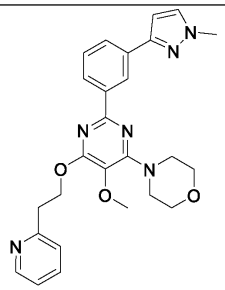
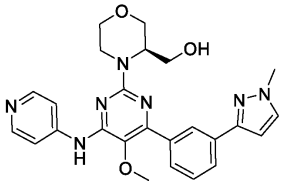
[0072] 한 측면에서, 화합물은 표 1에서의 화합물 1-3, 6-29, 31-36, 38-41, 43-51, 53-57, 59, 62 및 64-78 중 어느 하나의 구조 또는 그의 제약상 허용되는 염을 갖는다.

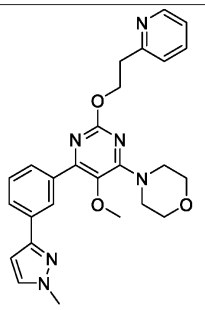
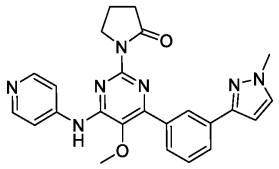
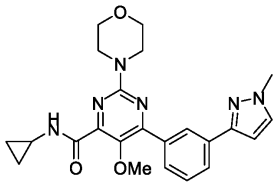
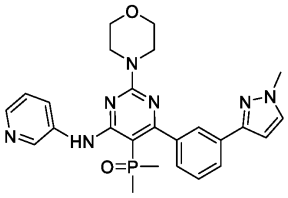
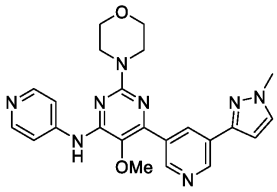
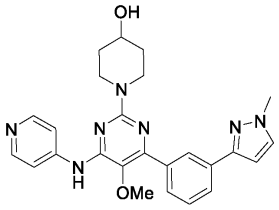
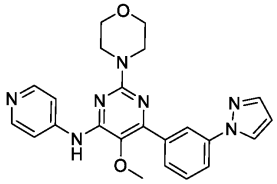
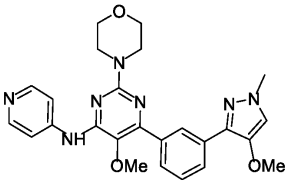
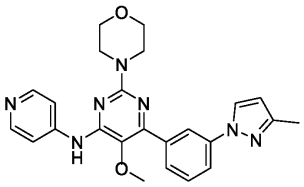
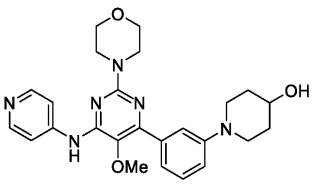
[0073] 한 측면에서, 화합물은 표 1에서의 화합물 4, 5, 30, 37, 42, 52, 58, 60, 61 및 63 중 어느 하나의 구조 또는 그의 제약상 허용되는 염을 갖는다.

[0074] 한 측면에서, 화합물은 표 1에서의 화합물 66 및 34 중 어느 하나의 구조 또는 그의 제약상 허용되는 염을 갖는다.

[0075] 표 1. 본 발명의 화합물

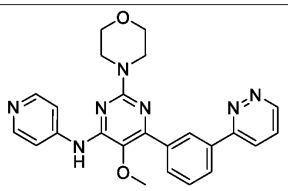
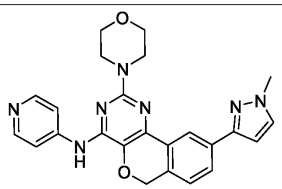
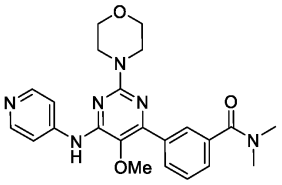
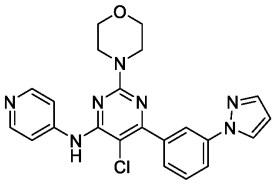
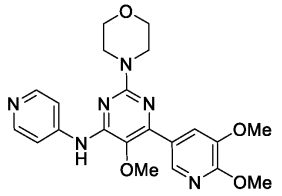
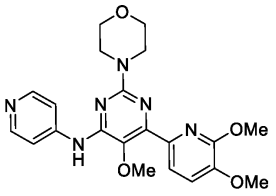
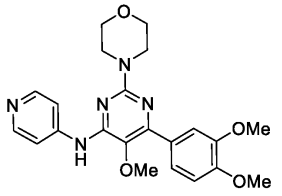
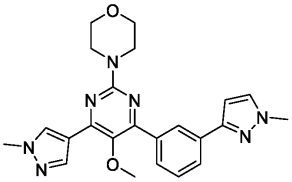
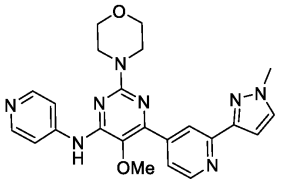
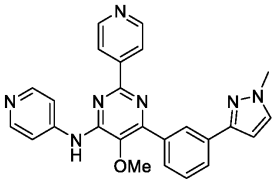
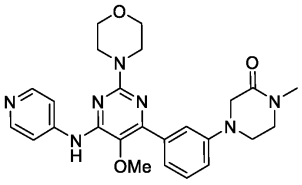
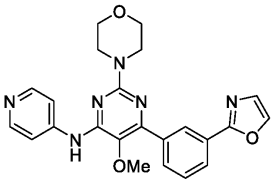
[0076]

No.	구조	No.	구조
1		40	
2		41	
3		42	
4		43	

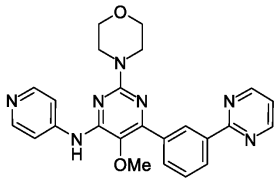
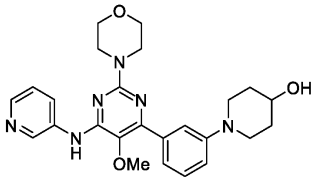
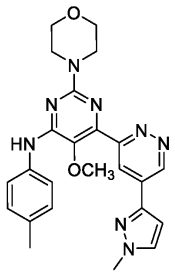
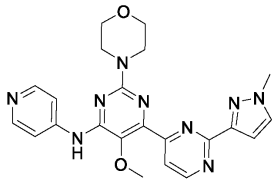
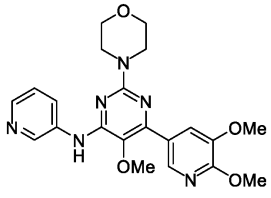
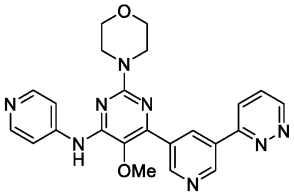
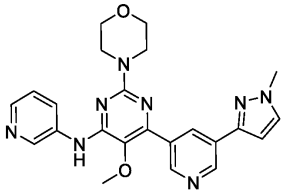
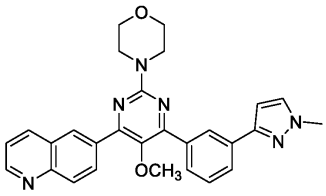
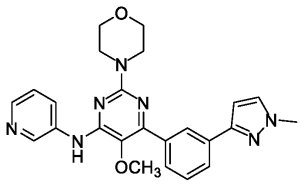
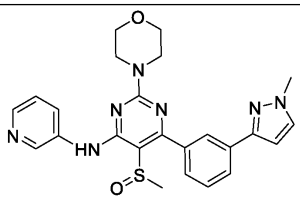
No.	구조	No.	구조
5		44	
6		45	
7		46	
8		47	
9		48	

[0077]

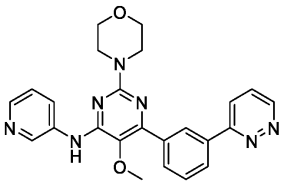
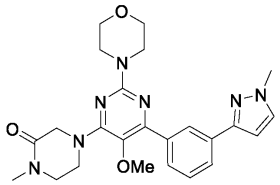
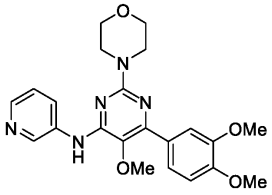
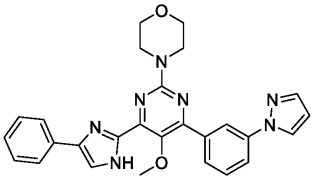
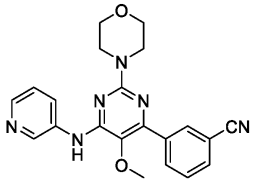
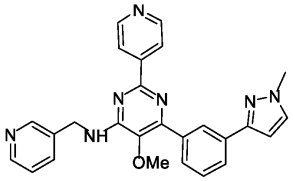
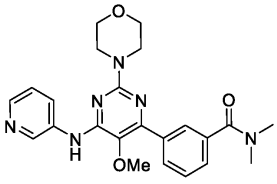
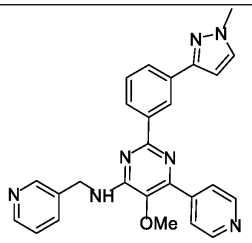
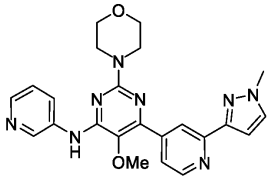
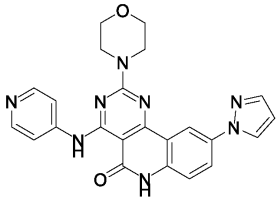
[0078]

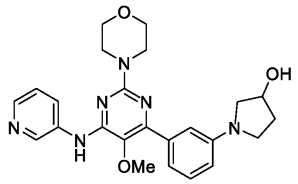
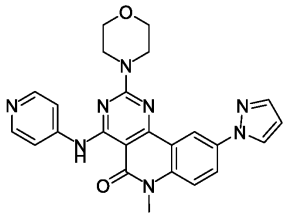
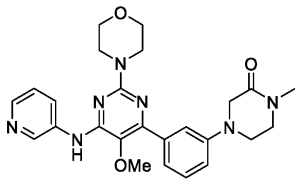
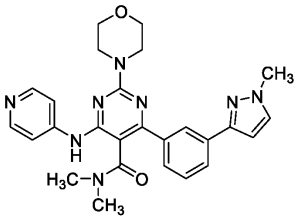
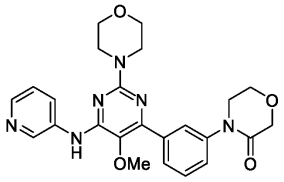
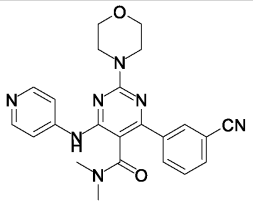
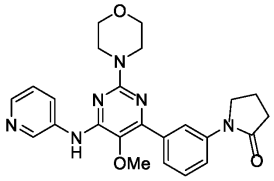
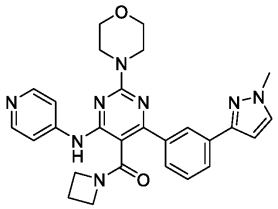
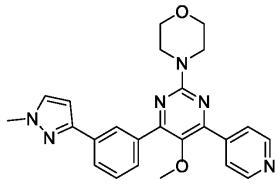
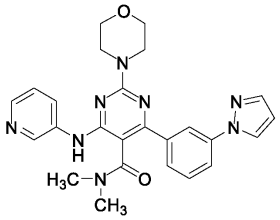
No.	구조	No.	구조
10		49	
11		50	
12		51	
13		52	
14		53	
15		54	

[0079]

No.	구조	No.	구조
16		55	
17		56	
18		57	
19		58	
20		59	

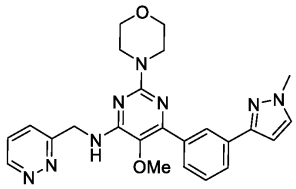
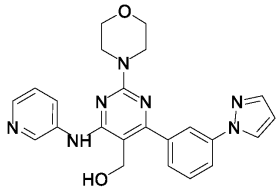
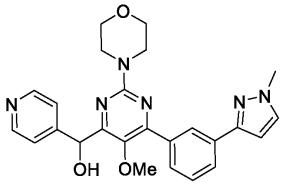
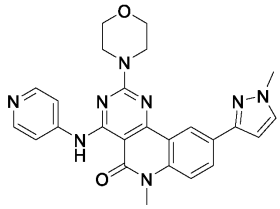
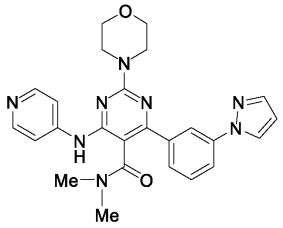
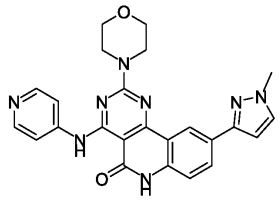
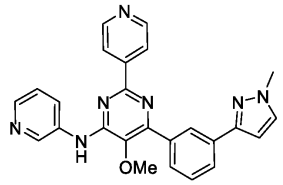
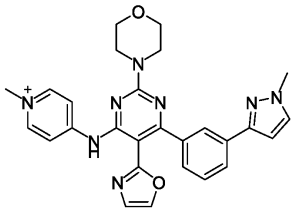
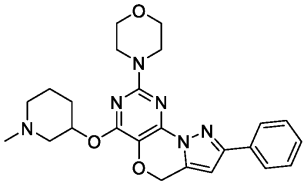
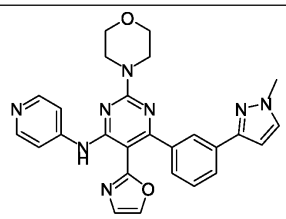
[0080]

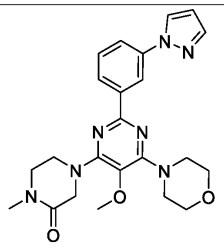
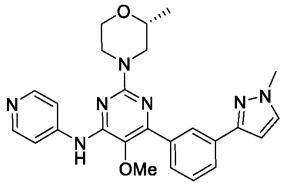
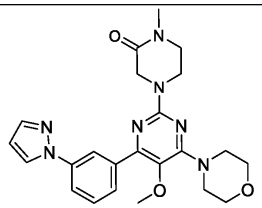
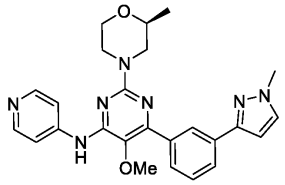
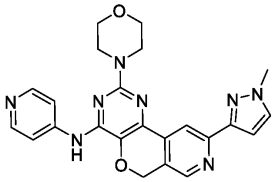
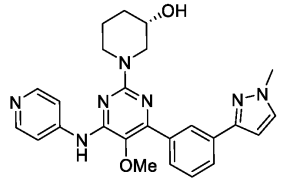
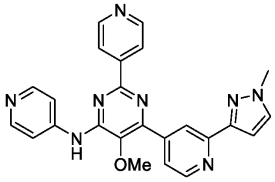
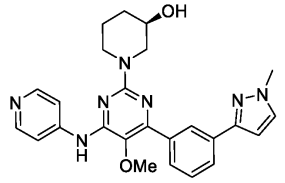
No.	구조	No.	구조
21		60	
22		61	
23		62	
24		63	
25		64	

No.	구조	No.	구조
26		65	
27		66	
28		67	
29		68	
30		69	

[0081]

[0082]

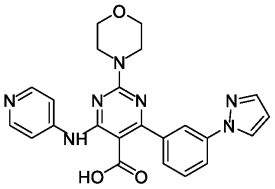
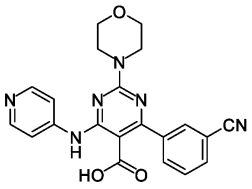
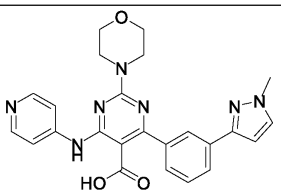
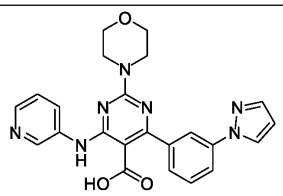
No.	구조	No.	구조
31		70	
32		71	
33		72	
34		73	
35		74	

No.	구조	No.	구조
36		75	
37		76	
38		77	
39		78	

[0083]

[0084] 한 측면에서, 본 발명은 본 발명의 일부 화합물의 합성에서의 중간체를 제공한다. 중간체의 비제한적 예는 표 2의 화합물 i-1 내지 i-4를 포함한다.

[0085] 표 2.

No.	구조	No.	구조
i-1		i-3	
i-2		i-4	

[0086]

[0087] 한 측면에서, 본 발명은 임의의 상기 화합물 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 특징으로 한다.

[0088] 한 측면에서, 본 발명은 신경계 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 신경계 장애 (예를 들어, 전두측두엽 치매 (FTLD-TDP), 만성 외상성 뇌병증, ALS, 알츠하이머병, 변연-우세 연령-관련 TDP-43 뇌병증 (LATE), 또는 전두측두엽 변성)를 치료하는 방법을 특색으로 한다. 이 방법은 유효량의 임의의 상기 화합물 또는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함한다.

[0089] 한 측면에서, 본 발명은 단백질 (예를 들어, TDP-43 또는 C9orf72)과 관련된 세포 (예를 들어, 포유동물 신경세포)에서 독성을 억제하는 방법을 특색으로 한다. 이 방법은 유효량의 임의의 상기 화합물 또는 제약 조성물

을 투여하는 것을 포함한다.

[0090] 한 측면에서, 본 발명은 TDP-43-연관 장애 또는 C9orf72-연관 장애 (예를 들어, FTLD-TDP, 만성 외상성 뇌병증, ALS, 알츠하이머병, LATE, 또는 전두측두엽 변성)의 치료를 필요로 하는 대상체에서 상기 장애를 치료하는 방법을 특색으로 한다. 이 방법은 대상체에게 유효량의 본원에 기재된 화합물 또는 본원에 기재된 적어도 1종의 화합물을 함유하는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 (예를 들어, 표 1의 화합물 1-3, 6-29, 31-36, 38-41, 43-51, 53-57, 59, 62, 및 64-78 중 어느 하나의 구조를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염)의 유효량을 그를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 화학식 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 (예를 들어, 표 1의 화합물 4, 5, 30, 37, 42, 52, 58, 60, 61 및 63 중 어느 하나의 구조를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염)의 유효량을 그를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 표 1의 화합물 1-78 중 어느 하나의 구조를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.

[0091] 한 측면에서, 본 발명은 PIKfyve를 억제하는 방법을 특색으로 한다. 이 방법은 세포를 유효량의 임의의 상기 화합물 또는 제약 조성물과 접촉시키는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 (예를 들어, 표 1의 화합물 1-3, 6-29, 31-36, 38-41, 43-51, 53-57, 59, 62, 및 64-78 중 어느 하나의 구조를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염)의 유효량을 그를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 화학식 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 (예를 들어, 표 1의 화합물 4, 5, 30, 37, 42, 52, 58, 60, 61 및 63 중 어느 하나의 구조를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염)의 유효량을 그를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 표 1의 화합물 1-78 중 어느 하나의 구조를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.

[0092] 또 다른 측면에서, 본 발명은 TDP-43 독성에 기초하여 본 발명의 화합물을 사용한 치료로부터 이익을 얻을 가능성이 있는 것으로 확인된 환자, 예컨대 인간 환자에서 신경계 장애를 치료하는 방법을 특색으로 한다. 이러한 측면에서, 방법은 (i) 환자가 TDP-43 독성을 나타내거나 또는 독성이 발생하는 경향이 있는 지를 결정하는 단계, (ii) 환자에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물을 제공하는 단계를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 환자는 이전에 TDP-43 독성을 나타내거나 또는 독성이 발생하는 경향이 있는 것으로 결정되었고, 방법은 환자에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물을 제공하는 것을 포함한다. TDP-43 응집 발생에 대한 환자의 감수성은, 예를 들어 환자가 TDP-43 응집 및 독성과 연관된 돌연변이, 예컨대 Q331K, M337V, Q343R, N345K, R361S 및 N390D로부터 선택된 돌연변이를 함유하는 TDP-43의 돌연변이체 이소형을 발현하는 지 여부를 결정함으로써 결정될 수 있다. 이는, 예를 들어, 환자로부터 수득된 샘플로부터 단리된 TDP-43 이소형의 아미노산 서열을 결정함으로써 또는 환자로부터 수득된 샘플로부터 단리된 TDP-43 유전자의 핵산 서열을 결정함으로써 수행될 수 있다. 일부 실시양태에서, 방법은 환자로부터 샘플을 수득하는 단계를 포함한다.

[0093] 추가 측면에서, 본 발명은 TDP-43 발현에 기초하여 본 발명의 화합물을 사용한 치료로부터 이익을 얻을 가능성이 있는 것으로 확인된 환자, 예컨대 인간 환자에서 신경계 장애를 치료하는 방법을 특색으로 한다. 이러한 측면에서, 방법은 (i) 환자가 TDP-43 응집과 연관된 돌연변이 (예를 들어, Q331K, M337V, Q343R, N345K, R361S 및 N390D로부터 선택된 돌연변이)를 갖는 TDP-43의 돌연변이체 형태를 발현하는 지 결정하는 단계, 및 (ii) 환자에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물을 제공하는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 환자는 이전에 TDP-43 응집과 연관된 돌연변이, 예컨대 Q331K, M337V, Q343R, N345K, R361S 또는 N390D 돌연변이를 갖는 TDP-43의 돌연변이체 형태를 발현하는 것으로 결정되었고, 방법은 환자에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물을 제공하는 것을 포함한다.

[0094] 또 다른 측면에서, 본 발명은 (i) 환자가 TDP-43 응집을 나타내거나 또는 응집이 발생하는 경향이 있는 지를 결정하는 것, 및 (ii) 환자가 TDP-43 응집을 나타내거나 또는 응집이 발생할 가능성이 있는 경우에 환자를 본 발명의 화합물을 사용한 치료로부터 이익을 얻을 가능성이 있는 것으로 확인하는 것에 의해, 신경계 장애를 갖는 환자 (예를 들어, 인간 환자)가 본 발명의 화합물을 사용한 치료로부터 이익을 얻을 가능성이 있는 지 여부를 결정하는 방법을 특색으로 한다. 일부 실시양태에서, 방법은 (iii) 환자가 본 발명의 화합물을 사용한 치료로부터 이익을 얻을 가능성이 있는 지 여부를 환자에게 통지하는 단계를 추가로 포함한다. TDP-43 응집 발생에 대한 환자의 감수성은, 예를 들어 환자가 TDP-43 응집 및 독성과 연관된 돌연변이, 예컨대 Q331K, M337V, Q343R, N345K, R361S 및 N390D로부터 선택된 돌연변이를 함유하는 TDP-43의 돌연변이체 이소형을 발현하는 지 여부를 결정함으로써 결정될 수 있다. 이는, 예를 들어, 환자로부터 수득된 샘플로부터 단리된 TDP-43 이소형

의 아미노산 서열을 결정함으로써 또는 환자로부터 수득된 샘플로부터 단리된 TDP-43 유전자의 핵산 서열을 결정함으로써 수행될 수 있다. 일부 실시양태에서, 방법은 환자로부터 샘플을 수득하는 단계를 포함한다.

[0095] 또 다른 측면에서, 본 발명은 (i) 환자가 TDP-43 응집과 연관된 돌연변이 (예를 들어, Q331K, M337V, Q343R, N345K, R361S 및 N390D로부터 선택된 돌연변이)를 갖는 TDP-43 돌연변이체를 발현하는 지 여부를 결정하는 것, 및 (ii) 환자가 TDP-43 돌연변이체를 발현하는 경우에 본 발명의 화합물을 사용한 치료로부터 이익을 얻을 가능성이 있는 환자를 확인하는 것에 의해, 신경계 장애를 갖는 환자 (예를 들어, 인간 환자)가 본 발명의 화합물을 사용한 치료로부터 이익을 얻을 가능성이 있는 지 여부를 결정하는 방법을 특색으로 한다. 일부 실시양태에서, 방법은 (iii) 환자가 본 발명의 화합물을 사용한 치료로부터 이익을 얻을 가능성이 있는 지 여부를 환자에게 통지하는 단계를 추가로 포함한다. 환자에 의해 발현된 TDP-43 이소형은, 예를 들어 환자로부터 수득된 샘플로부터 단리된 TDP-43 단백질에 의해 평가되고, 본원에 기재되거나 관련 기술분야에 공지된 분자 생물학 기술을 사용하여 단백질을 서열분석할 수 있다. 일부 실시양태에서, 환자에 의해 발현된 TDP-43 이소형은 TDP-43 유전자좌에서의 환자의 유전자형을 분석함으로써, 예를 들어 환자로부터 수득된 샘플에서 TDP-43 유전자를 서열분석함으로써 결정된다. 일부 실시양태에서, 방법은 환자로부터 샘플을 수득하는 단계를 포함한다.

[0096] 임의의 상기 측면의 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 환자에게 본 발명의 화합물을 투여함으로써 환자에게 제공된다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 생체내에서 본 발명의 화합물로 전환되는 전구약물을 투여함으로써 환자에게 제공된다.

[0097] 임의의 상기 측면의 일부 실시양태에서, 신경계 장애는 신경근육 장애, 예컨대 근위축성 측삭 경화증, 선천성 근무력 증후군, 선천성 근병증, 경련 섬유속연축 증후군, 뒤시엔느 근육 이영양증, 글리코겐 축적 질환 유형 II, 유전성 경직성 하반신마비, 봉입체 근염, 이삭 증후군, 컨스-세이어 증후군, 램버트-이튼 근무력 증후군, 미토콘드리아 근병증, 근육 이영양증, 중증 근무력증, 근긴장성 이영양증, 말초 신경병증, 척수 및 연수 근육 위축, 척수성 근육 위축, 강직 인간 증후군, 트로이어 증후군, 및 길랑-바레 증후군으로부터 선택된 신경근육 장애이다. 일부 실시양태에서, 신경계 장애는 근위축성 측삭 경화증이다.

[0098] 임의의 상기 측면들의 일부 실시양태에서, 신경계 장애는 전두측두엽 변성 (전두측두엽성 변성 및 전두측두엽 치매로도 지칭됨), 알츠하이머병, 파킨슨병, 루이 소체 치매, 피질기저 변성, 진행성 핵상 마비, 괌형 치매 파킨슨 ALS 복합증, 헌팅톤병, 조기-발병 파제트병 및 전두측두엽 치매를 동반한 봉입체 근병증 (IBMPFD), 산발성 봉입체 근염, 근원섬유성 근병증, 권투선수 치매, 만성 외상성 뇌병증, 알렉산더병, 및 유전성 봉입체 근병증으로부터 선택된다.

[0099] 일부 실시양태에서, 신경계 장애는 근위축성 측삭 경화증이고, 환자에게 본 발명의 화합물을 투여한 후, 환자는 하기 반응 중 하나 이상 또는 모두를 나타낸다:

[0100] (i) 근위축성 측삭 경화증 기능 등급화 척도 (ALSFRS) 또는 개정된 ALSFRS (ALSFRS-R)를 사용하여 평가된 바에 따른 상태에서의 개선, 예컨대 본 발명의 화합물의 투여 후 1일 이상, 수주 또는 수개월 이내에 환자의 ALSFRS 또는 ALSFRS-R 점수에서의 개선 (예를 들어, 환자에게의 본 발명의 화합물의 초기 투여 후 약 1일 내지 약 48주 이내 (예를 들어, 약 2일 내지 약 36주, 약 4주 내지 약 24주, 약 8주 내지 약 20주, 또는 약 12주 내지 약 16주 이내), 또는 그 초과 이내에, 예컨대 환자에게의 본 발명의 화합물의 초기 투여 후 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 12주, 13주, 14주, 15주, 16주, 17주, 18주, 19주, 20주, 21주, 22주, 23주, 24주, 25주, 26주, 27주, 28주, 29주, 30주, 31주, 32주, 33주, 34주, 35주, 36주, 37주, 38주, 39주, 40주, 41주, 42주, 43주, 44주, 45주, 46주, 47주, 48주, 또는 그 초과 이내에 환자의 ALSFRS 또는 ALSFRS-R 점수에서의 개선);

[0101] (ii) 안정 시 폐활량의 증가, 예컨대 본 발명의 화합물의 투여 후 1일 이상, 수주, 또는 수개월 이내에 환자의 안정 시 폐활량의 증가 (예를 들어, 환자에게의 본 발명의 화합물의 초기 투여 후 약 1일 내지 약 48주 이내 (예를 들어, 약 2일 내지 약 36주, 약 4주 내지 약 24주, 약 8주 내지 약 20주, 또는 약 12주 내지 약 16주 이내), 또는 그 초과 이내에, 예컨대 환자에게의 본 발명의 화합물의 초기 투여 후 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 12주, 13주, 14주, 15주, 16주, 17주, 18주, 19주, 20주, 21주, 22주, 23주, 24주, 25주, 26주, 27주, 28주, 29주, 30주, 31주, 32주, 33주, 34주, 35주, 36주, 37주, 38주, 39주, 40주, 41주, 42주, 43주, 44주, 45주, 46주, 47주, 48주, 또는 그 초과 이내에 환자의 안정 시 폐활량의 증가);

[0102] (iii) 반복적 신경 자극 시 환자에 의해 나타나는 감쇠 반응의 감소, 예컨대 본 발명의 화합물의 투여 후 1일

이상, 수주, 또는 수개월 이내에 관찰되는 감소 (예를 들어, 환자에게의 본 발명의 화합물의 초기 투여 후 약 1일 내지 약 48주 이내 (예를 들어, 약 2일 내지 약 36주, 약 4주 내지 약 24주, 약 8주 내지 약 20주, 또는 약 12주 내지 약 16주 이내), 또는 그 초과 이내에, 예컨대 환자에게의 본 발명의 화합물의 초기 투여 후 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 12주, 13주, 14주, 15주, 16주, 17주, 18주, 19주, 20주, 21주, 22주, 23주, 24주, 25주, 26주, 27주, 28주, 29주, 30주, 31주, 32주, 33주, 34주, 35주, 36주, 37주, 38주, 39주, 40주, 41주, 42주, 43주, 44주, 45주, 46주, 47주, 48주, 또는 그 초과 이내에 관찰되는 감소);

[0103] (iv) 예를 들어, 의료 연구 협의회 근육 시험 척도 (예를 들어, 문헌 [Jagtap et al., Ann. Indian. Acad. Neurol. 17:336-339 (2014)]에 기재된 바와 같으며, 이의 개시내용은 신경계 질환 치료에 대한 환자 반응을 측정하는 것에 관한 것으로 본원에 참조로 포함됨)에 의해 평가된 바에 따른 근육 강도의 개선, 예컨대 본 발명의 화합물의 투여 후 1일 이상, 수주 또는 수개월 이내에 관찰되는 개선 (예를 들어, 환자에게의 본 발명의 화합물의 초기 투여 후 약 1일 내지 약 48주 이내 (예를 들어, 약 2일 내지 약 36주, 약 4주 내지 약 24주, 약 8주 내지 약 20주, 또는 약 12주 내지 약 16주 이내), 또는 그 초과 이내에, 예컨대 환자에게의 본 발명의 화합물의 초기 투여 후 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 12주, 13주, 14주, 15주, 16주, 17주, 18주, 19주, 20주, 21주, 22주, 23주, 24주, 25주, 26주, 27주, 28주, 29주, 30주, 31주, 32주, 33주, 34주, 35주, 36주, 37주, 38주, 39주, 40주, 41주, 42주, 43주, 44주, 45주, 46주, 47주, 48주, 또는 그 초과 이내에 관찰되는 개선);

[0104] (v) 예를 들어, 근위축성 측삭 경화증-특이적 삶의 질 (ALS-특이적 QOL) 설문지를 사용하여 평가된 바에 따른 삶의 질에서의 개선, 예컨대 본 발명의 화합물의 투여 후 1일 이상, 수주, 또는 수개월 이내에 관찰되는 환자의 삶의 질에서의 개선 (예를 들어, 환자에게의 본 발명의 화합물의 초기 투여 후 약 1일 내지 약 48주 이내 (예를 들어, 약 2일 내지 약 36주, 약 4주 내지 약 24주, 약 8주 내지 약 20주, 또는 약 12주 내지 약 16주 이내), 또는 그 초과 이내에, 예컨대 환자에게의 본 발명의 화합물의 초기 투여 후 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 12주, 13주, 14주, 15주, 16주, 17주, 18주, 19주, 20주, 21주, 22주, 23주, 24주, 25주, 26주, 27주, 28주, 29주, 30주, 31주, 32주, 33주, 34주, 35주, 36주, 37주, 38주, 39주, 40주, 41주, 42주, 43주, 44주, 45주, 46주, 47주, 48주, 또는 그 초과 이내에 관찰되는 대상체의 삶의 질에서의 개선);

[0105] (vi) 근육 경련의 빈도 및/또는 중증도의 감소, 예컨대 본 발명의 화합물의 투여 후 1일 이상, 수주, 또는 수개월 이내에 경련 빈도 및/또는 중증도의 감소 (예를 들어, 환자에게의 본 발명의 화합물의 초기 투여 후 약 1일 내지 약 48주 이내 (예를 들어, 약 2일 내지 약 36주, 약 4주 내지 약 24주, 약 8주 내지 약 20주, 또는 약 12주 내지 약 16주 이내), 또는 그 초과 이내에, 예컨대 환자에게의 본 발명의 화합물의 초기 투여 후 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 12주, 13주, 14주, 15주, 16주, 17주, 18주, 19주, 20주, 21주, 22주, 23주, 24주, 25주, 26주, 27주, 28주, 29주, 30주, 31주, 32주, 33주, 34주, 35주, 36주, 37주, 38주, 39주, 40주, 41주, 42주, 43주, 44주, 45주, 46주, 47주, 48주, 또는 그 초과 이내에 경련 빈도 및/또는 중증도의 감소); 및/또는

[0106] (vii) TDP-43 응집의 감소, 예컨대 본 발명의 화합물의 투여 후 1일 이상, 수주, 또는 수개월 이내에 TDP-43 응집의 감소 (예를 들어, 환자에게의 본 발명의 화합물의 초기 투여 후 약 1일 내지 약 48주 이내 (예를 들어, 약 2일 내지 약 36주, 약 4주 내지 약 24주, 약 8주 내지 약 20주, 또는 약 12주 내지 약 16주 이내), 또는 그 초과 이내에, 예컨대 환자에게의 본 발명의 화합물의 초기 투여 후 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 12주, 13주, 14주, 15주, 16주, 17주, 18주, 19주, 20주, 21주, 22주, 23주, 24주, 25주, 26주, 27주, 28주, 29주, 30주, 31주, 32주, 33주, 34주, 35주, 36주, 37주, 38주, 39주, 40주, 41주, 42주, 43주, 44주, 45주, 46주, 47주, 48주, 또는 그 초과 이내에 TDP-43 응집의 감소).

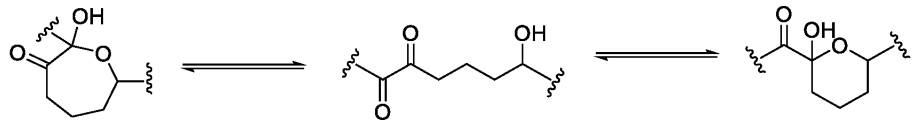
[0107] 화학적 용어

[0108] 본원에 사용된 용어는 특정한 실시양태를 기재하기 위한 것이며, 제한하려는 의도가 아님을 이해하여야 한다.

[0109] 관련 기술분야의 통상의 기술자는 본원에 기재된 특정 화합물이 1종 이상의 상이한 이성질체 (예를 들어, 입체이성질체, 기하 이성질체, 호변이성질체) 및/또는 동위원소 (예를 들어, 여기서 1개 이상의 원자가 원자의 상이한 동위원소로 치환됨, 예컨대 수소가 중수소로 치환됨) 형태로 존재할 수 있음을 인지할 것이다. 달리 나타내거나 문맥으로부터 명백하지 않는 한, 도시된 구조는 임의의 이러한 이성질체 또는 동위원소 형태를 개별적으로

또는 조합하여 나타내는 것으로 이해될 수 있다.

[0110] 일부 실시양태에서, 본원에 도시된 하나 이상의 화합물은 상이한 호변이성질체 형태로 존재할 수 있다. 문맥으로부터 명백할 바와 같이, 명백하게 배제되지 않는 한, 이러한 화합물에 대한 언급은 모든 이러한 호변이성질체 형태를 포괄한다. 일부 실시양태에서, 호변이성질체 형태는 단일 결합과 인접한 이중 결합의 교환 및 양성자의 동시 이동으로부터 생성된다. 특정 실시양태에서, 호변이성질체 형태는 기준 형태와 동일한 실험식 및 총 전하를 갖는 이성질체 양성자화 상태인 양성자성 호변이성질체일 수 있다. 양성자성 호변이성질체 형태를 갖는 모이어티의 예는 케톤 - 엔올 쌍, 아미드 - 이미드산 쌍, 락탐 - 락팀 쌍, 아미드 - 이미드산 쌍, 엔아민 - 이민 쌍, 및 양성자가 헤테로시클릭계의 2개 이상의 위치를 점유할 수 있는 환상 형태, 예컨대 1H- 및 3H-이미다졸, 1H-, 2H- 및 4H-1,2,4-트리아졸, 1H- 및 2H-이소인돌, 및 1H- 및 2H-피라졸이다. 일부 실시양태에서, 호변이성질체 형태는 적절한 치환에 의해 평형 상태이거나 또는 하나의 형태로 입체적으로 고정될 수 있다. 특정 실시양태에서, 호변이성질체 형태는 아세탈 상호전환, 예를 들어 하기 반응식에 예시된 상호전환으로부터 생성된다:

[0111] 

.

[0112] 관련 기술분야의 통상의 기술자는, 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물의 동위원소가 본 발명에 따라 제조 및/또는 이용될 수 있음을 인지할 것이다. "동위원소"는 동일한 원자 번호를 갖지만 핵에서 상이한 수의 중성자로부터 생성된 상이한 질량수를 갖는 원자를 지칭한다. 예를 들어, 수소의 동위원소는 삼중수소 및 중수소를 포함한다. 일부 실시양태에서, 동위원소 치환 (예를 들어, 수소의 중수소로의 치환)은 분자의 물리화학적 특성, 예컨대 대사 및/또는 키랄 중심의 라세미화 속도를 변경시킬 수 있다.

[0113] 관련 기술분야에 공지된 바와 같이, 다수의 화학 물질 (특히, 많은 유기 분자 및/또는 많은 소분자)이 다양한 상이한 고체 형태, 예컨대 예를 들어 무정형 형태 및/또는 결정질 형태 (예를 들어, 다형체, 수화물, 용매화물 등)를 채택할 수 있다. 일부 실시양태에서, 이러한 물질은 임의의 고체 형태를 비롯한 임의의 형태로 이용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 이러한 물질은 특정한 형태, 예를 들어 특정한 고체 형태로 사용된다.

[0114] 일부 실시양태에서, 본원에 기재되고/거나 도시된 화합물은 염 형태로 제공되고/거나 이용될 수 있다.

[0115] 특정 실시양태에서, 본원에 기재되고/거나 도시된 화합물은 수화물 또는 용매화물 형태로 제공되고/거나 이용될 수 있다.

[0116] 본 명세서의 다양한 위치에서, 본 개시내용의 화합물의 치환기는 군 또는 범위로 개시된다. 구체적으로, 본 개시내용은 이러한 군 및 범위의 구성원의 각각의 및 모든 개별 하위조합을 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들어, 용어 "C_1-C_6 알킬"은 구체적으로 메틸, 에틸, C_3 알킬, C_4 알킬, C_5 알킬 및 C_6 알킬을 개별적으로 개시하는 것으로 의도된다. 또한, 화합물이 치환기가 군으로 또는 범위로 개시되는 복수의 위치를 포함하는 경우에, 달리 나타내지 않는 한, 본 개시내용은 각각의 위치에 구성원의 각각의 및 모든 개별 하위조합을 함유하는 개별 화합물 및 화합물의 군 (예를 들어, 속 및 하위속)을 포괄하는 것으로 의도된다.

[0117] 본원에서 형태 "임의로 치환된 X" (예를 들어, 임의로 치환된 알킬)의 어구는 "X, 여기서 X는 임의로 치환됨" (예를 들어, "알킬, 여기서 상기 알킬은 임의로 치환됨")과 동등한 것으로 의도된다. 이는 특징 "X" (예를 들어, 알킬) 자체가 임의적인 것을 의미하는 것으로 의도되지 않는다.

[0118] 본원에 사용된 용어 "아실"은 본원에 정의된 바와 같은 카르보닐 기를 통해 모 분자 기에 부착된 본원에 정의된 바와 같은 수소 또는 알킬 기를 나타내고, 포르밀 (즉, 카르복시알데히드 기), 아세틸, 트리플루오로아세틸, 프로피오닐 및 부타노일로 예시된다. 예시적인 비치환된 아실 기는 1 내지 6개, 1 내지 11개, 또는 1 내지 21개의 탄소를 포함한다.

[0119] 본원에 사용된 용어 "알킬"은 1 내지 20개의 탄소 원자 (예를 들어, 1 내지 16개의 탄소 원자, 1 내지 10개의 탄소 원자 또는 1 내지 6개의 탄소 원자)의 분지형 또는 직쇄 1가 포화 지방족 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 알킬렌은 2가 알킬 기이다.

[0120] 본원에 사용된 용어 "알케닐"은 단독으로 또는 다른 기와 조합되어, 탄소-탄소 이중 결합을 갖고 2 내지 20개의 탄소 원자 (예를 들어, 2 내지 16개의 탄소 원자, 2 내지 10개의 탄소 원자, 2 내지 6개 또는 2개의 탄소 원

자)를 갖는 직쇄 또는 분지형 탄화수소 잔기를 지칭한다.

[0121] 본원에 사용된 용어 "알키닐"은 단독으로 또는 다른 기와 조합되어, 탄소-탄소 삼중 결합을 갖고 2 내지 20개의 탄소 원자 (예를 들어, 2 내지 16개의 탄소 원자, 2 내지 10개의 탄소 원자, 2 내지 6개 또는 2개의 탄소 원자)를 갖는 직쇄 또는 분지형 탄화수소 잔기를 지칭한다.

[0122] 본원에 사용된 용어 "아미노"는 $-N(R^{N1})_2$를 나타내고, 여기서 각각의 R^{N1}은 독립적으로 H, OH, NO_2, $N(R^{N2})_2$, SO_2OR^{N2}, SO_2R^{N2}, SOR^{N2}, N-보호기, 알킬, 알콕시, 아릴, 아릴알킬, 시클로알킬, 아실 (예를 들어, 아세틸, 트리플루오로아세틸, 또는 본원에 기재된 다른 것)이고, 여기서 각각의 이들 언급된 R^{N1} 기는 임의로 치환될 수 있거나; 또는 2개의 R^{N1}은 조합되어 알킬렌 또는 헤테로알킬렌을 형성하고, 여기서 각각의 R^{N2}는 독립적으로 H, 알킬, 또는 아릴이다. 본 발명의 아미노 기는 비치환된 아미노 (즉, $-NH_2$) 또는 치환된 아미노 (즉, $-N(R^{N1})_2$)일 수 있다.

[0123] 본원에 사용된 용어 "아릴"은 적어도 1개의 방향족 고리를 갖는 6 내지 12개의 탄소 원자의 방향족 모노- 또는 폴리카르보시클릭 라디칼을 지칭한다. 이러한 기의 예는 페닐, 나프틸, 1,2,3,4-테트라히드로나프틸, 1,2-디히드로나프틸, 인다닐 및 1H-인데닐을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0124] 본원에 사용된 용어 "아릴알킬"은 아릴 기로 치환된 알킬 기를 나타낸다. 예시적인 비치환된 아릴알킬 기는 7 내지 30개의 탄소 (예를 들어, 7 내지 16개 또는 7 내지 20개의 탄소, 예컨대 C_1-C_6 알킬 C_6-$_{10}$ 아릴, C_1-C_{10} 알킬 C_6-$_{10}$ 아릴, 또는 C_1-C_{20} 알킬 C_6-$_{10}$ 아릴), 예컨대 벤질 및 페네틸이다. 일부 실시양태에서, 알킬 및 아릴 각각은 각각의 기에 대해 본원에 정의된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 추가로 치환될 수 있다.

[0125] 본원에 사용된 용어 "아지도"는 $-N_3$ 기를 나타낸다.

[0126] 본원에 사용된 용어 "시아노"는 CN 기를 나타낸다.

[0127] 본원에 사용된 용어 "카르보시클릴"은 고리가 탄소 원자에 의해 형성된 비-방향족 C_3-C_{12} 모노시클릭, 비시클릭 또는 트리시클릭 구조를 지칭한다. 카르보시클릴 구조는 시클로알킬 기 및 불포화 카르보시클릴 라디칼을 포함한다.

[0128] 본원에 사용된 용어 "시클로알킬"은 3 내지 10개, 바람직하게는 3 내지 6개의 탄소 원자의 포화, 비-방향족, 1가 모노- 또는 폴리카르보시클릭 라디칼을 지칭한다. 이 용어는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 노르보르닐 및 아다만틸과 같은 라디칼에 의해 추가로 예시된다.

[0129] 본원에 사용된 용어 "할로"는 플루오린 (플루오로), 염소 (클로로), 브로민 (브로모) 또는 아이오딘 (아이오도) 라디칼을 의미한다.

[0130] 본원에 사용된 용어 "헤테로알킬"은 구성성분 탄소 원자 중 1개 이상이 질소, 산소 또는 황에 의해 대체된, 본원에 정의된 바와 같은 알킬 기를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 알킬 기에 대해 본원에 기재된 바와 같이 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 추가로 치환될 수 있다. 헤테로알킬 기의 예는, 본원에 사용된 알킬-O- (예를 들어, 메톡시 및 에톡시)를 지칭하는 "알콕시"이다. 헤테로알킬렌은 2가 헤테로알킬 기이다.

[0131] 본원에 사용된 용어 "헤테로알케닐"은 구성성분 탄소 원자 중 1개 이상이 질소, 산소 또는 황에 의해 대체된, 본원에 정의된 바와 같은 알케닐 기를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 헤테로알케닐 기는 알케닐 기에 대해 본원에 기재된 바와 같이 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 추가로 치환될 수 있다. 헤테로알케닐 기의 예는, 본원에 사용된 바와 같이 알케닐-O-를 지칭하는 "알켄옥시"이다. 헤테로알케닐렌은 2가 헤테로알케닐 기이다.

[0132] 본원에 사용된 용어 "헤테로알키닐"은 구성성분 탄소 원자 중 1개 이상이 질소, 산소 또는 황에 의해 대체된, 본원에 정의된 바와 같은 알키닐 기를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 헤테로알키닐 기는 알키닐 기에 대해 본원에 기재된 바와 같이 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 추가로 치환될 수 있다. 헤테로알키닐 기의 예는 본원에 사용된 바와 같이 알키닐-O-를 지칭하는 "알킨옥시"이다. 헤테로알키닐렌은 2가 헤테로알키닐 기이다.

[0133] 본원에 사용된 용어 "헤테로아릴"은 적어도 1개의 방향족 고리를 갖고 N, O 및 S로부터 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 고리 헤테로원자를 함유하며 나머지 고리 원자는 C인 5 내지 12개의 원자의 모노- 또는 폴리시클릭 라디칼을 지칭한다. 헤테로아릴 기의 1 또는 2개의 고리 탄소 원자는 카르보닐 기로 대체될 수 있다. 헤테로아릴 기

의 예는 피리딜 (예를 들어, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일 및 피리딘-4-일), 피라졸릴 (예를 들어, 피라졸-1-일 및 피라졸-3-일), 피리미디닐 (예를 들어, 피리미딘-4-일), 피리다지닐 (예를 들어, 피리다진-3-일), 벤조옥사졸릴, 벤조이미다졸릴, 벤조티아졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴 및 티아졸릴이다.

[0134] 본원에 사용된 용어 "헤테로아릴알킬"은 헤테로아릴 기로 치환된 알킬 기를 나타낸다. 예시적인 비치환된 헤테로아릴알킬 기는 7 내지 30개의 탄소 (예를 들어, 7 내지 16개 또는 7 내지 20개의 탄소, 예컨대 C_1-C_6 알킬 C_2-C_9 헤테로아릴, C_1-C_{10} 알킬 C_2-C_9 헤테로아릴, 또는 C_1-C_{20} 알킬 C_2-C_9 헤테로아릴)이다. 일부 실시양태에서, 알킬 및 헤테로아릴 각각은 각각의 기에 대해 본원에 정의된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 추가로 치환될 수 있다.

[0135] 본원에 사용된 용어 "헤테로시클릴"은 N, O 또는 S로부터 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 고리 헤테로원자를 함유하는 적어도 1개의 고리를 갖고 방향족 고리를 갖지 않는 3 내지 12개의 원자를 갖는 모노- 또는 폴리시클릭 라디칼을 나타낸다. 헤테로시클릴 기의 예는 모르폴리닐 (예를 들어, 모르폴린-4-일), 티오모르폴리닐, 푸릴, 피페라지닐, 피페리디닐 (예를 들어, 피페리딘-1-일), 피라닐, 피롤리디닐 (예를 들어, 피롤리딘-1-일), 테트라히드로피라닐, 테트라히드로푸라닐 및 1,3-디옥사닐을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 헤테로시클릴 기는 방향족 또는 비-방향족일 수 있다. 방향족 헤테로시클릴은 또한 헤테로아릴로 지칭된다.

[0136] 본원에 사용된 용어 "헤테로시클릴알킬"은 헤테로시클릴 기로 치환된 알킬 기를 나타낸다. 예시적인 비치환된 헤테로시클릴알킬 기는 7 내지 30개의 탄소 (예를 들어, 7 내지 16개 또는 7 내지 20개의 탄소, 예컨대 C_1-C_6 알킬 C_2-C_9 헤테로시클릴, C_1-C_{10} 알킬 C_2-C_9 헤테로시클릴, 또는 C_1-C_{20} 알킬 C_2-C_9 헤테로시클릴)이다. 일부 실시양태에서, 알킬 및 헤테로시클릴은 각각 각각의 기에 대해 본원에 정의된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 추가로 치환될 수 있다.

[0137] 본원에 사용된 용어 "히드록실"은 -OH 기를 나타낸다.

[0138] 본원에 사용된 용어 "N-보호기"는 합성 절차 동안 바람직하지 않은 반응에 대해 아미노 기를 보호하도록 의도된 기를 나타낸다. 통상적으로 사용되는 N-보호기는 문헌 [Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis," 3rd Edition (John Wiley & Sons, New York, 1999)]에 개시되어 있다. N-보호기는 아실, 아릴로일 또는 카르바밀 기, 예컨대 포르밀, 아세틸, 프로피오닐, 피발로일, t-부틸아세틸, 2-클로로아세틸, 2-브로모아세틸, 트리플루오로아세틸, 트리클로로아세틸, 프탈릴, o-니트로페녹시아세틸, α-클로로부티릴, 벤조일, 4-클로로벤조일, 4-브로모벤조일, 4-니트로벤조일, 및 키랄 보조제, 예컨대 보호 또는 비보호된 D, L 또는 D, L-아미노산, 예컨대 알라닌, 류신 및 페닐알라닌; 술포닐-함유 기, 예컨대 벤젠술포닐 및 p-톨루엔술포닐; 카르바메이트 형성 기, 예컨대 벤질옥시카르보닐, p-클로로벤질옥시카르보닐, p-메톡시벤질옥시카르보닐, p-니트로벤질옥시카르보닐, 2-니트로벤질옥시카르보닐, p-브로모벤질옥시카르보닐, 3,4-디메톡시벤질옥시카르보닐, 3,5-디메톡시벤질옥시카르보닐, 2,4-디메톡시벤질옥시카르보닐, 4-메톡시벤질옥시카르보닐, 2-니트로-4,5-디메톡시벤질옥시카르보닐, 3,4,5-트리메톡시벤질옥시카르보닐, 1-(p-비페닐릴)-1-메틸에톡시카르보닐, α,α-디메틸-3,5-디메톡시벤질옥시카르보닐, 벤즈히드릴옥시 카르보닐, t-부틸옥시카르보닐, 디이소프로필메톡시카르보닐, 이소프로필옥시카르보닐, 에톡시카르보닐, 메톡시카르보닐, 알릴옥시카르보닐, 2,2,2-트리클로로에톡시카르보닐, 페녹시카르보닐, 4-니트로페녹시 카르보닐, 플루오레닐-9-메톡시카르보닐, 시클로펜틸옥시카르보닐, 아다만틸옥시카르보닐, 시클로헥실옥시카르보닐 및 페닐티오카르보닐, 아릴알킬 기, 예컨대 벤질, 트리페닐메틸 및 벤질옥시메틸, 및 실릴 기, 예컨대 트리메틸실릴을 포함한다. 바람직한 N-보호기는 알록, 포르밀, 아세틸, 벤조일, 피발로일, t-부틸아세틸, 알라닐, 페닐술포닐, 벤질, t-부틸옥시카르보닐 (Boc) 및 벤질옥시카르보닐 (Cbz)이다.

[0139] 본원에 사용된 용어 "니트로"는 NO_2 기를 나타낸다.

[0140] 본원에 사용된 용어 "옥시헤테로아릴"은 적어도 1개의 엔도시클릭 산소 원자를 갖는 헤테로아릴 기를 나타낸다.

[0141] 본원에 사용된 용어 "옥시헤테로시클릴"은 적어도 1개의 엔도시클릭 산소 원자를 갖는 헤테로시클릴 기를 나타낸다.

[0142] 본원에 사용된 용어 "티올"은 -SH 기를 나타낸다.

[0143] 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 카르보시클릴 (예를 들어, 시클로알킬), 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴 기는 치환 또는 비치환될 수 있다. 치환되는 경우에, 달리 명시되지 않는

한, 일반적으로 1 내지 4개의 치환기가 존재할 것이다. 치환기는, 예를 들어 아릴 (예를 들어, 치환 및 비치환된 페닐), 카르보시클릴 (예를 들어, 치환 및 비치환된 시클로알킬), 할로 (예를 들어, 플루오로), 히드록실, 옥소, 헤테로알킬 (예를 들어, 치환 및 비치환된 메톡시, 에톡시 또는 티오알콕시), 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 아미노 (예를 들어, NH_2 또는 모노- 또는 디알킬 아미노), 아지도, 시아노, 니트로 또는 티올을 포함한다. 아릴, 카르보시클릴 (예를 들어, 시클로알킬), 헤테로아릴 및 헤테로시클릴 기는 또한 알킬로 치환될 수 있다 (비치환 및 치환된, 예컨대 아릴알킬 (예를 들어, 치환 및 비치환된 벤질)).

[0144] 본 발명의 화합물은 1개 이상의 비대칭 탄소 원자를 가질 수 있고, 광학적으로 순수한 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 예컨대 예를 들어 라세미체, 광학적으로 순수한 부분입체이성질체, 부분입체이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체 라세미체 또는 부분입체이성질체 라세미체의 혼합물의 형태로 존재할 수 있다. 광학 활성 형태는, 예를 들어 라세미체의 분할, 비대칭 합성 또는 비대칭 크로마토그래피 (키랄 흡착제 또는 용리액을 사용한 크로마토그래피)에 의해 수득될 수 있다. 즉, 특정 개시된 화합물은 다양한 입체이성질체 형태로 존재할 수 있다. 입체이성질체는 그의 공간 배열만이 상이한 화합물이다. 거울상이성질체는 거울상이 중첩가능하지 않은 입체이성질체의 쌍이며, 이는 가장 통상적으로 이들이 키랄 중심으로서 작용하는 비대칭적으로 치환된 탄소 원자를 함유하기 때문이다. "거울상이성질체"는 서로 거울상이고 중첩가능하지 않은 한 쌍의 분자 중 하나를 의미한다. 부분입체이성질체는 가장 통상적으로는 이들이 2개 이상의 비대칭적으로 치환된 탄소 원자를 함유하고 1개 이상의 키랄 탄소 원자 주위에 치환기들의 배위를 나타내기 때문에, 거울상과 관련되지 않은 입체이성질체이다. 화합물의 거울상이성질체는, 예를 들어 1종 이상의 널리 공지된 기술 및 방법, 예컨대 예를 들어 키랄 크로마토그래피 및 그에 기초한 분리 방법을 사용하여 라세미체로부터 거울상이성질체를 분리함으로써 제조될 수 있다. 본원에 기재된 화합물의 거울상이성질체를 라세미 혼합물로부터 분리하기 위한 적절한 기술 및/또는 방법은 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 용이하게 결정될 수 있다. "라세미체" 또는 "라세미 혼합물"은 2종의 거울상이성질체를 함유하는 화합물을 의미하며, 여기서 이러한 혼합물은 광학 활성을 나타내지 않고; 즉, 이들은 편광면을 회전시키지 않는다. "기하 이성질체"는 탄소-탄소 이중 결합, 시클로알킬 고리 또는 가교된 비시클릭 시스템과 관련하여 치환기 원자의 배향이 상이한 이성질체를 의미한다. 탄소-탄소 이중 결합의 각 측 상의 원자 (H 이외의 것)는 E (치환기가 탄소-탄소 이중 결합의 반대 측에 있음) 또는 Z (치환기가 동일한 측에 배향됨) 배위일 수 있다. "R", "S", "S*", "R*", "E", "Z", "시스" 및 "트랜스"는 코어 분자에 대한 배위를 나타낸다. 특정 개시된 화합물은 회전장애이성질체 형태로 존재할 수 있다. 회전장애이성질체는 회전에 대한 입체 변형 장벽이 이형태체의 단리를 가능하게 하기에 충분히 높은 것인 단일 결합에 대한 장애 회전으로부터 생성된 입체이성질체이다. 본 발명의 화합물은 이성질체-특이적 합성에 의해 또는 이성질체 혼합물로부터 분할되어 개별 이성질체로서 제조될 수 있다. 통상적인 분할 기술은 광학 활성 산을 사용하여 이성질체 쌍의 각각의 이성질체의 유리 염기의 염을 형성하는 것 (유리 염기의 분별 결정화 및 재생이 이어짐), 광학 활성 아민을 사용하여 이성질체 쌍의 각각의 이성질체의 산 형태의 염을 형성하는 것 (유리 산의 분별 결정화 및 재생이 이어짐), 광학적으로 순수한 산, 아민 또는 알콜을 사용하여 이성질체 쌍의 각각의 이성질체의 에스테르 또는 아미드를 형성하는 것 (키랄 보조제의 크로마토그래피 분리 및 제거가 이어짐), 또는 다양한 널리 공지된 크로마토그래피 방법을 사용하여 출발 물질 또는 최종 생성물의 이성질체 혼합물을 분할하는 것을 포함한다. 개시된 화합물의 입체화학이 명명되거나 구조에 의해 도시되는 경우에, 명명되거나 도시된 입체이성질체는 다른 입체이성질체에 대해 적어도 60 중량%, 70 중량%, 80 중량%, 90 중량%, 99 중량% 또는 99.9 중량%이다. 단일 거울상이성질체가 명명되거나 구조에 의해 도시되는 경우, 도시되거나 명명된 거울상이성질체는 적어도 60 중량%, 70 중량%, 80 중량%, 90 중량%, 99 중량% 또는 99.9 중량% 광학적으로 순수하다. 단일 부분입체이성질체가 명명되거나 구조에 의해 도시되는 경우, 도시되거나 명명된 부분입체이성질체는 적어도 60 중량%, 70 중량%, 80 중량%, 90 중량%, 99 중량% 또는 99.9 중량% 순수하다. 퍼센트 광학 순도는 거울상이성질체의 중량 플러스 그의 광학 이성질체의 중량에 대한 거울상이성질체의 중량의 비이다. 중량 기준 부분입체이성질체 순도는 모든 부분입체이성질체의 중량에 대한 하나의 부분입체이성질체의 중량의 비이다. 개시된 화합물의 입체화학이 명명되거나 구조에 의해 도시되는 경우에, 명명되거나 도시된 입체이성질체는 다른 입체이성질체에 비해 몰 분율 기준으로 적어도 60%, 70%, 80%, 90%, 99% 또는 99.9% 순수하다. 단일 거울상이성질체가 명명되거나 구조에 의해 도시되는 경우, 도시되거나 명명된 거울상이성질체는 몰 분율 기준으로 적어도 60%, 70%, 80%, 90%, 99% 또는 99.9% 순수하다. 단일 부분입체이성질체가 명명되거나 구조에 의해 도시되는 경우, 도시되거나 명명된 부분입체이성질체는 몰 분율 기준으로 적어도 60%, 70%, 80%, 90%, 99% 또는 99.9% 순수하다. 몰 분율 기준 퍼센트 순도는 거울상이성질체의 몰 플러스 그의 광학 이성질체의 몰에 대한 거울상이성질체의 몰의 비이다. 유사하게, 몰 분율 기준 퍼센트 순도는 부분입체이성질체의 몰 플러스 그의 이성질체의 몰에 대한 부분입체이성질체의 몰의 비이다. 개시된 화합물이 입체화학을 나타내지 않고 명명되거나 구조에 의해 도시되고, 화합물이

적어도 1개의 키랄 중심을 갖는 경우에, 명칭 또는 구조는 상응하는 광학 이성질체가 없는 화합물의 거울상이성질체, 화합물의 라세미 혼합물 또는 그의 상응하는 광학 이성질체에 비해 1종의 거울상이성질체가 풍부한 혼합물을 포괄하는 것으로 이해되어야 한다. 개시된 화합물이 입체화학을 나타내지 않고 명명되거나 구조에 의해 도시되고, 2개 이상의 키랄 중심을 갖는 경우에, 명칭 또는 구조는 다른 부분입체이성질체가 없는 부분입체이성질체, 다른 부분입체이성질체 쌍이 없는 다수의 부분입체이성질체, 부분입체이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체 쌍의 혼합물, 하나의 부분입체이성질체가 다른 부분입체이성질체(들)에 비해 풍부한 부분입체이성질체의 혼합물 또는 하나 이상의 부분입체이성질체가 다른 부분입체이성질체에 비해 풍부한 부분입체이성질체의 혼합물을 포괄하는 것으로 이해되어야 한다. 본 발명은 이들 형태 모두를 포함한다.

[0145] 정의

[0146] 본 출원에서, 문맥으로부터 달리 명백하지 않는 한, (i) 단수 형태의 용어는 "적어도 하나"를 의미하는 것으로 이해될 수 있고; (ii) 용어 "또는"은 "및/또는"을 의미하는 것으로 이해될 수 있고; (iii) 용어 "포함한" 및 "포함한"은 항목화된 성분 또는 단계 (그 자체로 제시되든 지 또는 하나 이상의 추가의 성분 또는 단계와 함께 제시되든 지)를 포괄하는 것으로 이해될 수 있고; (iv) 용어 "약" 및 "대략"은 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 이해되는 바와 같은 표준 변동을 허용하는 것으로 이해될 수 있고; (v) 범위가 제공되는 경우에, 종점이 포함된다.

[0147] 본원에 사용된 용어 "투여"는 대상체 또는 시스템에 대한 조성물 (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 화합물, 복합체, 또는 화합물 또는 복합체를 포함하는 제제)의 투여를 지칭한다. 동물 대상체 (예를 들어, 인간)에 대한 투여는 임의의 적절한 경로에 의한 것일 수 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 투여는 기관지 (기관지 점적주입에 의한 것 포함), 협측, 경장, 피내, 동맥내, 피부내, 위내, 수질내, 근육내, 비강내, 복강내, 척수강내, 정맥내, 뇌실내, 점막, 비강, 경구, 직장, 피하, 설하, 국소, 기관 (기관내 점적주입에 의한 것 포함), 경피, 질 및 유리체내일 수 있다.

[0148] 본원에 사용된 용어 "동물"은 동물계의 임의의 구성원을 지칭한다. 일부 실시양태에서, "동물"은 임의의 발달 단계의 인간을 지칭한다. 일부 실시양태에서, "동물"은 임의의 발달 단계의 비-인간 동물을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 비-인간 동물은 포유동물 (예를 들어, 설치류, 마우스, 래트, 토끼, 원숭이, 개, 고양이, 양, 소, 영장류 및/또는 돼지)이다. 일부 실시양태에서, 동물은 포유동물, 조류, 파충류, 양서류, 어류 및/또는 벌레류를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 동물은 트랜스제닉 동물, 유전자-조작된 동물 및/또는 클론일 수 있다.

[0149] 본원에 사용된 용어 "대략" 및 "약"은 각각 관련 문맥에 적절한 것으로 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 이해되는 바와 같은 정상 통계적 변동을 포괄하는 것으로 의도된다. 특정 실시양태에서, 용어 "대략" 또는 "약"은 달리 언급되거나 또는 문맥으로부터 달리 명백하지 않는 한 (예를 들어, 이러한 수치가 가능한 값의 100%를 초과할 경우), 언급된 값의 어느 한 방향 (초과 또는 미만)으로 25%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% 또는 그 미만 내에 속하는 값의 범위를 각각 지칭한다.

[0150] 2개의 사건 또는 실체는, 하나의 존재, 수준 및/또는 형태가 다른 것과 상관관계가 있는 경우에, 그 용어가 본원에 사용된 바와 같이 서로 "연관된다". 예를 들어, 특정한 실체 (예를 들어, 폴리펩티드)는, 그의 존재, 수준 및/또는 형태가 (예를 들어, 관련 집단에 걸쳐) 질환, 장애 또는 상태의 발생 및/또는 감수성과 상관관계가 있는 경우에, 특정한 질환, 장애 또는 상태와 연관된 것으로 간주된다.

[0151] 본원에 사용된 용어 "이익" 및 "반응"은 신경계 장애, 예를 들어 근위축성 측삭 경화증, 전두측두엽 변성 (전두측두엽 변성 및 전두측두엽 치매로도 지칭됨), 알츠하이머병, 파킨슨병, 루이 소체 치매, 피질기저 변성, 진행성 핵상 마비, 괌형 치매 파킨슨 ALS 복합증, 헌팅톤병, 조기 발병 파제트병 및 전두측두엽 치매를 동반한 봉입체 근병증 (IBMPFD), 산발성 봉입체 근염, 근원섬유성 근병증, 권투선수 치매, 만성 외상성 뇌병증, 알렉산더병 및 유전성 봉입체 근병증의 치료를 위한 요법을 받고 있는 대상체, 예컨대 인간 대상체와 관련하여 상호교환가능하게 사용된다. 용어 "이익" 및 "반응"은 대상체의 상태에서의 임의의 임상 개선을 지칭한다. 본원에 기재된 조성물 및 방법을 사용하여 신경계 장애에 대한 치료를 받고 있는 대상체와 관련하여 (예를 들어, 본원에 기재된 FYVE-유형 아연 핑거 함유 포스포이노시티드 키나제 (PIKfyve) 억제제, 예컨대 억제 소분자, 항체, 그의 항원-결합 단편, 또는 간섭 RNA 분자를 사용한, 본원에 기재된 신경계 장애, 예컨대 근위축성 측삭 경화증에 대한 치료를 받고 있는 인간 대상체와 관련하여) 예시적인 이익은 질환 진행의 둔화 및 정지, 뿐만 아니라 질환과 연관된 1종 이상의 증상의 억제를 포함한다. 특히, 본 발명의 화합물을 사용한 근위축성 측삭 경화증에 대한

치료를 받고 있는 환자 (예를 들어, 인간 환자)와 관련하여, 임상 "이익" 및 "반응"의 예는 하기와 같다: (i) 본 발명의 화합물의 투여 후 근위축성 측삭 경화증 기능 등급화 척도 (ALSFRS) 또는 개정된 ALSFRS (ALSFRS-R)를 사용하여 평가된 바에 따른 대상체의 상태에서의 개선, 예컨대 본 발명의 화합물의 투여 후 1일 이상, 수주 또는 수개월 이내에 대상체의 ALSFRS 또는 ALSFRS-R 점수에서의 개선 (예를 들어, 대상체에게의 본 발명의 화합물의 초기 투여 후 약 1일 내지 약 48주 이내 (예를 들어, 약 2일 내지 약 36주, 약 4주 내지 약 24주, 약 8주 내지 약 20주, 또는 약 12주 내지 약 16주 이내), 또는 그 초과 이내에, 예컨대 대상체에게의 본 발명의 화합물의 초기 투여 후 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 12주, 13주, 14주, 15주, 16주, 17주, 18주, 19주, 20주, 21주, 22주, 23주, 24주, 25주, 26주, 27주, 28주, 29주, 30주, 31주, 32주, 33주, 34주, 35주, 36주, 37주, 38주, 39주, 40주, 41주, 42주, 43주, 44주, 45주, 46주, 47주, 48주, 또는 그 초과 이내에 대상체의 ALSFRS 또는 ALSFRS-R 점수에서의 개선); (ii) 본 발명의 화합물의 투여 후 안정 시 대상체의 폐활량의 증가, 예컨대 본 발명의 화합물의 투여 후 1일 이상, 수주, 또는 수개월 이내에 대상체의 안정 시 폐활량의 증가 (예를 들어, 대상체에게의 본 발명의 화합물의 초기 투여 후 약 1일 내지 약 48주 이내 (예를 들어, 약 2일 내지 약 36주, 약 4주 내지 약 24주, 약 8주 내지 약 20주, 또는 약 12주 내지 약 16주 이내), 또는 그 초과 이내에, 예컨대 대상체에게의 본 발명의 화합물의 초기 투여 후 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 12주, 13주, 14주, 15주, 16주, 17주, 18주, 19주, 20주, 21주, 22주, 23주, 24주, 25주, 26주, 27주, 28주, 29주, 30주, 31주, 32주, 33주, 34주, 35주, 36주, 37주, 38주, 39주, 40주, 41주, 42주, 43주, 44주, 45주, 46주, 47주, 48주, 또는 그 초과 이내에 대상체의 안정 시 폐활량의 증가); (iii) 반복적 신경 자극 시 대상체에 의해 나타나는 감쇠 반응의 감소, 예컨대 본 발명의 화합물의 투여 후 1일 이상, 수주, 또는 수개월 이내에 관찰되는 감소 (예를 들어, 대상체에게의 본 발명의 화합물의 초기 투여 후 약 1일 내지 약 48주 이내 (예를 들어, 약 2일 내지 약 36주, 약 4주 내지 약 24주, 약 8주 내지 약 20주, 또는 약 12주 내지 약 16주 이내), 또는 그 초과 이내에, 예컨대 대상체에게의 본 발명의 화합물의 초기 투여 후 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 12주, 13주, 14주, 15주, 16주, 17주, 18주, 19주, 20주, 21주, 22주, 23주, 24주, 25주, 26주, 27주, 28주, 29주, 30주, 31주, 32주, 33주, 34주, 35주, 36주, 37주, 38주, 39주, 40주, 41주, 42주, 43주, 44주, 45주, 46주, 47주, 48주, 또는 그 초과 이내에 관찰되는 감소); (iv) 예를 들어, 의료 연구 협의회 근육 시험 척도 (예를 들어, 문헌 [Jagtap et al., Ann. Indian. Acad. Neurol. 17:336-339 (2014)]에 기재된 바와 같으며, 이의 개시내용은 신경계 질환 치료에 대한 대상체 반응을 측정하는 것에 관한 것으로 본원에 참조로 포함됨)에 의해 평가된 바에 따른 대상체의 근육 강도의 개선, 예컨대 본 발명의 화합물의 투여 후 1일 이상, 수주 또는 수개월 이내에 관찰되는 개선 (예를 들어, 대상체에게의 본 발명의 화합물의 초기 투여 후 약 1일 내지 약 48주 이내 (예를 들어, 약 2일 내지 약 36주, 약 4주 내지 약 24주, 약 8주 내지 약 20주, 또는 약 12주 내지 약 16주 이내), 또는 그 초과 이내에, 예컨대 대상체에게의 본 발명의 화합물의 초기 투여 후 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 12주, 13주, 14주, 15주, 16주, 17주, 18주, 19주, 20주, 21주, 22주, 23주, 24주, 25주, 26주, 27주, 28주, 29주, 30주, 31주, 32주, 33주, 34주, 35주, 36주, 37주, 38주, 39주, 40주, 41주, 42주, 43주, 44주, 45주, 46주, 47주, 48주, 또는 그 초과 이내에 관찰되는 개선); (v) 예를 들어, 근위축성 측삭 경화증-특이적 삶의 질 (ALS-특이적 QOL) 설문지를 사용하여 평가된 바에 따른 대상체의 삶의 질에서의 개선, 예컨대 본 발명의 화합물의 투여 후 1일 이상, 수주, 또는 수개월 이내에 관찰되는 대상체의 삶의 질에서의 개선 (예를 들어, 대상체에게의 본 발명의 화합물의 초기 투여 후 약 1일 내지 약 48주 이내 (예를 들어, 약 2일 내지 약 36주, 약 4주 내지 약 24주, 약 8주 내지 약 20주, 또는 약 12주 내지 약 16주 이내), 또는 그 초과 이내에, 예컨대 대상체에게의 본 발명의 화합물의 초기 투여 후 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 12주, 13주, 14주, 15주, 16주, 17주, 18주, 19주, 20주, 21주, 22주, 23주, 24주, 25주, 26주, 27주, 28주, 29주, 30주, 31주, 32주, 33주, 34주, 35주, 36주, 37주, 38주, 39주, 40주, 41주, 42주, 43주, 44주, 45주, 46주, 47주, 48주, 또는 그 초과 이내에 관찰되는 대상체의 삶의 질에서의 개선); 및 (vi) 대상체에 의해 나타내어지는 근육 경련의 빈도 및/또는 중증도의 감소, 예컨대 본 발명의 화합물의 투여 후 1일 이상, 수주, 또는 수개월 이내에 경련 빈도 및/또는 중증도의 감소 (예를 들어, 대상체에게의 본 발명의 화합물의 초기 투여 후 약 1일 내지 약 48주 이내 (예를 들어, 약 2일 내지 약 36주, 약 4주 내지 약 24주, 약 8주 내지 약 20주, 또는 약 12주 내지 약 16주 이내), 또는 그 초과 이내에, 예컨대 대상체에게의 본 발명의 화합물의 초기 투여 후 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 12주, 13주, 14주, 15주, 16주, 17주, 18주, 19주, 20주, 21주, 22주, 23주, 24주, 25주, 26주, 27주, 28주, 29주, 30주, 31주, 32주, 33주, 34주, 35주, 36주, 37주, 38주, 39주, 40주, 41주, 42주, 43주, 44주, 45주, 46주, 47주, 48주, 또는 그 초과 이내에 경련 빈도 및/또는 중증도의 감소).

[0152] 본원에 사용된 용어 "투여 형태"는 대상체에게 투여하기 위한 활성 화합물 (예를 들어, 치료제 또는 진단제)의 물리적 이산 단위를 지칭한다. 각각의 단위는 미리 결정된 양의 활성제를 함유한다. 일부 실시양태에서, 이러한 양은 관련 집단에 투여될 때 목적하는 또는 유익한 결과와 상관관계가 있는 것으로 결정된 투여 요법 (즉, 치료 투여 요법)에 따른 투여에 적절한 단위 투여량 (또는 그의 전체 분획)이다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 특정한 대상체에게 투여되는 치료 조성물 또는 화합물의 총량이 1명 이상의 담당의에 의해 결정되고, 다중 투여 형태의 투여를 수반할 수 있다는 것을 인지한다.

[0153] 본원에 사용된 용어 "투여 요법"은 전형적으로 일정 기간에 의해 분리된, 대상체에게 개별적으로 투여되는 단위 용량 (전형적으로 1개 초과)의 세트를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 주어진 치료 화합물은 1회 이상의 용량을 수반할 수 있는 권장 투여 요법을 갖는다. 일부 실시양태에서, 투여 요법은 각각이 동일한 길이의 기간만큼 서로 분리된 복수의 용량을 포함하고; 일부 실시양태에서, 투여 요법은 복수의 용량 및 개별 용량을 분리하는 적어도 2개의 상이한 기간을 포함한다. 일부 실시양태에서, 투여 요법 내의 모든 투여는 동일한 단위 투여량이다. 일부 실시양태에서, 투여 요법 내의 상이한 투여는 상이한 투여량이다. 일부 실시양태에서, 투여 요법은 제1 투여량의 제1 용량, 이어서 제1 투여량과 상이한 제2 투여량의 하나 이상의 추가의 용량을 포함한다. 일부 실시양태에서, 투여 요법은 제1 투여량의 제1 용량, 이어서 제1 투여량과 동일한 제2 투여량의 하나 이상의 추가의 용량을 포함한다. 일부 실시양태에서, 투여 요법은 관련 집단에 걸쳐 투여될 때 목적하는 또는 유익한 결과와 상호관련된다 (즉, 치료 투여 요법임).

[0154] 본 발명의 방법의 실시에서, "유효량"의 본 발명의 화합물 중 어느 하나 또는 본 발명의 화합물 중 어느 하나 또는 그의 제약상 허용되는 염의 조합물은 관련 기술분야에 공지된 통상의 허용되는 방법 중 어느 하나를 통해 단독으로 또는 조합되어 투여된다.

[0155] 본원에 사용된 용어 "제약 조성물"은 제약상 허용되는 부형제와 함께 제제화되고, 포유동물에서의 질환의 치료를 위한 치료 요법의 일부로서 정부 규제 기관의 승인 하에 제조 또는 판매되는 본원에 기재된 화합물을 함유하는 조성물을 나타낸다. 제약 조성물은, 예를 들어 경구 투여를 위해 단위 투여 형태 (예를 들어, 정제, 캡슐, 캐플릿, 겔캡 또는 시럽); 국소 투여를 위해 (예를 들어, 크림, 겔, 로션 또는 연고로서); 정맥내 투여를 위해 (예를 들어, 미립자 색전이 없는 멸균 용액으로서 및 정맥내 사용에 적합한 용매계로); 또는 임의의 다른 제약상 허용되는 제제로 제제화될 수 있다.

[0156] 본원에 사용된 "제약상 허용되는 부형제"는 본원에 기재된 화합물 이외의 임의의 성분 (예를 들어, 활성 화합물을 현탁화 또는 용해시킬 수 있는 비히클)을 지칭하며, 환자에서 실질적으로 비독성 및 비-염증성인 특성을 갖는다. 부형제는, 예를 들어: 부착방지제, 항산화제, 결합제, 코팅, 압축 보조제, 붕해제, 염료 (색소), 연화제, 유화제, 충전제 (희석제), 필름 형성제 또는 코팅, 향미제, 향료, 활택제 (유동 증진제), 윤활제, 보존제, 인쇄 잉크, 흡착제, 현탁화제 또는 분산제, 감미제, 및 수화수를 포함할 수 있다. 예시적인 부형제는 부틸화 히드록시톨루엔 (BHT), 탄산칼슘, 인산칼슘 (이염기성), 스테아르산칼슘, 크로스카르멜로스, 가교 폴리비닐피롤리돈, 시트르산, 크로스포비돈, 시스테인, 에틸셀룰로스, 젤라틴, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 락토스, 스테아르산마그네슘, 말티톨, 만니톨, 메티오닌, 메틸셀룰로스, 메틸 파라벤, 미세결정질 셀룰로스, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐 피롤리돈, 포비돈, 예비젤라틴화 전분, 프로필 파라벤, 레티닐 팔미테이트, 쉘락, 이산화규소, 소듐 카르복시메틸 셀룰로스, 시트르산나트륨, 소듐 스타치 글리콜레이트, 소르비톨, 전분 (옥수수), 스테아르산, 수크로스, 활석, 이산화티타늄, 비타민 A, 비타민 E, 비타민 C 및 크실리톨을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0157] 본원에 사용된 용어 "제약상 허용되는 염"은 화학식 (I)의 화합물의 임의의 제약상 허용되는 염을 의미한다. 예를 들어, 본원에 기재된 임의의 화합물의 제약상 허용되는 염은 타당한 의학적 판단의 범주 내에 있고, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하고, 합리적인 이익/위험비에 상응하는 것을 포함한다. 제약상 허용되는 염은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 예를 들어, 제약상 허용되는 염은 문헌 [Berge et al., J. Pharmaceutical Sciences 66:1-19, 1977 and in Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, (Eds. P.H. Stahl and C.G. Wermuth), Wiley-VCH, 2008]에 기재되어 있다. 염은 본원에 기재된 화합물의 최종 단리 및 정제 동안 계내에서 또는 유리 염기 기를 적합한 유기 산과 반응시킴으로써 개별적으로 제조될 수 있다.

[0158] 본 발명의 화합물은 제약상 허용되는 염으로서 제조될 수 있도록 이온화가능한 기를 가질 수 있다. 이들 염은 무기 또는 유기 산을 포함하는 산 부가염일 수 있거나, 또는 염은 본 발명의 화합물의 산성 형태의 경우에 무기 또는 유기 염기로부터 제조될 수 있다. 빈번하게, 화합물은 제약상 허용되는 산 또는 염기의 부가 생성물로서

제조된 제약상 허용되는 염으로서 제조되거나 사용된다. 적합한 제약상 허용되는 산 및 염기 및 적절한 염의 제조 방법은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 염은 무기 및 유기 산 및 염기를 포함한 제약상 허용되는 비-독성 산 및 염기로부터 제조될 수 있다.

[0159] 용어 "PIKfyve" 및 "포스포이노시티드 키나제를 함유하는 FYVE-유형 아연 핑거"는 본원에서 상호교환가능하게 사용되고, 예를 들어 인간 대상체에서 포스파티딜이노시톨 3-포스페이트의 인산화를 촉매하여 포스파티딜이노시톨 3,5-비스포스페이트를 생성하는 효소를 지칭한다. 용어 "PIKfyve" 및 "포스포이노시티드 키나제를 함유하는 FYVE-유형 아연 핑거"는 PIKfyve의 야생형 형태 뿐만 아니라, 야생형 PIKfyve 단백질의 변이체 및 이를 코딩하는 핵산을 지칭한다. PIKfyve를 코딩하는 유전자는 NCBI 참조 서열 번호 NG_021188.1 하에 접근할 수 있다. 인간 PIKfyve의 야생형 형태의 예시적인 전사체 서열은 NCBI 참조 서열 번호 NM_015040.4, NM_152671.3, 및 NM_001178000.1 하에 접근할 수 있다. 인간 PIKfyve의 야생형 형태의 예시적인 단백질 서열은 NCBI 참조 서열 번호 NP_055855.2, NP_689884.1, 및 NP_001171471.1 하에 접근할 수 있다.

[0160] 본원에 사용된 용어 "PIKfyve 억제제"는 화학식 I의 화합물과 같은 물질을 지칭한다. 이러한 유형의 억제제는, 예를 들어, PIKfyve 효소에 특이적으로 결합함으로써 (예를 들어, PIKfyve 활성 부위에 대한 억제제의 친화도에 의해) PIKfyve 활성을 경쟁적으로 억제하여 효소의 활성 부위 내로의 PIKfyve의 1종 이상의 내인성 기질의 진입을 배제, 방해 또는 정지시킬 수 있다. PIKfyve 효소의 활성을 억제하는 PIKfyve 억제제의 추가의 예는 활성 부위로부터 원위 부위에서 PIKfyve에 결합할 수 있고, 억제제의 결합 시 효소의 공간 입체형태의 변화에 의해 PIKfyve 활성 부위에 대한 내인성 기질의 결합을 약화시킬 수 있는 물질을 포함한다. PIKfyve 활성을 조정하는 물질을 포괄하는 것에 더하여, 용어 "PIKfyve 억제제"는 생체내에서 PIKfyve mRNA 전사체의 농도 및/또는 안정성을 감소시키는 물질, 뿐만 아니라 기능성 PIKfyve 효소의 번역을 억제하는 것들을 지칭한다.

[0161] 용어 "순수한"은 원치않는 성분 (예를 들어, 세포 용해물의 다른 화합물 및/또는 다른 성분), 물질 오염, 혼합 또는 불완전성이 없거나 이들로부터 실질적으로 순수한 것을 의미한다.

[0162] 대표적인 산 부가염은 아세테이트, 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠술포네이트, 벤조에이트, 비술페이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포르술포네이트, 시트레이트, 시클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실술페이트, 에탄술포네이트, 푸마레이트, 글루코헵토네이트, 글리세로포스페이트, 헤미술페이트, 헵토네이트, 헥사노에이트, 히드로브로마이드, 히드로클로라이드, 히드로아이오다이드, 2-히드록시-에탄술포네이트, 락토비오네이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴 술페이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 메탄술포네이트, 2-나프탈렌술포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼술페이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 술페이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, 톨루엔술포네이트, 운데카노에이트 및 발레레이트 염을 포함한다. 대표적인 알칼리 또는 알칼리 토금속 염은 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘 및 마그네슘, 뿐만 아니라 암모늄, 테트라메틸암모늄, 테트라에틸암모늄, 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 트리에틸아민 및 에틸아민을 포함하나 이에 제한되지는 않는 비독성 암모늄, 4급 암모늄 및 아민 양이온을 포함한다.

[0163] 다양한 임상 지표가 환자를 특정한 신경계 질환이 발생할 "위험이 있는" 것으로 확인하는 데 사용될 수 있다. 신경계 질환, 예컨대 근위축성 측삭 경화증, 전두측두엽 변성, 알츠하이머병, 파킨슨병, 루이 소체 치매, 피질기저 변성, 진행성 핵상 마비, 관형 치매 파킨슨 ALS 복합증, 헌팅톤병, 조기 발병 파제트병 및 전두측두엽 치매를 동반한 봉입체 근병증 (IBMPFD), 산발성 봉입체 근염, 근원섬유성 근병증, 권투선수 치매, 만성 외상성 뇌병증, 알렉산더병 및 유전성 봉입체 근병증이 발생할 "위험이 있는" 환자 (예를 들어, 인간 환자)의 예는 (i) TAR-DNA 결합 단백질 (TDP)-43의 응집을 나타내거나 또는 나타내는 경향이 있는 대상체, 및 (ii) TDP-43 응집 및 독성과 연관된 돌연변이, 예컨대 Q331K, M337V, Q343R, N345K, R361S 및 N390D로부터 선택된 돌연변이를 함유하는 TDP-43의 돌연변이체 형태를 발현하는 대상체를 포함한다. 근위축성 측삭 경화증이 발생할 "위험이 있는" 대상체는, 예를 들어 본원에 기재된 조성물 및 방법에 따른 PIKfyve 억제제의 제1 투여 전에 이들 특징 중 하나 또는 둘 다를 나타낼 수 있다.

[0164] 본원에 사용된 용어 "TAR-DNA 결합 단백질-43" 및 "TDP-43"은 상호교환가능하게 사용되고, 예를 들어 인간 대상체에서낭성 섬유증 막횡단 전도도 조절자 (CFTR) 프리-mRNA 전사체의 선택적 스플라이싱 및 HIV-1 전사의 조정에 수반되는 전사 억제자 단백질을 지칭한다. 용어 "TAR-DNA 결합 단백질-43" 및 "TDP-43"은 TDP-43의 야생형 형태 뿐만 아니라, 야생형 TDP-43 단백질의 변이체 및 그를 코딩하는 핵산을 지칭한다. 인간 TDP-43의 야생형 형태의 아미노산 서열 및 상응하는 mRNA 서열은 각각 NCBI 참조 서열 번호 NM_007375.3 및 NP_031401.1 하에

제공된다.

[0165] 본원에 사용된 용어 "TAR-DNA 결합 단백질-43" 및 "TDP-43"은, 예를 들어 NCBI 참조 서열 번호 NP_031401.1의 아미노산 서열과 적어도 85% 동일한 (예를 들어, NCBI 참조 서열 번호 NP_031401.1의 아미노산 서열과 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.9% 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 갖는 인간 TDP-43 단백질의 형태 및/또는 야생형 TDP-43 단백질에 비해 1개 이상의 치환, 삽입 및/또는 결실 (예를 들어, 1개 이상의 보존적 및/또는 비보존적 아미노산 치환, 예컨대 최대 5, 10, 15, 20, 25개 또는 그 초과의 보존적 또는 비보존적 아미노산 치환)을 함유하는 인간 TDP-43 단백질의 형태를 포함한다. 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 신경계 장애, 예컨대 근위축성 측삭 경화증, 전두측두엽 변성, 알츠하이머병, 파킨슨병, 루이 소체 치매, 피질기저 변성, 진행성 핵상 마비, 괌형 치매 파킨슨 ALS 복합증, 헌팅톤병, 조기 발병 파제트병 및 전두측두엽 치매를 동반한 봉입체 근병증 (IBMPFD), 산발성 봉입체 근염, 근원섬유성 근병증, 권투선수 치매, 만성 외상성 뇌병증, 알렉산더병 및 유전성 봉입체 근병증에 대해 치료될 수 있는 환자는 상승된 TDP-43 응집 및 독성과 연관된 돌연변이, 예컨대 Q331K, M337V, Q343R, N345K, R361S 및 N390D로부터 선택된 돌연변이를 갖는 TDP-43의 형태를 발현하는 인간 환자를 포함한다. 유사하게, 본원에 사용된 용어 "TAR-DNA 결합 단백질-43" 및 "TDP-43"은, 예를 들어 NCBI 참조 서열 번호 NM_007375.3의 핵산 서열과 적어도 85% 동일한 (예를 들어, NCBI 참조 서열 번호 NM_007375.3의 아미노산 서열과 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.9%, 또는 100% 동일한) 핵산 서열을 갖는 mRNA 전사체를 코딩하는 인간 TDP-43 유전자의 형태를 포함한다.

[0166] 본원에 사용된 용어 "대상체"는 본 발명에 따른 조성물이, 예를 들어 실험, 진단, 예방 및/또는 치료 목적을 위해 투여될 수 있는 임의의 유기체를 지칭한다. 전형적인 대상체는 임의의 동물 (예를 들어, 포유동물, 예컨대 마우스, 래트, 토끼, 비-인간 영장류 및 인간)을 포함한다. 대상체는 치료를 추구하거나 필요로 할 수 있거나, 치료를 요구할 수 있거나, 치료를 받을 수 있거나, 향후 치료를 받을 수 있거나, 또는 특정한 질환 또는 상태에 대해 훈련된 전문가에 의해 관리 중인 인간 또는 동물일 수 있다.

[0167] "치료 요법"은 관련 집단에 걸친 투여가 목적하는 또는 유익한 치료 결과와 상관관계가 있는 투여 요법을 지칭한다.

[0168] 용어 "치료 유효량"은 치료 투여 요법에 따라 질환, 장애 및/또는 상태를 앓고 있거나 그에 걸리기 쉬운 집단에게 투여되는 경우에 질환, 장애 및/또는 상태를 치료하기에 충분한 양을 의미한다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량은 질환, 장애 및/또는 상태의 1종 이상의 증상의 발생 및/또는 중증도를 감소시키고/거나 그의 발병을 지연시키는 양이다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 용어 "치료 유효량"이 실제로 특정한 개체에서 달성되는 성공적인 치료를 필요로 하지 않는다는 것을 인지할 것이다. 오히려, 치료 유효량은 이러한 치료를 필요로 하는 환자에게 투여되는 경우에 유의한 수의 대상체에서 특정한 목적하는 약리학적 반응을 제공하는 양일 수 있다. 특정한 대상체는 실제로 "치료 유효량"에 대해 "불응성"일 수 있는 것으로 구체적으로 이해된다. 한 예를 들자면, 불응성 대상체는 임상 효능이 얻어지지 않는 정도로 낮은 생체이용률을 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량에 대한 언급은 하나 이상의 특정 조직 (예를 들어, 질환, 장애 또는 상태에 걸린 조직) 또는 유체 (예를 들어, 혈액, 타액, 혈청, 땀, 눈물, 소변 등)에서 측정된 바와 같은 양에 대한 언급일 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는, 일부 실시양태에서, 치료 유효량이 단일 용량으로 제제화 및/또는 투여될 수 있다는 것을 인지할 것이다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량은, 예를 들어 투여 요법의 일부로서 복수의 용량으로 제제화 및/또는 투여될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0169] 도 1은 대조군 TDP-43 효모 모델 (FAB1 TDP-43)의 생성에 대한 접근법을 보여주는 도식이다. 인간 TDP-43 유전자 및 GAL1 프로모터를 효모 게놈 내로 통합시킴으로써 대조군 효모 TDP-43 모델을 생성하였다. 인간 PIKFYVE의 효모 오르토로그는 FAB1이다.

도 2는 인간화 PIKFYVE TDP-43 효모 모델 (PIKFYVE TDP-43)의 생성에 대한 접근법을 보여주는 도식이다. G418 내성 카세트 (fab1::G418^{R})와의 상동 재조합을 통한 FAB1 유전자 (도 2). PIKFYVE를 URA3-함유 플라스미드 상에 정착된 GPD 프로모터의 하류에 클로닝하고, fab1::G418R ura3 균주 내로 도입하였다. 이어서 pGAL1-TDP-43 구축물을 "인간화" 효모 균주 내로 도입하고, 세포독성에 대해 평가하였다.

도 3은 FAB1 TDP-43의 유동 세포측정법-기반 생존율 검정으로부터 생성된 히스토그램이다.

도 4는 PIKFYVE TDP-43의 유동 세포측정법-기반 생존율 검정으로부터 생성된 히스토그램이다. TDP-43의 유도 시, 생존불가능한 세포 (최우측 집단)의 현저한 증가가 있었으며, FAB1 TDP-43 균주에서보다 PIKFYVE TDP-43에서 보다 현저한 효과가 있었다 (도 3 참조).

도 5는 APYO201의 존재 하에 FAB1 TDP-43의 유동 세포측정법-기반 생존율 검정으로부터 생성된 히스토그램의 오버레이이다.

도 6은 APYO201의 존재 하에 PIKFYVE TDP-43의 유동 세포측정법-기반 생존율 검정으로부터 생성된 히스토그램의 오버레이이다.

도 7은 PIKFYVE TDP-43에서의 세포보호 효능을 시험 화합물의 PIKfyve 억제 활성과 비교하는 산점도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0170] 본 발명은 신경계 장애, 예컨대 근위축성 측삭 경화증 및 다른 신경근육 장애, 뿐만 아니라 특히 전두측두엽 변성, 알츠하이머병, 파킨슨병, 루이 소체 치매, 피질기저 변성, 진행성 핵상 마비, 괌형 치매 파킨슨 ALS 복합증, 헌팅톤병, 조기 발병 파제트병 및 전두측두엽 치매를 동반한 봉입체 근병증 (IBMPFD), 산발성 봉입체 근염, 근원섬유성 근병증, 권투선수 치매, 만성 외상성 뇌병증, 알렉산더병 및 유전성 봉입체 근병증을 치료하기 위한 조성물 및 방법을 특색으로 한다. 특히, 본 발명은 신경계 장애, 예컨대 상기 상태 중 하나 이상을 치료 또는 예방하기 위해 환자 (예를 들어, 인간 환자)에게 투여될 수 있는 FYVE-유형 아연 핑거 함유 포스포이노시티드 키나제 (PIKfyve)의 억제제를 제공한다. 치유적 치료와 관련하여, PIKfyve 억제제는 환자에게 투여되어 장애의 1종 이상의 증상을 완화시키고/거나 질환과 연관된 근본적인 분자 병리상태를 치유할 수 있으며, 예컨대 TAR-DNA 결합 단백질 (TDP)-43의 응집을 억제 또는 방지할 수 있다.

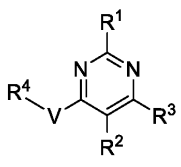
[0171] 본원의 개시내용은, 부분적으로, PIKfyve 억제가 세포에서 TDP-43 응집을 조정한다는 발견에 기초한다. TDP-43 응집의 억제는 신경계 장애를 앓고 있는 환자에서 유익한 효과를 발휘한다. 많은 병리학적 상태, 예컨대 근위축성 측삭 경화증, 전두측두엽 변성, 알츠하이머병, 파킨슨병, 루이 소체 치매, 피질기저 변성, 진행성 핵상 마비, 괌형 치매 파킨슨 ALS 복합증, 헌팅톤병, IBMPFD, 산발성 봉입체 근염, 근원섬유성 근병증, 권투선수 치매, 만성 외상성 뇌병증, 알렉산더병 및 유전성 봉입체 근병증은 TDP-43-촉진된 응집 및 독성과 상관관계가 있었다. 메카니즘에 의해 제한되지 않으면서, TDP-43 응집 및 독성과 연관된 질환을 앓고 있는 환자는, PIKfyve의 억제제를 투여함으로써, 예를 들어 PIKfyve 억제제에 의해 유도된 TDP-43 응집의 억제로 인해 치료될 수 있다.

[0172] 본원에 기재된 바와 같은 PIKfyve 억제에 반응할 가능성이 있는 환자는 TDP-43 응집을 갖거나 발생할 위험이 있는 환자, 예컨대 생체내에서 TDP-43 응집 및 독성과 연관된 TDP-43의 돌연변이체 형태를 발현하는 환자를 포함한다. 상승된 TDP-43 응집 및 독성과 상관관계가 있는 TDP-43에서의 이러한 돌연변이의 예는 특히 Q331K, M337V, Q343R, N345K, R361S 및 N390D를 포함한다. 따라서 본원에 기재된 조성물 및 방법은 PIKfyve 억제제 요법에 반응할 가능성이 있는 환자의 확인을 가능하게 하는 추가의 임상 이익, 뿐만 아니라 이에 따라 이들 환자를 치료하는 방법을 제공한다.

[0173] 하기 섹션은 본원에 개시된 조성물 및 방법과 함께 사용될 수 있는 예시적인 PIKfyve 억제제의 설명을 제공한다. 하기 섹션은 신경계 장애의 치료를 위한 이들 물질의 전달에 사용될 수 있는 다양한 예시적인 투여 경로 및 제약 조성물의 설명을 추가로 제공한다.

[0174] PIKfyve 억제제

[0175] 본원에 기재된 예시적인 PIKfyve 억제제는 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다:



화학식 I

[0176]

[0177] 여기서

[0178] V는 -NH-, -NR^5-, -CH$_2$NH-, -CH$_2$NR^5-, -O-, -CO-, 또는 -CHOH-이고;

[0179] R^1은 임의로 치환된 모르폴린-4-일, 피리딘-4-일, 피리딘-3-일, 임의로 치환된 2-옥소-피롤리딘-1-일, 임의로 치환된 피페리딘-1-일, 또는 임의로 치환된 피리디아진-4-일이고;

[0180] R^2는 할로겐, $-(CH_2)_nOH$, 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시, 임의로 치환된 C_2-C_9 헤테로아릴, 임의로 치환된 2-옥소-피롤리딘-1-일, $-(CO)NR^{7a}R^{7b}$, $-P(O)R^{7c}R^{7d}$, 또는 $-S(O)_kR^{7e}$이고; R^3은 임의로 치환된 피리딘-2-일, 임의로 치환된 피리딘-3-일, 임의로 치환된 피리딘-4-일, 임의로 치환된 피라졸-1-일, 임의로 치환된 피라졸-3-일, 임의로 치환된 피리다진-3-일, 임의로 치환된 피리미딘-4-일, 또는 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴이거나; 또는 R^2 및 R^3은 이들이 부착되어 있는 고리와 함께 조합되어 임의로 치환된 C_4-C_{12} 헤테로아릴을 형성하고;

[0181] n은 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고;

[0182] k는 0, 1, 또는 2이고;

[0183] R^4는 임의로 치환된 피리딘-4-일, 임의로 치환된 1-메틸피리딘-1-윰-4-일, 임의로 치환된 피리딘-3-일, 임의로 치환된 1-메틸피페리딘-3-일, 임의로 치환된 피리다진-3-일, 또는 $-NHR^8$이고;

[0184] R^5는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이고;

[0185] R^6은 H 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이고;

[0186] 각각의 R^{7a} 및 R^{7b}는 독립적으로 H 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이거나; 또는 R^{7a} 및 R^{7b}는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 조합되어 임의로 치환된 C_2-C_9 헤테로시클릴을 형성하고;

[0187] 각각의 R^{7c}, R^{7d} 및 R^{7e}는 독립적으로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시 또는 히드록실이고;

[0188] R^8은 임의로 치환된 페닐 또는 임의로 치환된 C_3-C_6 시클로알킬이다.

[0189] 본원에 기재된 예시적인 PIKfyve 억제제는 또한 하기 화학식 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다:

[0190] 

화학식 II

[0191] 여기서

[0192] R^9는 임의로 치환된 모르폴린-4-일, 임의로 치환된 모르폴린-3-일알콕시, 임의로 치환된 2-(피리딘-2-일)알콕시, 임의로 치환된 1-메틸피페라진-2-일 또는 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴이고;

[0193] R^{10}은 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시, $-(CO)NR^{7a}R^{7b}$, $-P(O)R^{7c}R^{7d}$, 또는 $-S(O)_kR^{7e}$이고;

[0194] 각각의 R^{7a} 및 R^{7b}는 독립적으로 H 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이거나; 또는 R^{7a} 및 R^{7b}는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 조합되어 임의로 치환된 C_2-C_9 헤테로시클릴을 형성하고;

[0195] 각각의 R^{7c}, R^{7d} 및 R^{7e}는 독립적으로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시 또는 히드록실이고;

[0196] k는 0, 1, 또는 2이고;

[0197] R^{11}은 임의로 치환된 모르폴린-4-일, 임의로 치환된 피리딘-4-일, 임의로 치환된 피라졸-4-일, 임의로 치환된 1H-이미다졸-2-일, 임의로 치환된 퀴놀린-6-일, 또는 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴이고;

[0198] R^{12}는 임의로 치환된 1-메틸피페라진-2-오닐, 임의로 치환된 2-(피리딘-2-일)알콕시, 임의로 치환된 N-(피리딘-3-일메틸)아민, 임의로 치환된 N-(피리딘-4-일)아민, 또는 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴이다.

[0199] 치료 방법

[0200] 신경계 장애를 치료하기 위한 PIKfyve 활성 및 TDP-43 응집의 억제

[0201] 본원에 기재된 조성물 및 방법을 사용하여, 신경계 장애를 앓고 있는 환자에게 PIKfyve 억제제, 예컨대 본원에 기재된 소분자를 투여하여 장애를 치료하고/거나 장애와 연관된 1종 이상의 증상을 억제할 수 있다. 본원에 기재된 조성물 및 방법을 사용하여 치료될 수 있는 예시적인 신경계 장애는, 비제한적으로, 근위축성 측삭 경화증, 전두측두엽 변성, 알츠하이머병, 파킨슨병, 루이 소체 치매, 피질기저 변성, 진행성 핵상 마비, 괌형 치매 파킨슨 ALS 복합증, 헌팅톤병, IBMPFD, 산발성 봉입체 근염, 근원섬유성 근병증, 권투선수 치매, 만성 외상성 뇌병증, 알렉산더병, 및 유전성 봉입체 근병증, 뿐만 아니라 신경근육 질환 예컨대 선천성 근무력 증후군, 선천성 근병증, 경련 섬유속연축 증후군, 뒤시엔느 근육 이영양증, 글리코겐 축적 질환 유형 II, 유전성 경직성 하반신마비, 봉입체 근염, 이삭 증후군, 컨스-세이어 증후군, 램버트-이튼 근무력 증후군, 미토콘드리아 근병증, 근육 이영양증, 중증 근무력증, 근긴장성 이영양증, 말초 신경병증, 척수 및 연수성 근육 위축, 척수성 근육 위축, 강직 인간 증후군, 트로이어 증후군, 및 길랑-바레 증후군이다.

[0202] 본 개시내용은, 부분적으로, PIKfyve 억제제, 예컨대 본원에 기재된 작용제가 TDP-43 독성을 약화시킬 수 있다는 발견에 기초한다. TDP-43-촉진된 독성은 다양한 신경계 질환과 연관되었다. PIKfyve 억제제가 TDP-43 응집을 조정한다는 발견은 중요한 치료 이익을 제공한다. PIKfyve 억제제, 예컨대 본원에 기재된 PIKfyve 억제제를 사용하여, 신경계 장애를 앓고 있거나 또는 이러한 상태가 발생할 위험이 있는 환자는 질환의 기저 분자 병인을 치유하는 방식으로 치료될 수 있다. 메카니즘에 의해 제한되지 않으면서, 본원에 기재된 조성물 및 방법은, 예를 들어 병리상태를 촉진하는 TDP-43 응집을 억제함으로써 이러한 신경계 상태를 치료 또는 예방하는 데 사용될 수 있다.

[0203] 추가적으로, 본원에 기재된 조성물 및 방법은 PIKfyve 억제제 요법에 반응할 가능성이 있는 환자의 확인 및 치료를 가능하게 하는 유익한 특징을 제공한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 환자 (예를 들어, 본원에 기재된 신경계 질환, 예컨대 근위축성 측삭 경화증을 앓고 있거나 또는 그가 발생할 위험이 있는 인간 환자)는 환자가 이러한 형태의 치료에 반응할 가능성이 있는 것으로 확인되는 경우에 PIKfyve 억제제를 투여받는다. 환자는 예를 들어 TDP-43 응집에 대한 감수성을 기초로 하여 그 자체로 확인될 수 있다. 일부 실시양태에서, 환자는 환자에 의해 발현된 TDP-43의 이소형에 기초하여 PIKfyve 억제제 치료에 반응할 가능성이 있는 것으로 확인된다. 예를 들어, 특히 Q331K, M337V, Q343R, N345K, R361S 및 N390D로부터 선택된 돌연변이를 갖는 TDP-43 이소형을 발현하는 환자는 이러한 TDP-43 이소형을 발현하지 않는 환자에 비해 TDP-43-촉진된 응집 및 독성을 발생시킬 가능성이 더 크다. 본원에 기재된 조성물 및 방법을 사용하여, 환자는 이러한 TDP-43의 이소형을 발현하는 것에 기초하여 PIKfyve 억제제 요법에 반응할 가능성이 있는 것으로 확인될 수 있고, 후속적으로 하나 이상의 신경계 장애, 예컨대 본원에 기재된 신경계 장애 중 하나 이상을 치료 또는 예방하기 위해 PIKfyve 억제제를 투여받을 수 있다.

[0204] 환자 반응의 평가

[0205] 관련 기술분야에 공지되고 본원에 기재된 다양한 방법은 신경계 장애를 갖는 환자 (예를 들어, TDP-43 응집이 발생할 위험이 있는 환자, 예컨대 상승된 TDP-43 응집 및 독성과 연관된 돌연변이, 예를 들어 Q331K, M337V, Q343R, N345K, R361S 및 N390D로부터 선택된 돌연변이를 갖는 TDP-43의 돌연변이체 형태를 발현하는 환자)가 PIKfyve 억제에 유리하게 반응하는 지 여부를 결정하는 데 사용될 수 있다. 예를 들어, 신경계 질환, 예컨대 근위축성 측삭 경화증을 갖는 환자의 본원에 기재된 PIKfyve 억제제를 사용한 성공적 치료는 하기에 의해 신호 전달될 수 있다:

[0206] (i) 근위축성 측삭 경화증 기능 등급화 척도 (ALSFRS) 또는 개정된 ALSFRS (ALSFRS-R)를 사용하여 평가된 바에 따른 상태에서의 개선, 예컨대 PIKfyve 억제제의 투여 후 1일 이상, 수주 또는 수개월 이내에 환자의 ALSFRS 또는 ALSFRS-R 점수에서의 개선 (예를 들어, 환자에게의 PIKfyve 억제제의 초기 투여 후 약 1일 내지 약 48주 이내 (예를 들어, 약 2일 내지 약 36주, 약 4주 내지 약 24주, 약 8주 내지 약 20주, 또는 약 12주 내지 약 16주

이내), 또는 그 초과 이내에, 예컨대 환자에게의 PIKfyve 억제제의 초기 투여 후 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 12주, 13주, 14주, 15주, 16주, 17주, 18주, 19주, 20주, 21주, 22주, 23주, 24주, 25주, 26주, 27주, 28주, 29주, 30주, 31주, 32주, 33주, 34주, 35주, 36주, 37주, 38주, 39주, 40주, 41주, 42주, 43주, 44주, 45주, 46주, 47주, 48주, 또는 그 초과 이내에 환자의 ALSFRS 또는 ALSFRS-R 점수에서의 개선);

[0207] (ii) 안정 시 폐활량의 증가, 예컨대 PIKfyve 억제제의 투여 후 1일 이상, 수주, 또는 수개월 이내에 환자의 안정 시 폐활량의 증가 (예를 들어, 환자에게의 PIKfyve 억제제의 초기 투여 후 약 1일 내지 약 48주 이내 (예를 들어, 약 2일 내지 약 36주, 약 4주 내지 약 24주, 약 8주 내지 약 20주, 또는 약 12주 내지 약 16주 이내), 또는 그 초과 이내에, 예컨대 환자에게의 PIKfyve 억제제의 초기 투여 후 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 12주, 13주, 14주, 15주, 16주, 17주, 18주, 19주, 20주, 21주, 22주, 23주, 24주, 25주, 26주, 27주, 28주, 29주, 30주, 31주, 32주, 33주, 34주, 35주, 36주, 37주, 38주, 39주, 40주, 41주, 42주, 43주, 44주, 45주, 46주, 47주, 48주, 또는 그 초과 이내에 환자의 안정 시 폐활량의 증가);

[0208] (iii) 반복적 신경 자극 시 환자에 의해 나타나는 감쇠 반응의 감소, 예컨대 PIKfyve 억제제의 투여 후 1일 이상, 수주, 또는 수개월 이내에 관찰되는 감소 (예를 들어, 환자에게의 PIKfyve 억제제의 초기 투여 후 약 1일 내지 약 48주 이내 (예를 들어, 약 2일 내지 약 36주, 약 4주 내지 약 24주, 약 8주 내지 약 20주, 또는 약 12주 내지 약 16주 이내), 또는 그 초과 이내에, 예컨대 환자에게의 PIKfyve 억제제의 초기 투여 후 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 12주, 13주, 14주, 15주, 16주, 17주, 18주, 19주, 20주, 21주, 22주, 23주, 24주, 25주, 26주, 27주, 28주, 29주, 30주, 31주, 32주, 33주, 34주, 35주, 36주, 37주, 38주, 39주, 40주, 41주, 42주, 43주, 44주, 45주, 46주, 47주, 48주, 또는 그 초과 이내에 관찰되는 감소);

[0209] (iv) 예를 들어, 의료 연구 협의회 근육 시험 척도 (예를 들어, 문헌 [Jagtap et al., Ann. Indian. Acad. Neurol. 17:336-339 (2014)]에 기재된 바와 같으며, 이의 개시내용은 신경계 질환 치료에 대한 환자 반응을 측정하는 것에 관한 것으로 본원에 참조로 포함됨)에 의해 평가된 바에 따른 근육 강도의 개선, 예컨대 PIKfyve 억제제의 투여 후 1일 이상, 수주 또는 수개월 이내에 관찰되는 개선 (예를 들어, 환자에게의 PIKfyve 억제제의 초기 투여 후 약 1일 내지 약 48주 이내 (예를 들어, 약 2일 내지 약 36주, 약 4주 내지 약 24주, 약 8주 내지 약 20주, 또는 약 12주 내지 약 16주 이내), 또는 그 초과 이내에, 예컨대 환자에게의 PIKfyve 억제제의 초기 투여 후 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 12주, 13주, 14주, 15주, 16주, 17주, 18주, 19주, 20주, 21주, 22주, 23주, 24주, 25주, 26주, 27주, 28주, 29주, 30주, 31주, 32주, 33주, 34주, 35주, 36주, 37주, 38주, 39주, 40주, 41주, 42주, 43주, 44주, 45주, 46주, 47주, 48주, 또는 그 초과 이내에 관찰되는 개선);

[0210] (v) 예를 들어, 근위축성 측삭 경화증-특이적 삶의 질 (ALS-특이적 QOL) 설문지를 사용하여 평가된 바에 따른 삶의 질에서의 개선, 예컨대 PIKfyve 억제제의 투여 후 1일 이상, 수주, 또는 수개월 이내에 관찰되는 환자의 삶의 질에서의 개선 (예를 들어, 환자에게의 PIKfyve 억제제의 초기 투여 후 약 1일 내지 약 48주 이내 (예를 들어, 약 2일 내지 약 36주, 약 4주 내지 약 24주, 약 8주 내지 약 20주, 또는 약 12주 내지 약 16주 이내), 또는 그 초과 이내에, 예컨대 환자에게의 PIKfyve 억제제의 초기 투여 후 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 12주, 13주, 14주, 15주, 16주, 17주, 18주, 19주, 20주, 21주, 22주, 23주, 24주, 25주, 26주, 27주, 28주, 29주, 30주, 31주, 32주, 33주, 34주, 35주, 36주, 37주, 38주, 39주, 40주, 41주, 42주, 43주, 44주, 45주, 46주, 47주, 48주, 또는 그 초과 이내에 관찰되는 대상체의 삶의 질에서의 개선);

[0211] (vi) 근육 경련의 빈도 및/또는 중증도의 감소, 예컨대 PIKfyve 억제제의 투여 후 1일 이상, 수주, 또는 수개월 이내에 경련 빈도 및/또는 중증도의 감소 (예를 들어, 환자에게의 PIKfyve 억제제의 초기 투여 후 약 1일 내지 약 48주 이내 (예를 들어, 약 2일 내지 약 36주, 약 4주 내지 약 24주, 약 8주 내지 약 20주, 또는 약 12주 내지 약 16주 이내), 또는 그 초과 이내에, 예컨대 환자에게의 PIKfyve 억제제의 초기 투여 후 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 12주, 13주, 14주, 15주, 16주, 17주, 18주, 19주, 20주, 21주, 22주, 23주, 24주, 25주, 26주, 27주, 28주, 29주, 30주, 31주, 32주, 33주, 34주, 35주, 36주, 37주, 38주, 39주, 40주, 41주, 42주, 43주, 44주, 45주, 46주, 47주, 48주, 또는 그 초과 이내에 경련 빈도 및/또는 중증도의 감소); 및/또는

[0212] (vii) TDP-43 응집의 감소, 예컨대 PIKfyve 억제제의 투여 후 1일 이상, 수주, 또는 수개월 이내에 TDP-43 응집의 감소 (예를 들어, 환자에게의 PIKfyve 억제제의 초기 투여 후 약 1일 내지 약 48주 이내 (예를 들어, 약 2일 내지 약 36주, 약 4주 내지 약 24주, 약 8주 내지 약 20주, 또는 약 12주 내지 약 16주 이내), 또는 그 초과 이내에, 예컨대 환자에게의 PIKfyve 억제제의 초기 투여 후 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 12주, 13주, 14주, 15주, 16주, 17주, 18주, 19주, 20주, 21주, 22주, 23주, 24주, 25주, 26주, 27주, 28주, 29주, 30주, 31주, 32주, 33주, 34주, 35주, 36주, 37주, 38주, 39주, 40주, 41주, 42주, 43주, 44주, 45주, 46주, 47주, 48주, 또는 그 초과 이내에 TDP-43 응집의 감소).

[0213] 조합 제제 및 그의 용도

[0214] 본 발명의 화합물은 하나 이상의 치료제와 조합될 수 있다. 특히, 치료제는 본원에 기재된 임의의 신경계 장애를 치료 또는 예방적으로 치료하는 것일 수 있다.

[0215] 조합 요법

[0216] 본 발명의 화합물은 단독으로, 또는 신경계 장애 또는 그와 연관된 증상을 치료하는 다른 작용제와 조합되어, 또는 임의의 신경계 장애를 치료, 예방 및/또는 그의 위험을 감소시키기 위한 다른 유형의 치료와 조합되어 사용될 수 있다. 조합 치료에서, 치료 화합물 중 1종 이상의 투여량은 단독으로 투여되는 경우에 표준 투여량으로부터 감소될 수 있다. 예를 들어, 용량은 약물 조합 및 순열로부터 실험적으로 결정될 수 있거나, 또는 이소볼로그래픽 분석에 의해 추론될 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Black et al., Neurology 65:S3-S6, 2005]). 이 경우, 화합물의 투여량은 조합 시 치료 효과를 제공해야 한다.

[0217] 제약 조성물

[0218] 본 발명의 화합물은 바람직하게는 생체내 투여에 적합한 생물학적으로 상용성인 형태로 인간 대상체에게 투여하기 위한 제약 조성물로 제제화된다. 따라서, 또 다른 측면에서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 적합한 희석제, 담체 또는 부형제와 혼합하여 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0219] 본 발명의 화합물은 유리 염기의 형태로, 염, 용매화물의 형태로, 및 전구약물로서 사용될 수 있다. 모든 형태는 본 발명의 범위 내에 있다. 본 발명의 방법에 따라, 기재된 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 전구약물은 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 이해되는 바와 같이, 선택된 투여 경로에 따라 다양한 형태로 환자에게 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물은, 예를 들어 경구, 비경구, 협측, 설하, 비강, 직장, 패치, 펌프 또는 경피 투여에 의해 투여될 수 있고, 제약 조성물은 그에 따라 제제화될 수 있다. 비경구 투여는 정맥내, 복강내, 피하, 근육내, 경상피, 비강, 폐내, 척수강내, 직장 및 국소 투여 방식을 포함한다. 비경구 투여는 선택된 기간에 걸친 연속 주입에 의한 것일 수 있다.

[0220] 본 발명의 화합물은, 예를 들어 불활성 희석제 또는 동화성 식용 담체와 함께 경구로 투여될 수 있거나, 또는 경질 또는 연질 쉘 젤라틴 캡슐에 봉입될 수 있거나, 또는 정제로 압축될 수 있거나, 또는 식이 식품과 함께 직접 혼입될 수 있다. 경구 치료적 투여를 위해, 본 발명의 화합물은 부형제와 함께 혼입될 수 있고, 섭취가능한 정제, 협측 정제, 트로키, 캡슐, 엘릭시르, 현탁액, 시럽 및 웨이퍼의 형태로 사용될 수 있다.

[0221] 본 발명의 화합물은 또한 비경구로 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물의 용액은 계면활성제와 적합하게 혼합된 물 중에서 제조될 수 있다. 분산액은 또한 글리세롤, 액체 폴리에틸렌 글리콜, DMSO 및 알콜 함유 또는 무함유 그의 혼합물 중에서, 및 오일 중에서 제조될 수 있다. 통상적인 저장 및 사용 조건 하에, 이들 제제는 미생물의 성장을 방지하기 위해 보존제를 함유할 수 있다. 적합한 제제의 선택 및 제조를 위한 통상적인 절차 및 성분은, 예를 들어 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences (2003, 20th ed.)] 및 [The United States Pharmacopeia: The National Formulary (USP 24 NF19), published in 1999]에 기재되어 있다.

[0222] 주사가능한 용도에 적합한 제약 형태는 멸균 주사가능한 용액 또는 분산액의 즉석 제조를 위한 멸균 수용액 또는 분산액 및 멸균 분말을 포함한다. 모든 경우에, 형태는 멸균되어야 하고, 시린지를 통해 용이하게 투여될 수 있는 정도로 유체이어야 한다.

[0223] 비강 투여를 위한 조성물은 편리하게는 에어로졸, 점적제, 겔 및 분말로서 제제화될 수 있다. 에어로졸 제제는 전형적으로 생리학상 허용되는 수성 또는 비-수성 용매 중 활성 물질의 용액 또는 미세 현탁액을 포함하고, 통상적으로 밀봉된 용기 내에 멸균 형태로 단일 또는 다중용량으로 존재하며, 이는 분무화 장치와 함께 사용하기 위한 카트리지 또는 리필의 형태를 취할 수 있다. 대안적으로, 밀봉된 용기는 사용 후에 폐기되도록 의도된 단일 분배 장치, 예컨대 단일 용량 비강 흡입기 또는 계량 밸브가 장착된 에어로졸 분배기일 수 있다. 투여 형태

가 에어로졸 분배기를 포함하는 경우, 이는 압축 기체, 예컨대 압축 공기 또는 유기 추진제, 예컨대 플루오로클로로히드로카본일 수 있는 추진제를 함유할 것이다. 에어로졸 투여 형태는 또한 펌프-아토마이저의 형태를 취할 수 있다.

[0224] 협측 또는 설하 투여에 적합한 조성물은 정제, 로젠지 및 파스틸을 포함하며, 여기서 활성 성분은 담체, 예컨대 당, 아카시아, 트라가칸트, 젤라틴 및 글리세린과 함께 제제화된다. 직장 투여를 위한 조성물은 편리하게는 통상적인 좌제 베이스, 예컨대 코코아 버터를 함유하는 좌제의 형태이다.

[0225] 본 발명의 화합물은 동물, 예를 들어 인간에게 단독으로 또는 본원에 언급된 바와 같은 제약상 허용되는 담체와 조합되어 투여될 수 있으며, 그의 비율은 화합물의 용해도 및 화학적 성질, 선택된 투여 경로, 및 표준 제약 실시에 의해 결정된다.

[0226] 투여량

[0227] 본 발명의 화합물 및/또는 본 발명의 화합물을 포함하는 조성물의 투여량은 많은 인자, 예컨대 화합물의 약역학적 특성; 투여 방식; 수용자의 연령, 건강 및 체중; 증상의 성질 및 정도; 치료 빈도, 및 존재하는 경우에 공동 치료의 유형; 및 치료될 동물에서의 화합물의 클리어런스율에 따라 달라질 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 상기 인자에 기초하여 적절한 투여량을 결정할 수 있다. 본 발명의 화합물은 임상 반응에 따라 필요에 따라 조정될 수 있는 적합한 투여량으로 초기에 투여될 수 있다. 일반적으로, 본 발명의 화합물이 예를 들어 0.05 mg 내지 3000 mg (고체 형태로서 측정됨)의 1일 투여량으로 인간에게 투여되는 경우에 만족스러운 결과가 수득될 수 있다. 용량 범위는, 예를 들어 10-1000 mg을 포함한다.

[0228] 대안적으로, 투여량은 환자의 체중을 사용하여 계산될 수 있다. 예를 들어, 환자에게 투여되는 화합물 또는 그의 제약 조성물의 용량은 0.1-50 mg/kg 범위일 수 있다.

[0229] 하기 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것이다. 이들은 어떠한 방식으로도 본 발명을 제한하는 것으로 의도되지 않는다.

[0230] 실시예

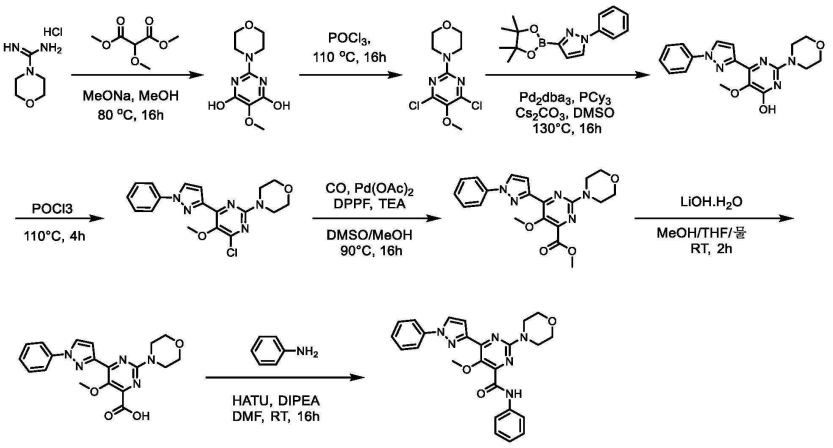
약어	
BINAP	(2,2′-비스(디페닐포스피노)-1,1′-비나프틸)
CO	탄소 모노옥시드
DCM	디클로로메탄
DIPEA	디이소프로필 에틸아민
DMAc	N,N-디메틸아세트아미드
DMF	N,N-디메틸포름아미드
DMSO	디메틸술폭시드
DPPF	1,1′-비스(디페닐포스피노)페로센
EDCI	1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드
HATU	(1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트
HOBt	히드록시벤조트리아졸
LAH	리튬 알루미늄 히드라이드
LDA	리튬 디이소프로필아미드
mW	마이크로웨이브
NCS	N-클로로숙신이미드
NIS	N-아이오도숙신이미드
NMP	N-메틸-2-피롤리돈
NMR	s-단일선, d-이중선, t-삼중선, dd-이중선의 이중선, td- 이중선의 삼중선, bs-넓은 단일선, m-다중선, q-사중선.
PCy3	트리시클로헥실포스핀
Pd(dppf)Cl_2	[1,1′-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)
Pd(dppf)Cl_2:DCM	[1,1′-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II), 디클로로메탄와의 착물
Pd(Pt-bu3)$_2$	비스(트리-tert-부틸포스핀)팔라듐(0)
Pd_2dba_3	트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)
Pin_2B_2/B_2Pin_2	비스(피나콜레이토)디보론
prep-HPLC	정제용-규모 고성능 액체 크로마토그래피
prep-TLC	정제용 박층 크로마토그래피
RT	실온
Ru-Phos	2-디시클로헥실포스피노-2′,6′-디이소프로폭시비페닐
TEA	트리에틸아민
THF	테트라히드로푸란
TrixiePhos	rac-2-(디-tert-부틸포스피노)-1,1′-비나프틸

[0231]

약어	
XantPhos	4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸크산텐
X-Phos	2-디시클로헥실포스피노-2′,4′,6′-트리이소프로필비페닐
XPhos-Pd G2	클로로(2-디시클로헥실포스피노-2′,4′,6′-트리이소프로필-1,1′-비페닐)[2-(2′-아미노-1,1′-비페닐)]팔라듐(II)

[0232]

[0233] 실시예 1. 5-메톡시-2-모르폴리노-N-페닐-6-(1-페닐-1H-피라졸-3-일)피리미딘-4-카르복스아미드 (화합물 1)의 합성:



[0234]

[0235] 단계 1: 5-메톡시-2-모르폴리노피리미딘-4,6-디올의 합성.

[0236] MeOH (35 mL) 중 모르폴린-4-카르복스이미드아미드 히드로클로라이드 (2 g, 12.1mmol) 및 디메틸 2-메톡시말로네이트 (1.95 g, 12.1mmol)의 용액에 MeONa (MeOH 중 30% 용액, 6.8 mL, 36.3 mmol)를 첨가하였다. 첨가한 후, 반응 혼합물을 80℃에서 17시간 동안 교반한 다음, 농축시켜 5-메톡시-2-모르폴리노피리미딘-4,6-디올 (2.5g, 91%)을 갈색 고체로서 수득하였으며, 이를 직접 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0237] 단계 2: 4-(4,6-디클로로-5-메톡시피리미딘-2-일)모르폴린의 합성.

[0238] 5-메톡시-2-모르폴리노피리미딘-4,6-디올 (2.5 g, 11 mmol) 및 옥시염화인 (25 mL)의 혼합물을 110℃에서 16시간 동안 교반한 다음, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 에틸 아세테이트/물 (20 mL/ 20mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (20 mL)로 2회 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (30 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 수득한 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (바이오타지, 40 g 실리카 겔, 석유 에테르 중 에틸 아세테이트 20%에서 40%로 용리시킴)에 의해 정제하여 4-(4,6-디클로로-5-메톡시피리미딘-2-일)모르폴린 (1.5 g, 51.6%)을 연황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 264.1 $[M+H]^+$.

[0239] 단계 3: 5-메톡시-2-모르폴리노-6-(1-페닐-1H-피라졸-3-일)피리미딘-4-올의 합성.

[0240] 디메틸 술폭시드 (20mL) 중 4-(4,6-디클로로-5-메톡시피리미딘-2-일)모르폴린 (0.14g, 0.53mmol), 1-페닐-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (0.16g, 0.58mmol), 트리스(디벤질리덴 아세톤)디팔라듐 (49mg, 0.053mmol), 트리시클로헥실 포스핀 (30mg, 0.1mmol) 및 탄산세슘 (0.34g, 1.06mmol)의 혼합물을 질소 분위기 하에 130℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 냉각시키고, 혼합물을 에틸 아세테이트 (20mL)로 희석하고, 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여과물을 물 (40mL)로 추출하고, 수성 상을 동결건조시켜 5-메톡시-2-모르폴리노-6-(1-페닐-1H-피라졸-3-일)피리미딘-4-올 (0.15g, 80%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 354.1 $[M+H]^+$.

[0241] 단계 4: 4-(4-클로로-5-메톡시-6-(1-페닐-1H-피라졸-3-일)피리미딘-2-일)모르폴린의 합성.

[0242] 5-메톡시-2-모르폴리노-6-(1-페닐-1H-피라졸-3-일)피리미딘-4-올 (0.15g, 0.42mmol) 및 옥시염화인 (8mL)의 혼합물을 110℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트/물 (20mL/ 20mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (20mL)로 2회 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (30mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (바이오타지, 40 g 실리카 겔, 석유 에테르 중 에틸 아세테이트 20%에서 40%로 용리시킴)에 의해 정제하여 4-(4-클로로-5-메톡시-6-(1-페닐-1H-피라졸-3-일)피리미딘-2-일)모르폴린 (0.11g, 70.6%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 372.1 $[M+H]^+$.

[0243] 단계 5: 메틸 5-메톡시-2-모르폴리노-6-(1-페닐-1H-피라졸-3-일)피리미딘-4-카르복실레이트의 합성.

[0244] 메탄올 (4mL) 및 디메틸 술폭시드 (6mL) 중 4-(4-클로로-5-메톡시-6-(1-페닐-1H-피라졸-3-일)피리미딘-2-일)모르폴린 (100mg, 0.27mmol), 트리에틸아민 (82mg, 0.81mmol), 아세트산팔라듐 (II) (6mg, 0.03mmol) 및 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센 (30mg, 0.06mmol)의 용액을 일산화탄소 분위기 하에 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과물을 에틸 아세테이트 (30mL)로

희석하고, 물 (20mL x 3) 및 염수 (30mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 에틸 아세테이트로 용리시키면서 정제하여 메틸 5-메톡시-2-모르폴리노-6-(1-페닐-1H-피라졸-3-일)피리미딘-4-카르복실레이트 (25mg, 23.4%)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 396.1 $[M+H]^+$.

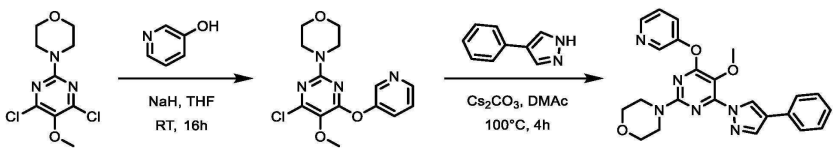
[0245] 단계 6: 5-메톡시-2-모르폴리노-6-(1-페닐-1H-피라졸-3-일)피리미딘-4-카르복실산의 합성.

[0246] 테트라히드로푸란/메탄올/물 (4mL/1mL/1mL) 중 메틸 5-메톡시-2-모르폴리노-6-(1-페닐-1H-피라졸-3-일)피리미딘-4-카르복실레이트 (20mg, 0.05mmol)의 용액에 수산화리튬 1수화물 (4mg, 0.1mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이를 농축시키고, 잔류물을 물 (5mL)로 희석하고, 수성 2N HCl을 사용하여 pH를 3~4로 조정하고, 에틸 아세테이트 (10mL)로 2회 추출하였다. 합한 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 5-메톡시-2-모르폴리노-6-(1-페닐-1H-피라졸-3-일)피리미딘-4-카르복실산 (15mg, 78.7%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 382.2 $[M+H]^+$.

[0247] 단계 7: 5-메톡시-2-모르폴리노-N-페닐-6-(1-페닐-1H-피라졸-3-일)피리미딘-4-카르복스아미드의 합성.

[0248] N,N-디메틸포름아미드 (5mL) 중 5-메톡시-2-모르폴리노-6-(1-페닐-1H-피라졸-3-일)피리미딘-4-카르복실산 (15mg, 0.039mmol) 및 아닐린 (4mg, 0.039mmol)의 용액에 HATU (15mg, 0.047mmol) 및 DIPEA (10mg, 0.08mmol)를 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 5-메톡시-2-모르폴리노-N-페닐-6-(1-페닐-1H-피라졸-3-일)피리미딘-4-카르복스아미드 (4.3mg, 24.2%)를 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.62 (s, 1H), 8.68 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.97 (d, J=7.7 Hz, 2H), 7.73 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.56 (t, J=8.0 Hz, 2H), 7.38 (t, J=7.8 Hz, 3H), 7.22 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.14 (t, J=7.4 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.76 (d, J= 5 Hz, 4H), 3.71(d, J=4.9 Hz, 4H); LCMS (ESI) m/z: 457.1 $[M+H]^+$.

[0249] 실시예 2. 4-(5-메톡시-4-(4-페닐-1H-피라졸-1-일)-6-(피리딘-3-일옥시)피리미딘-2-일)모르폴린 (화합물 2)의 합성:

[0250] 

[0251] 단계 1: 4-(4-클로로-5-메톡시-6-(피리딘-3-일옥시)피리미딘-2-일)모르폴린의 합성.

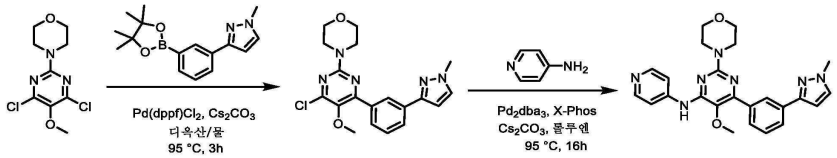
[0252] 0℃에서 테트라히드로푸란 (20mL) 중 피리딘-3-올 (0.18g, 1.9mmol)의 용액에 수소화나트륨 (미네랄 오일 중 60%, 0.11g, 2.85mmol)을 조금씩 첨가하였다. 첨가한 후, 혼합물을 가온하고, 실온에서 20분 동안 교반하였다. 이어서 테트라히드로푸란 (10mL) 중 4-(4,6-디클로로-5-메톡시피리미딘-2-일)모르폴린 (0.5 g, 1.9mmol)의 용액을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 교반하면서 환류 하에 16시간 동안 가열하였다. 이를 냉각시키고, 에틸 아세테이트/물 (20mL/20mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (20mL*2)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (20mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 수득한 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (바이오타지, 40 g 실리카 겔, 석유 에테르 중 에틸 아세테이트 50%에서 70%로 용리함)에 의해 정제하여 4-(4-클로로-5-메톡시-6-(피리딘-3-일옥시)피리미딘-2-일)모르폴린 (0.46g, 75.4%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 323.1 $[M+H]^+$.

[0253] 단계 2: 4-(5-메톡시-4-(4-페닐-1H-피라졸-1-일)-6-(피리딘-3-일옥시)피리미딘-2-일)모르폴린의 합성.

[0254] N,N-디메틸아세트아미드 (6mL) 중 4-(4-클로로-5-메톡시-6-(피리딘-3-일옥시)피리미딘-2-일)모르폴린 (40mg, 0.12mmol), 4-페닐-1H-피라졸 (18mg, 0.12mmol) 및 탄산세슘 (80mg, 0.24mmol)의 혼합물을 100℃에서 4시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC로 처리하여 4-(5-메톡시-4-(4-페닐-1H-피라졸-1-일)-6-(피리딘-3-일옥시)피리미딘-2-일)모르폴린 (12.5mg, 23.6%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.94 (s, 1H), 8.60 (d, J=2.7Hz, 1H), 8.50 (dd, J=4.7, 1.3Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.85-7.73 (m, 3H), 7.54 (d, J=4.7Hz, 1H), 7.43 (t, J=7.7Hz, 2H), 7.29

(s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.58 (d, J = 4Hz, 4H), 3.49 (bs, 4H), LCMS (ESI) m/z: 431.1 $[M+H]^+$.

[0255] 실시예 3. 5-메톡시-6-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-2-모르폴리노-N-(피리딘-4-일)피리미딘-4-아민 (화합물 3)의 합성:

[0256] 

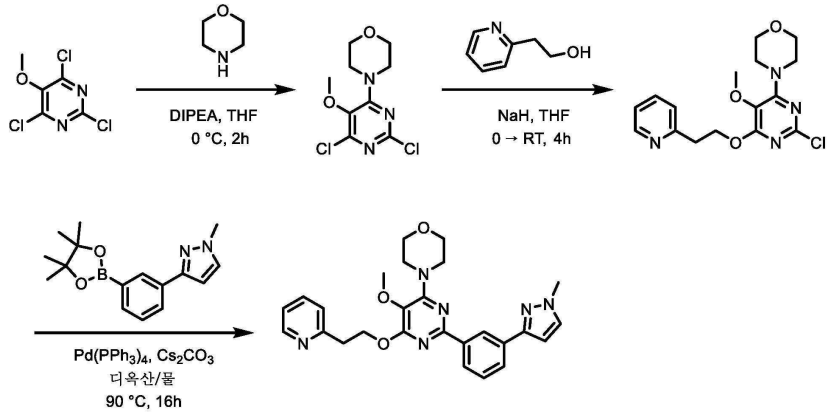
[0257] 단계 1: 4-(4-클로로-5-메톡시-6-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)피리미딘-2-일)모르폴린의 제조.

[0258] 1,4-디옥산/물 (20mL/4mL) 중 4-(4,6-디클로로-5-메톡시피리미딘-2-일)모르폴린 (0.2g, 0.76mmol), 1-메틸-3-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-1H-피라졸 (0.21g, 0.76mmol), 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 착물 (62mg, 0.075mmol) 및 탄산세슘 (0.62g, 1.89mmol)의 혼합물을 아르곤 분위기 하에 95℃에서 3시간 동안 교반하였다. 이를 농축시키고, 잔류물을 물 (20mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (20mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (20mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 수득한 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (바이오타지, 40 g 실리카 겔, 에틸 아세테이트 중 석유 에테르 20%에서 40%로 용리시킴)에 의해 정제하여 4-(4-클로로-5-메톡시-6-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)피리미딘-2-일)모르폴린 (0.15g, 51.3%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 385.8/387.8 $[M+H]^+$.

[0259] 단계 2: 5-메톡시-6-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-2-모르폴리노-N-(피리딘-4-일)피리미딘-4-아민의 합성.

[0260] 톨루엔 (15mL) 중 4-(4-클로로-5-메톡시-6-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)피리미딘-2-일)모르폴린 (80mg, 0.21mmol), 피리딘-4-아민 (20mg, 0.21mmol), 트리스(디벤질리덴 아세톤)디팔라듐 (19mg, 0.02mmol), XPhos (20mg, 0.04mmol) 및 탄산세슘 (0.17g, 0.52mmol)의 혼합물을 아르곤 분위기 하에 95℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이를 농축시키고, 잔류물을 물 (20mL)로 희석하고, 디클로로메탄 (20mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (20mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC로 처리하여 5-메톡시-6-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-2-모르폴리노-N-(피리딘-4-일)피리미딘-4-아민 (17.8mg, 19%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.36 (s, 1H), 8.44-8.42 (m, 3H), 7.91-7.86 (m, 4H), 7.77 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.52 (t, J=7.6Hz, 1H), 6.71 (d, J=2.2Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.70 (s, 8H), 3.45 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z: 443.9 $[M]^+$.

[0261] 실시예 4. 4-(5-메톡시-2-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-6-(2-(피리딘-2-일)에톡시) 피리미딘-4-일)모르폴린 (화합물 4)의 합성:

[0262] 

[0263] 단계 1: 4-(2,6-디클로로-5-메톡시피리미딘-4-일)모르폴린의 합성.

[0264] 테트라히드로푸란 (20mL) 중 2,4,6-트리클로로-5-메톡시피리미딘 (0.4g, 1.88mmol) 및 모르폴린 (0.16g, 1.88mmol)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.48g, 3.77mmol)을 첨가하였다. 그리고 반응 혼합물을 실온에

서 2시간 동안 교반하였다. 이를 농축시키고, 수득된 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔 상)에 의해 정제하여 4-(2,6-디클로로-5-메톡시피리미딘-4-일)모르폴린 (0.49g, 98%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 264.0 $[M+H]^+$.

[0265] 단계 2: 4-(2-클로로-5-메톡시-6-(2-(피리딘-2-일)에톡시)피리미딘-4-일)모르폴린의 합성.

[0266] 0℃에서 테트라히드로푸란 (20mL) 중 2-(피리딘-2-일)에탄-1-올 (0.19g, 1.52mmol)의 용액에 수소화나트륨 (60%, 91mg, 2.28mmol)을 조금씩 첨가하였다. 첨가한 후, 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하고, 이어서 동일한 온도에서 테트라히드로푸란 (4mL) 중 4-(2,6-디클로로-5-메톡시피리미딘-4-일)모르폴린 (0.4g, 1.52mmol)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 가온하고, 실온에서 4시간 동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트/물 (20mL/20mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (20mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (30mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 수득한 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (바이오타지, 40 g 실리카 겔, DCM 중 7N 암모니아 메탄올 20%에서 40%로 용리시킴)에 의해 정제하여 4-(2-클로로-5-메톡시-6-(2-(피리딘-2-일)에톡시) 피리미딘-4-일)모르폴린 (0.26g, 48.9%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 351.1$[M+H]^+$. (Rt:1.81분)

[0267] 위치이성질체 4-(6-클로로-5-메톡시-2-(2-(피리딘-2-일)에톡시)피리미딘-4-일)모르폴린 (0.14g, 26.3%)을 또한 백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 351.1$[M+H]^+$; (Rt=1.68분). 2종의 이성질체를 NOESY에 의해 확인하였다.

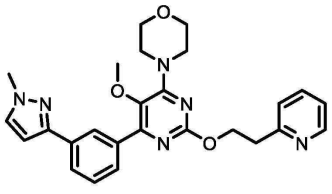
[0268] 단계 3: 4-(5-메톡시-2-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-6-(2-(피리딘-2-일)에톡시)피리미딘-4-일)모르폴린의 합성.

[0269] 디옥산/물 (20mL/4mL) 중 4-(2-클로로-5-메톡시-6-(2-(피리딘-2-일)에톡시) 피리미딘-4-일)모르폴린 (0.1g, 0.28mmol), 1-메틸-3-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-1H-피라졸 (81mg, 0.28mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (33mg, 0.03mmol) 및 탄산세슘 (0.23g, 0.71mmol)의 혼합물을 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC로 처리하여 4-(5-메톡시-2-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-6-(2-(피리딘-2-일)에톡시) 피리미딘-4-일)모르폴린 (28.7mg, 21.7%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.69 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.25 (dt, J = 4.0, 1.6Hz, 1H), 7.88 (dt, J = 4.0, 1.6Hz, 1H), 7.61 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 8Hz, 1H), 7.41 (d, J = 1.6Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 7.0, 5.4 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.93 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.83 (s, 8H), 3.59 (s, 3H), 3.37 (t, J = 6.6 Hz, 2H); LCMS (ESI) m/z: 473.3 $[M+H]^+$.

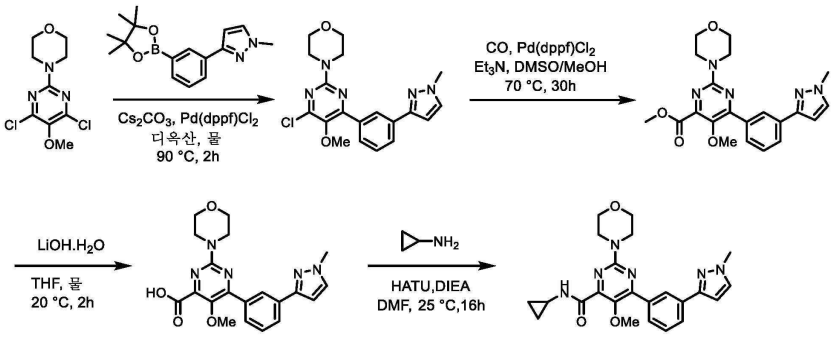
[0270] 실시예 5. 4-(5-메톡시-6-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-2-(2-(피리딘-2-일)에톡시) 피리미딘-4-일)모르폴린 (화합물 5)의 합성:

[0271] 하기 화합물을 상기 실시예 4에 기재된 프로토콜에 따라 합성하였다:

[0272]

No.	구조	NMR, MS
5		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.55 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.37 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.88 (td, J = 12.0, 4.0Hz, 2H), 7.59 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.45 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J* = 6.6, 5.0 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 4.73 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.83 (d, *J* = 3.6 Hz, 8H), 3.41 (s, 3H), 3.33 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H); LCMS (ESI) m/z: 472.8 $[M]^+$.

[0273] 실시예 6. N-시클로프로필-5-메톡시-6-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-2-모르폴리노 피리미딘-4-카르복스아미드 (화합물 6)의 합성:

[0274] 

[0275] 단계 1: 4-(4-클로로-5-메톡시-6-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)피리미딘-2-일)모르폴린의 합성.

[0276] 디옥산/물 (10mL/2mL) 중 4-(4,6-디클로로-5-메톡시피리미딘-2-일)모르폴린 (0.26g, 0.984mmol) 및 1-메틸-3-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-1H-피라졸 (0.28g, 0.984mmol)의 용액에 탄산세슘 (0.64g, 1.97mmol) 및 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) (0.073g, 0.1mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 90℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 빙수에 붓고, 에틸 아세테이트 (15mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 건조시키고, 증발 건조시켰다. 수득한 조 생성물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (석유 에테르 / 에틸 아세테이트 = 20:1)하여 목적 생성물 (200mg, 53%)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 385.8/387.8 $[M]^+$.

[0277] 단계 2: 메틸 5-메톡시-6-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-2-모르폴리노피리미딘-4-카르복실레이트의 합성.

[0278] 메탄올/디메틸 술폭시드 (10mL/ 5mL) 중 4-(4-클로로-5-메톡시-6-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)피리미딘-2-일)모르폴린 (0.2g, 0.52mmol), 트리에틸아민 (0.16g, 1.56mmol) 및 [1,1'-비스(디페닐 포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) (0.04g, 0.05mmol)의 혼합물을 일산화탄소 하에 75℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 수득된 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔 상에서 석유 에테르 / 에틸 아세테이트 =2:1을 사용함)에 의해 정제하여 목적 생성물을 황색 고체 (0.12g, 56%)로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 410.1 $[M+H]^+$.

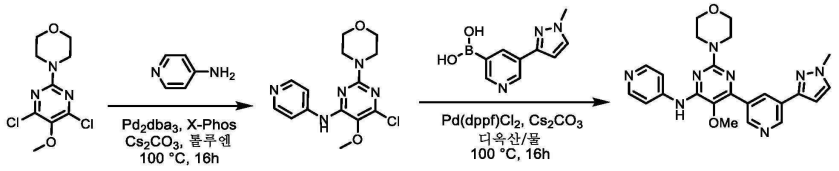
[0279] 단계 3: 5-메톡시-6-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-2-모르폴리노피리미딘-4-카르복실산의 합성.

[0280] 물 (1mL)/테트라히드로푸란 (4mL) 중 메틸 5-메톡시-6-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-2-모르폴리노피리미딘-4-카르복실레이트 (0.12g, 0.29mmol) 및 수산화리튬 수화물 (0.025g, 0.58mmol)의 혼합물을 25℃에서 5시간 동안 교반하였다. 이를 농축시켜 목적 생성물 (0.1g, 86%)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 396.1 $[M+H]^+$.

[0281] 단계 4: N-시클로프로필-5-메톡시-6-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-2-모르폴리노피리미딘-4-카르복스아미드의 합성.

[0282] N,N-디메틸포름아미드 (5mL) 중 5-메톡시-6-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-2-모르폴리노피리미딘-4-카르복실산 (120mg, 0.3mmol), 시클로프로판아민 (52mg, 0.91mmol), N,N-디이소프로필에틸아민 (120mg, 0.91mmol) 및 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트 (171mg, 0.45mmol)의 용액을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 (선파이어 C18, 4.6*50mm, 3.5um 칼럼 엑스브리지 C18 3.5 μm 4.6x50mm 칼럼) 처리하였다. 이동상은 아세토니트릴/0.1% 중탄산암모늄 수용액이었음) 목적 생성물을 백색 고체 (42.6mg, 32%)로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (d, J = 4.5Hz, 1H), 8.41 (t, J = 1.5Hz, 1H), 7.97 - 7.86 (m, 2H), 7.77 (d, J = 2.2Hz, 1H), 7.53 (t, J = 7.8Hz, 1H), 6.73 (d, J = 2.2Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.70 (d, J = 3.6Hz, 8H), 3.48 (d, J = 6.2Hz, 3H), 2.83 (pent, J = 4.1Hz, 1H), 0.76 - 0.69 (m, 2H), 0.59 - 0.49 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z: 435.1 $[M+H]^+$.

[0283] 실시예 7. 5-메톡시-6-(5-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)피리딘-3-일)-2-모르폴리노-N-(피리딘-4-일)피리미딘-4-아민 (화합물 7)의 합성:

[0284] 

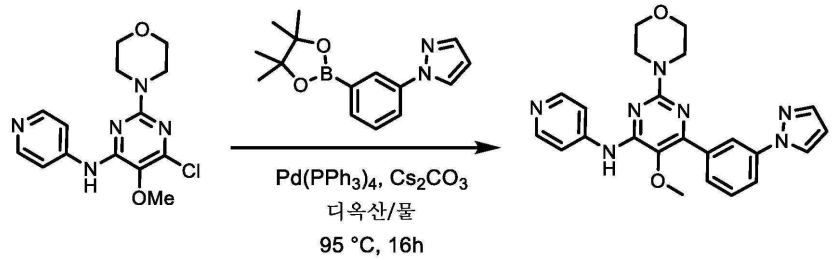
[0285] 단계 1: 6-클로로-5-메톡시-2-모르폴리노-N-(피리딘-4-일)피리미딘-4-아민의 합성.

[0286] 톨루엔 (25mL) 중 4-(4,6-디클로로-5-메톡시피리미딘-2-일)모르폴린 (0.5g, 1.89mmol), 피리딘-4-아민 (0.16g, 1.7mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 (0.17g, 0.19mmol), X-Phos (0.18g, 0.38mmol) 및 탄산세슘 (1.54g, 4.73mmol)의 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 물 (20mL)로 희석하고, 디클로로메탄 (20mL X2)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (20mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (에틸 아세테이트 중 석유 에테르 30%에서 60%로 용리시킴)에 의해 정제하여 6-클로로-5-메톡시-2-모르폴리노-N-(피리딘-4-일)피리미딘-4-아민 (0.2g, 36.7%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 321.8 $[M]^+$.

[0287] 단계 2: 5-메톡시-6-(5-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)피리딘-3-일)-2-모르폴리노-N-(피리딘-4-일)피리미딘-4-아민의 합성.

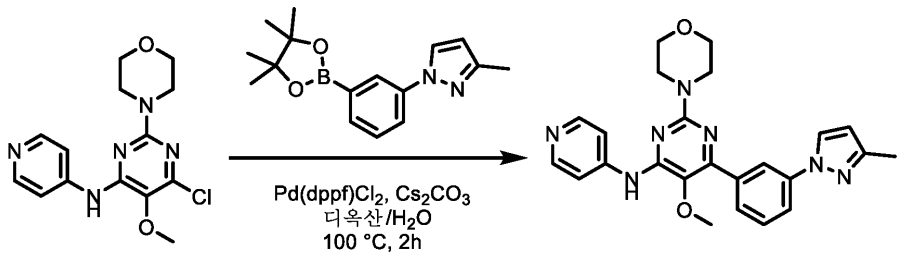
[0288] 1,4-디옥산/물 (15mL/3mL) 중 6-클로로-5-메톡시-2-모르폴리노-N-(피리딘-4-일)피리미딘-4-아민 (80mg, 0.25mmol), (5-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)피리딘-3-일)보론산 (60.7mg, 0.3mmol), 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 착물 (20mg, 0.025mmol) 및 탄산세슘 (0.2g, 0.62mmol)의 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 이어서 물 (20mL)을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 (20mLX2)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (20mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC로 처리하여 5-메톡시-6-(5-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)피리딘-3-일)-2-모르폴리노-N-(피리딘-4-일)피리미딘-4-아민 (45mg, 40.5%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.44 (s, 1H), 9.07 - 9.06 (m, 2H), 8.69 (s, 1H), 8.43 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.71 (s, 8H), 3.49 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z: 444.8 $[M]^+$.

[0289] 실시예 8. 6-(3-(1H-피라졸-1-일)페닐)-5-메톡시-2-모르폴리노-N-(피리딘-4-일)피리미딘-4-아민 (화합물 8)의 합성:

[0290] 

[0291] 1,4-디옥산/물 (5 mL/1 mL) 중 6-클로로-5-메톡시-2-모르폴리노-N-(피리딘-4-일)피리미딘-4-아민 (40mg, 0.12mmol), 1-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-1H-피라졸 (33.6mg, 0.12mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (14mg, 0.012mmol) 및 탄산세슘 (0.1g, 0.31mmol)의 혼합물을 질소 분위기 하에 95℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시킨 다음, 물 (10mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (10mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (10mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 6-(3-(1H-피라졸-1-일)페닐)-5-메톡시-2-모르폴리노-N-(피리딘-4-일)피리미딘-4-아민 (17.8mg, 33.3%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.42 (s, 1H), 8.56 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 7.99 - 7.86 (m, 4H), 7.79 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.62 - 6.55 (m, 1H), 3.71 (s, 8H), 3.48 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z: 430.2 $[M+H]^+$.

[0292] 실시예 9. 5-메톡시-6-(3-(3-메틸-1H-피라졸-1-일)페닐)-2-모르폴리노-N-(피리딘-4-일)피리미딘-4-아민 (화합물 9)의 합성:

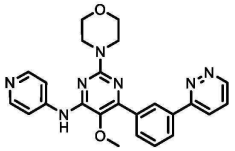
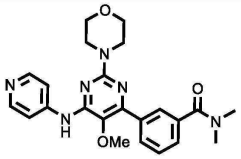
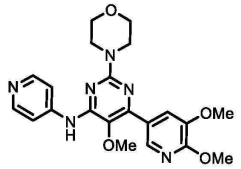
[0293] 

[0294] 디옥산 (5mL) 및 물 (0.5mL) 중 6-클로로-5-메톡시-2-모르폴리노-N-(피리딘-4-일)피리미딘-4-아민 (100mg, 0.28mmol), 3-메틸-1-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-1H-피라졸 (48mg, 0.32mmol), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) (20mg, 0.0028mmol) 및 탄산세슘 (209mg, 0.84mmol)의 용액을 질소 분위기 하에 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서 물 (20mL)을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 (50mLx3)로 추출하였다. 유기 층을 건조시키고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 이어서 이것을 정제용-TLC (석유 에테르: 에틸 아세테이트, 50:1에서 10:1)에 의해 정제하여 4-(3-(3-(1H-피라졸-1-일)페닐)-7-(피리딘-4-일)-1H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-5-일)모르폴린 (23.4mg, 34%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.45 (s, 1H), 8.42 (dd, J = 4.6, 2.8Hz, 4H), 7.94 - 7.85 (m, 4H), 7.59 (t, J = 7.9Hz, 1H), 3.71 (s, 8H), 3.47 (s, 3H), 2.29 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z: 443.9 $[M]^+$.

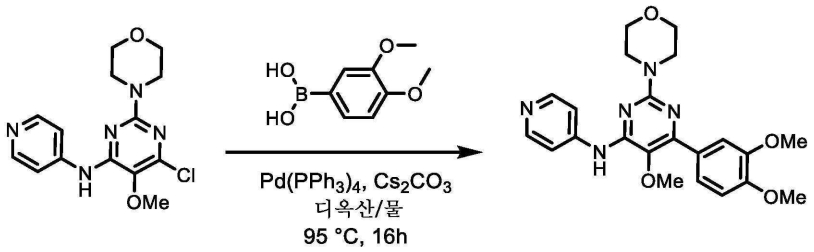
[0295] 실시예 10. 5-메톡시-2-모르폴리노-6-(3-(피리다진-3-일)페닐)-N-(피리딘-4-일)피리미딘-4-아민 (화합물 10), 3-(5-메톡시-2-모르폴리노-6-(피리딘-4-일아미노)피리미딘-4-일)-N,N-디메틸벤즈아미드 (화합물 11), 및 6-(5,6-디메톡시피리딘-3-일)-5-메톡시-2-모르폴리노-N-(피리딘-4-일)피리미딘-4-아민 (화합물 12)의 합성:

[0296] 하기 화합물을 실시예 9에서의 상기 프로토콜에 따라 합성하였다.

[0297]

No.	구조	NMR, MS
10		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.49 (s, 1H), 9.26 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.44 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 8.26 (dd, *J* = 16.9, 8.5 Hz, 2H), 8.18 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 7.84 (dd, *J* = 8.6, 4.7 Hz, 1H), 7.72 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.72 (s, 8H), 3.49 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z: 441.8 $[M]^+$.
11		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.36 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 8.09 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 7.63 - 7.46 (m, 2H), 3.69 (s, 8H), 3.45 (s, 3H), 2.99 (d, *J* = 20.3 Hz, 6H). LCMS (ESI) m/z: 435.4 $[M+H]^+$.
12		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.37 (s, 1H), 8.48 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.41 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 7.88 (dd, *J* = 5.9, 4.2 Hz, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.70 (s, 8H), 3.52 (s, 3H). LCMS (ESI) m/z: 424.8$[M+H]^+$.

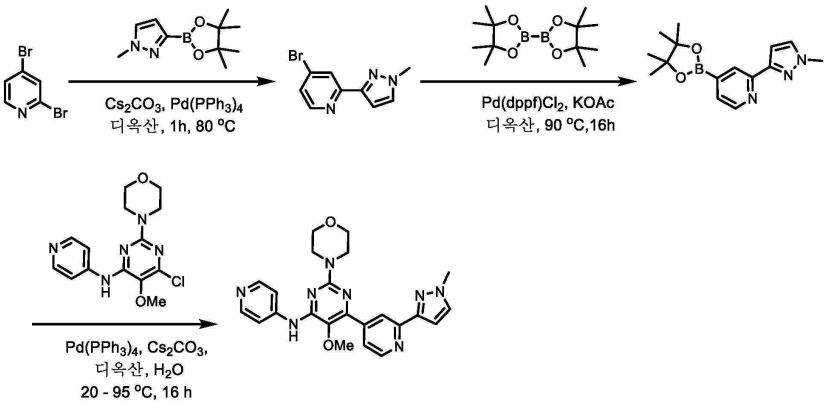
[0298] 실시예 11. 6-(3,4-디메톡시페닐)-5-메톡시-2-모르폴리노-N-(피리딘-4-일)피리미딘-4-아민 (화합물 13)의 합성:



[0299]

[0300] 1,4-디옥산/물 (10mL/2mL) 중 6-클로로-5-메톡시-2-모르폴리노-N-(피리딘-4-일)피리미딘-4-아민 (55mg, 0.17mmol), (3,4-디메톡시페닐)보론산 (37.6mg, 0.20mmol), 테트라키스(트리페닐 포스핀)팔라듐 (20mg, 0.017mmol) 및 탄산세슘 (0.14g, 0.43mmol)의 혼합물을 아르곤 분위기 하에 95℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 물 (15mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (15mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (20mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 6-(3,4-디메톡시페닐)-5-메톡시-2-모르폴리노-N-(피리딘-4-일)피리미딘-4-아민 (63.9mg, 88.9%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.29 (s, 1H), 8.40 (d, J = 6.3Hz, 2H), 7.87 (dd, J = 4.9, 1.4Hz, 2H), 7.78 (s, 2H), 7.09 (d, J = 9.1Hz, 1H), 3.82 (d, J = 6.7Hz, 6H), 3.70 (d, J = 3.0Hz, 8H), 3.49 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z: 424.6 $[M+H]^+$.

[0301] 실시예 12. 5-메톡시-6-(2-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)피리딘-4-일)-2-모르폴리노-N-(피리딘-4-일)피리미딘-4-아민 (화합물 14)의 합성:



[0302]

[0303] 단계 1: 4-브로모-2-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)피리딘의 합성.

[0304] 물 (3mL) 및 디옥산 (30mL) 중 2,4-디브로모피리딘 (472mg, 2mmol), 1-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (416mg, 2mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (347mg, 0.3mmol) 및 탄산세슘 (1.956g, 6mmol)의 혼합물을 아르곤 분위기 하에 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 농축시켰다. 수득한 조 생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (메탄올 / 디클로로메탄 = 0%-3%)에 의해 정제하여 4-브로모-2-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)피리딘 (450mg, 61%)을 황색 오일로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 238.0 $[M+H]^+$.

[0305] 단계 2: 2-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘의 합성.

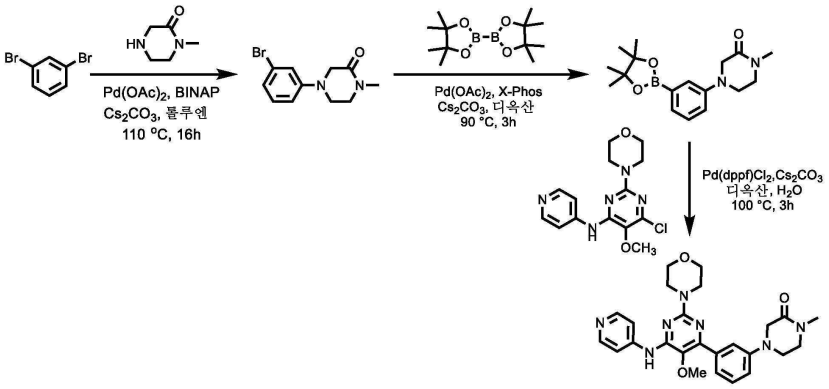
[0306] 디옥산 (10mL) 중 4-브로모-2-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)피리딘 (95mg, 0.4mmol), 비스(피나콜레이토)디보론 (122mg, 0.48mmol), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로 팔라듐(II) 디클로로메탄 착물 (33mg, 0.04mmol) 및 아세트산칼륨 (118mg, 1.2mmol)의 혼합물을 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 직접 후속 단계에 사용하였다. LCMS (ESI) m/z: 286.2 $[M+H]^+$.

[0307] 단계 3: 5-메톡시-6-(2-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)피리딘-4-일)-2-모르폴리노-N-(피리딘-4-일)피리미딘-4-아민의 합성.

[0308] 6-클로로-5-메톡시-2-모르폴리노-N-(피리딘-4-일)피리미딘-4-아민 (128mg, 0.4mmol), 테트라키스(트리페닐포스

핀)팔라듐 (46mg, 0.04mmol), 탄산세슘 (391mg, 1.2mmol) 및 물 (0.5mL)의 혼합물을 상기 단계로부터의 반응 혼합물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 아르곤 하에 95℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이를 농축시키고, 정제용 HPLC (보스톤 pH1ex ODS 10um 21.2x250mm 120A, 이동상은 아세토니트릴/0.1% 중탄산암모늄이었음)에 의해 정제하여 5-메톡시-6-(2-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)피리딘-4-일)-2-모르폴리노-N-(피리딘-4-일)피리미딘-4-아민 (76.1mg, 34%)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.43 (bs, 1H), 8.70 (d, J = 5.2Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.43 (d, J = 6.3Hz, 2H), 7.87 (d, J = 6.4Hz, 1H) 7.80 (d, J = 2.4Hz, 1H), 7.83 - 7.79 (m, 2H), 6.85 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.71 (s, 8H), 3.50 (s, 3H). LCMS (ESI) m/z: 445.2 $[M+H]^+$.

[0309] 실시예 13. 4-(3-(5-메톡시-2-모르폴리노-6-(피리딘-4-일아미노)피리미딘-4-일)페닐)-1-메틸피페라진-2-온 (화합물 15)의 합성:



[0310]

[0311] 단계 1: 4-(3-브로모페닐)-1-메틸피페라진-2-온의 합성.

[0312] 톨루엔 (25mL) 중 1-메틸피페라진-2-온 (1g, 8.76mmol), 1,3-디브로모벤젠 (6.2g, 26.28mmol), 탄산세슘 (11.42g, 35.04mmol), 아세트산팔라듐 (II) (0.39g, 1.75mmol), 및 1.1'-비나프틸-2.2'-디페닐 포스핀 (1.64g, 2.63mmol)의 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르: 에틸 아세테이트 =2:1)로 처리하여 4-(3-브로모페닐)-1-메틸피페라진-2-온 (1.5g, 64%)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 269.1 $[M+H]^+$.

[0313] 단계 2: 1-메틸-4-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)피페라진-2-온의 합성.

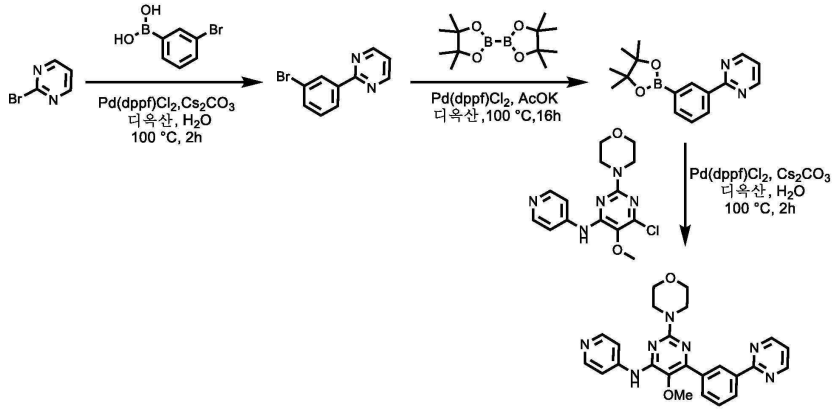
[0314] 1,4-디옥산 (15mL) 중 4-(3-브로모페닐)-1-메틸피페라진-2-온 (0.4g, 1.49mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란) (0.57g, 2.23mmol), 아세트산칼륨 (0.37g, 3.72mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (0.14g, 0.15mmol) 및 2-(디시클로헥실포스피노)-2',4',6'-트리이소프로필비페닐 (0.11g, 0.23mmol)의 혼합물을 85℃에서 4시간 동안 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시키고, 이에 따라 수득된 조 생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르: 에틸 아세테이트 =10:1)에 의해 정제하여 1-메틸-4-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)피페라진-2-온 (0.3g, 64%)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 317.1 $[M+H]^+$.

[0315] 단계 3: 4-(3-(5-메톡시-2-모르폴리노-6-(피리딘-4-일아미노)피리미딘-4-일)페닐)-1-메틸피페라진-2-온의 합성.

[0316] 디옥산/물 (5mL/1mL) 중 6-클로로-5-메톡시-2-모르폴리노-N-(피리딘-4-일)피리미딘-4-아민 (0.1g, 0.31mmol) 및 1-메틸-4-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)피페라진-2-온 (0.14g, 0.44mmol)의 용액에 탄산세슘 (0.2g, 0.62mmol) 및 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) (0.022g, 0.03mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 90℃에서 2시간 동안 교반하고, 빙수에 부었다. 수성 매질을 에틸 아세테이트 (15mL*3)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 건조시키고, 농축시켰다. 수득된 조 생성물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 (선파이어 C18, 4.6*50mm, 3.5um 칼럼)에 의해 정제하였다. 사용된 용리 시스템은 2ml/분으로 1.5분에 걸쳐 5%-95%의 구배였고, 용매는 아세토니트릴/0.01% 중탄산암모늄 수용액이었음) 4-(3-(5-메톡시-2-모르폴리노-6-(피리딘-4-일아미노)피리미딘-4-일)페닐)-1-메틸피페라진-2-온 (51.3mg, 35%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.34 (s, 1H), 8.41 (d, J = 6.2Hz, 2H), 7.88 (d, J =

6.4Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.47 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.9Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.2Hz, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.69 (d, J = 3.3Hz, 8H), 3.54 (t, J = 8Hz, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.45 (s, 3H), 2.91 (s, 3H). LCMS (ESI) m/z: 475.8 $[M]^+$.

[0317] 실시예 14. 5-메톡시-2-모르폴리노-N-(피리딘-4-일)-6-(3-(피리미딘-2-일)페닐)피리미딘-4-아민 (화합물 16)의 합성:

[0318] 

[0319] 단계 1: 2-(3-브로모페닐)피리미딘의 합성.

[0320] 1,4-디옥산 (20ml) 및 물 (2ml) 중의 2-브로모피리미딘 (300mg, 2.0mmol), (3-브로모페닐)보론산 (400mg, 2.1mmol), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) (240mg, 0.28mmol) 및 탄산세슘 (1960mg, 6.0mmol)의 용액을 100℃에서 2시간 동안 질소 분위기 하에서 교반하였다. 이어서 물 (20mL)을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 (50mLx3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조시키고, 농축시켰다. 이에 따라 수득된 조 생성물을 정제용-TLC (석유 에테르: 에틸 아세테이트, 50:1에서 10:1)에 의해 정제하여 2-(3-브로모페닐)피리미딘 (210mg, 47%)을 황색 오일로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 234.8 $[M+H]^+$

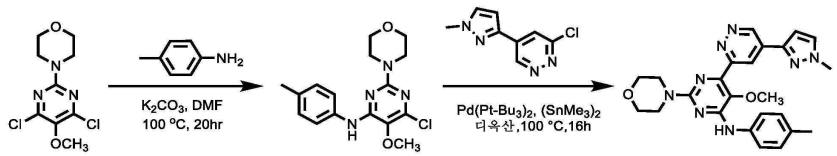
[0321] 단계 2: 2-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)피리미딘의 합성.

[0322] 디옥산 (20mL) 중 2-(3-브로모페닐)피리미딘 (200mg, 0.9mmol)의 용액에 25℃에서 비스(피나콜레이토) 디보론 (300mg, 1.2mmol), [1'1-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로 팔라듐(II) (82mg, 0.09mmol) 및 아세트산칼륨 (877mg, 2.7mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 16시간 동안 교반하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (디클로로메탄 중 2% 메탄올)로 처리하여 2-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)피리미딘 (180mg, 71.0%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 283.2 $[M+H]^+$.

[0323] 단계 3: 5-메톡시-2-모르폴리노-N-(피리딘-4-일)-6-(3-(피리미딘-2-일)페닐)피리미딘-4-아민의 합성.

[0324] 1,4-디옥산 (5mL) 및 물 (0.5mL) 중 6-클로로-5-메톡시-2-모르폴리노-N-(피리딘-4-일)피리미딘-4-아민 (100mg, 0.28mmol), 2-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)피리미딘 (48mg, 0.32mmol), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) (20mg, 0.0028mmol) 및 탄산세슘 (209mg, 0.84mmol)의 용액을 질소 분위기 하에 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 물 (20mL)을 혼합물에 첨가하고, 이것을 에틸 아세테이트 (50mLx3)로 추출하였다. 유기 층을 건조시키고, 농축시키고, 생성된 조 생성물을 정제용-TLC (석유 에테르: 에틸 아세테이트, 50:1에서 10:1)에 의해 정제하여 5-메톡시-2-모르폴리노-N-(피리딘-4-일)-6-(3-(피리미딘-2-일)페닐)피리미딘-4-아민 (13.4mg, 11%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.40 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.95 (d, J = 4.8Hz, 2H), 8.52-8.42 (m, 3H), 8.16 (d, J = 7.9Hz, 1H), 7.90 (d, J = 6.1Hz, 2H), 7.68 (t, J = 7.8Hz, 1H), 7.49 (t, J = 4.8Hz, 1H), 3.72 (s, 8H), 3.47 (s, 3H). LCMS (ESI) m/z: 441.8 $[M]^+$.

[0325] 실시예 15. 5-메톡시-6-(5-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)피리다진-3-일)-2-모르폴리노-N-(p-톨릴)피리미딘-4-아민 (화합물 17)의 합성:



[0326]

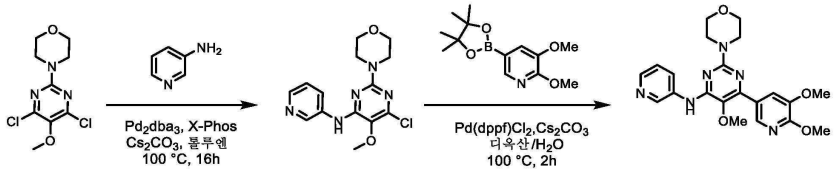
[0327] 단계 1: 6-클로로-5-메톡시-2-모르폴리노-N-(p-톨릴)피리미딘-4-아민의 합성.

[0328] N,N-디메틸포름아미드 (10mL) 중 4-(4,6-디클로로-5-메톡시피리미딘-2-일)모르폴린 (530mg, 2.0mmol)의 용액에 p-톨루이딘 (214mg, 2.0mmol) 및 탄산칼륨 (556mg, 4.0mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 20시간 동안 교반한 다음, 물 (15mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (20mL * 3)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 염수 (30mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (석유 에테르:에틸 아세테이트 =75:25)에 의해 정제하여 6-클로로-5-메톡시-2-모르폴리노-N-(p-톨릴)피리미딘-4-아민을 황색 고체로서 수득하였다. (340mg, 50.5%). LCMS (ESI) m/z: 335.1 $[M+H]^+$.

[0329] 단계 2: 5-메톡시-6-(5-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)피리다진-3-일)-2-모르폴리노-N-(p-톨릴)피리미딘-4-아민의 합성.

[0330] 1,4-디옥산 (4mL) 중 6-클로로-5-메톡시-2-모르폴리노-N-(p-톨릴)피리미딘-4-아민 (0.1g, 0.3mmol), 3-클로로-5-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)피리다진 (0.1g, 0.51mmol), 헥사메틸디스탄난 (0.17g, 0.51mmol) 및 비스(트리-tert-부틸포스핀) 팔라듐(0) (0.03g, 0.06mmol)의 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 정제용 HPLC으로 처리하여 (선파이어 C18, 4.6*50mm, 3.5um 칼럼, 사용된 용리 시스템은 2ml/분으로 1.5분에 걸쳐 5%-95%의 구배였고, 용매는 아세토니트릴/0.01% 중탄산암모늄 수용액이었음) 5-메톡시-6-(5-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)피리다진-3-일)-2-모르폴리노-N-(p-톨릴)피리미딘-4-아민을 황색 고체 (3.4mg, 2.5%)로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.64 (d, J = 2.1Hz, 1H), 8.45 (d, J = 2.1Hz, 1H), 7.76 (d, J = 2.4Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.3Hz, 2H), 7.01 (d, J = 2.4Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.75 (s, 8H), 3.63 (s, 3H), 2.33 (s, 3H). LCMS (ESI) m/z: 459.1 $[M+H]^+$.

[0331] 실시예 16. 6-(5,6-디메톡시피리딘-3-일)-5-메톡시-2-모르폴리노-N-(피리딘-3-일)피리미딘-4-아민 (화합물 18)의 합성:



[0332]

[0333] 단계 1: 6-클로로-5-메톡시-2-모르폴리노-N-(피리딘-3-일)피리미딘-4-아민의 합성.

[0334] 톨루엔 (25mL) 중 4-(4,6-디클로로-5-메톡시피리미딘-2-일)모르폴린 (0.5g, 1.89mmol), 피리딘-3-아민 (0.16g, 1.7mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 (0.17g, 0.19mmol), 2-(디시클로헥실포스피노)-2',4',6'-트리이소프로필비페닐 (0.18g, 0.38mmol) 및 탄산세슘 (1.54g, 4.73mmol)의 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 물 (20mL)로 희석하고, 디클로로메탄 (20mL X 2)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (20mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 수득된 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (에틸 아세테이트 중 석유 에테르 30%에서 60%로 용리시킴)로 처리하여 6-클로로-5-메톡시-2-모르폴리노-N-(피리딘-3-일)피리미딘-4-아민 (0.2g, 36.7%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 321.8 $[M]^+$.

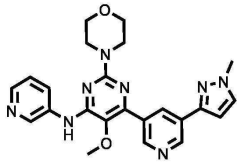
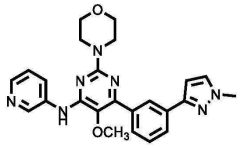
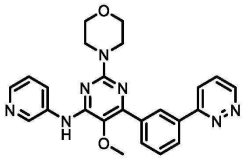
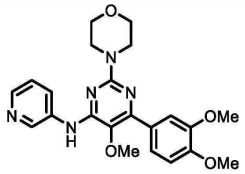
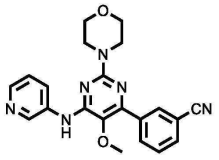
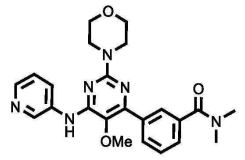
[0335] 단계 2: 6-(5,6-디메톡시피리딘-3-일)-5-메톡시-2-모르폴리노-N-(피리딘-3-일)피리미딘-4-아민의 합성.

[0336] 1,4-디옥산/물 (15mL/3mL) 중 6-클로로-5-메톡시-2-모르폴리노-N-(피리딘-3-일)피리미딘-4-아민 (80mg, 0.25mmol), 2,3-디메톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 (79.5mg, 0.3mmol), 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 착물 (20mg, 0.025mmol) 및 탄산세슘 (0.2g, 0.62mmol)의 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류

물을 물 (20mL)로 희석하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 (20mL X 2)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (20mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 정제용 HPLC로 처리하여 6-(5,6-디메톡시피리딘-3-일)-5-메톡시-2-모르폴리노-N-(피리딘-3-일)피리미딘-4-아민 (27.6mg, 26%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.17 (s, 1H), 8.98 (d, J = 2.6Hz, 1H), 8.47 (d, J = 1.8Hz, 1H), 8.22 (d, J = 4.7Hz, 1H), 8.18 (d, J = 9.2Hz, 1H), 7.89 (d, J = 1.8Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 8.3, 4.6Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.66 (d, J = 5.8Hz, 8H), 3.54 (s, 3H). LCMS (ESI) m/z: 424.8 $[M]^+$.

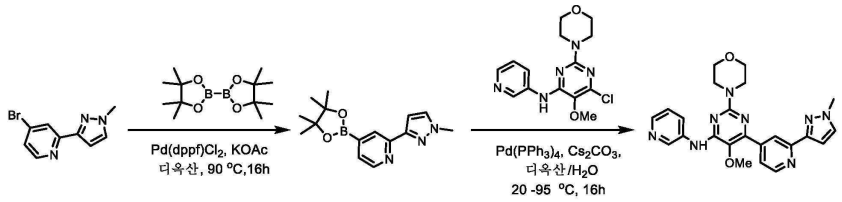
[0337] 실시예 17. 화합물 19 - 24의 합성

[0338] 하기 화합물을 상기 실시예 16에 기재된 프로토콜에 따라 합성하였다: 5-메톡시-6-(5-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)피리딘-3-일)-2-모르폴리노-N-(피리딘-3-일)피리미딘-4-아민 (화합물 19), 5-메톡시-6-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-2-모르폴리노-N-(피리딘-3-일)피리미딘-4-아민 (화합물 20), 5-메톡시-2-모르폴리노-6-(3-(피리다진-3-일)페닐)-N-(피리딘-3-일)피리미딘-4-아민 (화합물 21), 6-(3,4-디메톡시페닐)-5-메톡시-2-모르폴리노-N-(피리딘-3-일)피리미딘-4-아민 (화합물 22), 3-(5-메톡시-2-모르폴리노-6-(피리딘-3-일아미노)피리미딘-4-일)벤조니트릴 (화합물 23), 및 3-(5-메톡시-2-모르폴리노-6-(피리딘-3-일아미노)피리미딘-4-일)-N,N-디메틸벤즈아미드 (화합물 24).

No.	구조	NMR, MS
19		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.25 (s, 1H), 9.06 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 8.99 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.69 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.30 - 8.22 (m, 1H), 8.21 - 8.16 (m, 1H), 7.83 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J* = 8.3, 4.7 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.67 (d, *J* = 4Hz, 8H), 3.51 (s, 3H). LCMS (ESI) m/z: 445.2 $[M+H]^+$.
20		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.18 (s, 1H), 9.00 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.22 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 7.94-7.82 (m, 2H), 7.77 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J* = 8.2, 4.6 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.67 (d, *J* = 6.1 Hz, 8H), 3.47 (s, 3H).). LCMS (ESI) m/z: 443.8 $[M]^+$.
21		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.26 (dd, *J* = 4.9, 1.4 Hz, 1H), 9.19 (s, 1H), 9.00 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.27 (dd, *J* = 8.7, 1.4 Hz, 1H), 8.25 - 8.15 (m, 4H), 7.83 (dd, *J* = 8.6, 4.9 Hz, 1H), 7.70 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J* = 8.3, 4.7 Hz, 1H), 3.67 (d, *J* = 2.7 Hz, 8H), 3.51 (s, 3H).LCMS (ESI) m/z: 441.8 $[M]^+$.
22		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.11 (s, 1H), 8.99 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.26 - 8.17 (m, 2H), 7.73 (dd, *J* = 4.3, 2.5 Hz, 2H), 7.37 (dd, *J* = 8.2, 4.7 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.66 (d, *J* = 8.1 Hz, 8H), 3.50 (s, 3H). LCMS (ESI) m/z: 423.8 $[M]^+$.
23		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.24 (s, 1H), 8.98 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 11.1 Hz, 2H), 8.24 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.73 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 8.3, 4.7 Hz, 1H), 3.66 (d, *J* = 4.3 Hz, 8H), 3.49 (s, 3H). LCMS (ESI) m/z: 389.1 $[M+H]^+$.
24		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.18 (s, 1H), 8.98 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.21 - 8.14 (m, 1H), 8.09 (dd, J = 8.0, 4.0Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.57 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.50 (dt, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 8.3, 4.7 Hz, 1H), 3.65 (d, *J* = 7.5 Hz, 8H), 3.47 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.97 (s, 3H). LCMS (ESI) m/z: 434.9 $[M]^+$

[0339]

[0340] 실시예 18. 5-메톡시-6-(2-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)피리딘-4-일)-2-모르폴리노-N-(피리딘-3-일)피리미딘-4-아민 (화합물 25)의 합성:



[0341]

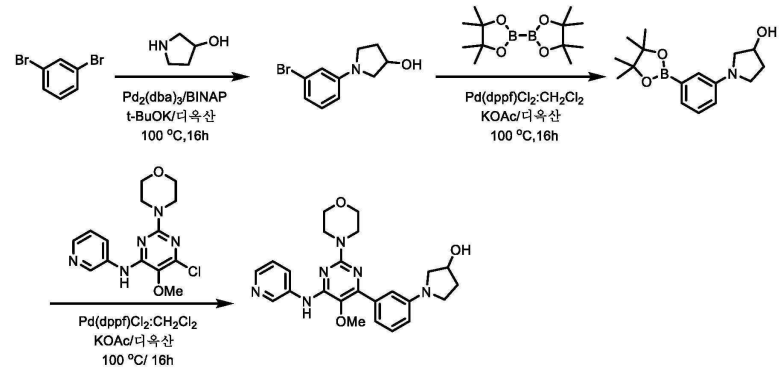
[0342] 단계 1: 2-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘의 합성.

[0343] 1,4-디옥산 (8mL) 중 4-브로모-2-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)피리딘 (71mg, 0.3mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란 (91mg, 0.36mmol), [1,1'-비스(디페닐포스피노) 페로센]디클로로팔라듐(II) 디클로로메탄 착물 (24mg, 0.03mmol) 및 아세트산칼륨 (88mg, 0.9mmol)의 혼합물을 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 직접 후속 단계에 사용하였다. LCMS (ESI) m/z: 279.1 $[M-4]^+$.

[0344] 단계 2: 5-메톡시-6-(2-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)피리딘-4-일)-2-모르폴리노-N-(피리딘-3-일)피리미딘-4-아민의 합성.

[0345] 단계 1로부터의 혼합물에 6-클로로-5-메톡시-2-모르폴리노-N-(피리딘-3-일)피리미딘-4-아민 (96mg, 0.3mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (35mg, 0.03mmol), 탄산세슘 (293mg, 0.9mmol) 및 물 (1mL)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 아르곤 분위기 하에 95℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서 이를 농축시키고, 정제용 HPLC (보스톤 pHlex ODS 10um 21.2x250mm 120A, 이동상은 아세토니트릴/0.1% 중탄산암모늄)으로 처리하여 5-메톡시-6-(2-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)피리딘-4-일)-2-모르폴리노-N-(피리딘-3-일)피리미딘-4-아민 (34.6mg, 19%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.27 (s, 1H), 8.99 (d, J = 2.4Hz, 1H), 8.69 (d, J = 5.2Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.25 (dd, J = 4.6, 1.3Hz, 1H), 8.20 (ddd, J = 8.4, 2.3, 1.5Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 5.2, 1.6Hz, 1H), 7.80 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.3, 4.7 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 2.2Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.67 (d, J = 4.5Hz, 8H), 3.52 (s, 3H). LCMS (ESI) m/z: 444.8 $[M]^+$.

[0346] 실시예 19. 1-(3-(5-메톡시-2-모르폴리노-6-(피리딘-3-일아미노)피리미딘-4-일)페닐)피롤리딘-3-올 (화합물 26)의 합성:



[0347]

[0348] 단계 1: 1-(3-브로모페닐)피롤리딘-3-올의 합성.

[0349] 1.4-디옥산 (40mL) 중 1,3-디브로모벤젠 (2.34g, 10.0mmol), 피롤리딘-3-올 (870mg, 10.0mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)-디팔라듐(0) (458mg, 0.5mmol), 1.1'-비나프틸-2.2'-디페닐 포스핀 (622mg, 1.0mmol) 및 포타슘 tert-부톡시드 (2.24g, 20.0mmol)의 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서 혼합물을 물에 붓고, 디클로로메탄 (200mL * 2)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 농축시키고, 수득된 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트 70%)로 처리하여 1-(3-브로모페닐)피롤리딘-3-올 (1.3g, 46%)을 회색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 241.6/243.8 $[M+H]^+$.

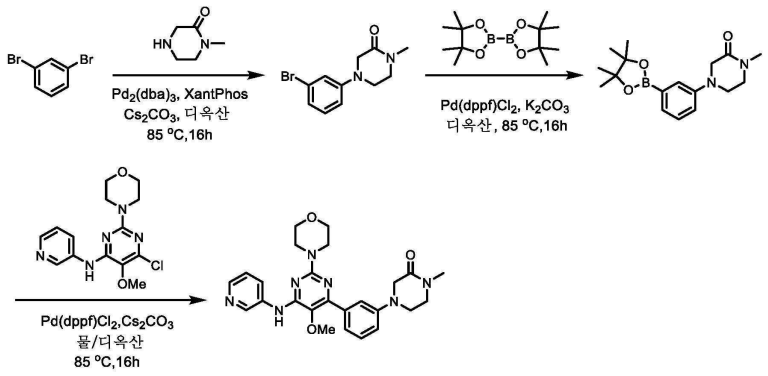
[0350] 단계 2: 1-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)피롤리딘-3-올의 합성.

[0351] 1,4-디옥산 (40mL) 중 1-(3-브로모페닐)피롤리딘-3-올 (1.2g, 5.0mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란) (2.54g, 10.0mmol), 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 착물 (408mg, 0.5mmol) 및 아세트산칼륨 (980mg, 10.0mmol)의 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물에 붓고, 에틸 아세테이트 (150mL*2)로 추출하였다. 합한 유기 상을 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르 중 60% 에틸 아세테이트)로 처리하여 1-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)피롤리딘-3-올 (1.4g, 97%)을 갈색 오일로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 289.9 $[M]^+$.

[0352] 단계 3: 1-(3-(5-메톡시-2-모르폴리노-6-(피리딘-3-일아미노)피리미딘-4-일)페닐)피롤리딘-3-올의 합성.

[0353] 디옥산 (5mL) 및 물 (0.5mL) 중 6-클로로-5-메톡시-2-모르폴리노-N-(피리딘-3-일)피리미딘-4-아민 (100mg, 0.38mmol), 1-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)피롤리딘-3-올 (136mg, 0.47mmol), 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 착물 (25mg, 0.03mmol) 및 탄산세슘 (201mg, 0.62mmol)의 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서 혼합물을 물에 붓고, 에틸 아세테이트 (100mL * 2)로 추출하였다. 합한 유기 상을 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (디클로로메탄 중 15% 메탄올)에 이어서 정제용 HPLC (칼럼 엑스브리지 21.2*250mm C18, 10 um, 이동상 A: 물(10mmol/L 중탄산암모늄) B: 아세토니트릴)로 처리하여 1-(3-(5-메톡시-2-모르폴리노-6-(피리딘-3-일아미노)피리미딘-4-일)페닐)피롤리딘-3-올 (60.3mg, 42%)을 회백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.11 (s, 1H), 8.99 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.20 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 7.36 (dd, J = 8.2, 4.7 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 7.19 (s, 1H), 6.60 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.43 (s, 1H), 3.65 (d, J = 9.8 Hz, 8H), 3.49 - 3.42 (m, 4H), 3.37 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 3.11 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 2.10 - 2.03 (m, 1H), 1.93 (d, J = 3.5 Hz, 1H); LCMS (ESI) m/z: 448.8 $[M]^+$.

[0354] 실시예 20. 4-(3-(5-메톡시-2-모르폴리노-6-(피리딘-3-일아미노)피리미딘-4-일)페닐)-1-메틸피페라진-2-온 (화합물 27)의 합성:

[0355] 

[0356] 단계 1: 4-(3-브로모페닐)-1-메틸피페라진-2-온의 합성.

[0357] 1,4-디옥산 (10mL) 중 1,3-디브로모벤젠 (1000mg, 4.24mmol), 1-메틸피페라진-2-온 (320.2mg, 2.82mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 (250mg, 0.28mmol), 2-디시클로헥실 포스피노-2',6'-디이소프로폭시비페닐 (260mg, 0.56mmol) 및 탄산세슘 (2700mg, 8.46mmol)의 혼합물을 아르곤 분위기 하에 85℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 정제용-TLC (디클로로메탄 /메탄올 =10/1)로 처리하여 4-(3-브로모페닐)-1-메틸피페라진-2-온 (550mg, 50%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 271.0 $[M+H]^+$.

[0358] 단계 2: 1-메틸-4-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)피페라진-2-온의 합성.

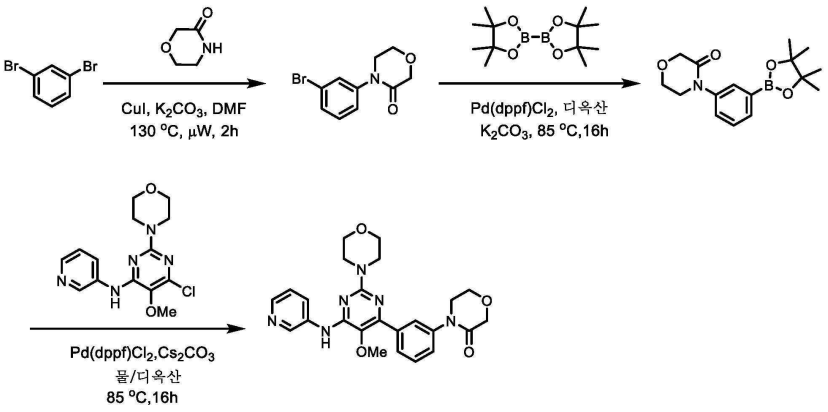
[0359] 1,4-디옥산 (5mL) 중 4-(3-브로모페닐)-1-메틸피페라진-2-온 (230mg, 0.85mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란) (324mg, 1.28mmol), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) (58mg, 0.08mmol), 및 탄산칼륨 (351mg, 2.55mmol)의 혼합물을 아르곤 분위기 하에 85℃에서 16시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 정제용-TLC (디클로로메탄/메탄올=10/1)

로 처리하여 1-메틸-4-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)피페라진-2-온 (150mg, 55%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 317.2 $[M+H]^+$.

[0360] 단계 3: 4-(3-(5-메톡시-2-모르폴리노-6-(피리딘-3-일아미노)피리미딘-4-일)페닐)-1-메틸피페라진-2-온의 합성.

[0361] 1,4-디옥산 (5ml) 및 물 (0.5ml) 중의 1-메틸-4-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)피페라진-2-온 (95mg, 0.3mmol), 6-클로로-5-메톡시-2-모르폴리노-N-(피리딘-3-일)피리미딘-4-아민 (100mg, 0.3mmol), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) (21mg, 0.03mmol) 및 탄산세슘 (195mg, 0.6mmol)의 혼합물을 85℃에서 16시간 동안 아르곤 분위기 하에서 교반하였다. 물 (50mL)을 반응 혼합물에 첨가하고, 이것을 에틸 아세테이트 (50mLx3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조시키고, 농축시켰다. 수득된 잔류물을 정제용 HPLC로 처리하여 4-(3-(5-메톡시-2-모르폴리노-6-(피리딘-3-일아미노)피리미딘-4-일)페닐)-1-메틸피페라진-2-온 (18 mg, 13%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.14 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.20 (d, J = 9.4Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.47 (d, J = 7.2Hz, 1H), 7.36 (t, J = 7.8Hz, 2H), 7.08 (d, J = 7.8Hz, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.65 (d, J = 8.9Hz, 8H), 3.53 (d, J = 5.7Hz, 2H), 3.46 (s, 5H), 2.91 (s, 3H). LCMS (ESI) m/z: 475.8 $[M]^+$.

[0362] 실시예 21. 4-(3-(5-메톡시-2-모르폴리노-6-(피리딘-3-일아미노)피리미딘-4-일)페닐)모르폴린-3-온 (화합물 28)의 합성:



[0363]

[0364] 단계 1: 4-(3-브로모페닐)모르폴린-3-온의 합성.

[0365] DMF (8mL) 중 1,3-디브로모벤젠 (1.4g, 5.94mmol), 모르폴린-3-온 (500mg, 4.95mmol), 아이오딘화제1구리 (95mg, 0.5mmol) 및 탄산칼륨 (1.4g, 9.9mmol)의 혼합물을 마이크로웨이브 조사 하에 130℃에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 이어서 잔류물을 정제용-TLC (디클로로메탄 /메탄올=10/1)로 처리하여 4-(3-브로모페닐)모르폴린-3-온 (800mg, 53%)을 무색 오일로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 258.0 $[M+H]^+$.

[0366] 단계 2: 4-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)모르폴린-3-온의 합성.

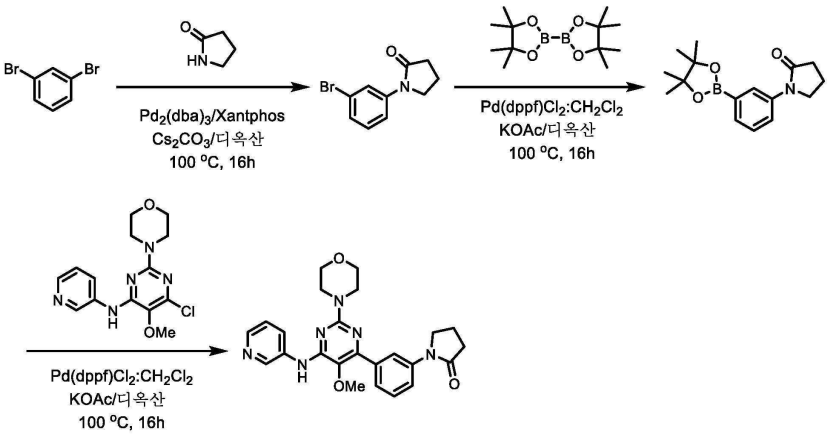
[0367] 디옥산 (5mL) 중 4-(3-브로모페닐)모르폴린-3-온 (330mg, 1.28mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란) (489mg, 1.93mmol), [1,1'-비스(디페닐포스피노) 페로센]디클로로팔라듐(II) (95mg, 0.13mmol), 및 탄산칼륨 (529mg, 3.84mmol)의 혼합물을 아르곤 분위기 하에 85℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 정제용-TLC (디클로로메탄/메탄올=10/1)로 처리하여 4-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)모르폴린-3-온 (250mg, 64%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 304.3 $[M+H]^+$.

[0368] 단계 3: 4-(3-(5-메톡시-2-모르폴리노-6-(피리딘-3-일아미노)피리미딘-4-일)페닐)모르폴린-3-온의 합성.

[0369] 디옥산 (5mL) 및 물 (0.5mL) 중 4-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)모르폴린-3-온 (91mg, 0.3mmol), 6-클로로-5-메톡시-2-모르폴리노-N-(피리딘-3-일)피리미딘-4-아민 (100mg, 0.3mmol), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) (21mg, 0.03mmol) 및 탄산세슘 (195mg, 0.6mmol)의 혼합물을 아르곤 분위기 하에 85℃에서 16시간 동안 교반하였다. 물 (50mL)을 반응 혼합물에 첨가하고, 이것을 에틸 아

세테이트 (50mLx3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조시키고, 농축시켰다. 이에 따라 수득된 조 생성물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 4-(3-(5-메톡시-2-모르폴리노-6-(피리딘-3-일아미노)피리미딘-4-일)페닐)모르폴린-3-온 (32mg, 23%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.15 (s, 1H), 8.98 (d, J = 2.3Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 14.7, 6.9Hz, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.94 (d, J = 7.4Hz, 1H), 7.57 - 7.47 (m, 2H), 7.37 (dd, J = 8.3, 4.6Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.05 - 3.98 (m, 2H), 3.83 - 3.78 (m, 2H), 3.65 (d, J = 7.6Hz, 8H), 3.50 (s, 3H). LCMS (ESI) m/z: 462.8 $[M]^+$.

[0370] 실시예 22. 1-(3-(5-메톡시-2-모르폴리노-6-(피리딘-3-일아미노)피리미딘-4-일)페닐)피롤리딘-2-온 (화합물 29)의 합성:



[0371]

[0372] 단계 1: 1-(3-브로모페닐)피롤리딘-2-온의 합성.

[0373] 디옥산 (40mL) 중 1,3-디브로모벤젠 (2.34g, 10.0mmol), 피롤리딘-2-온 (850mg, 10.0mmol), 아세트산팔라듐 (112mg, 0.5mmol), 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸크산텐 (578mg, 1.0mmol) 및 탄산세슘 (6.5 g, 20.0mmol)의 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물에 붓고, 디클로로메탄 (200mL*2)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트 70%)로 처리하여 1-(3-브로모페닐)피롤리딘-2-온 (1.1g, 46%)을 회색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 240.8/242.8 $[M+H]^+$.

[0374] 단계 2: 1-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)피롤리딘-2-온의 합성.

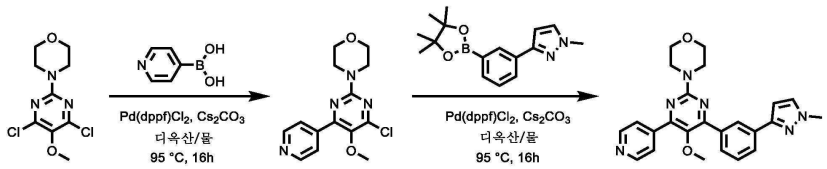
[0375] 디옥산 (40mL) 중 1-(3-브로모페닐)피롤리딘-2-온 (1.0g, 4.1mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란) (2.0g, 8.2mmol), 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐 (II)디클로라이드 디클로로메탄 착물 (334mg, 0.41mmol) 및 아세트산칼륨 (804mg, 8.2mmol)의 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물에 붓고, 에틸 아세테이트 (150mL * 2)로 추출하였다. 합한 유기 상을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르 중 50% 에틸 아세테이트)로 처리하여 1-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)피롤리딘-2-온 (1.2g)을 담황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 287.9 $[M+H]^+$.

[0376] 단계 3: 1-(3-(5-메톡시-2-모르폴리노-6-(피리딘-3-일아미노)피리미딘-4-일)페닐)피롤리딘-2-온의 합성.

[0377] 6-클로로-5-메톡시-2-모르폴리노-N-(피리딘-3-일)피리미딘-4-아민 (100mg, 0.38mmol), 1-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)피롤리딘-2-온 (135mg, 0.47mmol), 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐 (II)디클로라이드 디클로로메탄 착물 (25mg, 0.03mmol) 및 탄산세슘 (201mg, 0.62mmol), 디옥산 (5mL) 및 물 (0.5mL)의 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물에 붓고, 에틸 아세테이트 (100mL*2)로 추출하였다. 합한 유기 상을 농축시키고, 잔류물을 먼저 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (디클로로메탄 중 15% 메탄올)에 이어서 정제용 HPLC (칼럼 엑스브리지 21.2*250mm C18, 10 um, 이동상 A: 물(10mmol/L 중탄산암모늄) B: 아세토니트릴)로 처리하여 1-(3-(5-메톡시-2-모르폴리노-6-(피리딘-3-일아미노)피리미딘-4-일)페닐)피롤리딘-2-온 (36.4mg, 26.1%)을 회색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.17 (s, 1H), 8.99 (d, J = 2.1Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.25 - 8.17 (m, 2H), 7.80 (d, J = 7.7Hz, 1H),

7.72 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 8.3, 4.7Hz, 1H), 3.89 (t, J = 7.0Hz, 2H), 3.65 (d, J = 7.8Hz, 8H), 3.49 (s, 3H), 2.54 (d, J = 8.0Hz, 2H), 2.13 - 2.05 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z: 446.9 $[M+H]^+$.

[0378] 실시예 23. 4-(5-메톡시-4-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-6-(피리딘-4-일)피리미딘-2-일)모르폴린 (화합물 30)의 합성:



[0379]

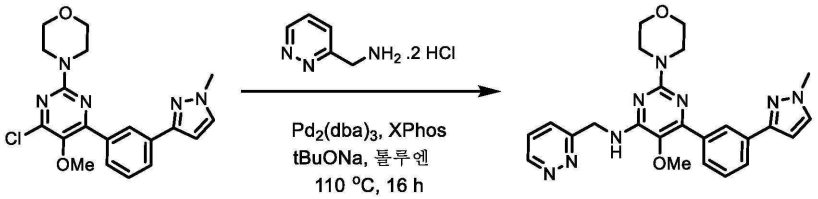
[0380] 단계 1: 4-(4-클로로-5-메톡시-6-(피리딘-4-일)피리미딘-2-일)모르폴린의 합성.

[0381] 1,4-디옥산/물 (20mL/3mL) 중 4-(4,6-디클로로-5-메톡시피리미딘-2-일)모르폴린 (0.45 g, 1.70mmol), 피리딘-4-일보론산 (0.21g, 1.70mmol), 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II) 디클로라이드 디클로로메탄 착물 (0.14g, 0.17mmol), 및 탄산세슘 (1.39g, 4.26mmol)의 혼합물을 질소 분위기 하에 95℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이를 농축시키고, 잔류물을 물 (20mL)로 희석하고, 디클로로메탄 (20mL X2)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (20mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (30%에서 60%의 에틸 아세테이트 중 석유 에테르로 용리함)에 의해 정제하여 4-(4-클로로-5-메톡시-6-(피리딘-4-일)피리미딘-2-일)모르폴린 (0.2g, 38.4%)을 연황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 307.1 $[M+H]^+$.

[0382] 단계 2: 4-(5-메톡시-4-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-6-(피리딘-4-일)피리미딘-2-일)모르폴린의 합성.

[0383] 1,4-디옥산/물 (8mL/1mL) 중 4-(4-클로로-5-메톡시-6-(피리딘-4-일)피리미딘-2-일)모르폴린 (100mg, 0.33mmol), 1-메틸-3-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-1H-피라졸 (92.8mg, 0.33mmol), 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센팔라듐 (II)디클로라이드 디클로로메탄 착물 (27mg, 0.033mmol) 및 탄산세슘 (0.27 g, 0.82mmol)의 혼합물을 95℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이를 농축시키고, 잔류물을 물 (20mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (20mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (20mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (염기)에 의해 정제하여 4-(5-메톡시-4-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-6-(피리딘-4-일)피리미딘-2-일)모르폴린 (40.8mg, 28.9%)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.76 (d, J = 5.8Hz, 2H), 8.43 (s, 1H), 8.00 (d, J = 6.0Hz, 2H), 7.92 (dd, J = 7.8, 1.6Hz, 2H), 7.77 (d, J = 2.1Hz, 1H), 7.55 (t, J = 7.8Hz, 1H), 6.74 (d, J = 2.2Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.78 (d, J = 5.0Hz, 4H), 3.72 (d, J = 4.8Hz, 4H), 3.28 (s, 3H).LCMS (ESI) m/z: 429.3 $[M+H]^+$.

[0384] 실시예 24. 5-메톡시-6-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-2-모르폴리노-N-(피리다진-3-일메틸)피리미딘-4-아민 (화합물 31)의 합성:

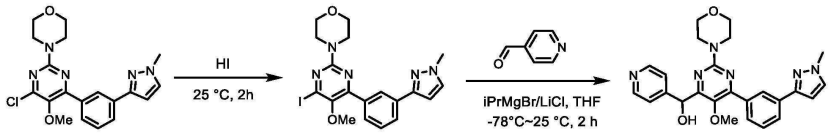


[0385]

[0386] 톨루엔 (5 mL) 중 4-(4-클로로-5-메톡시-6-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)피리미딘-2-일)모르폴린 (150mg, 0.390mmol), 피리다진-3-일메탄아민.2HCl (71mg, 0.390mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 (30mg, 0.05mmol), X-Phos (56mg, 0.06mmol) 및 소듐 tert-부톡시드 (75mg, 0.780mmol)의 혼합물을 질소 분위기 하에 110℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서 반응물을 물 (15mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (20mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (30mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC로 처리하여 5-메톡시-6-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-2-모르폴리노-N-(피리다진-3-일

메틸)피리미딘-4-아민 (25.3 mg, 14.2%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.12 (dd, J = 4.7, 1.6 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.88-7.74 (m, 4H), 7.62 (ddd, J = 10.1, 8.5, 3.2 Hz, 2H), 7.47 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.84 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.53 (d, J = 4Hz, 4H), 3.49 (d, J = 4Hz, 4H), 3.45 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z: 459.0 [M+H]+.

[0387] 실시예 25. (5-메톡시-6-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-2-모르폴리노피리미딘-4-일)(피리딘-4-일)메탄올 (화합물 32)의 합성:

[0388] 

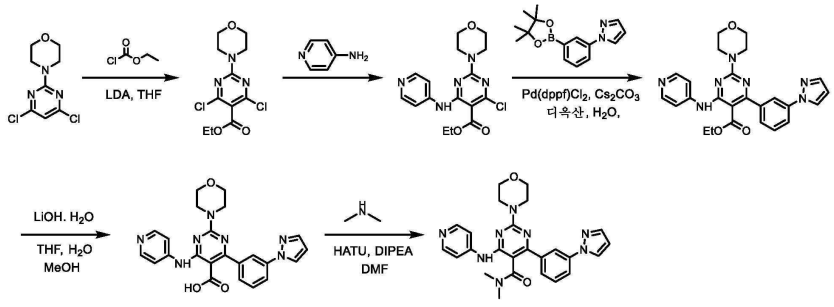
[0389] 단계 1: 4-(4-아이오도-5-메톡시-6-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)피리미딘-2-일)모르폴린의 합성.

[0390] 아이오딘화수소 (5mL) 중 4-(4-클로로-5-메톡시-6-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)피리미딘-2-일)모르폴린 (0.3g, 0.78mmol)의 용액을 아르곤 분위기 하에 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (10mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (25mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르: 에틸 아세테이트=2:1)에 의해 정제하여 4-(4-아이오도-5-메톡시-6-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-피리미딘-2-일)모르폴린 (0.3g, 54%)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 477.1 $[M+H]^+$.

[0391] 단계 2: (5-메톡시-6-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-2-모르폴리노피리미딘-4-일)(피리딘-4-일)메탄올의 합성.

[0392] 이소프로필마그네슘 클로라이드 (테트라히드로푸란 중 1.3M, 0.65mL, 0.84mmol)를 무수 테트라히드로푸란 (3mL) 중 4-(4-아이오도-5-메톡시-6-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)피리미딘-2-일)모르폴린 (100mg, 0.21mmol)의 용액에 질소 분위기 하에 -78℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 30분 동안 교반하고, 이어서 동일한 온도에서 테트라히드로푸란 (1.0mL) 중 이소니코틴알데히드 (90mg, 0.84mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 가온하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서 이것을 수성 염화암모늄 용액 (5mL)으로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (20mL*3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (20mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 이어서 이를 정제용 HPLC에 의해 정제하여 (선파이어 C18, 4.6*50mm, 3.5um 칼럼 엑스브리지 C18 3.5 μm 4.6x50mm 칼럼, 사용된 용리 시스템은 2ml/분으로 1.5분에 걸쳐 5%-95%의 구배였고, 용매는 아세토니트릴/0.01% 중탄산암모늄 수용액이었음) (5-메톡시-6-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-2-모르폴리노피리미딘-4-일)(피리딘-4-일)메탄올 (34.3mg, 36%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.54 (dd, J = 4.5, 1.6 Hz, 2H), 8.37 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 7.93 - 7.82 (m, 2H), 7.76 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.49 - 7.44 (m, 2H), 6.72 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.11 (bs, 1H), 5.97 (s, 1H), 3.89 (d, J = 8.1 Hz, 3H), 3.74 - 3.63 (m, 8H), 3.36 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z: 458.5 $[M]^+$.

[0393] 실시예 26. N,N-디메틸-2-모르폴리노-4-(3-피라졸-1-일페닐)-6-(4-피리딜아미노)피리미딘-5-카르복스아미드 (화합물 33)의 합성:

[0394] 

[0395] 단계 1: 에틸 4,6-디클로로-2-모르폴리노-피리미딘-5-카르복실레이트의 합성.

[0396] LDA의 용액 (THF 중 2.0M, 1.92mL)을 무수 THF (10mL) 중 4-(4,6-디클로로피리미딘-2-일)모르폴린 (750mg, 3.20mmol)의 용액에 -70℃에서 적가하고, 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 1시간 동안 교반하였다. 이어서 에틸 카르보노클로리데이트 (670mg, 6.17mmol)를 시린지를 통해 첨가하고, 혼합물을 -70℃에서 추가로 2시간 동안 교반하고, 20℃에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수 (15mL)에 붓고, 수성 상을 에틸 아세테이트 (15mL*3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (10mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 이것을 플래쉬 칼럼 (이스코 20 g 실리카, 석유 에테르 중 0-20% 에틸 아세테이트, 20분에 걸친 구배)에 의해 정제하여 에틸 4,6-디클로로-2-모르폴리노-피리미딘-5-카르복실레이트 (900mg, 92%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0397] 단계 2: 에틸 4-클로로-2-모르폴리노-6-(4-피리딜아미노)피리미딘-5-카르복실레이트의 합성.

[0398] 0℃에서 DMSO (10mL) 중 피리딘-4-아민 (120mg, 1.28mmol)의 용액에 NaH (131mg, 3.27mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 가온하고, 20℃에서 0.5시간 동안 교반하고, 다시 0℃로 냉각시켰다. DMSO (5mL) 중 에틸 4,6-디클로로-2-모르폴리노-피리미딘-5-카르복실레이트 (500mg, 1.63mmol)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 가온하고, 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서 혼합물을 수성 포화 NH_4Cl 용액 (15mL)에 붓고, 에틸 아세테이트 (15mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (10mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 에틸 4-클로로-2-모르폴리노-6-(4-피리딜아미노)피리미딘-5-카르복실레이트 (500mg, 84%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0399] 단계 3: 에틸 2-모르폴리노-4-(3-피라졸-1-일페닐)-6-(4-피리딜아미노)피리미딘-5-카르복실레이트의 합성.

[0400] 디옥산 (8mL) 및 H_2O (1.4mL) 중 에틸 4-클로로-2-모르폴리노-6-(4-피리딜아미노)피리미딘-5-카르복실레이트 (400mg, 1.10mmol)의 용액에 질소 분위기 하에 1-[3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]피라졸 (297mg, 1.10mmol), Cs_2CO_3 (1.07g, 3.30mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (80mg, 110 umol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 15℃로 냉각시키고, 빙수 (10mL)에 부었다. 수성 상을 에틸 아세테이트 (15mL*3)로 추출하고, 합한 유기 상을 염수 (10mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 이어서 이것을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (이스코 40 g 실리카, 석유 에테르 중 0-80% 에틸 아세테이트, 20분에 걸친 구배)에 의해 정제하여 에틸 2-모르폴리노-4-(3-피라졸-1-일페닐)-6-(4-피리딜아미노)피리미딘-5-카르복실레이트 (300mg, 58%)를 황색 고체로서 수득하였다.

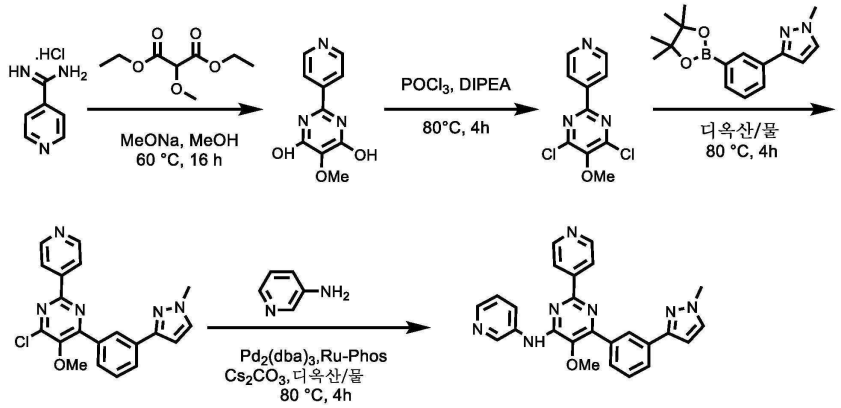
[0401] 단계 4: 2-모르폴리노-4-(3-피라졸-1-일페닐)-6-(4-피리딜아미노)피리미딘-5-카르복실산의 합성.

[0402] MeOH (0.5mL) 및 THF (1mL) 및 H_2O (0.5mL) 중 에틸 2-모르폴리노-4-(3-피라졸-1-일페닐)-6-(4-피리딜아미노)피리미딘-5-카르복실레이트 (250mg, 530 umol)의 용액에 $LiOH.H_2O$ (67mg, 1.59mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하고, 농축시켰다. 이어서 이것을 물(1mL)로 희석하고, 수성 상을 에틸 아세테이트 (1mL*3)로 추출하였다. 이어서 수성 상의 pH를 포화 시트르산을 사용하여 ~5로 만들고, 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, 건조시켜 2-모르폴리노-4-(3-피라졸-1-일페닐)-6-(4-피리딜아미노)피리미딘-5-카르복실산 (130mg, 55%)을 연황색 고체로서 수득하였다.

[0403] 단계 5: N,N-디메틸-2-모르폴리노-4-(3-피라졸-1-일페닐)-6-(4-피리딜아미노)피리미딘-5-카르복스아미드의 합성.

[0404] DMF (1 mL) 중 2-모르폴리노-4-(3-피라졸-1-일페닐)-6-(4-피리딜아미노)피리미딘-5-카르복실산 (80 mg, 180 umol)의 용액에 N-메틸메탄아민 (2.0 M, 90 uL), HATU (69 mg, 180 umol) 및 DIPEA (70 mg, 541 umol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. DMF로부터의 조 생성물을 정제용 HPLC (워터스 엑스브리지 BEH C18 100*30mm*10um 칼럼; 0.05% 암모니아 용액 중 10-50% 아세토니트릴 및 물 중 10mM 중탄산암모늄 용액, 8분 구배)에 적용함으로써 단리시켜 N,N-디메틸-2-모르폴리노-4-(3-피라졸-1-일페닐)-6-(4-피리딜아미노)피리미딘-5-카르복스아미드 (31mg, 36%)를 연황색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 9.15 (bs, 1H), 8.49 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.99 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.66 (bs, 2H), 7.60 - 7.46 (m, 2H), 6.52 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 3.94 (s, 4H), 3.84 (t, J = 4.8Hz, 4H), 2.88 (s, 3H), 2.42 (s, 3H). LCMS (ESI - C25H26N8O2) $[M+H]^+$: 471.1.

[0405] 실시예 27. 5-메톡시-6-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-N-(피리딘-3-일)-2-(피리딘-4-일)피리미딘-4-아민 (화합물 34)의 합성:



[0406]

[0407] 단계 1: 5-메톡시-2-(피리딘-4-일)피리미딘-4,6-디올의 합성.

[0408] 이소니코틴이미드아미드 히드로클로라이드 (2g, 12.7mmol), 메탄올 (10 mL) 및 메탄올 중 소듐 메톡시드 (25 wt%, 4.6 ml, 25.4mmol)의 혼합물을 환류 하에 30분 동안 가열한 다음, 디에틸 2-메톡시말로네이트 (2.4g, 12.7mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 추가로 5시간 동안 환류하였다. 이어서 반응 혼합물을 냉각시키고, 얼음/물 (~50 ml)에 붓고, 2N HCl을 사용하여 산성화시켜 침전물을 수득하였다. 이를 여과에 의해 수집하고, 공기-건조시켜 5-메톡시-2-(피리딘-4-일)피리미딘-4,6-디올 (1.5g, 54%)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 220.1 $[M+H]^+$.

[0409] 단계 2: 4,6-디클로로-5-메톡시-2-(피리딘-4-일)피리미딘의 합성.

[0410] 옥시염화인 (30 mL) 중 5-메톡시-2-(피리딘-4-일)피리미딘-4,6-디올 (1g, 4.56mmol)의 혼합물에 N,N-디이소프로필에틸아민 (2.0 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 90℃에서 5시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 증발시키고, 추가로 톨루엔 (2x100 mL)과 공비혼합하였다. 생성된 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (석유 에테르 / 에틸 아세테이트 = 2:1)로 처리하여 4,6-디클로로-5-메톡시-2-(피리딘-4-일)피리미딘 (0.2g, 17%)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 256.1 $[M+H]^+$.

[0411] 단계 3: 4-클로로-5-메톡시-6-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-2-(피리딘-4-일)피리미딘의 합성.

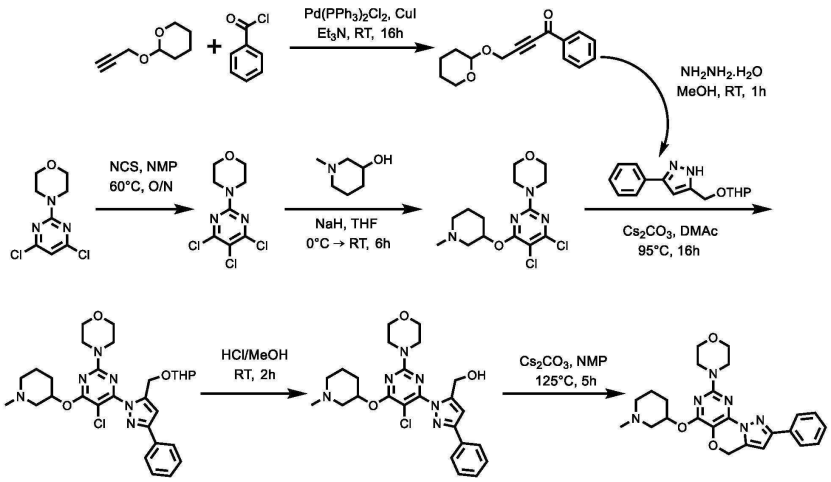
[0412] 디옥산/물 (5 mL/1.5 mL) 중 4,6-디클로로-5-메톡시-2-(피리딘-4-일)피리미딘 (0.2g, 0.78mmol) 및 1-메틸-3-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-1H-피라졸 (0.2g, 0.7mmol)의 용액에 탄산세슘 (0.51g, 1.56mmol) 및 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) (0.058g, 0.08mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 90℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서 혼합물을 빙수에 붓고, 에틸 아세테이트 (15 mL * 3)로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 건조시키고, 농축시켰다. 수득한 조 생성물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (석유 에테르 / 에틸 아세테이트 = 10:1)에 의해 정제하여 4-클로로-5-메톡시-6-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-2-(피리딘-4-일)피리미딘 (100mg, 34%)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 378.1 $[M+H]^+$.

[0413] 단계 4: 5-메톡시-6-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-N-(피리딘-3-일)-2-(피리딘-4-일)피리미딘-4-아민 포르메이트의 합성.

[0414] 톨루엔 (4 mL) 중 4-클로로-5-메톡시-6-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-2-(피리딘-4-일)피리미딘 (0.08g, 0.2mmol), 피리딘-3-아민 (0.04g, 0.42mmol), 탄산세슘 (0.21g, 0.64mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (0.02g, 0.02mmol) 및 2-디시클로헥실포스피노-2',6'-디-i-프로폭시-1,1'-비페닐 (0.015g, 0.03mmol)의 혼합물을 100℃에서 4시간 동안 교반하였다. 이를 농축시키고; 조 생성물을 DMF 중에 용해시키고, 정제용 HPLC 처리하여 (선파이어 C18, 4.6*50mm, 3.5um 칼럼, 사용된 용리 시스템은 2ml/분으로 1.5분에 걸쳐 5%-95%의 구배였고, 용매는 아세토니트릴/0.01% 중탄산암모늄 수용액이었음) 5-메톡시-6-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-N-(피리딘-3-일)-2-(피리딘-4-일)피리미딘-4-아민을 황색 고체 (38.6mg, 42%)로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.63 (s, 1H), 9.11 (d, J = 2.4Hz, 1H), 8.76 (dd, J = 4.5, 1.5Hz, 2H), 8.54 (t, J = 1.5Hz, 1H), 8.36-8.33 (m, 3H), 8.20 (dd, J = 4.5, 1.6Hz, 2H), 8.04 - 8.02 (m, 1H), 7.95 - 7.93 (m, 1H), 7.79 (d, J = 2.2Hz, 1H), 7.61 (t, J = 7.8Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.2, 4.7Hz, 1H), 6.78 (d, J =

2.2Hz, 1H), 3.93 (d, J = 6.6Hz, 3H), 3.63 (s, 3H). LCMS (ESI) m/z: 435.8 $[M+H]^+$.

[0415] 실시예 28. 4-((1-메틸피페리딘-3-일)옥시)-2-모르폴리노-8-페닐-6H-피라졸로[1,5-d]피리미도[5,4-b][1,4]옥사진 (화합물 35)의 합성:



[0416]

[0417] 단계 1a: 1-페닐-4-((테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)부트-2-인-1-온의 합성.

[0418] 트리에틸아민 (15mL) 중 2-(프로프-2-인-1-일옥시)테트라히드로-2H-피란 (1.0g, 7.13mmol), 벤조일 클로라이드 (1.0g, 7.13mmol), 아이오딘화제1구리 (67mg, 0.36mmol) 및 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드 (50mg, 0.07mmol)의 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시켜 표제 화합물 (1.2g, 69%)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 245.0 $[M+H]^+$.

[0419] 단계 1b: 3-페닐-5-(((테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)메틸)-1H-피라졸의 합성.

[0420] 메탄올 (15mL) 중 1-페닐-4-((테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)부트-2-인-1-온 (1g, 4.1mmol) 및 히드라진 수화물 (1mL)의 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 생성된 조 생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르: 에틸 아세테이트 =2:1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (0.6g, 57%)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 259.0 $[M+H]^+$.

[0421] 단계 1: 4-(4,5,6-트리클로로피리미딘-2-일)모르폴린의 합성.

[0422] 1-메틸-2-피롤리디논 (100mL) 중 4-(4,6-디클로로피리미딘-2-일)모르폴린 (5g, 21.3mmol)의 용액에 N-클로로숙신이미드 (5.7g, 42.7mmol)를 실온에서 조금씩 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이를 냉각시키고, 혼합물을 에틸 아세테이트/물 (20mL/20mL)로 희석하고, 유기 층을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트 (20mL x2)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (30mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (바이오타지, 40g 실리카 겔, 석유 에테르 중 에틸 아세테이트 20%에서 30%로 용리시킴)로 처리하여 4-(4,5,6-트리클로로피리미딘-2-일) 모르폴린 (5.1g, 89.7%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0423] 단계 2: 4-(4,5-디클로로-6-((1-메틸피페리딘-3-일)옥시)피리미딘-2-일)모르폴린의 합성.

[0424] 0℃에서 테트라히드로푸란 (20mL) 중 1-메틸피페리딘-3-올 (0.45g, 3.91mmol)의 용액에 수소화나트륨 (60%, 0.23g, 5.87mmol)을 조금씩 첨가하였다. 첨가한 후, 반응 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하고, 이어서 테트라히드로푸란 (10mL) 중 4-(4,5,6-트리클로로피리미딘-2-일) 모르폴린 (1g, 3.91mmol)의 용액을 적가하였다. 생성된 혼합물을 가온하고, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서 이것을 에틸 아세테이트/물 (20mL/20mL)로 희석하고, 유기 층을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트 (20mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (30mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 이에 따라 수득된 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (바이오타지, 40g 실리카 겔, 석유 에테르 중 에틸 아세테이트 20%에서 40%로 용리시킴)에 의해 정제하여 4-(4,5-디클로로-6-((1-메틸피페리딘-3-일)옥시)피리미딘-2-일)모르폴린 (1.2g, 88.7%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 347.1 $[M+H]^+$.

[0425] 단계 3: 4-(5-클로로-4-((1-메틸피페리딘-3-일)옥시)-6-(3-페닐-5-(((테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)메틸)-1H-피라졸-1-일)피리미딘-2-일)모르폴린의 합성.

[0426] N,N-디메틸아세트아미드 (25mL) 중 4-(4,5-디클로로-6-((1-메틸피페리딘-3-일)옥시)피리미딘-2-일)모르폴린 (0.5g, 1.45mmol), 3-페닐-5-(((테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)메틸)-1H-피라졸 (0.37g, 1.45mmol) 및 탄산세슘 (0.94g, 2.89mmol)의 혼합물을 95℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 냉각시키고, 혼합물을 에틸 아세테이트/물 (20mL/20mL)로 희석하고, 유기 층을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트 (20mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (20mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (바이오타지, 40g 실리카 겔, 15%에서 30% 디클로로메탄 중 메탄올:디클로로메탄=1:10으로 용리시킴)로 처리하여 4-(5-클로로-4-((1-메틸피페리딘-3-일)옥시)-6-(3-페닐-5-(((테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)메틸)-1H-피라졸-1-일)피리미딘-2-일)모르폴린 (0.4g, 48.6%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 569.2 $[M+H]^+$.

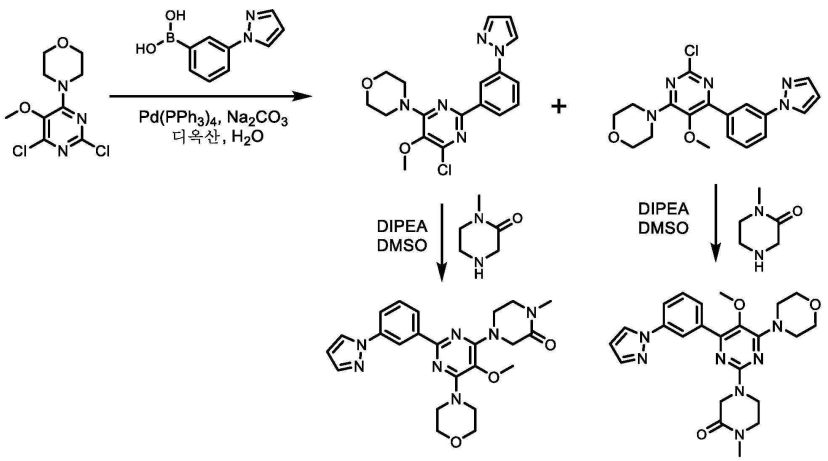
[0427] 단계 4: (1-(5-클로로-6-((1-메틸피페리딘-3-일)옥시)-2-모르폴리노피리미딘-4-일)-3-페닐-1H-피라졸-5-일)메탄올의 합성.

[0428] 메탄올 (20mL) 중 4-(5-클로로-4-((1-메틸피페리딘-3-일)옥시)-6-(3-페닐-5-(((테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)메틸)-1H-피라졸-1-일)피리미딘-2-일)모르폴린 (0.4g, 0.7mmol)의 용액에 염산 (메탄올 중 3.0M, 2mL)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 디클로로메탄 (10mL)으로 희석하고, 매질의 pH를 중탄산나트륨 용액을 사용하여 7 초과로 증가시켰다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 디클로로메탄 (20mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (20mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 (1-(5-클로로-6-((1-메틸피페리딘-3-일)옥시)-2-모르폴리노피리미딘-4-일)-3-페닐-1H-피라졸-5-일)메탄올 (0.28g, 82.6%)을 백색 발포체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 485.1 $[M+H]^+$.

[0429] 단계 5: 4-((1-메틸피페리딘-3-일)옥시)-2-모르폴리노-8-페닐-6H-피라졸로[1,5-d]피리미도[5,4-b][1,4]옥사진의 합성.

[0430] NMP (3mL) 중 (1-(5-클로로-6-((1-메틸피페리딘-3-일)옥시)-2-모르폴리노피리미딘-4-일)-3-페닐-1H-피라졸-5-일)메탄올 (0.11g, 0.23mmol) 및 탄산세슘 (0.15g, 0.46mmol)의 혼합물을 125℃에서 5시간 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 정제용 HPLC로 처리하여 (보스톤 pHlex ODS 10um 21.2x250mm 120A, 이동상은 아세토니트릴/0.1% 중탄산암모늄이었음) 목적 화합물 (1.1mg, 1%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.82 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.47 (bs, 1H), 5.40 (s, 2H), 3.76 (s, 8H), 3.33 (bs, 1H), 2.94 (bs, 1H), 2.69 (bs, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.53 - 2.44 (m, 2H), 2.29 (bs, 1H), 1.86 (bs, 2H); LCMS (ESI) m/z: 448.8 $[M]^+$.

[0431] 실시예 29. 4-[5-메톡시-6-모르폴리노-2-(3-피라졸-1-일페닐)피리미딘-4-일]-1-메틸-피페라진-2-온 (화합물 36) 및 4-[5-메톡시-4-모르폴리노-6-(3-피라졸-1-일페닐)피리미딘-2-일]-1-메틸-피페라진-2-온 (화합물 37)의 합성:



[0432]

[0433] 단계 1: 4-[2-클로로-5-메톡시-6-(3-피라졸-1-일페닐)피리미딘-4-일]모르폴린 및 4-[6-클로로-5-메톡시-2-(3-피라졸-1-일페닐)피리미딘-4-일]모르폴린의 합성.

[0434] 디옥산 (1mL) 및 H_2O (0.1mL) 중 4-(2,6-디클로로-5-메톡시-피리미딘-4-일)모르폴린 (500mg, 1.89mmol)의 용액에 1-[3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]피라졸 (511mg, 1.89mmol), Na_2CO_3 (2 M, 2.84mL) 및 $Pd(PPh_3)_4$ (219mg, 189umol)를 질소 분위기 하에 첨가하고, 생성된 혼합물을 100℃에서 24시간 동안 교반하였다. 이어서 혼합물을 여과하고, 여과물을 정제용 HPLC (워터스 엑스브리지 정제용 OBD C18 150*40mm*10um 칼럼; 물 중 0.04% 암모니아 용액 중 30-70% 아세토니트릴, 8분 구배)로 처리하여 4-[2-클로로-5-메톡시-6-(3-피라졸-1-일페닐)피리미딘-4-일]모르폴린 (170mg) 및 4-[6-클로로-5-메톡시-2-(3-피라졸-1-일페닐)피리미딘-4-일]모르폴린 (40mg)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 372.1 $[M+H]^+$ (둘 다 이성질체).

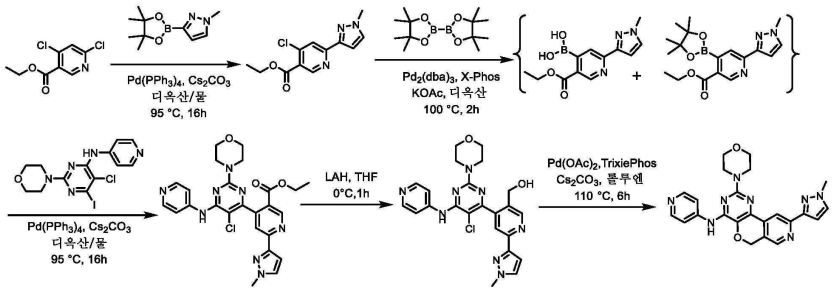
[0435] 단계 2: 4-[5-메톡시-6-모르폴리노-2-(3-피라졸-1-일페닐)피리미딘-4-일]-1-메틸-피페라진-2-온 (화합물 37)의 합성.

[0436] DMSO (3mL) 중 4-[6-클로로-5-메톡시-2-(3-피라졸-1-일페닐)피리미딘-4-일]모르폴린 (170mg, 457umol)의 용액에 1-메틸피페라진-2-온 (157mg, 1.37mmol) 및 DIPEA (177mg, 1.37mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 110℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이어서 물 (5mL)을 반응 혼합물에 첨가하고, 이것을 에틸 아세테이트 (3mL * 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (5mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 농축시킨 다음, 잔류물을 정제용 HPLC (워터스 엑스브리지 BEH C18 100*25mm*5um 칼럼; 물 중 10mM 중탄산암모늄 용액 중 40-75% 아세토니트릴, 10분 구배)에 적용하여 4-[5-메톡시-6-모르폴리노-2-(3-피라졸-1-일페닐)피리미딘-4-일]-1-메틸-피페라진-2-온 (86mg, 42%)을 담황색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.57 (s, 1H), 8.27 (d, J = 7.9Hz, 1H), 8.03 (d, J = 2.4Hz, 1H), 7.82 - 7.73 (m, 2H), 7.51 (t, J = 8Hz, 1H), 6.51 (t, J = 2.1Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.02 (t, J = 5.3Hz, 2H), 3.89 - 3.72 (m, 8H), 3.65 (s, 3H), 3.52 (t, J = 5.4Hz, 2H), 3.04 (s, 3H). LCMS (ESI) - ($C_{23}H_{27}N_7O_3$) $[M+H]^+$: 450.1

[0437] 단계 3: 4-[5-메톡시-4-모르폴리노-6-(3-피라졸-1-일페닐)피리미딘-2-일]-1-메틸-피페라진-2-온 (화합물 38)의 합성:

[0438] 화합물 38을 화합물 37에 대해 기재된 프로토콜에 따라 합성하고, 백색 고체로서 단리하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.31 (t, J = 2.0Hz, 1H), 8.00 (d, J = 2.2Hz, 1H), 7.92 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.82 - 7.73 (m, 2H), 7.52 (t, J = 8.0Hz, 1H), 6.49 (t, J = 2.1Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.09 (bs, 2H), 3.82 (m, 8H), 3.46 (t, J = 5.2Hz, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.05 (s, 3H). LCMS (ESI) - ($C_{23}H_{27}N_7O_3$) $[M+H]^+$: 450.2.

[0439] 실시예 30. 9-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-2-모르폴리노-N-(피리딘-4-일)-6H-피리도[4',3':4,5]피라노[3,2-d]피리미딘-4-아민 (화합물 38)의 합성:



[0440]

[0441] 단계 1: 에틸 4-클로로-6-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)니코티네이트의 합성.

[0442] 1,4-디옥산/물 (50mL/10mL) 중 에틸 4,6-디클로로니코티네이트 (3g, 13.63mmol)의 혼합물에 1-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (2.84g, 13.63mmol), 탄산세슘 (8.88g, 27.27mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (0.95g, 0.82mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤 분위기 하에 100℃에서 4시간 동안 교반하였다. 이어서 이것을 여과하고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트 (50mL*3)로 추출

하였다. 유기 층을 합하고, 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 (석유 에테르: 에틸 아세테이트=2:1)으로 처리하여 에틸 4-클로로-6-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)니코티네이트 (2g, 55%)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 266.1 $[M+H]^+$.

[0443] 단계 2: (5-(에톡시카르보닐)-2-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)피리딘-4-일)보론산 및 에틸 6-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)니코티네이트의 합성.

[0444] 1,4-디옥산 (15mL) 중 에틸 4-클로로-6-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)니코티네이트 (1.28g, 4.82mmol), 4,4,4',4',5,5,5'-헵타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란) (6.12g, 24.09mmol), 아세트산칼륨 (1.28g, 13.01mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤) 디팔라듐(0) (0.44g, 0.48mmol), 및 2-(디시클로헥실포스피노)-2',4',6'-트리이소프로필비페닐 (0.34g, 0.72mmol)의 혼합물을 100℃에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (디클로로메탄: 메탄올 =10:1)로 처리하여 (5-(에톡시카르보닐)-2-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)피리딘-4-일)보론산 및 에틸 6-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)니코티네이트의 혼합물 (0.9g, 68%)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 276.1 $[M+H]^+$, 358.1 $[M+H]^+$.

[0445] 단계 3: 에틸 4-(5-클로로-2-모르폴리노-6-(피리딘-4-일아미노)피리미딘-4-일)-6-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)니코티네이트의 합성.

[0446] N,N-디메틸포름아미드 (10mL) 중 5-클로로-6-아이오도-2-모르폴리노-N-(피리딘-4-일)피리미딘-4-아민 (0.3g, 0.72mmol) 및 단계-2로부터의 혼합물 [(5-(에톡시카르보닐)-2-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)피리딘-4-일)보론산 및 에틸 6-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)니코티네이트] (0.69g, 2.51mmol)의 용액에 삼염기성 인산칼륨 (0.56g, 2.51mmol) 및 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 착물 (0.05g, 0.07mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 100℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 물 (30mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (20mL*3)로 추출하였다. 유기 층을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (디클로로메탄:메탄올=10:1)로 처리하여 에틸 4-(5-클로로-2-모르폴리노-6-(피리딘-4-일아미노)피리미딘-4-일)-6-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)니코티네이트를 황색 고체로서 수득하였다. (0.13g, 35%). LCMS (ESI) m/z: 521.3 $[M+H]^+$.

[0447] 단계 4: (4-(5-클로로-2-모르폴리노-6-(피리딘-4-일아미노)피리미딘-4-일)-6-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)피리딘-3-일)메탄올의 합성.

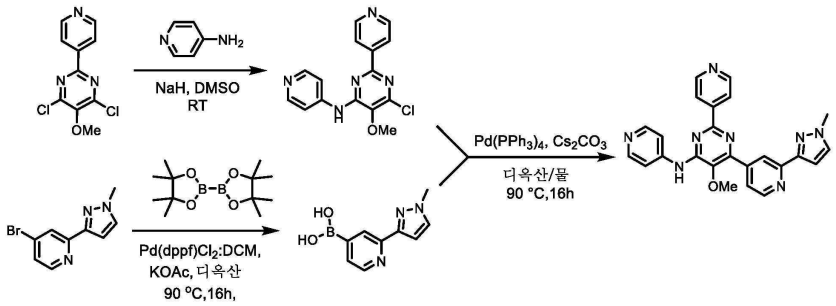
[0448] 수소화알루미늄리튬 (THF 중 1.0M, 2.56mL, 2.56mmol)을 무수 테트라히드로푸란 (5mL) 중 에틸 4-(5-클로로-2-모르폴리노-6-(피리딘-4-일아미노)피리미딘-4-일)-6-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)니코티네이트 (130 mg, 0.25mmol)의 용액에 질소 분위기 하에 0℃에서 첨가하였다. 이어서 혼합물을 가온하고, 25℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 이어서 반응물을 빙조 냉각시키면서 황산나트륨 10수화물을 조심스럽게 첨가하여 켄칭하였다. 테트라히드로푸란 (50mL)을 반응 혼합물에 첨가하고, 15분 동안 교반하고, 생성된 고체를 여과하였다. 여과물을 농축시키고, 수득된 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (디클로로메탄: 메탄올= 10:1)로 처리하여 (4-(5-클로로-2-모르폴리노-6-(피리딘-4-일아미노)피리미딘-4-일)-6-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)피리딘-3-일)메탄올 (50mg, 80%)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 479.3 $[M+H]^+$.

[0449] 단계 5: 9-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-2-모르폴리노-N-(피리딘-4-일)-6H-피리도[4',3':4,5]피라노[3,2-d]피리미딘-4-아민의 합성.

[0450] 톨루엔 (2.5mL) 중 ((4-(5-클로로-2-모르폴리노-6-(피리딘-4-일아미노)피리미딘-4-일)-6-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)피리딘-3-일)메탄올 (0.06g, 0.13mmol)의 혼합물에 탄산세슘 (0.08g, 0.25mmol), 아세트산팔라듐 (II) (0.006g, 0.03mmol) 및 라세미-2-디-t-부틸포스피노-1,1'-비나프틸 (0.026g, 0.06mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤 분위기 하에 110℃에서 5시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과하여 고체를 제거하고, 여과물을 농축시키고, 잔류물을 정제용 HPLC (보스톤 pHlex ODS 10um 21.2x250mm 120A, 이동상 아세토니트릴/0.1% 중탄산암모늄 사용)로 처리하여 9-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-2-모르폴리노-N-(피리딘-4-일)-6H-피리도[4',3':4,5]피라노[3,2-d]피리미딘-4-아민을 회백색 고체 (4.0mg, 7%)로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.45 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.41 (d, J = 6.1Hz, 2H), 8.35 (s, 1H), 7.87 (d, J = 6.2Hz, 2H), 7.80 (d, J = 2.2Hz, 1H), 6.84 (d, J = 2.1Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.73 (d, J = 8.5Hz,

8H). LCMS (ESI) m/z: 443.3 $[M+H]^+$.

[0451] 실시예 31. 5-메톡시-6-(2-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)피리딘-4-일)-N,2-디(피리딘-4-일)피리미딘-4-아민 (화합물 39)의 합성:

[0452] 

[0453] 단계 1: 6-클로로-5-메톡시-N,2-디(피리딘-4-일)피리미딘-4-아민의 합성.

[0454] 디메틸 술폭시드 중 피리딘-4-아민 (0.11g, 1.2mmol) 및 수소화나트륨 (0.06g, 2.4mmol)의 혼합물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물에 4,6-디클로로-5-메톡시-2-(피리딘-4-일)피리미딘 (0.31g, 1.2mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 25℃에서 추가로 2시간 동안 교반하였다. 이어서 혼합물을 빙수에 붓고, 에틸 아세테이트 (15mL *3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (디클로로메탄:메탄올 = 20:1)에 의해 정제하여 6-클로로-5-메톡시-N,2-디(피리딘-4-일)피리미딘-4-아민 (70mg, 18%)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 314.1 $[M+H]^+$.

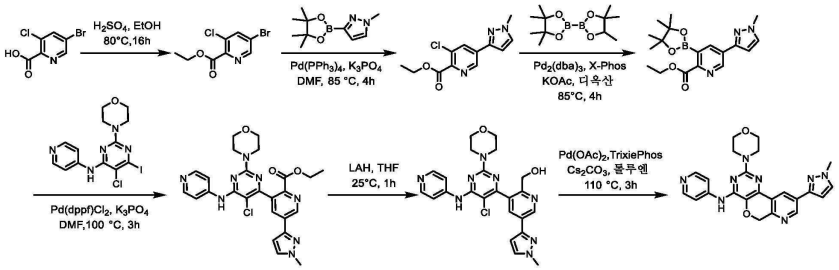
[0455] 단계 2: (2-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)피리딘-4-일)보론산의 합성.

[0456] 1,4-디옥산 (7mL) 중 4-브로모-2-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)피리딘 (0.08g, 0.34mmol) 및 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란) (0.11g, 0.44mmol)의 용액에 아세트산칼륨 (0.067g, 0.68mmol) 및 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 착물 (0.025g, 0.034mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 90℃에서 16시간 동안 교반하고, 냉각시켰다. 이 반응 혼합물을 직접 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. LCMS (ESI) m/z: 204.1 $[M+H]^+$.

[0457] 단계 3: 5-메톡시-6-(2-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)피리딘-4-일)-N,2-디(피리딘-4-일)피리미딘-4-아민의 합성.

[0458] 단계-2로부터의 혼합물에 1,4-디옥산/물 (4mL/1mL) 5mL에 이어서 6-클로로-5-메톡시-N,2-디(피리딘-4-일)피리미딘-4-아민 (0.08g, 0.25mmol), 탄산세슘 (0.16g, 0.5mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (0.03g, 0.025mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 아르곤 분위기 하에 90℃에서 16시간 동안 교반하고, 농축시켰다. 이어서 잔류물을 정제용 HPLC (보스톤 pHlex ODS 10um 21.2x250mm 120A, 이동상 아세토니트릴/0.1% 중탄산암모늄 사용)로 처리하여 5-메톡시-6-(2-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)피리딘-4-일)-N,2-디(피리딘-4-일)피리미딘-4-아민을 회백색 고체 (3.7mg, 3%)로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.86 (s, 1H), 8.80 (dd, J = 8.3, 3.7Hz, 3H), 8.61 (s, 1H), 8.55 (d, J = 6.3Hz, 2H), 8.26 (dd, J = 4.5, 1.5Hz, 2H), 8.05 (dd, J = 4.9, 1.5Hz, 2H), 7.96 (dd, J = 5.1, 1.7Hz, 1H), 7.83 (d, J = 2.2Hz, 1H), 6.89 (d, J = 2.2Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.67 (s, 3H). LCMS (ESI) m/z: 437.3 $[M+H]^+$.

[0459] 실시예 32. 9-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-2-모르폴리노-N-(피리딘-4-일)-6H-피리도[3',2':4,5]피라노[3,2-d]피리미딘-4-아민 (화합물 40)의 합성:



[0460]

[0461] 단계 1: 에틸 5-브로모-3-클로로피콜리네이트의 합성.

[0462] 에탄올 (50mL) 중 5-브로모-3-클로로피콜린산 (5g, 21.2mmol)의 용액에 황산 (0.1mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하고, 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (100mL)로 용해시키고, 여과하고, 농축시켜 에틸 5-브로모-3-클로로피콜리네이트를 황색 오일 (3.5g, 63%)로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 264.1 $[M+H]^+$.

[0463] 단계 2: 에틸 3-클로로-5-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)피콜리네이트의 합성.

[0464] N,N-디메틸포름아미드 (25mL) 중 에틸 5-브로모-3-클로로피콜리네이트 (1.5g, 5.67mmol)의 혼합물에 1-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (1.06g, 5.10mmol), 삼염기성 인산칼륨 (0.66g, 0.57mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (0.66g, 0.57mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 질소 분위기 하에 85℃에서 4시간 동안 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 냉각시키고, 여과하고, 여과물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트 (50mL*3)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르: 에틸 아세테이트=2:1)로 처리하여 에틸 3-클로로-5-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)피콜리네이트를 황색 고체 (1g, 66%)로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 266.1 $[M+H]^+$.

[0465] 단계 3: 에틸 5-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피콜리네이트의 합성.

[0466] 1,4-디옥산 (15mL) 중 에틸 3-클로로-5-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)피콜리네이트 (1.28g, 4.82mmol), 4,4,4',4',5,5,5'-헵타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란) (6.12g, 24.09mmol), 아세트산칼륨 (1.28g, 13.01mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤) 디팔라듐(0) (0.44g, 0.48mmol) 및 2-(디시클로헥실포스피노)-2',4',6'-트리이소프로필비페닐 (0.34g, 0.72mmol)의 혼합물을 85℃에서 4시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (디클로로메탄: 메탄올 =10:1)로 처리하여 에틸 5-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피콜리네이트를 황색 고체 (0.9g, 68%)로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 276.1 $[M+H]^+$.

[0467] 단계 4: 에틸 3-(5-클로로-2-모르폴리노-6-(피리딘-4-일아미노)피리미딘-4-일)-5-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)피콜리네이트의 합성.

[0468] N,N-디메틸포름아미드 (10mL) 중 5-클로로-6-아이오도-2-모르폴리노-N-(피리딘-4-일)피리미딘-4-아민 (0.3g, 0.72mmol) 및 에틸 5-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피콜리네이트 (0.9g, 2.51mmol)의 용액에 삼염기성 인산칼륨 (0.53g, 2.51mmol) 및 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 착물 (0.05g, 0.07mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 100℃에서 3시간 동안 교반하고, 냉각시켰다. 이를 여과하여 고체를 제거하고, 여과물을 물 (30mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (20mL*3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (디클로로메탄: 메탄올= 10:1)로 처리하여 에틸 3-(5-클로로-2-모르폴리노-6-(피리딘-4-일아미노)피리미딘-4-일)-5-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)피콜리네이트를 황색 고체 (0.11g, 29%)로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 521.3 $[M+H]^+$.

[0469] 단계 5: (3-(5-클로로-2-모르폴리노-6-(피리딘-4-일아미노)피리미딘-4-일)-5-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)피리딘-2-일)메탄올의 합성.

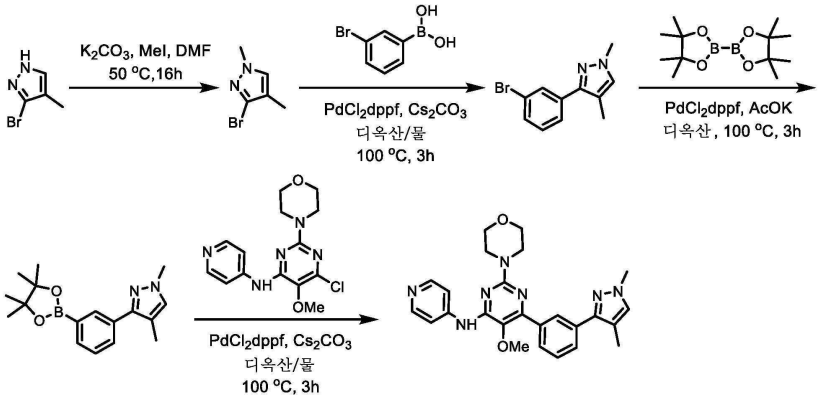
[0470] 수소화알루미늄리튬의 용액 (THF 중 1.0M, 2.56mL, 2.56mmol)을 0℃에서 무수 테트라히드로푸란 (5mL) 중 에틸 3-(5-클로로-2-모르폴리노-6-(피리딘-4-일아미노)피리미딘-4-일)-5-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)피콜리네이트

(130mg, 0.25mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 질소 분위기 하에 25℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 빙조 냉각시키면서 황산나트륨 10수화물을 조심스럽게 첨가하여 켄칭하였다. 이를 THF (50mL)로 추가로 희석하고, 15분 동안 교반하고, 여과하고, 여과물을 수집하였다. 농축시키고, 이어서 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (디클로로메탄: 메탄올= 10:1)로 처리하여 (3-(5-클로로-2-모르폴리노-6-(피리딘-4-일아미노)피리미딘-4-일)-5-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)피리딘-2-일)메탄올 (60mg, 50%)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 479.3 $[M+H]^+$.

[0471] 단계 6: 9-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-2-모르폴리노-N-(피리딘-4-일)-6H-피리도[3',2':4,5]피라노[3,2-d]피리미딘-4-아민의 합성.

[0472] 톨루엔 (2.5mL) 중 (3-(5-클로로-2-모르폴리노-6-(피리딘-4-일아미노)피리미딘-4-일)-5-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)피리딘-2-일)메탄올 (0.045g, 0.09mmol)의 혼합물에 탄산세슘 (0.06g, 0.19mmol), 아세트산팔라듐 (II) (0.004g, 0.02mmol) 및 라세미-2-디-t-부틸포스피노-1,1'-비나프틸 (0.019g, 0.05mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 아르곤 분위기 하에 110℃에서 5시간 동안 교반하였다. 이어서 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (보스톤 pHlex ODS 10um 21.2x250mm 120A, 이동상 아세토니트릴/0.1% 중탄산암모늄 사용)로 처리하여 9-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-2-모르폴리노-N-(피리딘-4-일)-6H-피리도[3',2':4,5]피라노[3,2-d]피리미딘-4-아민을 회백색 고체 (10.0mg, 24%)로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.42 (s, 1H), 9.01 (d, J = 2.1Hz, 1H), 8.60 (d, J = 2.1Hz, 1H), 8.40 (d, J = 6.2Hz, 2H), 7.87 (d, J = 6.4Hz, 2H), 7.83 (d, J = 2.2Hz, 1H), 6.93 (d, J = 2.3Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.73 (d, J = 4.0Hz, 8H). LCMS (ESI) m/z: 443.3 $[M+H]^+$.

[0473] 실시예 33. 6-(3-(1,4-디메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-5-메톡시-2-모르폴리노-N-(피리딘-4-일)피리미딘-4-아민 (화합물 41)의 합성:



[0474]

[0475] 단계 1: 3-브로모-1,4-디메틸-1H-피라졸의 합성.

[0476] 테트라히드로푸란 (25mL) 중 3-브로모-4-메틸-1H-피라졸 (800mg, 5mmol) 및 탄산칼륨 (1.3g, 10mmol)의 용액에 아이오도메탄 (710mg, 5mmol)을 0℃에서 적가하고, 생성된 반응 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서 이것을 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르:아세트산 에스테르 = 1:4)로 처리하여 3-브로모-1,4-디메틸-1H-피라졸 (700mg, 80%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 175.1 $[M+H]^+$.

[0477] 단계 2: 3-(3-브로모페닐)-1,4-디메틸-1H-피라졸의 합성.

[0478] 1,4-디옥산/물 (5mL/1mL) 중 3-브로모-1,4-디메틸-1H-피라졸 (194mg, 0.82mmol), (3-브로모페닐)보론산 (165mg, 0.82mmol),[1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) 디클로로메탄 착물 (66mg, 0.082mmol) 및 탄산세슘 (668mg, 2.05mmol)의 혼합물을 아르곤 분위기 하에 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르: 아세트산 에스테르 =10:1)로 처리하여 3-(3-브로모페닐)-1,4-디메틸-1H-피라졸을 백색 고체로서 수득하였다. (140mg, 64%). LCMS (ESI) m/z: 251.1 $[M+H]^+$.

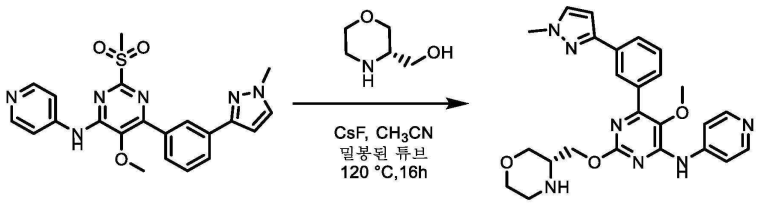
[0479] 단계 3: 1,4-디메틸-3-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-1H-피라졸의 합성.

[0480] 1,4-디옥산 (5mL) 중 3-(3-브로모페닐)-1,4-디메틸-1H-피라졸 (140mg, 0.52mmol), 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II) 디클로라이드 디클로로메탄 착물 (21mg, 0.026mmol), 아세트산칼륨 (153mg, 1.56mmol) 및 비스(피나콜레이토)디보론 (172mg, 3.7mmol)의 혼합물을 110℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르: 아세트산 에스테르 =4:1)로 처리하여 1,4-디메틸-3-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-1H-피라졸을 회황색 오일 (100mg, 61%)로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 299.3 $[M+H]^+$.

[0481] 단계 4: 6-(3-(1,4-디메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-5-메톡시-2-모르폴리노-N-(피리딘-4-일)피리미딘-4-아민의 합성.

[0482] 1,4-디옥산 (5mL)과 물 (1mL) 중 1,4-디메틸-3-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-1H-피라졸 (100mg, 0.31mmol), 6-클로로-5-메톡시-2-모르폴리노-N-(피리딘-4-일)피리미딘-4-아민 (100mg, 0.31mmol), 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 착물 (25mg, 0.03mmol) 및 탄산세슘 (245mg, 0.75mmol)의 혼합물을 아르곤 분위기 하에 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 정제용 HPLC [웰치 엑스티메이트(Welch Xtimate) C18 21.2x250mm,10um, 이동상 아세토니트릴 /물(10mM NH_4HCO_3 및 $NH_3 \cdot H_2O$)]로 처리하여 6-(3-(1,4-디메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-5-메톡시-2-모르폴리노-N-(피리딘-4-일)피리미딘-4-아민 (20.0mg, 14%)을 황색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.38 (s, 1H), 8.41 (s, 2H), 8.37 (s, 1H), 7.96 (d, J = 7.3Hz, 1H), 7.90 (s, 2H), 7.77 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.70 (s, 8H), 3.48 (s, 3H), 2.23 (s, 3H). LCMS (ESI) m/z: 458.1 $[M+H]^+$.

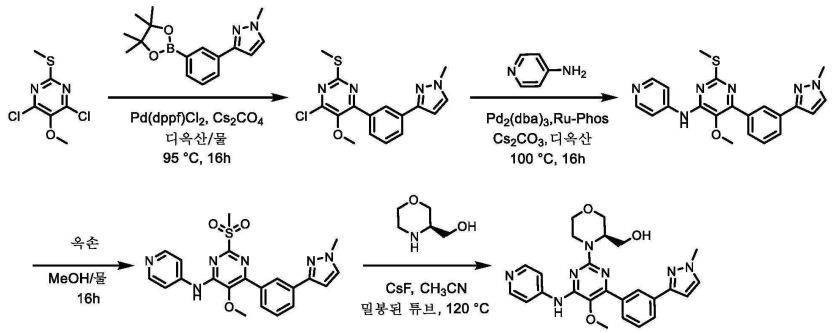
[0483] 실시예 34. (R)-5-메톡시-6-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-2-(모르폴린-3-일메톡시)-N-(피리딘-4-일)피리미딘-4-아민 (화합물 42)의 합성:



[0484]

[0485] 건조 아세토니트릴 (4 ml) 중 2-클로로-5-메톡시-6-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-N-(피리딘-4-일)피리미딘-4-아민 (60 mg, 0.14 mmol), (S)-모르폴린-3-일메탄올 (97 mg, 0.82 mmol), 플루오린화세슘 (63 mg, 0.41 mmol)의 혼합물을 밀봉된 튜브에서 120℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 농축시키고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 (보스톤 pHlex ODS 10um 21.2x250mm 120A, 이동상은 아세토니트릴/0.1% 중탄산암모늄) (R)-5-메톡시-6-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-2-(모르폴린-3-일메톡시)-N-(피리딘-4-일)피리미딘-4-아민 (17.2 mg, 0.036 mmol, 수율: 26%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.60 (s, 1H), 8.52-8.40 (m, 3H), 7.98-7.87 (m, 4H), 7.78 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.21 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.84 (dd, J = 10.8, 2.8 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.40 (dd, J = 14.0, 6.7 Hz, 1H), 3.26 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 3.15 (s, 1H), 2.79 (d, J = 13.1 Hz, 2H). LCMS (ESI) m/z: 474.1 $[M+H]^+$.

[0486] 실시예 35. R)-(4-(5-메톡시-4-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-6-(피리딘-4-일아미노) 피리미딘-2-일)모르폴린-3-일)메탄올 (화합물 43)의 합성:



[0487]

[0488] 단계 1: 4-클로로-5-메톡시-6-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-2-(메틸티오)피리미딘의 합성.

[0489] 1,4-디옥산/물 (40mL/4mL) 중 4,6-디클로로-5-메톡시-2-(메틸티오)피리미딘 (1g, 4.46mmol), 1-메틸-3-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-1H-피라졸 (1.26g, 4.44mmol), 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 착물 (0.36g, 0.44mmol) 및 탄산세슘 (3.6g, 11 mmol)의 혼합물을 질소 분위기 하에 95℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트 20%에서 40%로 용리시킴)로 처리하여 4-클로로-5-메톡시-6-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-2-(메틸티오)피리미딘 (0.75g, 48.6%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 347.0 $[M+H]^+$.

[0490] 단계 2: 5-메톡시-6-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-2-(메틸티오)-N-(피리딘-4-일)피리미딘-4-아민의 합성.

[0491] 건조 1,4-디옥산 (40mL) 중 4-클로로-5-메톡시-6-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-2-(메틸티오)피리미딘 (0.66g, 1.91mmol), 피리딘-4-아민 (0.18g, 1.91mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 (0.17g, 0.19mmol), 2-디시클로헥실포스피노-2',6'-디이소프로폭시비페닐 (0.18g, 0.38mmol) 및 탄산세슘 (1.55g, 4.77mmol)의 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (디클로로메탄 중 7 N 암모니아 메탄올 20%에서 40%로 용리시킴)로 처리하여 5-메톡시-6-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-2-(메틸티오)-N-(피리딘-4-일)피리미딘-4-아민 (0.6g, 78.2%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 405.1$[M+H]^+$.

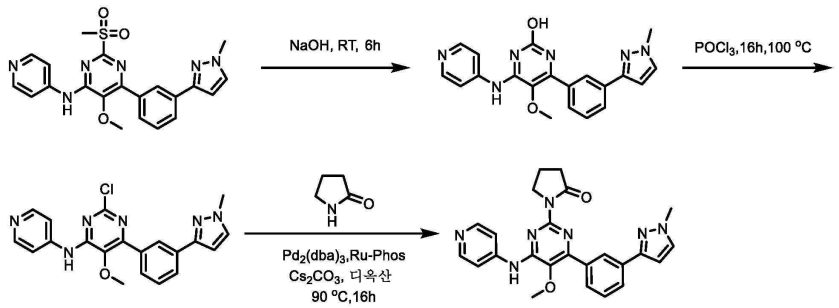
[0492] 단계 3: 5-메톡시-6-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-2-(메틸술포닐)-N-(피리딘-4-일)피리미딘-4-아민의 합성.

[0493] 0℃에서 메탄올 (15mL) 중 5-메톡시-6-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-2-(메틸티오)-N-(피리딘-4-일)피리미딘-4-아민 (0.53g, 1.31mmol)의 용액에 물 (7.5mL) 중 옥손 (1.61g, 2.62mmol)의 용액을 적가하였다. 첨가한 후, 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하였다. 고체를 중탄산나트륨 수용액 중에 추가로 분산시키고, 실온에서 20분 동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과에 의해 다시 수집하고, 물로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 5-메톡시-6-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-2-(메틸술포닐)-N-(피리딘-4-일)피리미딘-4-아민 (0.4g, 70%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 437.1 $[M+H]^+$.

[0494] 단계 4: (R)-(4-(5-메톡시-4-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-6-(피리딘-4-일아미노)피리미딘-2-일)모르폴린-3-일)메탄올의 합성.

[0495] 건조 아세토니트릴 (2mL) 중 2-클로로-5-메톡시-6-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-N-(피리딘-4-일)피리미딘-4-아민 (50mg, 0.11mmol), (R)-모르폴린-3-일메탄올 (80mg, 0.69mmol), 플루오린화세슘 (52mg, 0.34mmol)의 혼합물을 밀봉된 튜브 내에서 120℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하여 고체를 제거하고, 여과물을 농축시키고, 잔류물을 정제용 HPLC로 처리하여 (보스톤 pHlex ODS 10um 21.2x250mm 120A, 이동상은 아세토니트릴/0.1% 중탄산암모늄) (R)-(4-(5-메톡시-4-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-6-(피리딘-4-일아미노)피리미딘-2-일)모르폴린-3-일)메탄올 (4 mg, 7.7%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.32 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.38(d, J = 6.2Hz, 2H), 7.93-7.81 (m, 4H), 7.77 (d, J = 2.1Hz, 1H), 7.52 (t, J = 7.7Hz, 1H), 6.71 (d, J = 2.2Hz, 1H), 4.91 (t, J = 5.1Hz, 1H), 4.39 (s, 1H), 4.26 (d, J = 13.8Hz, 1H), 4.11 (d, J = 11.2Hz, 1H), 4.00-3.90 (m, 4H), 3.79 (d, J = 5.7Hz, 1H), 3.57 - 3.40 (m, 6H), 3.16 (t, J = 16.3Hz, 1H). LCMS (ESI) m/z: 474.2 $[M+H]^+$.

[0496] 실시예 36. 1-(5-메톡시-4-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-6-(피리딘-4-일아미노)피리미딘-2-일)피롤리딘-2-온 (화합물 44)의 합성:



[0497]

[0498] 단계 1: 5-메톡시-4-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-6-(피리딘-4-일아미노)피리미딘-2-올의 합성.

[0499] 2.0 M 수산화나트륨 (5mL) 중 5-메톡시-6-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-2-(메틸술포닐)-N-(피리딘-4-일)피리미딘-4-아민 (180mg, 0.413mmol)의 용액을 질소 분위기 하에 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 연화처리하고, 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, 진공 하에 건조시켜 5-메톡시-4-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-6-(피리딘-4-일아미노)피리미딘-2-올 (152mg, 88.64%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 375.0 $[M+H]^+$.

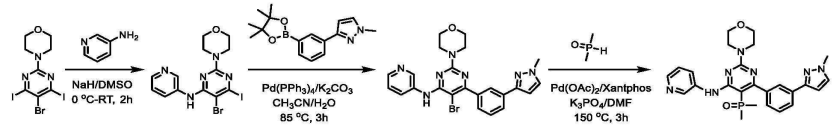
[0500] 단계 2: 2-클로로-5-메톡시-6-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-N-(피리딘-4-일)피리미딘-4-아민의 합성.

[0501] 옥시염화인 (4ml) 중 5-메톡시-4-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-6-(피리딘-4-일아미노)피리미딘-2-올 (132mg, 0.353mmol)의 용액을 질소 분위기 하에 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 냉각시키고, 포화 수성 중탄산나트륨을 첨가하여 중화시켰다. 상을 분리하고, 수성 상을 디클로로메탄 20mL로 추출하였다. 합한 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르 중 0%에서 63% 에틸 아세테이트의 선형 구배로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피 처리하여 2-클로로-5-메톡시-6-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-N-(피리딘-4-일)피리미딘-4-아민 (40mg, 25.95%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 393.0 $[M+H]^+$.

[0502] 단계 3: 1-(5-메톡시-4-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-6-(피리딘-4-일아미노)피리미딘-2-일)피롤리딘-2-온의 합성.

[0503] 건조 1,4-디옥산 (6ml) 중 2-클로로-5-메톡시-6-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-N-(피리딘-4-일)피리미딘-4-아민 (40mg, 0.102mmol), 피롤리딘-2-온 (13mg, 0.153mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 (9mg, 0.01mmol), 2-디시클로헥실포스피노-2',6'-디이소프로폭시비페닐 (9mg, 0.02mmol) 및 탄산칼륨 (84mg, 0.255mmol)의 혼합물을 질소 분위기 하에 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하여 고체를 제거하고, 여과물을 농축시키고, 잔류물을 정제용 HPLC로 처리하여 (보스톤 pHlex ODS 10um 21.2x250mm 120A, 이동상은 아세토니트릴/0.1% 중탄산암모늄이었음) 1-(5-메톡시-4-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-6-(피리딘-4-일아미노)피리미딘-2-일)피롤리딘-2-온 (8.1mg, 18.04%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.17 (s, 1H), 8.64 (s, 2H), 8.54 (d, J = 6.4Hz, 2H), 8.51 (s, 1H), 7.94 (dd, J = 15.3, 7.8Hz, 2H), 7.78 (d, J = 2.2Hz, 1H), 7.58 (t, J = 7.8Hz, 1H), 6.74 (d, J = 2.2Hz, 1H), 4.08 (t, J = 7.0Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 2.61 (t, J = 8.0Hz, 2H), 2.10 - 2.04 (m, 2H). LCMS (ESI) m/z: 442.0 $[M+H]^+$.

[0504] 실시예 37. 디메틸(4-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-2-모르폴리노-6-(피리딘-3-일아미노)피리미딘-5-일)포스핀 옥시드 (화합물 45)의 합성:



[0505]

[0506] 단계 1: 5-브로모-6-아이오도-2-모르폴리노-N-(피리딘-3-일)피리미딘-4-아민의 합성.

[0507] 디메틸 술폭시드 (15mL) 중 피리딘-3-아민 (376mg, 4.0mmol)의 혼합물에 수소화나트륨 (320mg, 8.0mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 가온하고, 28℃에서 20분 동안 교반하고, 이어서 4-(5-브로모-4,6-디아이오도피리미딘-2-일)모르폴린 (2.0g, 4.0mmol)을 첨가하였다. 교반을 28℃에서 추가로 30분 동안 계속한 다음, 혼합물을 묽은 염산 (분쇄 얼음으로 냉각됨)에 부었다. 형성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, 진공 하에 건조시켜 5-브로모-6-아이오도-2-모르폴리노-N-(피리딘-3-일)피리미딘-4-아민 (500mg, 24.2%)을 회색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 461.9/464.9 $[M+H]^+$.

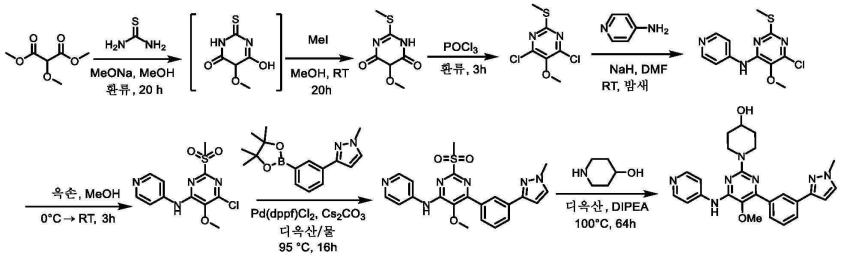
[0508] 단계 2: 5-브로모-6-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-2-모르폴리노-N-(피리딘-3-일)피리미딘-4-아민의 합성.

[0509] 아세토니트릴/물 (15mL/3mL) 중 1-메틸-3-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-1H-피라졸 (0.28g, 0.97mmol)의 혼합물에 5-브로모-6-아이오도-2-모르폴리노-N-(피리딘-3-일)피리미딘-4-아민 (0.5g, 1.1mmol), 탄산칼륨 (0.37g, 2.71mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (0.13g, 0.11mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 아르곤 분위기 하에 85℃에서 3시간 동안 교반하고, 냉각시켰다. 이것을 여과하여 고체를 제거하고, 여과물을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (디클로로메탄:메탄올=15:1)로 처리하여 5-브로모-6-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-2-모르폴리노-N-(피리딘-3-일)피리미딘-4-아민을 황색 고체 (0.12g, 23%)로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 492.1 $[M+H]^+$.

[0510] 단계 3: 디메틸(4-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-2-모르폴리노-6-(피리딘-3-일아미노)피리미딘-5-일)포스핀 옥시드의 합성.

[0511] N,N-디메틸포름아미드 (5mL) 중 디메틸포스핀 옥시드 (0.023g, 0.29mmol)의 혼합물에 5-브로모-6-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-2-모르폴리노-N-(피리딘-3-일)피리미딘-4-아민 (0.12g, 0.24mmol), 삼염기성 인산칼륨 (0.062g, 0.29mmol), 아세트산팔라듐 (II) (0.006g, 0.024mmol) 및 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸크산텐 (0.028g, 0.048mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 아르곤 분위기 하에 150℃에서 3시간 동안 교반하고, 냉각시켰다. 혼합물을 여과하여 고체를 제거하고, 여과물을 농축시키고, 잔류물을 정제용 HPLC (보스톤 pHlex ODS 10um 21.2x250mm 120A, 이동상 아세토니트릴/0.1% 중탄산암모늄 사용)로 처리하여 디메틸(4-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-2-모르폴리노-6-(피리딘-3-일아미노)피리미딘-5-일)포스핀 옥시드 (2.6mg, 2%)를 회백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.97 (s, 1H), 8.71 (d, J = 2.4Hz, 1H), 8.24 (d, J = 4.7Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.90 (d, J = 7.9Hz, 1H), 7.75 (d, J = 1.9Hz, 2H), 7.48 (t, J = 7.7Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.2, 4.7Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.6Hz, 1H), 6.77 (d, J = 2.2Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.70 (d, J = 4.7Hz, 4H), 3.64 (s, 4H), 1.36 (s, 3H), 1.33 (s, 3H). LCMS (ESI) m/z: 490.2 $[M+H]^+$.

[0512] 실시예 38. 1-(5-메톡시-4-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-6-(피리딘-4-일아미노)피리미딘-2-일)피페리딘-4-올 (화합물 46)의 합성:

[0513] 

[0514] 단계 1: 6-히드록시-5-메톡시-2-티옥소-2,5-디히드로피리미딘-4(3H)-온의 합성.

[0515] 메탄올 (50mL) 중 티오우레아 (4.7g, 61.7mmol) 및 디메틸 2-메톡시말로네이트 (10g, 61.7mmol)의 용액에 소듐 메톡시드 용액 (메탄올 중 30% 용액, 11.6mL, 61.7mmol)을 첨가하였다. 첨가한 후, 반응 혼합물을 80℃에서 20시간 동안 교반하였다. 이를 냉각시키고, 직접 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. LCMS (ESI) 174.7 $[M+H]^+$.

[0516] 단계 2: 5-메톡시-2-(메틸티오)피리미딘-4,6(1H,5H)-디온의 합성.

[0517] 상기 단계로부터의 반응 혼합물에 아이오도메탄 (10.5g, 74mmol)을 적가하였다. 첨가한 후, 반응 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하고, 농축시켰다. 잔류물을 물 (30mL)로 연화처리하고, 침전물을 여과에 의해 수집하고, 고체를 물 (30mL)로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 5-메톡시-2-(메틸티오)피리미딘-4,6(1H,5H)-디온 (7.5g, 2 단계에 대해 64.7%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) 188.7 $[M+H]^+$.

[0518] 단계 3: 4,6-디클로로-5-메톡시-2-(메틸티오)피리미딘의 합성.

[0519] 5-메톡시-2-(메틸티오)피리미딘-4,6(1H,5H)-디온 (7g, 37.2mmol) 및 옥시염화인 (50mL)의 혼합물을 110℃에서 3시간 동안 교반하고, 농축시켰다. 잔류물을 격렬히 교반하면서 따뜻한 물 (~40℃)에 천천히 부었다. 첨가한 후, 혼합물을 에틸 아세테이트 (50mL)로 2회 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (50mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트 20%에서 40%로 용리시킴)로 처리하여 4,6-디클로로-5-메톡시-2-(메틸티오)피리미딘 (7g, 84%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 224.9 $[M+H]^+$.

[0520] 단계 4: 6-클로로-5-메톡시-2-(메틸티오)-N-(피리딘-4-일)피리미딘-4-아민의 합성.

[0521] 0℃에서 N,N-디메틸포름아미드 (10mL) 중 피리딘-4-아민 (0.28g, 3mmol)의 용액에 수소화나트륨 (60%, 0.18g, 4.5mmol)을 조금씩 첨가하였다. 첨가한 후, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 다시 0℃로 냉각시켰다. 이어서 N,N-디메틸포름아미드 (5mL) 중 4,6-디클로로-5-메톡시-2-(메틸티오)피리미딘 (0.7g, 3.13mmol)의 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 추가로 16시간 동안 교반하였다. 이를 에틸 아세테이트 및 물 (20mL/20mL)로 희석하고, 유기 층을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트 (20mL)로 2회 추출하였다. 합한 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (디클로로메탄 중 7N 암모니아 메탄올 5%에서 15%로 용리시킴)로 처리하여 6-클로로-5-메톡시-2-(메틸티오)-N-(피리딘-4-일)피리미딘-4-아민 (0.4g, 47.3%)을 갈색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 282.8 $[M+H]^+$.

[0522] 단계 5: 6-클로로-5-메톡시-2-(메틸술포닐)-N-(피리딘-4-일)피리미딘-4-아민의 합성.

[0523] 메탄올 (15mL) 중 6-클로로-5-메톡시-2-(메틸티오)-N-(피리딘-4-일)피리미딘-4-아민 (0.4g, 1.42mmol)의 용액에 물 (8mL) 중 옥손 (1.74g, 2.8mmol)의 용액을 0℃에서 적가하였다. 첨가 후, 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서 이것을 수성 중탄산나트륨 용액을 사용하여 pH =7-8로 중화시키고, 생성된 고체를 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 6-클로로-5-메톡시-2-(메틸술포닐)-N-(피리딘-4-일)피리미딘-4-아민 (0.25g, 56.3%)을 갈색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 314.7 $[M+H]^+$.

[0524] 단계 6: 5-메톡시-6-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-2-(메틸술포닐)-N-(피리딘-4-일)피리미딘-4-아민의 합성.

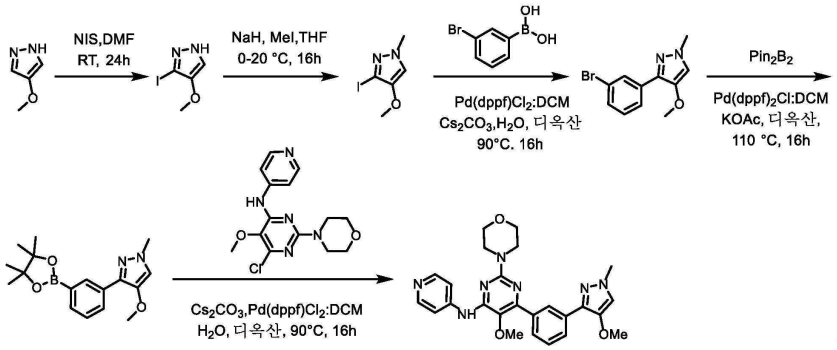
[0525] 1,4-디옥산/물 (25mL/ 4mL) 중 6-클로로-5-메톡시-2-(메틸술포닐)-N-(피리딘-4-일)피리미딘-4-아민 (0.25g, 0.8mmol), 1-메틸-3-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-1H-피라졸 (0.23g, 0.8mmol), 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센 팔라듐 (II)디클로라이드 디클로로메탄 착물 (65mg, 0.08mmol) 및 탄산세슘 (0.65g, 2mmol)의 혼합물을 질소 분위기 하에 95℃에서 16시간 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 농축시키고, 물 (20mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (20mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (20mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (디클로로메탄 중 7N 암모니아 메탄올 5%에서 15%로 용리시킴)로 처리하여 5-메톡시-6-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-2-(메틸술포닐)-N-(피리딘-4-일)피리미딘-4-아민 (0.18g, 51.6%)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 437.1 $[M+H]^+$.

[0526] 단계 7: 1-(5-메톡시-4-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-6-(피리딘-4-일아미노)피리미딘-2-일)피페리딘-4-올의 합성.

[0527] 1,4-디옥산 (5mL) 중 5-메톡시-6-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-2-(메틸술포닐)-N-(피리딘-4-일)피리미딘-4-아민 (80mg, 0.18mmol), 피페리딘-4-올 (37mg, 0.36mmol), 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (71mg, 0.55mmol)의 혼합물을 100℃에서 64시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 정제용 HPLC (염기)로 처리하여 1-(5-메톡시-4-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-6-(피리딘-4-일아미노)피리미딘-2-일)피페리딘-4-올 (6.5mg, 8%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.29 (s, 1H), 8.47-8.35 (m, 3H),

7.87 (dt, J = 7.0, 5.0Hz, 4H), 7.77(d, J = 2.2Hz, 1H), 7.52 (t, J = 7.8Hz, 1H), 6.70 (d, J = 2.2Hz, 1H), 4.72 (d, J = 4.3Hz, 1H), 4.28 (d, J = 13.6Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.73 (s, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.26 (t, J = 10.2Hz, 2H), 1.82 (s, 2H), 1.39 (d, J = 9.5Hz, 2H). LCMS (ESI) m/z: 458.3 $[M+H]^+$.

[0528] 실시예 39. 5-메톡시-6-(3-(4-메톡시-1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-2-모르폴리노-N-(피리딘-4-일)피리미딘-4-아민 (화합물 47)의 합성:



[0529]

[0530] 단계 1: 3-아이오도-4-메톡시-1H-피라졸의 합성.

[0531] N,N-디메틸포름아미드 (50mL) 중 4-메톡시-1H-피라졸 (600mg, 6.0mmol), N-아이오도숙신이미드 (1.08g, 4.8mmol)의 혼합물을 질소 분위기 하에 25℃에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 12:78)로 처리하여 3-아이오도-4-메톡시-1H-피라졸 (800mg, 60%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 225.1 $[M+H]^+$.

[0532] 단계 2: 3-아이오도-4-메톡시-1-메틸-1H-피라졸의 합성.

[0533] 0℃에서 테트라히드로푸란 (25mL) 중 3-아이오도-4-메톡시-1H-피라졸 (800mg, 3.57mmol)의 용액에 수소화나트륨 (60%, 171.36mg, 4.28mmol)을 조금씩 첨가하였다. 첨가한 후, 혼합물을 추가로 30분 동안 교반하였다. 이어서 이를 여과하고, 여과물을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 1: 4)로 처리하여 3-아이오도-4-메톡시-1-메틸-1H-피라졸 (194mg, 19%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 239.1 $[M+H]^+$.

[0534] 단계 3: 3-(3-브로모페닐)-4-메톡시-1-메틸-1H-피라졸의 합성.

[0535] 1,4-디옥산/물 (5mL/1mL) 중 3-아이오도-4-메톡시-1-메틸-1H-피라졸 (194mg, 0.82mmol), (3-브로모페닐)보론산 (165mg, 0.82mmol),[1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) 디클로로메탄 착물 (66mg, 0.082mmol) 및 탄산세슘 (668mg, 2.05mmol)의 혼합물을 아르곤 분위기 하에 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르: 에틸 아세테이트 =10:1)로 처리하여 3-(3-브로모페닐)-4-메톡시-1-메틸-1H-피라졸 (140mg, 64%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 269.0 $[M+H]^+$.

[0536] 단계 4: 4-메톡시-1-메틸-3-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-1H-피라졸의 합성.

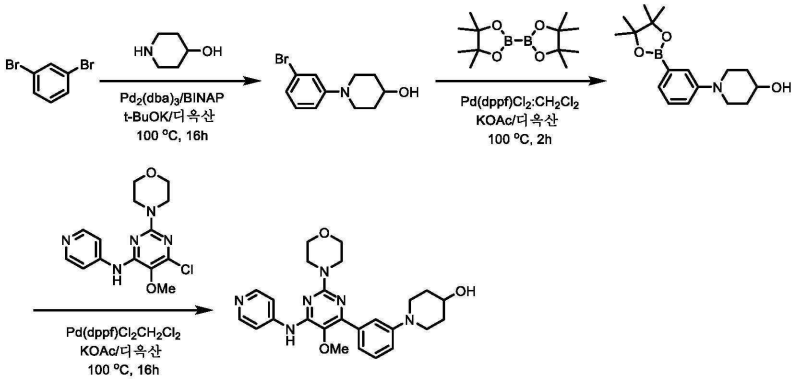
[0537] 1,4-디옥산 (5mL) 중 3-(3-브로모페닐)-4-메톡시-1-메틸-1H-피라졸 (140mg, 0.52mmol), 1,1'-비스(디페닐포스피노) 페로센-팔라듐(II) 디클로라이드 디클로로메탄 착물 (21 mg, 0.026mmol), 아세트산칼륨 (153mg, 1.56mmol) 및 비스(피나콜레이토)디보론 (172mg, 3.7mmol)의 혼합물을 110℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르: 에틸 아세테이트 =4:1)로 처리하여 4-메톡시-1-메틸-3-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-1H-피라졸을 연황색 오일 (100mg, 61%)로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 315.3 $[M+H]^+$.

[0538] 단계 5: 5-메톡시-6-(3-(4-메톡시-1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-2-모르폴리노-N-(피리딘-4-일)피리미딘-4-아민의 합성.

[0539] 1,4-디옥산 (5mL) 및 물 (1mL) 중 4-메톡시-1-메틸-3-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-1H-피라졸 (100mg, 0.31mmol), 6-클로로-5-메톡시-2-모르폴리노-N-(피리딘-4-일)피리미딘-4-아민 (100mg,

0.31mmol), 1,1'-비스(디페닐포스피노) 페로센-팔라듐 (II)디클로라이드 디클로로메탄 착물 (25mg, 0.03mmol) 및 탄산세슘 (245mg, 0.75mmol)의 혼합물을 아르곤 분위기 하에 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 정제용 HPLC [웰치 엑스티메이트(Welch Xtimate) C18 21.2x250mm,10um, 이동상 아세토니트릴 /물(10mM NH_4HCO_3 및 $NH_3 \cdot H_2O$)]로 처리하여 5-메톡시-6-(3-(4-메톡시-1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-2-모르폴리노-N-(피리딘-4-일)피리미딘-4-아민 (58.8mg, 40%)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.35 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.41 (d, J = 6.2Hz, 2H), 7.91 (t, J = 7.6Hz, 2H), 7.88 (d, J = 6.3Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.50 (t, J = 7.8Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.71 (d, J = 1.8Hz, 8H), 3.47 (s, 3H). LCMS (ESI) m/z: 474.2 $[M+H]^+$.

[0540] 실시예 40. 1-(3-(5-메톡시-2-모르폴리노-6-(피리딘-4-일아미노)피리미딘-4-일)페닐)피페리딘-4-올 (화합물 48)의 합성:



[0541]

[0542] 단계 1: 1-(3-브로모페닐)피페리딘-4-올의 합성.

[0543] 1,4-디옥산 (40mL) 중 1,3-디브로모벤젠 (2.34g, 10.0mmol), 피페리딘-4-올 (870mg, 10.0mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (458mg, 0.5mmol), 1.1'-비나프틸-2.2'-디페닐 포스핀 (622mg, 1.0mmol) 및 포타슘 tert-부톡시드 (2.24g, 20.0mmol)의 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물에 붓고, 디클로로메탄 (200mL*2)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (디클로로메탄 중 메탄올 10%)로 처리하여 1-(3-브로모페닐)피페리딘-4-올 (300mg, 12%)을 적색 오일로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 255.9/257.9 $[M+H]^+$.

[0544] 단계 2: 1-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)피페리딘-4-올의 합성.

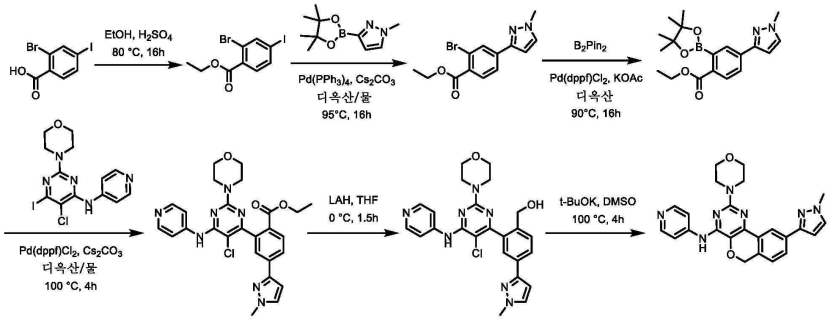
[0545] 디옥산 (10mL) 중 1-(3-브로모페닐)피페리딘-4-올 (275mg, 1.1mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란) (559mg, 2.2mmol), 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 착물 (90mg, 0.11mmol) 및 아세트산칼륨 (216mg, 2.2mmol)의 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물에 붓고, 에틸 아세테이트 (150mL*2)로 추출하였다. 합한 유기 상을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (디클로로메탄 중 5% 메탄올)로 처리하여 1-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)피페리딘-4-올 (250mg, 74.5%)을 갈색 오일로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 304.2 $[M+H]^+$.

[0546] 단계 3: 1-(3-(5-메톡시-2-모르폴리노-6-(피리딘-4-일아미노)피리미딘-4-일)페닐)피페리딘-4-올의 합성.

[0547] 디옥산 (6mL) 및 물 (0.6mL) 중 6-클로로-5-메톡시-2-모르폴리노-N-(피리딘-3-일)피리미딘-4-아민 (160mg, 0.5mmol), 1-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐) 피페리딘-4-올 (227mg, 0.75mmol), 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 착물 (41mg, 0.05mmol) 및 탄산세슘 (325mg, 1.0mmol)의 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물에 붓고, 디클로로메탄 (100mL*2)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (디클로로메탄 중 15% 메탄올) 및 정제용 HPLC [웰치 엑스티메이트(Welch Xtimate) C18 21.2x250mm,10um, 이동상 아세토니트릴 /물(10mM NH_4HCO_3 및 $NH_3 \cdot H_2O$) 사용]로 처리하여 1-(3-(5-메톡시-2-모르폴리노-6-(피리딘-4-일아미노)피리미딘-4-일)페닐)피페리딘-4-올 (45.5mg, 19.6%)을 담황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ

9.29 (s, 1H), 8.40 (d, J = 6.3Hz, 2H), 7.87 (d, J = 6.4Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.39 (d, J = 7.7Hz, 1H), 7.31 (t, J = 7.9Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8.2, 2.0Hz, 1H), 4.69 (d, J = 4.3Hz, 1H), 3.70-3.67 (m, 9H), 3.58 - 3.53 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 2.93 - 2.86 (m, 2H), 1.86 - 1.81 (m, 2H), 1.53 - 1.44 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z: 463.2 $[M+H]^+$.

[0548] 실시예 41. 9-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-2-모르폴리노-N-(피리딘-4-일)-6H-이소크로메노[4,3-d]피리미딘-4-아민 (화합물 49)의 합성:



[0549]

[0550] 단계 1: 에틸 2-브로모-4-아이오도벤조에이트의 합성.

[0551] 에탄올 (100mL) 중 2-브로모-4-아이오도벤조산 (5g, 15.3mmol)의 용액에 황산 (5mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르 중 5%에서 10% 에틸 아세테이트)로 처리하여 에틸 2-브로모-4-아이오도벤조에이트 (5.3g, 97.8%)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 355.0,357.0 [M+H]+.

[0552] 단계 2: 에틸 2-브로모-4-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)벤조에이트의 합성.

[0553] 1,4-디옥산/물 (50mL/5mL) 중 에틸 2-브로모-4-아이오도벤조에이트 (2g, 5.63mmol), 1-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (1g, 4.8mmol), 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 착물 (0.46g, 0.56mmol), 및 탄산세슘 (4.6g, 14.1mmol)의 혼합물을 아르곤 분위기 하에 85℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이를 농축시키고, 잔류물을 물 (20mL)로 희석하고, 디클로로메탄 (20mL X 2)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (20mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트 30%에서 60%로 용리시킴)로 처리하여 에틸 2-브로모-4-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)벤조에이트 (1.45g, 83.6%)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 310.6 [M+H]+.

[0554] 단계 3: 에틸 4-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트의 합성.

[0555] 1,4-디옥산 (25mL) 중 에틸 2-브로모-4-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)벤조에이트 (1.1g, 3.57mmol), 비스(피나콜레이토)디보론 (1.36g, 5.36mmol), 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 착물 (0.29g, 0.36mmol) 및 아세트산칼륨 (0.87g, 8.92mmol)의 혼합물을 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트 30%에서 60%로 용리시킴)로 처리하여 에틸 4-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (1g, 78.7%)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 357.1[M+H]+.

[0556] 단계 4: 에틸 2-(5-클로로-2-모르폴리노-6-(피리딘-4-일아미노)피리미딘-4-일)-4-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)벤조에이트의 합성.

[0557] 1,4-디옥산/물 (7mL/2mL) 중 5-클로로-6-아이오도-2-모르폴리노-N-(피리딘-4-일)피리미딘-4-아민 (0.26g, 0.62mmol) 및 에틸 4-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (0.27g, 0.75mmol)의 용액에 탄산세슘 (0.41g, 1.25mmol) 및 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) (0.044g, 0.06mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 아르곤 분위기 하에 90℃에서 2시간 동안 교반하고, 냉각시켰다. 이를 빙수에 붓고, 혼합물을 에틸 아세테이트 (15mL*3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (디클로로메탄: 메탄올= 10:1)로 처리하여 에틸 2-(5-클로로-2-모르폴리노-6-(피리딘-4-일아미노)피리미딘-4-일)-4-(1-메

틸-1H-피라졸-3-일)벤조에이트 (0.19g, 59%)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 520.3 $[M+H]^+$.

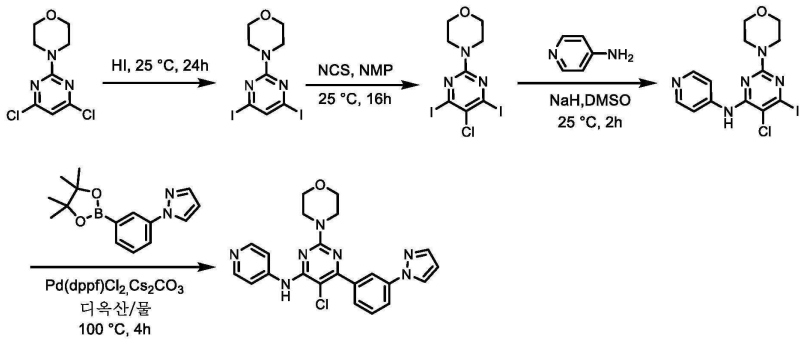
[0558] 단계 5: (2-(5-클로로-2-모르폴리노-6-(피리딘-4-일아미노)피리미딘-4-일)-4-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)메탄올의 합성.

[0559] 수소화알루미늄리튬의 용액 (THF 중 1.0M, 2.56mL, 2.56mmol)을 무수 테트라히드로푸란 (8mL) 중 에틸 2-(5-클로로-2-모르폴리노-6-(피리딘-4-일아미노)피리미딘-4-일)-4-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)벤조에이트 (190mg, 0.37mmol)의 용액에 0℃에서 첨가하고, 생성된 혼합물을 가온하고, 질소 하에 25℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 이어서 반응물을 빙조 냉각시키면서 황산나트륨 10수화물을 조심스럽게 첨가하여 켄칭하였다. 테트라히드로푸란 (50mL)을 반응 혼합물에 첨가하고, 15분 동안 교반하고, 여과하고, 고체를 테트라히드로푸란 (50mL)으로 세척하고, 여과물을 수집하였다. 합한 여과물을 농축시켜 (2-(5-클로로-2-모르폴리노-6-(피리딘-4-일아미노)피리미딘-4-일)-4-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)메탄올 (140mg, 80%)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 478.3 $[M+H]^+$.

[0560] 단계 6: 9-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-2-모르폴리노-N-(피리딘-4-일)-6H-이소크로메노[4,3-d]피리미딘-4-아민의 합성.

[0561] 디메틸 술폭시드 (6mL) 중 (2-(5-클로로-2-모르폴리노-6-(피리딘-4-일아미노)피리미딘-4-일)-4-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)메탄올 (0.11g, 0.23mmol) 및 포타슘 tert-부톡시드 (0.92mL, 0.92mmol, 테트라히드로푸란 중)의 혼합물을 100℃에서 4시간 동안 교반하였다. 이어서 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시키고, 잔류물을 정제용 HPLC (보스톤 pHlex ODS 10um 21.2x250mm 120A, 이동상 아세토니트릴/0.1% 중탄산암모늄 사용)로 처리하여 9-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-2-모르폴리노-N-(피리딘-4-일)-6H-이소크로메노[4,3-d]피리미딘-4-아민 (12.7mg, 13%)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.32 (s, 1H), 8.39 (d, J = 6.1Hz, 3H), 7.88 (dd, J = 9.1, 3.2Hz, 3H), 7.77 (d, J = 2.1Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.9Hz, 1H), 6.78 (d, J = 2.2Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.75 (d, J = 4.6Hz, 4H), 3.72 (d, J = 4.7Hz, 4H). LCMS (ESI) m/z: 442.3 $[M+H]^+$.

[0562] 실시예 42. 6-(3-(1H-피라졸-1-일)페닐)-5-클로로-2-모르폴리노-N-(피리딘-4-일)피리미딘-4-아민 (화합물 50)의 합성:

[0563] 

[0564] 단계 1: 4-(4,6-디아이오도피리미딘-2-일)모르폴린의 합성.

[0565] 4-(4,6-디클로로피리미딘-2-일)모르폴린 (3g, 12.8mmol) 및 아이오딘화수소산 (30mL)의 혼합물을 25℃에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 고체를 디클로로메탄 및 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 물로 세척하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (디클로로메탄: 메탄올=10:1로 용리)로 처리하여 4-(4,6-디아이오도피리미딘-2-일)모르폴린을 황색 고체 (2.5g, 47%)로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 418.1 $[M+H]^+$.

[0566] 단계 2: 4-(5-클로로-4,6-디아이오도피리미딘-2-일)모르폴린의 합성.

[0567] 1-메틸-2-피롤리디논 (40mL) 중 4-(4,6-디아이오도피리미딘-2-일)모르폴린 (2.5g, 6mmol)의 용액에 N-클로로숙신이미드 (1.6g, 12mmol)를 조금씩 첨가하였다. 첨가한 후, 반응 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이를 에틸 아세테이트/물 (20mL/20mL)로 희석하고, 유기 층을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트 (20mL)로 2회 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (30mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰

다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (바이오타지, 40 g 실리카 겔, 석유 에테르 중 에틸 아세테이트 20%에서 30%로 용리시킴)로 처리하여 4-(5-클로로-4,6-디아이오도피리미딘-2-일)모르폴린 (1.8g, 67%)을 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 452.1 $[M+H]^+$.

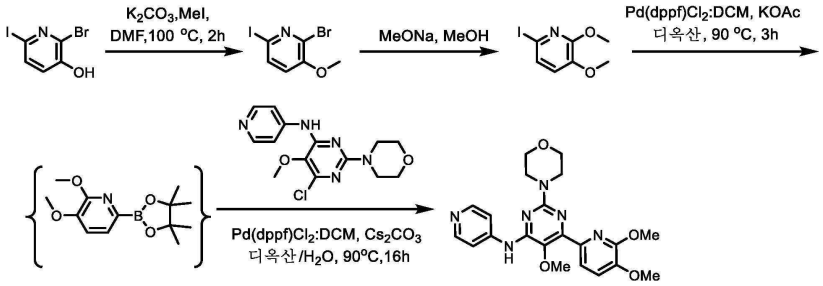
[0568] 단계 3: 5-클로로-6-아이오도-2-모르폴리노-N-(피리딘-4-일)피리미딘-4-아민의 합성.

[0569] 디메틸 술폭시드 (5mL) 중 피리딘-4-아민 (0.21g, 2.22mmol) 및 수소화나트륨 (0.177g, 4.43mmol)의 혼합물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물에 4-(5-클로로-4,6-디아이오도피리미딘-2-일)모르폴린 (1g, 2.22mmol)을 첨가하고, 교반을 추가로 2시간 동안 계속하였다. 이어서 혼합물을 빙수에 붓고, 에틸 아세테이트 (15mL*3)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (디클로로메탄: 메탄올= 20:1)로 처리하여 5-클로로-6-아이오도-2-모르폴리노-N-(피리딘-4-일)피리미딘-4-아민 (400mg, 43%)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 418.1 $[M+H]^+$.

[0570] 단계 4: 6-(3-(1H-피라졸-1-일)페닐)-5-클로로-2-모르폴리노-N-(피리딘-4-일)피리미딘-4-아민의 합성.

[0571] 1,4-디옥산/물 (1.5mL/0.4mL) 중 5-클로로-6-아이오도-2-모르폴리노-N-(피리딘-4-일)피리미딘-4-아민 (0.05g, 0.12mmol) 및 1-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-1H-피라졸 (0.035g, 0.13mmol)의 용액에 실온에서 탄산세슘 (0.078g, 0.24mmol) 및 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 착물 (0.007g, 0.01mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 가열하고, 90℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이를 농축시키고, 잔류물을 정제용 HPLC (보스톤 pHlex ODS 10um 21.2x250mm 120A, 이동상 아세토니트릴/0.1% 중탄산암모늄 사용)로 처리하여 6-(3-(1H-피라졸-1-일)페닐)-5-클로로-2-모르폴리노-N-(피리딘-4-일)피리미딘-4-아민을 황색 고체 (28.3mg, 54%)로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.25 (s, 1H), 8.57 (d, J = 2.5Hz, 1H), 8.46 (d, J = 6.3Hz, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.96 (dt, J = 7.3, 2.1Hz, 1H), 7.83 - 7.79 (m, 2H), 7.78 (d, J = 1.6Hz, 1H), 7.64 - 7.59 (m, 2H), 6.59 - 6.56 (m, 1H), 3.68 (s, 8H). LCMS (ESI) m/z: 434.3 $[M+H]^+$.

[0572] 실시예 43. 6-(5,6-디메톡시피리딘-2-일)-5-메톡시-2-모르폴리노-N-(피리딘-4-일)피리미딘-4-아민 (화합물 51)의 합성:



[0573]

[0574] 단계 1: 2-브로모-6-아이오도-3-메톡시피리딘의 합성.

[0575] DMF (40mL) 중 2-브로모-6-아이오도피리딘-3-올 (1g, 3.36mmol), 아이오도메탄 (955mg, 6.72mmol), 탄산칼륨 (464mg, 3.36mmol)의 용액을 질소 분위기 하에 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물 (30mL)로 처리하고, 0.5시간 동안 교반하였다. 생성된 침전물을 여과에 의해 단리시키고, 건조시켜 2-브로모-6-아이오도-3-메톡시피리딘 (0.92g, 87.5%)을 갈색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 313.9 $[M+H]^+$.

[0576] 단계 2: 6-아이오도-2,3-디메톡시피리딘의 합성.

[0577] 건조 메탄올 (30mL) 중 2-브로모-6-아이오도-3-메톡시피리딘 (0.92g, 2.94mmol), 소듐 메탄올레이트 (320mg, 5.9mmol)의 용액을 질소 분위기 하에 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음, 수성 포화 중탄산나트륨과 디클로로메탄 사이에 분배하였다. 유기 상을 물로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르 중 0%에서 10% 에틸 아세테이트의 선형 구배로 용리시키면서 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피하여 6-아이오도-2,3-디메톡시피리딘 (664mg, 85.1%)을 갈색 고체로서 수득

하였다. LCMS (ESI) m/z: 266.0 $[M+H]^+$.

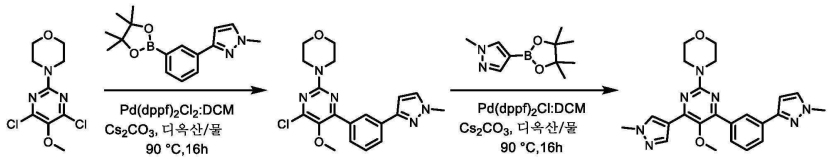
[0578] 단계 3: 3-디메톡시-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘의 합성.

[0579] 건조 1,4-디옥산 (10mL) 중 6-아이오도-2,3-디메톡시피리딘 (200mg, 0.75mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란) (230mg,0.9mmol), 1,1'-비스(디페닐포스피노) 페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 착물 (61mg, 0.075mmol) 및 아세트산칼륨 (180mg,1.5mmol)의 용액을 질소 분위기 하에 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 직접 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. LCMS (ESI) m/z: 266.0 $[M+H]^+$.

[0580] 단계 4: 6-(5,6-디메톡시피리딘-2-일)-5-메톡시-2-모르폴리노-N-(피리딘-4-일)피리미딘-4-아민의 합성.

[0581] 상기 단계로부터의 반응 혼합물에 6-클로로-5-메톡시-2-모르폴리노-N-(피리딘-4-일)피리미딘-4-아민 (50mg, 0.156mmol), 1,1'-비스(디페닐포스피노) 페로센-팔라듐(II)디클로라이드: 디클로로메탄 착물 (12mg, 0.015mmol), 탄산칼륨 (146mg, 0.45mmol) 및 물 (1mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서 이를 여과하여 고체를 제거하고; 여과물을 농축시키고, 잔류물을 정제용 HPLC (보스톤 pHlex ODS 10um 21.2x250mm 120A, 이동상은 아세토니트릴/0.1% 중탄산암모늄이었음)으로 처리하여 6-(5,6-디메톡시피리딘-2-일)-5-메톡시-2-모르폴리노-N-(피리딘-4-일)피리미딘-4-아민 (20.6mg, 31.2%)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.31 (s, 1H), 8.40 (s, 2H), 7.88 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.69 (d, J = 6.4 Hz, 8H), 3.65 (s, 3H). LCMS (ESI) m/z: 425.2 $[M+H]^+$.

[0582] 실시예 44. 4-(5-메톡시-4-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2-일)모르폴린 (화합물 52)의 합성:

[0583] 

[0584] 단계 1: 4-(4-클로로-5-메톡시-6-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)피리미딘-2-일)모르폴린의 합성.

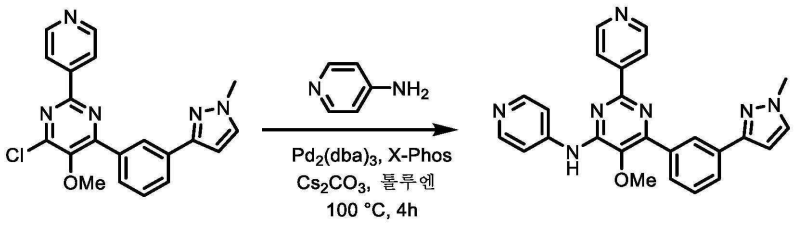
[0585] 1,4-디옥산/물 (5mL/1mL) 중 4-(4,6-디클로로-5-메톡시피리미딘-2-일)모르폴린 (90mg, 0.341mmol), 1-메틸-3-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-1H-피라졸 (88mg, 0.31mmol), 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 착물 (25mg, 0.03mmol) 및 탄산세슘 (245mg, 0.75mmol)의 혼합물을 아르곤 분위기 하에 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르:아세트산 에스테르 =3:1)로 처리하여 4-(4-클로로-5-메톡시-6-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)피리미딘-2-일)모르폴린 (80mg, 61%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 386.2 $[M+H]^+$.

[0586] 단계 2: 4-(5-메톡시-4-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2-일)모르폴린의 합성.

[0587] 1,4-디옥산/물 (5mL/1mL) 중 4-(4-클로로-5-메톡시-6-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)피리미딘-2-일)모르폴린 (118mg, 0.3mmol), 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (62mg, 0.3mmol), 1,1'-비스(디페닐포스피노) 페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 착물 (25mg, 0.03mmol) 및 탄산세슘 (245mg, 0.75mmol)의 혼합물을 아르곤 분위기 하에 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시키고, 잔류물을 정제용 HPLC [웰치 엑스티메이트(Welch Xtimate) C18 21.2x250mm,10um, 이동상 아세토니트릴 /물 (10mM NH_4HCO_3 및 $NH_3 \cdot H_2O$)]로 처리하여 4-(5-메톡시-4-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2-일)모르폴린 (15.3mg, 12%)을 연황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.89 (d, J = 7.8Hz, 2H), 7.77 (d, J = 2.2Hz, 1H), 7.53 (t, J = 7.8Hz, 1H), 6.74 (d, J = 2.2Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.75 (d, J =

4.8Hz, 4H), 3.71 (d, J = 4.7Hz, 4H), 3.40 (s, 3H). LCMS (ESI) m/z: 432.2 $[M+H]^+$.

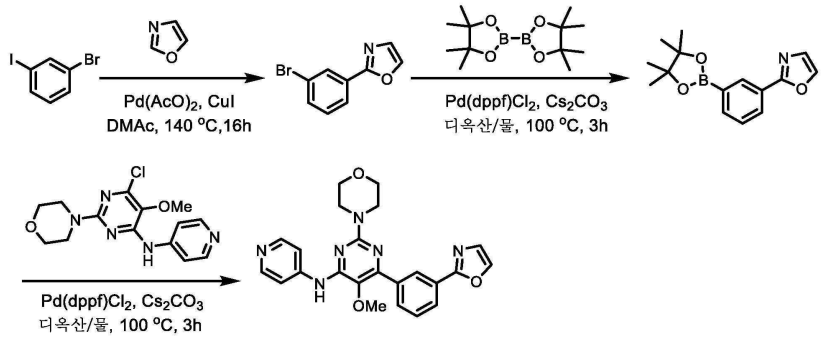
[0588] 실시예 45. 5-메톡시-6-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-N,2-디(피리딘-4-일)피리미딘-4-아민 (화합물 53)의 합성:



[0589]

[0590] 톨루엔 (4mL) 중 4-클로로-5-메톡시-6-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-2-(피리딘-4-일)피리미딘 (0.08g, 0.2mmol), 피리딘-4-아민 (0.04g, 0.42mmol), 탄산세슘 (0.21g, 0.64mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (0.02g, 0.02mmol) 및 2-디시클로헥실포스피노-2',6'-디-i-프로폭시-1,1'-비페닐 (0.015g, 0.03mmol)의 혼합물을 100℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 정제용 HPLC (보스톤 pHlex ODS 10um 21.2x250mm 120A, 이동상 아세토니트릴/0.1% 중탄산암모늄 사용)로 처리하여 5-메톡시-6-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-N,2-디(피리딘-4-일)피리미딘-4-아민을 황색 고체 (8.8mg, 10%)로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.79 (dd, J = 4.5, 1.5 Hz, 2H), 8.54 (t, J = 1.9 Hz, 2H), 8.53 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.27 (dd, J = 4.5, 1.6 Hz, 2H), 8.05 (dd, J = 4.8, 1.5 Hz, 2H), 8.03 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.62 (s, 3H). LCMS (ESI) m/z: 435.8 $[M+H]^+$.

[0591] 실시예 46. 5-메톡시-2-모르폴리노-6-(3-(옥사졸-2-일)페닐)-N-(피리딘-4-일)피리미딘-4-아민 (화합물 54)의 합성:



[0592]

[0593] 단계 1: 2-(3-브로모페닐)옥사졸의 합성.

[0594] N,N-디메틸아세트아미드 (25mL) 중 1-브로모-3-아이오도벤젠 (0.5g, 1.77mmol), 옥사졸 (0.12g, 1.77mmol), 아세트산팔라듐 (0.04g, 0.18mmol), 아이오딘화구리 (I)(0.068g, 0.36mmol)의 혼합물을 아르곤 분위기 하에 140℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 물 (20mL)로 희석하고, 디클로로메탄 (20mL X2)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (20mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (30%에서 60%의 에틸 아세테이트 중 석유 에테르로 용리함)에 의해 정제하여 2-(3-브로모페닐)옥사졸 (0.3g, 76.7%)을 오일로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 223.8 $[M+H]^+$.

[0595] 단계 2: 2-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐) 옥사졸의 합성.

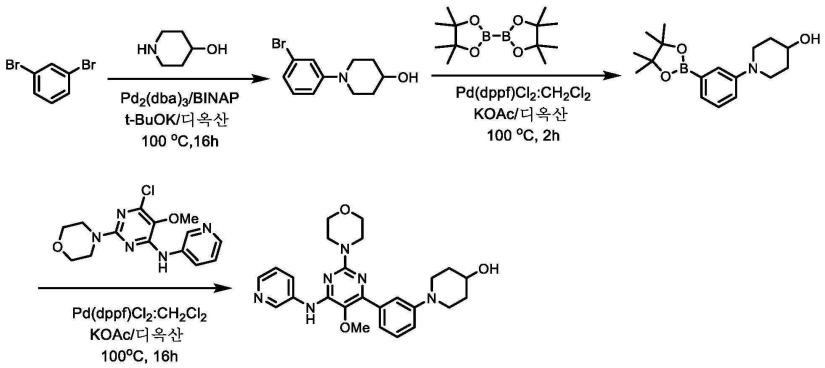
[0596] 1,4-디옥산/물 (10mL/2mL) 중 2-(3-브로모페닐)옥사졸 (250mg, 1.12mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란) (320mg, 1.12mmol), 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센팔라듐 (II)디클로라이드 디클로로메탄 착물 (92mg, 0.112mmol) 및 탄산세슘 (1.08 g, 3.36mmol)의 혼합물을 아르곤 분위기 하에 100℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 물 (20mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (20mLx2)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (20mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고,

농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (염기)에 의해 정제하여 2-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)옥사졸 (180mg, 59%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 271.9 $[M+H]^+$.

[0597] 단계 3: 5-메톡시-2-모르폴리노-6-(3-(옥사졸-2-일)페닐)-N-(피리딘-4-일)피리미딘-4-아민의 합성.

[0598] 1,4-디옥산/물 (15mL/3mL) 중 6-클로로-5-메톡시-2-모르폴리노-N-(피리딘-4-일)피리미딘-4-아민 (100mg, 0.31mmol), 2-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)옥사졸 (84mg, 0.31mmol), 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 착물 (25mg, 0.031mmol) 및 탄산세슘 (0.3 g, 0.93mmol)의 혼합물을 아르곤 분위기 하에 100℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 물 (20mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (20mLx2)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (20mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (염기)로 처리하여 5-메톡시-2-모르폴리노-6-(3-(옥사졸-2-일)페닐)-N-(피리딘-4-일)피리미딘-4-아민 (23.4mg, 17%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.41 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.42 (s, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.17 (d, J = 7.7Hz, 1H), 8.09 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.89 (s, 2H), 7.69 (t, J = 7.7Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 3.71 (s, 8H), 3.48 (s, 3H). LCMS (ESI) m/z: 430.8 $[M+H]^+$.

[0599] 실시예 47. 1-(3-(5-메톡시-2-모르폴리노-6-(피리딘-3-일아미노)피리미딘-4-일)페닐)피페리딘-4-올 (화합물 55)의 합성:

[0600] 

[0601] 단계 1: 1-(3-브로모페닐)피페리딘-4-올의 합성.

[0602] 1,4-디옥산 (40mL) 중 1,3-디브로모벤젠 (2.34g, 10.0mmol), 피페리딘-4-올 (870mg, 10.0mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (458mg, 0.5mmol), 1,1'-비나프틸-2,2'-디페닐 포스핀 (622mg, 1.0mmol) 및 포타슘 tert-부톡시드 (2.24g, 20.0mmol)의 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서 혼합물을 물에 붓고, 디클로로메탄 (200mL*2)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (디클로로메탄 중 메탄올 10%)로 처리하여 1-(3-브로모페닐)피페리딘-4-올 (300mg, 12%)을 적색 오일로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 255.9/257.9 $[M+H]^+$.

[0603] 단계 2: 1-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)피페리딘-4-올의 합성.

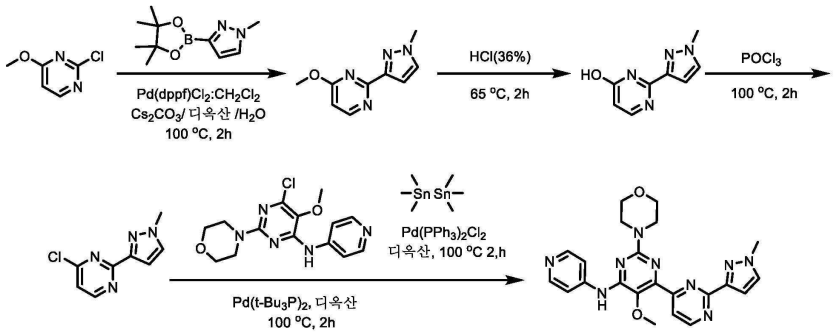
[0604] 1,4-디옥산 (10mL) 중 1-(3-브로모페닐)피페리딘-4-올 (275mg, 1.1mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란) (559mg, 2.2mmol), 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 착물 (90mg, 0.11 mmol) 및 아세트산칼륨 (216mg, 2.2mmol)의 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 4시간 동안 교반하였다. 이어서 혼합물을 물에 붓고, 에틸 아세테이트 (150mL*2)로 추출하였다. 합한 유기 상을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (디클로로메탄 중 5% 메탄올)로 처리하여 1-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)피페리딘-4-올 (250mg, 74.5%)을 갈색 오일로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 304.2 $[M+H]^+$.

[0605] 단계 3: 1-(3-(5-메톡시-2-모르폴리노-6-(피리딘-3-일아미노)피리미딘-4-일)페닐)피페리딘-4-올의 합성.

[0606] 1,4-디옥산/물 (5mL/0.5mL) 중 6-클로로-5-메톡시-2-모르폴리노-N-(피리딘-3-일)피리미딘-4-아민 (100mg, 0.38mmol), 1-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)피페리딘-4-올 (136mg, 0.47mmol), 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 착물 (25mg, 0.03mmol) 및 탄산세슘 (201mg,

0.62mmol)의 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서 혼합물을 물에 붓고, 디클로로메탄 (100mL*2)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (디클로로메탄 중 15% 메탄올)로 처리하여 불순한 생성물을 수득하였으며, 이를 추가로 정제용 HPLC [웰치 엑스티메이트 C18 21.2x250mm,10um, 이동상 아세토니트릴 /물(10mM NH_4HCO_3 및 $NH_3 \cdot H_2O$ 포함)]로 처리하여 1-(3-(5-메톡시-2-모르폴리노-6-(피리딘-3-일아미노)피리미딘-4-일)페닐)피페리딘-4-올 (23.5mg, 16%)을 회백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.12 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.34 - 8.16 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.35 (m, 3H), 7.05 (d, J = 7.9Hz, 1H), 4.71 (d, J = 4.1Hz, 1H), 3.71 - 3.37 (m, 14H), 2.90 (t, J = 11.2Hz, 2H), 1.84 (d, J = 11.2Hz, 2H), 1.50 (d, J = 9.5Hz, 2H); LCMS (ESI) m/z: 463.2 $[M+H]^+$.

[0607] 실시예 48. 5-메톡시-2'-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-2-모르폴리노-N-(피리딘-4-일)-4,4'-비피리미딘-6-아민 (화합물 56)의 합성:



[0608]

[0609] 단계 1: 4-메톡시-2-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)피리미딘의 합성.

[0610] 디옥산/물 (50mL/6.0mL) 중 2-클로로-4-메톡시피리미딘 (1.44g, 10.0mmol), 1-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (2.08g, 10.0mmol), 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 착물 (163mg, 0.2mmol) 및 탄산세슘 (6.5g, 20.0mmol)의 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물에 붓고, 에틸 아세테이트 (200mL*2)로 추출하였다. 합한 유기 상을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르 중 50% 에틸 아세테이트)로 처리하여 4-메톡시-2-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)피리미딘 (1.2g, 63%)을 점성 액체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 191.1 $[M+H]^+$.

[0611] 단계 2: 2-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)피리미딘-4-올의 합성.

[0612] 4-메톡시-2-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)피리미딘 (1g, 5.2mmol) 및 진한 염산 (10.0mL)의 혼합물을 65℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 분쇄 얼음에 붓고, 고체 중탄산나트륨으로 염기성화시키고, 디클로로메탄 (150mL*5)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (디클로로메탄 중 20% 메탄올)로 처리하여 2-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)피리미딘-4-올 (650mg, 54.7%)을 회색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 177.0 $[M+H]^+$.

[0613] 단계 3: 4-클로로-2-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)피리미딘의 합성.

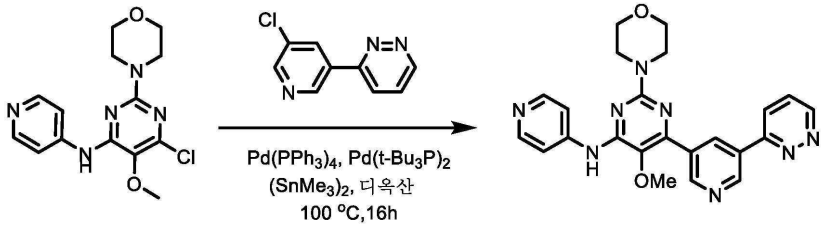
[0614] 2-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)피리미딘-4-올 (600mg, 3.4mmol) 및 옥시염화인 (10.0mL)의 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 분쇄 얼음에 붓고, 디클로로메탄 (200mL*3)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (디클로로메탄 중 5% 메탄올)로 처리하여 4-클로로-2-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)피리미딘 (450mg, 58.1%)을 회색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 194.9/196.9 $[M+H]^+$.

[0615] 단계 4: 5-메톡시-2'-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-2-모르폴리노-N-(피리딘-4-일)-4,4'-비피리미딘-6-아민의 합성.

[0616] 디옥산 (6mL) 중 6-클로로-5-메톡시-2-모르폴리노-N-(피리딘-4-일)피리미딘-4-아민 (150mg, 0.46mmol), 1,1,1,2,2,2-헥사메틸디스탄난 (229mg, 0.7mmol) 및 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드 (28mg, 0.04mmol)의 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물에 4-클로로-2-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)피리미딘 (90mg, 0.46mmol) 및 비스(트리-tert-부틸포스핀)팔라듐 (20mg, 0.04mmol)을 첨가

하고, 교반을 100℃에서 추가로 2시간 동안 계속하였다. 이를 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (디클로로메탄 중 10% 메탄올)에 이어서 정제용 HPLC [웰치 엑스티메이트 C18 21.2x250mm,10um, 이동상 아세토니트릴 /물(10mM NH_4HCO_3 및 $NH_3 \cdot H_2O$) 사용]로 처리하여 5-메톡시-2'-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-2-모르폴리노-N-(피리딘-4-일)-4,4'-비피리미딘-6-아민 (9.5mg, 4.5%)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.46 (s, 1H), 8.97 (d, J = 5.1Hz, 1H), 8.44 (d, J = 6.3Hz, 2H), 7.92 - 7.88 (m, 2H), 7.83 (m, 2H), 6.95 (d, J = 2.2Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.69 (s, 8H); LCMS (ESI) m/z: 445.8 $[M+H]^+$.

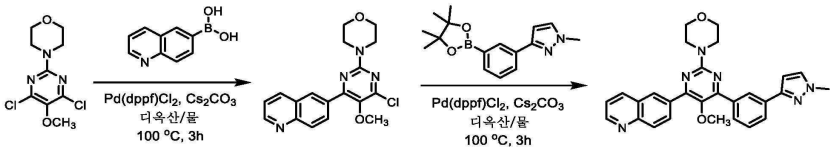
[0617] 실시예 49. 5-메톡시-2-모르폴리노-6-(5-(피리다진-3-일)피리딘-3-일)-N-(피리딘-4-일)피리미딘-4-아민 (화합물 57)의 합성.



[0618]

[0619] 건조 1,4-디옥산 (10mL) 중 6-클로로-5-메톡시-2-모르폴리노-N-(피리딘-4-일)피리미딘-4-아민 (100 mg, 0.31mmol), 3-(5-클로로피리딘-3-일)피리다진 (70mg, 0.36mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (34mg, 0.06mmol), 비스(트리-tert-부틸포스핀) 팔라듐(0) (30mg, 0.03mmol) 및 헥사메틸디스탄난 (153mg, 0.46mmol)의 용액을 아르곤 분위기 하에 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시키고, 잔류물을 정제용 HPLC (보스톤 pHlex ODS 10um 21.2x250mm 120A, 이동상은 아세토니트릴/0.1% 중탄산암모늄이었음)으로 처리하여 5-메톡시-2-모르폴리노-6-(5-(피리다진-3-일)피리딘-3-일)-N-(피리딘-4-일)피리미딘-4-아민 (12.7 mg, 9.26%)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.45 (s, 1H), 9.39 (d, J = 2.2Hz, 1H), 9.32 (dd, J = 4.0, 1.8Hz, 2H), 9.09 (t, J = 2.1Hz, 1H), 8.42 (dd, J = 10.3, 3.2Hz, 3H), 7.89 (dd, J = 7.7, 5.8Hz, 3H), 3.72 (s, 8H), 3.53 (s, 3H). LCMS (ESI) m/z: 443.1 $[M+H]^+$.

[0620] 실시예 50. 4-(5-메톡시-4-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-6-(퀴놀린-6-일)피리미딘-2-일)모르폴린 (화합물 58)의 합성:



[0621]

[0622] 단계 1: 4-(4-클로로-5-메톡시-6-(퀴놀린-6-일)피리미딘-2-일)모르폴린의 합성.

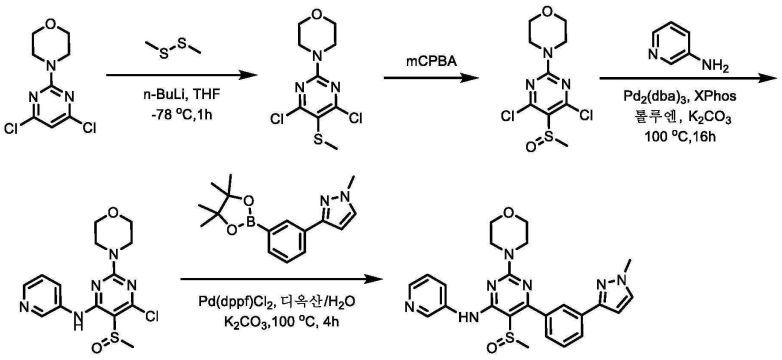
[0623] 1,4-디옥산/물 (20mL/3mL) 중 4-(4,6-디클로로-5-메톡시피리미딘-2-일)모르폴린 (0.4g, 1.70mmol), 퀴놀린-6-일보론산 (0.29g, 1.70mmol), 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 착물 (0.14g, 0.17mmol), 및 탄산세슘 (1.39g, 4.26mmol)의 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 물 (20mL)로 희석하고, 디클로로메탄 (20mLx2)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (20mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (30%에서 60%의 에틸 아세테이트 중 석유 에테르로 용리시킴)하여 4-(4-클로로-5-메톡시-6-(퀴놀린-6-일)피리미딘-2-일)모르폴린 (0.2g, 33.1%)을 연황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 356.8 $[M+H]^+$.

[0624] 단계 2: 4-(5-메톡시-4-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-6-(퀴놀린-6-일)피리미딘-2-일)모르폴린의 합성.

[0625] 1,4-디옥산/물 (10mL/2mL) 중 4-(4-클로로-5-메톡시-6-(퀴놀린-6-일)피리미딘-2-일)모르폴린 (200mg, 0.56mmol), 1-메틸-3-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-1H-피라졸 (160mg, 0.56mmol), 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센팔라듐 (II)디클로라이드 디클로로메탄 착물 (46mg, 0.056mmol) 및 탄산세슘 (0.54g, 1.68mmol)의 혼합물을 100℃에서 32시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 물 (20mL)

로 희석하고, 에틸 아세테이트 (20mLx2)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (20mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 정제용 HPLC (염기)로 처리하여 4-(5-메톡시-4-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-6-(퀴놀린-6-일)피리미딘-2-일)모르폴린 (59.6mg, 22.3%)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (d, J = 4.1Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.57 (d, J = 8.0Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.44 (m, 1H), 8.15 (d, J = 8.9Hz, 1H), 7.98-7.91 (m, 2H), 7.78 (d, J = 2.0Hz, 1H), 7.56 (t, J = 7.7Hz, 1H), 6.76 (d, J = 2.1Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.81 (d, J = 4.1Hz, 4H), 3.75 (d, J = 4.0Hz, 4H), 3.27 (s, 3H). LCMS (ESI) m/z: 478.6 $[M+H]^+$.

[0626] 실시예 51. 6-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-5-(메틸술피닐)-2-모르폴리노-N-(피리딘-3-일)피리미딘-4-아민 (화합물 59)의 합성:

[0627] 

[0628] 단계 1: 4-(4,6-디클로로-5-(메틸티오)피리미딘-2-일)모르폴린의 합성.

[0629] 테트라히드로푸란 (20mL) 중 4-(4,6-디클로로피리미딘-2-일)모르폴린 (2.4g, 10.2mmol)의 용액에 -78℃에서 n-부틸리튬 (8mL, 20.4mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 1,2-디메틸디술판 (964mg, 10.2mmol)을 첨가하고, 이것을 -78℃에서 추가로 1시간 동안 교반하였다. 이어서 반응물을 물 (15mL)로 켄칭하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 (20mL*3)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 염수 (30mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (석유 에테르 : 에틸 아세테이트 =75:25)로 처리하여 4-(4,6-디클로로-5-(메틸티오)피리미딘-2-일)모르폴린을 황색 오일 (1.2g, 42.5%)로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 279.9$[M+H]^+$.

[0630] 단계 2: 4-(4,6-디클로로-5-(메틸술피닐)피리미딘-2-일)모르폴린의 합성.

[0631] 디클로로메탄 (10mL) 중 4-(4,6-디클로로-5-(메틸티오)피리미딘-2-일)모르폴린 (250mg, 0.896mmol)의 용액에 3-클로로벤조퍼옥시산 (154mg, 0.89mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 8시간 동안 교반하였다. 이어서 반응물을 물 (15mL)로 켄칭하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 (20mL*3)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 염수 (30mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (석유 에테르 : 에틸 아세테이트 =75:25)하여 4-(4,6-디클로로-5-(메틸술피닐)피리미딘-2-일)모르폴린을 황색 고체로서 수득하였다. (215mg, 81.1%). LCMS (ESI) m/z: 296.0$[M+H]^+$.

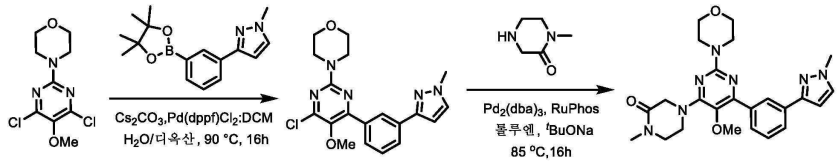
[0632] 단계 3: 6-클로로-5-(메틸술피닐)-2-모르폴리노-N-(피리딘-3-일)피리미딘-4-아민의 합성.

[0633] 톨루엔 (10mL) 중 4-(4,6-디클로로-5-(메틸술피닐)피리미딘-2-일)모르폴린 (215mg, 0.726mmol), 피리딘-3-아민 (68mg, 0.726mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤) 디팔라듐 (30mg, 0.05mmol), 2-(디시클로헥실포스피노)-2',4',6'-트리이소프로필비페닐 (56mg, 0.06mmol) 및 탄산칼륨 (201mg, 1.45mmol)의 혼합물을 85℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서 반응물을 물 (15mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (20mL*3)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 염수 (30mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (석유 에테르 : 에틸 아세테이트 =75:25)로 처리하여 6-클로로-5-(메틸술피닐)-2-모르폴리노-N-(피리딘-3-일)피리미딘-4-아민을 황색 고체 (180mg, 70.3%)로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 354.0$[M+H]^+$.

[0634] 단계 4: 6-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-5-(메틸술피닐)-2-모르폴리노-N-(피리딘-3-일)피리미딘-4-아민의 합성.

[0635] 1,4-디옥산 (5mL) 및 물 (5mL) 중 6-클로로-5-(메틸술피닐)-2-모르폴리노-N-(피리딘-3-일)피리미딘-4-아민 (180mg, 0.508mmol)의 용액에 1-메틸-3-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-1H-피라졸 (224mg,0.792mmol), 탄산칼륨 (147mg,1.05mmol) 및 디클로로[1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II) 디클로로메탄 부가물 (50mg, 0.196mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 90℃에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과하고, 물 (10mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (10mLx3)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 염수 (30mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (0.05% 중탄산암모늄: 아세토니트릴 = 5%~95%)로 처리하여 6-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-5-(메틸술피닐)-2-모르폴리노-N-(피리딘-3-일)피리미딘-4-아민 (26.6mg, 28.5%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.32 (s, 1H), 8.78 (d, J = 2.4Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 4.6, 1.2Hz, 1H), 8.04 (ddd, J = 8.3, 2.6, 1.5Hz, 1H), 7.92 - 7.81 (m, 2H), 7.76 (d, J = 2.2Hz, 1H), 7.52 - 7.33 (m, 3H), 6.76 (d, J = 2.3Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.74 (s, 4H), 3.67 (s, 4H), 2.98 (s, 3H). LCMS (ESI) m/z: 475.6[M+H]$^+$.

[0636] 실시예 52. 4-(5-메톡시-6-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-2-모르폴리노피리미딘-4-일)-1-메틸피페라진-2-온 (화합물 60)의 합성:



[0637]

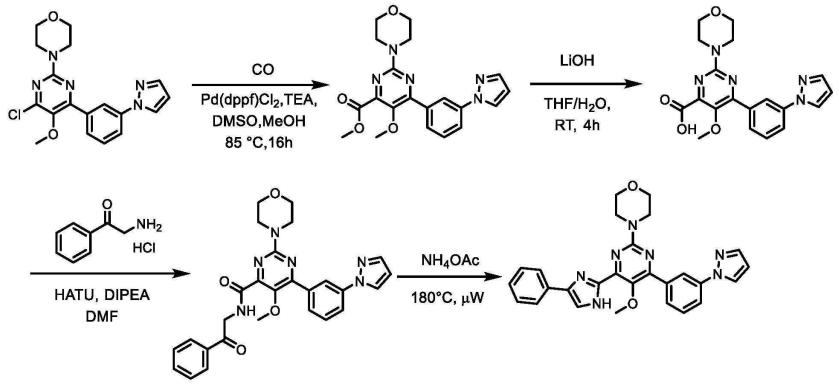
[0638] 단계 1: 4-(4-클로로-5-메톡시-6-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)피리미딘-2-일)모르폴린의 합성.

[0639] 1,4-디옥산/물 (20mL/4mL) 중 4-(4,6-디클로로-5-메톡시피리미딘-2-일)모르폴린 (782mg, 3mmol), 1-메틸-3-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-1H-피라졸 (852mg, 3mmol), 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 착물 (245mg, 0.3mmol) 및 탄산세슘 (2445mg, 7.5mmol)의 혼합물을 아르곤 분위기 하에 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하여 고체를 제거하고, 여과물을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르:아세트산 에스테르 =3:1)로 처리하여 4-(4-클로로-5-메톡시-6-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)피리미딘-2-일)모르폴린 (523mg, 45%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 386.2 [M+H]+.

[0640] 단계 2: 4-(5-메톡시-6-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-2-모르폴리노피리미딘-4-일)-1-메틸피페라진-2-온의 합성.

[0641] 톨루엔 (10mL) 중 4-(4-클로로-5-메톡시-6-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)피리미딘-2-일)모르폴린 (153.5mg, 0.4mmol), 1-메틸피페라진-2-온 (45mg, 0.4mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 (37mg, 0.04mmol), 2-디시클로헥실포스피노-2',6'-디-i-프로폭시-1,1'-비페닐 (37mg, 0.08mmol) 및 소듐 tert-부톡시드 (115mg, 4.14mmol)의 혼합물을 아르곤 분위기 하에 85℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하여 고체를 제거하고, 여과물을 농축시키고, 잔류물을 정제용 HPLC [웰치 엑스티메이트 C18 21.2x250mm,10um, 이동상 아세토니트릴 /물(10mM NH_4HCO_3 및 $NH_3 \cdot H_2O$) 사용]에 적용시켜 4-(5-메톡시-6-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-2-모르폴리노피리미딘-4-일)-1-메틸피페라진-2-온 (64mg, 34.5%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.29 (s, 1H), 7.84 - 7.74 (m, 3H), 7.47 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.00 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.65 (d, J = 2.3 Hz, 8H), 3.46 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.89 (s, 3H). LCMS (ESI) m/z: 464.4 [M+H]+.

[0642] 실시예 53. 4-(4-(3-(1H-피라졸-1-일)페닐)-5-메톡시-6-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피리미딘-2-일)모르폴린 (화합물 61)의 합성:



[0643]

[0644] 단계 1: 메틸 6-(3-(1H-피라졸-1-일)페닐)-5-메톡시-2-모르폴리노피리미딘-4-카르복실레이트의 합성.

[0645] 디메틸 술폭시드 (8mL) 및 메탄올 (10mL) 중 4-(4-(3-(1H-피라졸-1-일)페닐)-6-클로로-5-메톡시피리미딘-2-일)모르폴린 (400mg, 1.08mmol)의 용액에 아세트산팔라듐 (II) (20mg, 0.088mmol), 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센 (244mg, 0.44mmol) 및 트리에틸아민 (266mg, 2.64mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 일산화탄소 분위기 하에 85℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 디클로로메탄 (20mL*2)으로 추출하고, 물 (10mL*2)로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 이어서 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (디클로로메탄 중 3% 메탄올)로 처리하여 메틸 6-(3-(1H-피라졸-1-일)페닐)-5-메톡시-2-모르폴리노- 피리미딘-4-카르복실레이트 (130mg, 30%)를 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 395.9 $[M+H]^+$.

[0646] 단계 2: 6-(3-(1H-피라졸-1-일)페닐)-5-메톡시-2-모르폴리노피리미딘-4-카르복실산의 합성.

[0647] 테트라히드로푸란 (5mL) 및 물 (1mL) 중 메틸 6-(3-(1H-피라졸-1-일)페닐)-5-메톡시-2-모르폴리노피리미딘-4-카르복실레이트 (130mg, 0.3mmol)의 용액에 0℃에서 수산화리튬 1수화물 (25 mg, 0.6mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 혼합물을 물 (10mL)의 첨가에 의해 켄칭한 다음, 혼합물을 여과하여 고체를 제거하였다. 여과물을 디클로로메탄 (10mL* 3)으로 추출하고, 합한 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (메탄올: 디클로로메탄 =1:8)에 의해 정제하여 6-(3-(1H-피라졸-1-일)페닐)-5-메톡시-2-모르폴리노피리미딘-4-카르복실산 (110mg, 90%)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 381.8 $[M+H]^+$.

[0648] 단계 3: 6-(3-(1H-피라졸-1-일)페닐)-5-메톡시-2-모르폴리노-N-(2-옥소-2-페닐에틸)피리미딘-4-카르복스아미드의 합성.

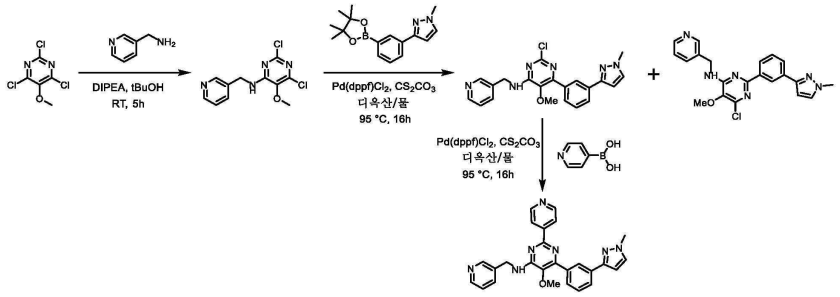
[0649] N,N-디메틸포름아미드 (10mL) 중 6-(3-(1H-피라졸-1-일)페닐)-5-메톡시-2-모르폴리노피리미딘-4-카르복실산 (110mg, 0.27mmol) 및 2-아미노-1-페닐에탄-1-온 (40mg, 0.30mmol)의 교반 용액에 O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라에틸우로늄헥사플루오로포스페이트 (150mg, 0.4mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (130mg, 1mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 20℃에서 16시간 동안 교반하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (디클로로메탄: 메탄올 = 50:1)로 처리하여 6-(3-(1H-피라졸-1-일)페닐)-5-메톡시-2-모르폴리노-N-(2-옥소-2-페닐에틸)피리미딘-4-카르복스아미드 (125mg, 90%)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 498.7 $[M+H]^+$.

[0650] 단계 4: 4-(4-(3-(1H-피라졸-1-일)페닐)-5-메톡시-6-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피리미딘-2-일)모르폴린의 합성.

[0651] 6-(3-(1H-피라졸-1-일)페닐)-5-메톡시-2-모르폴리노-N-(2-옥소-2-페닐에틸)피리미딘-4-카르복스아미드 (125 mg, 0.24 mmol) 및 아세트산암모늄 (500 mg, 5.5 mmol)의 용액을 아르곤 분위기 하에 180℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이를 냉각시키고, 혼합물을 에틸 아세테이트 (25mL)로 희석하고, 물 (25mL)로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (석유 에테르: 에틸 아세테이트 =1:1)로 처리하여 4-(4-(3-(1H-피라졸-1-일)페닐)-5-메톡시-6-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피리미딘-2-일)모르폴린 (4.3mg, 4%)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.88 (s, 1H), 8.59 (d, J = 2.4Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.0Hz, 3H), 7.80 (s, 1H), 7.65 (t, J = 7.9Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.6Hz, 2H), 7.26 (s, 1H), 6.59 (s,

1H), 3.86 (s, 4H), 3.74 (d, J = 4.6Hz, 4H), 3.70 (s, 3H). LCMS (ESI) m/z: 479.7 $[M+H]^+$.

[0652] 실시예 53. 5-메톡시-6-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-N-(피리딘-3-일메틸)-2-(피리딘-4-일)피리미딘-4-아민 (화합물 62)의 합성:



[0653]

[0654] 단계 1: 2,6-디클로로-5-메톡시-N-(피리딘-3-일메틸)피리미딘-4-아민의 합성.

[0655] tert-부탄올 (15mL) 중 2,4,6-트리클로로-5-메톡시피리미딘 (0.45g, 2.11mmol), 피리딘-3-일메탄아민 (0.23g, 2.11mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.55g, 4.22mmol)의 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 이를 농축시키고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (바이오타지, 40g 실리카 겔, 디클로로메탄 중 7N 암모니아 메탄올 5%에서 15%로 용리시킴)로 처리하여 2,6-디클로로-5-메톡시-N-(피리딘-3-일메틸)피리미딘-4-아민 (0.39g, 65%)을 갈색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 284.8 $[M+H]^+$.

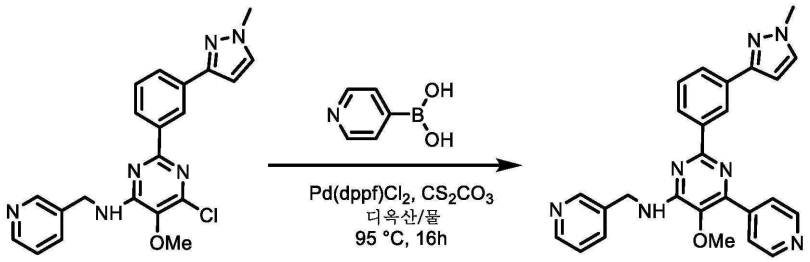
[0656] 단계 2: 2-클로로-5-메톡시-6-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-N-(피리딘-3-일메틸)피리미딘-4-아민 및 6-클로로-5-메톡시-2-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-N-(피리딘-3-일메틸)피리미딘-4-아민의 합성.

[0657] 1,4-디옥산/물 (25mL/4mL) 중 2,6-디클로로-5-메톡시-N-(피리딘-3-일메틸)피리미딘-4-아민 (0.35g, 1.23mmol), 1-메틸-3-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-1H-피라졸 (314mg, 1.1mmol), 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센팔라듐 (II)디클로라이드 디클로로메탄 착물 (100mg, 0.12mmol) 및 탄산세슘 (1g, 3.07mmol)의 혼합물을 95℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이를 농축시키고, 잔류물을 물 (20mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (20mLx2)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (20mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (염기)로 처리하여 2-클로로-5-메톡시-6-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-N-(피리딘-3-일메틸)피리미딘-4-아민 (50mg, 11.2%) 및 6-클로로-5-메톡시-2-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-N-(피리딘-3-일메틸)피리미딘-4-아민 (100mg, 22.4%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 407.1 $[M+H]^+$.

[0658] 단계 3: 5-메톡시-6-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-N-(피리딘-3-일메틸)-2-(피리딘-4-일)피리미딘-4-아민의 합성.

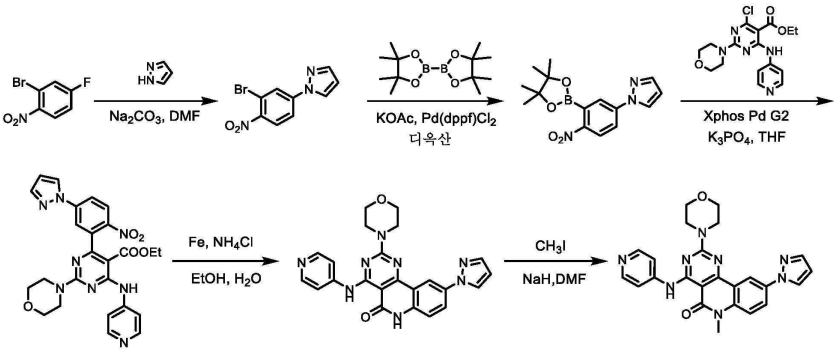
[0659] 1,4-디옥산/물 (5mL/1mL) 중 2-클로로-5-메톡시-6-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-N-(피리딘-3-일메틸)피리미딘-4-아민 (40mg, 0.098mmol), 피리딘-4-일보론산 (15mg, 0.12mmol), 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센팔라듐 (II)디클로라이드 디클로로메탄 착물 (10mg, 0.01mmol) 및 탄산세슘 (0.08g, 0.25mmol)의 혼합물을 95℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 정제용 HPLC (염기)로 처리하여 5-메톡시-6-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-N-(피리딘-3-일메틸)-2-(피리딘-4-일)피리미딘-4-아민 (5.9mg, 13.4%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.77-8.66 (m, 3H), 8.62-8.54 (m, 1H), 8.48 (t, J = 1.6Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 4.5, 1.6Hz, 2H), 8.04-7.99 (m, 1H), 7.93 (dd, J = 7.8, 1.4Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.8, 1Hz, 1H), 7.53 (t, J = 7.8Hz, 1H), 7.42 (d, J = 2.2Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 7.8, 4.8Hz, 1H), 6.63 (d, J = 2.3Hz, 1H), 5.95 (t, J = 6.0Hz, 1H), 4.89 (d, J = 6.0Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.57 (s, 3H). LCMS (ESI) m/z: 450.1 $[M+H]^+$.

[0660] 실시예 54. 5-메톡시-2-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-N-(피리딘-3-일메틸)-6-(피리딘-4-일)피리미딘-4-아민 (화합물 63)의 합성:

[0661] 

[0662] 1,4-디옥산/물 (8mL/1mL) 중 6-클로로-5-메톡시-2-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-N-(피리딘-3-일메틸)피리미딘-4-아민 (70mg, 0.17mmol), 피리딘-4-일보론산 (25mg, 0.21mmol), 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 착물 (14mg, 0.02mmol) 및 탄산세슘 (0.14 g, 0.43mmol)의 혼합물을 95℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 정제용 HPLC (염기)로 처리하여 5-메톡시-2-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-N-(피리딘-3-일메틸)-6-(피리딘-4-일)피리미딘-4-아민 (22.9mg, 30%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80-8.73 (m, 3H), 8.70 (s, 1H), 8.44 (dd, J = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 8.33 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 4.6, 1.5 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 7.9, 1H), 7.85 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 2.2Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.60 (s, 3H). LCMS (ESI) m/z: 450.1 $[M+H]^+$.

[0663] 실시예 55. 2-모르폴리노-9-피라졸-1-일-4-(4-피리딜아미노)-6H-피리미도[5,4-c]퀴놀린-5-온 (화합물 64) 및 6-메틸-2-모르폴리노-9-피라졸-1-일-4-(4-피리딜아미노)피리미도[5,4-c]퀴놀린-5-온 (화합물 65)의 합성:

[0664] 

[0665] 단계 1: 1-(3-브로모-4-니트로-페닐)피라졸의 합성.

[0666] DMF (20mL) 중 2-브로모-4-플루오로-1-니트로벤젠 (2g, 9.09mmol)의 용액에 1H-피라졸 (619mg, 9.09mmol) 및 Na_2CO_3 (2.41g, 22.73mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 교반한 다음, 15℃로 냉각시키고, 빙수 (50mL)에 부었다. 수성 상을 에틸 아세테이트 (50mL*3)로 추출하고, 합한 유기 상을 염수 (10mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (이스코 40g 실리카, 석유 에테르 중 0-30% 에틸 아세테이트, 20분에 걸친 구배)로 처리하여 1-(3-브로모-4-니트로-페닐)피라졸 (1.3g, 53%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0667] 단계 2: 1-[4-니트로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]피라졸의 합성.

[0668] 디옥산 (10mL) 중 1-(3-브로모-4-니트로-페닐)피라졸 (1.15g, 4.29mmol)의 용액에 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (1.31g, 5.15mmol), Pd(dppf)Cl_2 (314mg, 429umol) 및 KOAc (1.26g, 12.87mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이어서 이것을 여과하여 고체를 제거하고, 여과물을 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 이를 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (이스코 40 g 실리카, 석유 에테르 중 0-50% 에틸 아세테이트, 20분에 걸친 구배)에 의해 정제하여 1-[4-니트로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]피라졸 (1g, 74%)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 8.29 (d, J = 8.8Hz, 1H), 8.05 (d, J = 2.6Hz, 1H), 7.91 -

7.76 (m, 3H), 6.59 - 6.52 (m, 1H), 1.28 (s, 12H)

[0669] 단계 3: 에틸 2-모르폴리노-4-(2-니트로-5-피라졸-1-일-페닐)-6-(4-피리딜아미노)피리미딘-5-카르복실레이트의 합성.

[0670] THF (5mL) 중 에틸 4-클로로-2-모르폴리노-6-(4-피리딜아미노)피리미딘-5-카르복실레이트 (200mg, 550umol)의 용액에 1-[4-니트로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]피라졸 (208mg, 660umol), K_3PO_4 (350mg, 1.65mmol) 및 [2-(2-아미노페닐)페닐]-클로로-팔라듐;디시클로헥실-[2-(2,6-디메톡시페닐)페닐]포스판 (43mg, 55umol)을 질소 분위기 하에 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 4시간 동안 교반한 다음, 15℃로 냉각시킨 다음, 빙수 (15mL)에 부었다. 수성 상을 에틸 아세테이트 (15mL*3)로 추출하고, 합한 유기 상을 염수 (10mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (이스코 10 g 실리카, 석유 에테르 중 0-100% 에틸 아세테이트, 20분에 걸친 구배)하여 에틸 2-모르폴리노-4-(2-니트로-5-피라졸-1-일-페닐)-6-(4-피리딜아미노)피리미딘-5-카르복실레이트 (340 mg, 60%)를 황색 고체로서 수득하였다.

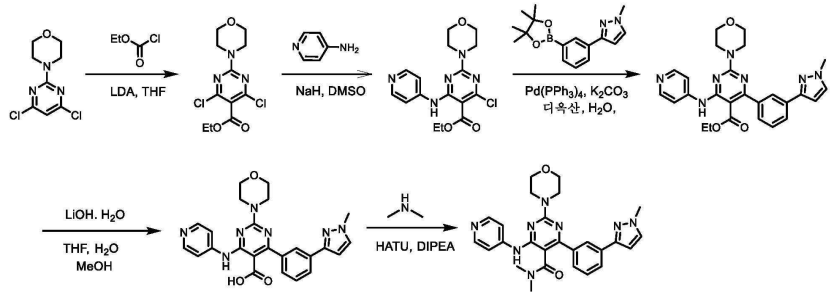
[0671] 단계 4: 2-모르폴리노-9-피라졸-1-일-4-(4-피리딜아미노)-6H-피리미도[5,4-c]퀴놀린-5-온의 합성.

[0672] EtOH (3mL) 및 H_2O (1mL) 중 에틸 2-모르폴리노-4-(2-니트로-5-피라졸-1-일-페닐)-6-(4-피리딜아미노)피리미딘-5-카르복실레이트 (230mg, 445umol)의 용액에 Fe (249mg, 4.45mmol) 및 NH_4Cl (238mg, 4.45mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 8시간 동안 교반하고, 철 분말을 여과에 의해 제거하였다. 이어서 여과물을 농축시켜 2-모르폴리노-9-피라졸-1-일-4-(4-피리딜아미노)-6H-피리미도[5,4-c]퀴놀린-5-온 (150mg 조 물질)을 흑색 고체로서 수득하였다. 조 생성물 (30mg)을 정제용 HPLC [웰치 엑스티메이트 C18 21.2x250mm,10um, 이동상 아세토니트릴 /물(10mM NH_4HCO_3 및 $NH_3 \cdot H_2O$) 사용]에 의해 정제하여 2-모르폴리노-9-피라졸-1-일-4-(4-피리딜아미노)-6H-피리미도[5,4-c]퀴놀린-5-온 (2mg, 4.75umol)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.34 (s, 1H), 8.75 (d, J = 2.4Hz, 1H), 8.58 (d, J = 2.4Hz, 1H), 8.50 (d, J = 5.4Hz, 2H), 8.13 (dd, J = 8.9, 2.6Hz, 1H), 7.81 - 7.66 (m, 3H), 7.48 (d, J = 8.7Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 3.80 - 3.79 (m, 4H), 3.78 (d, J = 4.4Hz, 4H). LCMS (ESI - C23H20N8O2) $[M+H]^+$: 441.1.

[0673] 단계 5: 6-메틸-2-모르폴리노-9-피라졸-1-일-4-(4-피리딜아미노)피리미도[5,4-c]퀴놀린-5-온의 합성.

[0674] DMF (1mL) 중 2-모르폴리노-9-피라졸-1-일-4-(4-피리딜아미노)-6H-피리미도[5,4-c]퀴놀린-5-온 (100mg, 227umol)의 용액에 NaH (18mg, 454umol, 오일 중 60% 현탁액)를 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 가온하고, 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서 아이오도메탄 (32mg, 227umol)을 혼합물에 첨가하고, 이것을 25℃에서 추가로 2시간 동안 교반하였다. 이어서 혼합물을 0℃에서 빙수 (2mL)에 붓고, 여과하고, 여과물을 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 이어서 이를 DMF (1mL) 중에 용해시키고, 1일 동안 정치시킨 다음, 형성된 고체를 여과에 의해 제거하고, H_2O (1mL*2)로 세척하고, 합한 여과물을 농축시켜 6-메틸-2-모르폴리노-9-피라졸-1-일-4-(4-피리딜아미노)피리미도[5,4-c]퀴놀린-5-온 (9mg, 8%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.21 (bs, 1H), 8.68 (bs, 1H), 8.56 - 8.33 (m, 3H), 8.09 - 7.95 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.61 (bs, 2H), 7.48 (bs, 1H), 6.58 (bs, 1H), 4.08 - 3.38 (m, 11H). LCMS (ESI - C24H22N8O2) $[M+H]^+$: 455.1.

[0675] 실시예 56. N,N-디메틸-4-[3-(1-메틸피라졸-3-일)페닐]-2-모르폴리노-6-(4-피리딜아미노)피리미딘-5-카르복스아미드 (화합물 66)의 합성:

[0676] 

[0677] 단계 1: 에틸 4,6-디클로로-2-모르폴리노-피리미딘-5-카르복실레이트의 합성.

[0678] LDA의 용액 (THF 중 2M, 17.94mL)을 무수 THF (70mL) 중 4-(4,6-디클로로피리미딘-2-일)모르폴린 (7g, 29.90mmol)의 용액에 질소 분위기 하에 -70- -60℃에서 적가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 이어서 에틸 카르보노클로리데이트 (8.68 g, 79.98mmol)를 시린지를 통해 첨가하고, 혼합물을 -70- -60℃에서 추가로 2시간 동안 교반하였다. 내용물을 25℃로 가온되도록 하고, 추가로 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서 이것을 빙수 (100mL)에 붓고, 수성 상을 에틸 아세테이트 (100mL*3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (50mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (이스코 40g 실리카, 석유 에테르 중 0-20% 에틸 아세테이트, 20분에 걸친 구배)로 처리하여 에틸 4,6-디클로로-2-모르폴리노-피리미딘-5-카르복실레이트 (8.4g, 92%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0679] 단계 2: 에틸 4-클로로-2-모르폴리노-6-(4-피리딜아미노)피리미딘-5-카르복실레이트의 합성.

[0680] DMSO (15mL) 중 피리딘-4-아민 (0.96g, 10.20mmol)의 용액에 0℃에서 NaH (392mg, 9.80mmol, 60% 현탁액)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 0.5시간 동안 교반하고, 0℃로 다시 냉각시키고, 이어서 에틸 4,6-디클로로-2-모르폴리노-피리미딘-5-카르복실레이트 (1.5g, 4.90mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 추가로 2시간 동안 추가로 교반한 다음, 빙수 (30mL)에 부었다. 수성 상을 에틸 아세테이트 (30mL*3)로 추출하고, 합한 유기 상을 염수 (10mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (이스코 20 g 실리카, 석유 에테르 중 0-100% 에틸 아세테이트, 20분에 걸친 구배)하여 에틸 4-클로로-2-모르폴리노-6-(4-피리딜아미노)피리미딘-5-카르복실레이트 (850 mg)를 담황색 고체로 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 364.0 $[M+H]^+$

[0681] 단계 3: 에틸 4-[3-(1-메틸피라졸-3-일)페닐]-2-모르폴리노-6-(4-피리딜아미노)피리미딘-5-카르복실레이트의 합성.

[0682] 디옥산 (7mL) 및 H_2O (0.7mL) 중 에틸 4-클로로-2-모르폴리노-6-(4-피리딜아미노)피리미딘-5-카르복실레이트 (500mg, 1.37mmol)의 용액에 1-메틸-3-[3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]피라졸 (586mg, 2.06mmol), K_2CO_3 (570mg, 4.12mmol) 및 $Pd(PPh_3)_4$ (159mg, 137umol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물에 물 10mL을 첨가하고, 수성 혼합물을 에틸 아세테이트 (10mL*2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (이스코 20 g 실리카, 석유 에테르 중 0-87% 에틸 아세테이트, 20분에 걸친 구배)하여 에틸 4-[3-(1-메틸피라졸-3-일)페닐]-2-모르폴리노-6-(4-피리딜아미노)피리미딘-5-카르복실레이트 (520 mg, 78%)를 연황색 고체로 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.51 (d, J = 6.3Hz, 2H), 7.93 - 7.80 (m, 2H), 7.69 - 7.61 (m, 2H), 7.49 - 7.33 (m, 3H), 6.56 (d, J = 2.3Hz, 1H), 4.04 - 3.86 (m, 9H), 3.80 (bs, 4H), 0.76 (t, J = 7.2Hz, 3H); LCMS (ESI) m/z: 486.3 $[M+H]^+$.

[0683] 단계 4: 4-[3-(1-메틸피라졸-3-일)페닐]-2-모르폴리노-6-(4-피리딜아미노)피리미딘-5-카르복실산의 합성.

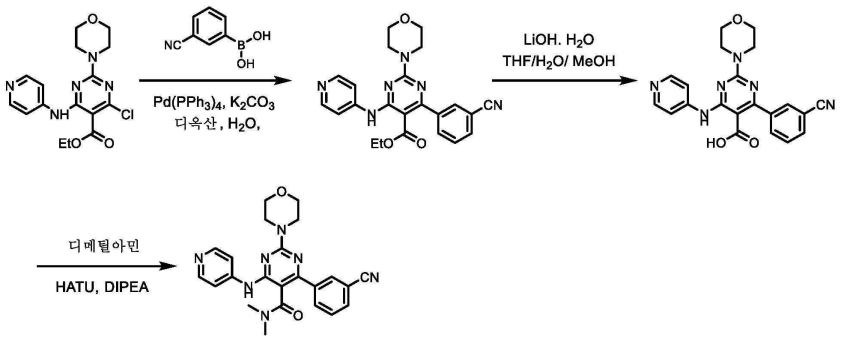
[0684] THF (4mL), MeOH (2mL) 및 H_2O (2mL) 중 에틸 4-[3-(1-메틸피라졸-3-일)페닐]-2-모르폴리노-6-(4-피리딜아미노)피리미딘-5-카르복실레이트 (500mg, 1.03mmol)의 용액에 $LiOH.H_2O$ (129mg, 3.09mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하고, 농축시켰다. 잔류물을 5mL H_2O로 희석하고, 포화 수성 시트르산을 pH = 3~4까지 0℃에서 혼합물에 첨가하였다. 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고, 진공하에 건조시켜, 4-[3-(1-메틸피라졸-3-일)페닐]-2-모르폴리노-6-(4-피리딜아미노)피리미딘-5-카르복실산 (450 mg, 96%)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 458.2 $[M+H]^+$

[0685] 단계 5: N,N-디메틸-4-[3-(1-메틸피라졸-3-일)페닐]-2-모르폴리노-6-(4-피리딜아미노)피리미딘-5-카르복스아미드의 합성.

[0686] 4-[3-(1-메틸피라졸-3-일)페닐]-2-모르폴리노-6-(4-피리딜아미노)피리미딘-5-카르복실산 (120mg, 262umol) 및 N,N-디메틸아민 (THF 중 2M, 1mL)의 혼합물에 HATU (120mg, 315umol) 및 DIPEA (102mg, 787umol)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 물 1mL을 첨가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이

트 (3mL*2)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수 (1mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC [웰치 엑스티메이트 C18 21.2x250mm,10um, 이동상 아세토니트릴 /물(10mM NH_4HCO_3 및 $NH_3 \cdot H_2O$) 사용]에 적용하여 N,N-디메틸-4-[3-(1-메틸피라졸-3-일)페닐]-2-모르폴리노-6-(4-피리딜아미노)피리미딘-5-카르복스아미드 (51mg, 40%)를 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.47 (d, J = 5.8Hz, 2H), 8.14 - 8.09 (m, 1H), 7.97 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.77 - 7.66 (m, 2H), 7.61 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 1H), 7.42 (d, J = 2.1Hz, 1H), 6.59 (d, J = 2.3Hz, 1H), 4.06 - 3.89 (m, 7H), 3.88 - 3.79 (m, 4H), 2.85 (s, 3H), 2.37 (s, 3H). LCMS (ESI) - ($C_{26}H_{28}N_8O_2$) $[M+H]^+$: 485.3.

[0687] 실시예 57. 4-(3-시아노페닐)-N,N-디메틸-2-모르폴리노-6-(4-피리딜아미노)피리미딘-5-카르복스아미드 (화합물 67)의 합성:



[0688]

[0689] 단계 1: 에틸 4-(3-시아노페닐)-2-모르폴리노-6-(4-피리딜아미노)피리미딘-5-카르복실레이트의 합성.

[0690] 디옥산 (5mL) 및 H_2O (0.5mL) 중 에틸 4-클로로-2-모르폴리노-6-(4-피리딜아미노)피리미딘-5-카르복실레이트 (400mg, 1.10mmol)의 용액에 (3-시아노페닐)보론산 (242mg, 1.65mmol), K_2CO_3 (456mg, 3.30mmol) 및 $Pd(PPh_3)_4$ (127mg, 110umol)를 첨가하였다. 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서 이것을 여과하고; 여과물을 농축시키고, 잔류물을 물 5mL로 희석하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트 (5mL*2)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수 (5mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (이스코 20g 실리카, 석유 에테르 중 0-80% 에틸 아세테이트, 20분에 걸친 구배)로 처리하여 에틸 4-(3-시아노페닐)-2-모르폴리노-6-(4-피리딜아미노)피리미딘-5-카르복실레이트 (250mg, 53%)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 431.1 $[M+H]^+$

[0691] 단계 2: 4-(3-시아노페닐)-2-모르폴리노-6-(4-피리딜아미노)피리미딘-5-카르복실산의 합성.

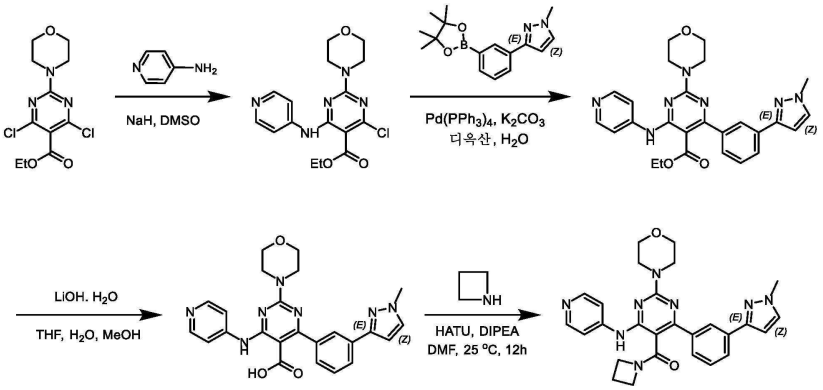
[0692] THF (2mL), MeOH (1mL) 및 H_2O (1mL) 중 에틸 4-(3-시아노페닐)-2-모르폴리노-6-(4-피리딜아미노)피리미딘-5-카르복실레이트 (240mg, 558umol)의 용액에 $LiOH.H_2O$ (70mg, 1.67mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하고, 농축시켰다. 잔류물에 3mL 물 및 포화 수성 시트르산을 0℃에서 pH = 4까지 첨가하였다. 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 4-(3-시아노페닐)-2-모르폴리노-6-(4-피리딜아미노)피리미딘-5-카르복실산 (220mg, 98%)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 403.1 $[M+H]^+$

[0693] 단계 3: 4-(3-시아노페닐)-N,N-디메틸-2-모르폴리노-6-(4-피리딜아미노)피리미딘-5-카르복스아미드의 합성.

[0694] 4-(3-시아노페닐)-2-모르폴리노-6-(4-피리딜아미노)피리미딘-5-카르복실산 (110mg, 273umol) 및 N,N-디메틸아민 (THF 중 2M, 1mL)의 혼합물에 HATU (125mg, 328umol) 및 DIPEA (106mg, 820umol)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (페노메넥스 C18 75*30mm*3um 칼럼; 물 중 10mM 수산화암모늄 용액 중 10-55% 아세토니트릴, 8분 구배)로 처리하여 4-(3-시아노페닐)-N,N-디메틸-2-모르폴리노-6-(4-피리딜아미노)피리미딘-5-카르복스아미드 (8mg, 7%)를 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.77 (s, 1H), 8.50 (d, J = 5.8Hz, 2H), 8.11 (t, J = 1.5Hz, 1H), 7.87 (td, J = 8.2, 1.4Hz, 1H), 7.77 (td, J = 7.8, 1.4Hz, 1H), 7.57 - 7.51 (m, 3H), 3.93 (bs, 4H), 3.86 - 3.81 (m, 4H),

2.89 (s, 3H), 2.38 (s, 3H). LCMS (ESI) - (C23H23N7O2) [M+H]+: 430.3.

[0695] 실시예 58. 아제티딘-1-일-[4-[3-(1-메틸피라졸-3-일)페닐]-2-모르폴리노-6-(4-피리딜아미노)피리미딘-5-일]메타논 (화합물 68)의 합성:

[0696] 

[0697] 단계 1: 에틸 4-클로로-2-모르폴리노-6-(4-피리딜아미노)피리미딘-5-카르복실레이트의 합성.

[0698] DMSO (30mL) 중 피리딘-4-아민 (154mg, 1.63mmol)의 용액에 NaH (131mg, 3.27mmol, 60% 현탁액)를 0℃에서 조금씩 첨가하였다. 이어서 혼합물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반한 다음, 에틸 4,6-디클로로-2-모르폴리노-피리미딘-5-카르복실레이트 (500mg, 1.63mmol)를 상기 혼합물에 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 수성 포화 NH_4Cl 용액 (30mL)에 0℃에서 붓고, 수성 상을 에틸 아세테이트 (30mL*3)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수 (20mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (이스코 40 g 실리카, 석유 에테르 중 0-56% 에틸 아세테이트, 20분에 걸친 구배)로 처리하여 에틸 4-클로로-2-모르폴리노-6-(4-피리딜아미노)피리미딘-5-카르복실레이트 (1.66g, 28%)를 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.82 (s, 1H), 8.46 (d, J = 6.1Hz, 2H), 7.49 (d, J = 6.2Hz, 2H), 4.36 (q, J = 7.1Hz, 2H), 3.86 - 3.72 (m, 8H), 1.39 (t, J = 7.2Hz, 3H)

[0699] 단계 2: 에틸 4-[3-(1-메틸피라졸-3-일)페닐]-2-모르폴리노-6-(4-피리딜아미노)피리미딘-5-카르복실레이트의 합성.

[0700] 디옥산 (15mL) 및 H_2O (1.5mL) 중 에틸 4-클로로-2-모르폴리노-6-(4-피리딜아미노)피리미딘-5-카르복실레이트 (1 g, 2.06mmol)의 용액에 1-메틸-3-[3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]피라졸 (879mg, 2.47mmol), K_2CO_3 (855mg, 6.18mmol) 및 $Pd(PPh_3)_4$ (238mg, 206umol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트 (20mL*2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (20mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (이스코 20g 실리카, 석유 에테르 중 0-77% 에틸 아세테이트, 20분에 걸친 구배)하여 에틸 4-[3-(1-메틸피라졸-3-일)페닐]-2-모르폴리노-6-(4-피리딜아미노)피리미딘-5-카르복실레이트 (600mg, 60%)를 연황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 486.3 $[M+H]^+$

[0701] 단계 3: 4-[3-(1-메틸피라졸-3-일)페닐]-2-모르폴리노-6-(4-피리딜아미노)피리미딘-5-카르복실산의 합성.

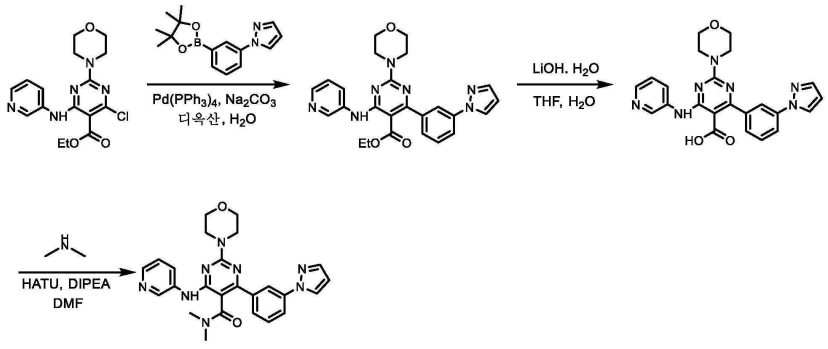
[0702] THF (4 mL), MeOH (2 mL) 및 H_2O (2 mL) 중 에틸 4-[3-(1-메틸피라졸-3-일)페닐]-2-모르폴리노-6-(4-피리딜아미노)피리미딘-5-카르복실레이트 (200 mg, umol)의 용액에 $LiOH.H_2O$ (52 mg, 1.24 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하고, 농축시켰다. 잔류물을 5mL H_2O로 희석하고, 포화 수성 시트르산 용액을 0℃에서 pH = 5~6까지 혼합물에 첨가하였다. 생성된 침전물을 여과하고, 진공 하에 건조시켜 조 생성물 (300mg)을 수득하였다. 이 생성물 150mg을 정제용 HPLC (워터스 엑스브리지 정제용 OBD C18 150*40mm*10um; 물 중 10mM 중탄산암모늄 용액 중 5-45% 아세토니트릴, 8분 구배)에 의해 정제하여 화합물 4-[3-(1-메틸피라졸-3-일)페닐]-2-모르폴리노-6-(4-피리딜아미노)피리미딘-5-카르복실산 (78mg, 41%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.00 - 10.64 (m, 1H), 8.50 - 8.42 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.81 (td, J = 1.5, 7.4Hz, 1H), 7.74 (d, J = 2.1Hz, 1H), 7.72 - 7.67 (m, 2H), 7.45 - 7.35 (m, 2H), 6.71 (d, J = 2.3Hz,

1H), 3.88 (s, 3H), 3.85 - 3.78 (m, 4H), 3.71 (d, J = 4.1Hz, 4H). LCMS (ESI) - ($C_{24}H_{23}N_7O_3$) $[M+H]^+$: 458.1

[0703] 단계 4: 아제티딘-1-일(4-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-2-모르폴리노-6-(피리딘-4-일아미노)피리미딘-5-일)메타논의 합성.

[0704] DMF (2 mL) 중 4-[3-(1-메틸피라졸-3-일)페닐]-2-모르폴리노-6-(4-피리딜아미노)피리미딘-5-카르복실산 (150 mg, 327.88 umol)의 용액에 아제티딘 (423 mg, 7.41 mmol), HATU (150 mg, 393 umol) 및 DIPEA (127 mg, 984 umol)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하고, 전체 혼합물을 정제용 HPLC (워터스 엑스브리지 정제용 OBD C18 150*40mm*10um 칼럼; 물 중 10mM 수산화암모늄 용액 중 25-55% 아세토니트릴, 8분 구배)로 처리하여 아제티딘-1-일(4-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-2-모르폴리노-6-(피리딘-4-일아미노)피리미딘-5-일)메타논 (78mg, 48%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.79 (s, 1H), 8.48 (d, J = 6.3Hz, 2H), 8.18 (t, J = 1.6Hz, 1H), 7.99 (td, J = 7.8, 1.3Hz, 1H), 7.73 - 7.60 (m, 3H), 7.52 - 7.45 (m, 1H), 7.42 (d, J = 2.3Hz, 1H), 6.61 (d, J = 2.3Hz, 1H), 4.04 - 3.93 (m, 8H), 3.90 - 3.73 (m, 5H), 3.42 - 3.27 (m, 2H), 2.07 - 1.99 (m, 2H). LCMS (ESI) - ($C_{27}H_{28}N_8O_2$) $[M+H]^+$: 497.3

[0705] 실시예 59. N,N-디메틸-2-모르폴리노-4-(3-피라졸-1-일페닐)-6-(3-피리딜아미노)피리미딘-5-카르복스아미드 (화합물 69)의 합성:



[0706]

[0707] 단계 1: 에틸 2-모르폴리노-4-(3-피라졸-1-일페닐)-6-(3-피리딜아미노)피리미딘-5-카르복실레이트의 합성.

[0708] 디옥산 (5mL) 및 H_2O (0.5mL) 중 에틸 4-클로로-2-모르폴리노-6-(3-피리딜아미노)피리미딘-5-카르복실레이트 (500 mg, 1.37mmol)의 용액에 1-[3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]피라졸 (371 mg, 1.37mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (159 mg, 137umol) 및 K_2CO_3 (570 mg, 4.12mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 3시간 동안 교반한 다음, 물 10mL로 희석하고, 수성 혼합물을 에틸 아세테이트 (5mL*3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (이스코 12g 실리카, 석유 에테르 중 0-60% 에틸 아세테이트, 30분에 걸친 구배)로 처리하여 에틸 2-모르폴리노-4-(3-피라졸-1-일페닐)-6-(3-피리딜아미노)피리미딘-5-카르복실레이트 (500mg, 46%)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 472.2

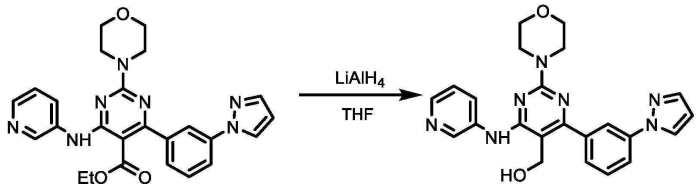
[0709] 단계 2: 2-모르폴리노-4-(3-피라졸-1-일페닐)-6-(3-피리딜아미노)피리미딘-5-카르복실산의 합성.

[0710] THF (4mL) 및 MeOH (2mL) 중 에틸 2-모르폴리노-4-(3-피라졸-1-일페닐)-6-(3-피리딜아미노)피리미딘-5-카르복실레이트 (500mg, 530umol)의 용액에 0℃에서 H_2O (2mL) 중 $LiOH.H_2O$ (67mg, 1.59mmol)의 용액을 첨가하였다. 이어서 혼합물을 가온하고, 20℃에서 3시간 동안 교반하고, 농축시켰다. 이어서 이것을 물 8mL로 희석하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 (5mL*3)로 추출하였다. 유기 상을 버리고, 수성 상을 빙조 조건 하에 pH = 5까지 포화 수성 시트르산 용액으로 처리하였다. 형성된 고체를 여과에 의해 수집하고, 감압 하에 건조시켜 2-모르폴리노-4-(3-피라졸-1-일페닐)-6-(3-피리딜아미노)피리미딘-5-카르복실산 (150mg, 64%)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 444.1

[0711] 단계 3: N,N-디메틸-2-모르폴리노-4-(3-피라졸-1-일페닐)-6-(3-피리딜아미노)피리미딘-5-카르복스아미드의 합성.

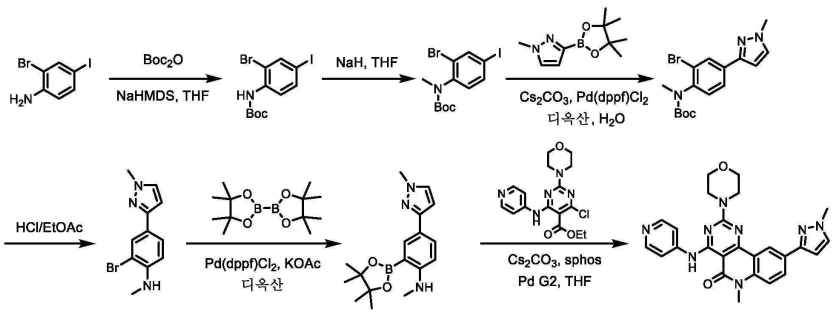
[0712] DMF (2mL) 중 2-모르폴리노-4-(3-피라졸-1-일페닐)-6-(3-피리딜아미노)피리미딘-5-카르복실산 (120mg, 271umol)의 용액에 N-메틸메탄아민 (2M, 406uL), HATU (123mg, 325umol) 및 DIPEA (105mg, 812umol)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 14시간 동안 교반하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC [웰치 엑스티메이트 C18 21.2x250mm,10um, 이동상 아세토니트릴 /물(10mM NH_4HCO_3 및 $NH_3 \cdot H_2O$ 사용)]로 처리하여 N,N-디메틸-2-모르폴리노-4-(3-피라졸-1-일페닐)-6-(3-피리딜아미노)피리미딘-5-카르복스아미드 (82mg, 65%)를 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.95 (d, J = 2.4Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.32 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 8.09 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.84 (q, J = 1.4 Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.53 - 7.52 (m, 1H), 7.52 - 7.51 (m, 1H), 7.29 - 7.28 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 3.89 (s, 4H), 3.80 - 3.78 (m, 4H), 2.88 (s, 3H), 2.45 (s, 3H). LCMS (ESI - C25H26N8O2) $[M+H]^+$: 471.2

[0713] 실시예 60. [2-모르폴리노-4-(3-피라졸-1-일페닐)-6-(3-피리딜아미노)피리미딘-5-일]메탄올 (화합물 70)의 합성.

[0714] 

[0715] THF (3mL) 중 에틸 2-모르폴리노-4-(3-피라졸-1-일페닐)-6-(3-피리딜아미노)피리미딘-5-카르복실레이트 (210mg, 445umol)의 용액에 $LiAlH_4$ (34mg, 891umol)를 0℃에서 조금씩 첨가하였다. 생성된 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이어서 반응물을 0℃에서 $Na_2SO_4.10H_2O$ (2 당량)로 켄칭하고, 혼합물을 가온하고, 20℃에서 30분 동안 교반하였다. 생성된 불균질 혼합물을 여과하여 고체를 제거하고, 여과물을 농축시켰다. 이어서 잔류물을 정제용 HPLC (페노메넥스 루나 C18 80*40mm*3 um 칼럼; 물 중 0.04% 염산 용액 중 8-28% 아세토니트릴, 7분 구배)에 이어서 다시 추가의 정제용 HPLC 조건 (페노메넥스 루나 C18 80*40mm*3 um 칼럼; 물 중 0.04% 염산 용액 중 18-33% 아세토니트릴, 6분 구배)으로 처리하여 [2-모르폴리노-4-(3-피라졸-1-일페닐)-6-(3-피리딜아미노)피리미딘-5-일]메탄올 (17mg, 8%)을 연황색 점성 액체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d) δ = 9.37 (d, J = 1.6Hz, 1H), 8.80 (d, J = 8.4Hz, 1H), 8.71 (d, J = 5.6Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.11 - 8.05 (m, 3H), 7.82 (d, J = 1.6Hz, 1H), 7.76 - 7.74 (m, 1H), 7.62 - 7.60 (m, 1H), 6.62 (t, J = 2.0Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.83 - 3.79 (m, 8H). LCMS (ESI - C23H23N7O2) $[M+H]^+$: 430.0.

[0716] 실시예 61. 6-메틸-9-(1-메틸피라졸-3-일)-2-모르폴리노-4-(4-피리딜아미노)피리미도[5,4-c]퀴놀린-5-온 (화합물 71)의 합성:

[0717] 

[0718] 단계 1: tert-부틸 N-(2-브로모-4-아이오도-페닐)카르바메이트의 합성.

[0719] THF (40mL) 중 2-브로모-4-아이오도-아닐린 (4g, 13.43mmol)의 용액에 0℃에서 NaHMDS (1M, 20.14mL)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반한 다음, THF (10mL) 중 Boc_2O (3.22g, 14.77mmol)의 용액을 0℃에서 적가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하고, NH_4Cl의 포화 수용액 (80mL)을 플라스크에 조심스럽게 첨가하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트 (20mL*3)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수 (15mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (이스코 20g 실리카, 석유 에테

르 중 0-3% 에틸 아세테이트, 10분에 걸친 구배)로 처리하여 tert-부틸 N-(2-브로모-4-아이오도-페닐)카르바메이트 (3g, 56%)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 397.1 $[M+H]^+$.

[0720] 단계 2: tert-부틸 N-(2-브로모-4-아이오도-페닐)-N-메틸카르바메이트의 합성.

[0721] THF (40mL) 중 tert-부틸 N-(2-브로모-4-아이오도-페닐)카르바메이트 (3g, 7.54mmol)의 용액에 NaH (361mg, 9.04mmol, 오일 중 60% 현탁액)를 0℃에서 조금씩 첨가하였다. 생성된 불균질 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하고, 이어서 CH_3I (2.14g, 15.07mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 가온하고, 25℃에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 수성 포화 NH_4Cl 용액 50mL을 첨가하였다. 이어서 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트 (30mL*2)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수 (3mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 tert-부틸 N-(2-브로모-4-아이오도-페닐)-N-메틸카르바메이트 (3g, 96%)를 황색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.95 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.0Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.3Hz, 1H), 3.13 (s, 3H), 1.36 (s, 9H).

[0722] 단계 3: tert-부틸 N-[2-브로모-4-(1-메틸피라졸-3-일)페닐]-N-메틸카르바메이트의 합성.

[0723] 디옥산 (20mL) 및 H_2O (2mL) 중 tert-부틸 N-(2-브로모-4-아이오도-페닐)-N-메틸카르바메이트 (1.7g, 4.13mmol)의 용액에 1-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피라졸 (858mg, 4.13mmol), Cs_2CO_3 (2.69g, 8.25mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (301mg, 412umol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 아르곤 분위기 하에 80℃에서 5시간 동안 교반하였다. 이어서 이것을 물 40mL로 희석하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 (20mL*3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (15mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (이스코 20g 실리카, 석유 에테르 중 0-30% 에틸 아세테이트, 20분에 걸친 구배)로 처리하여 tert-부틸 N-[2-브로모-4-(1-메틸피라졸-3-일)페닐]-N-메틸카르바메이트 (900mg, 59%)를 황색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.05 (s, 1H), 7.70 (dd, J = 8.1, 1.6Hz, 1H), 7.38 - 7.26 (m, 1H), 7.22 (d, J = 8.1Hz, 1H), 6.53 (d, J = 2.0Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 1.35 (s, 9H).

[0724] 단계 4: 2-브로모-N-메틸-4-(1-메틸피라졸-3-일)아닐린의 합성.

[0725] HCl/EtOAc (4M, 580uL) 중 tert-부틸 N-[2-브로모-4-(1-메틸피라졸-3-일)페닐]-N-메틸카르바메이트 (850mg, 2.32mmol)의 용액을 25℃에서 2시간 동안 교반하고, 농축시켰다. 잔류물을 물 (5mL) 중에 용해시킨 다음, 0℃에서 포화 수성 $NaHCO_3$으로 염기성화시켰다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트 (10mL*2)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수 (5mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 2-브로모-N-메틸-4-(1-메틸피라졸-3-일)아닐린 (600mg, 97%)을 황색 오일로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 266.2 $[M+H]^+$

[0726] 단계 5: N-메틸-4-(1-메틸피라졸-3-일)-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린의 합성.

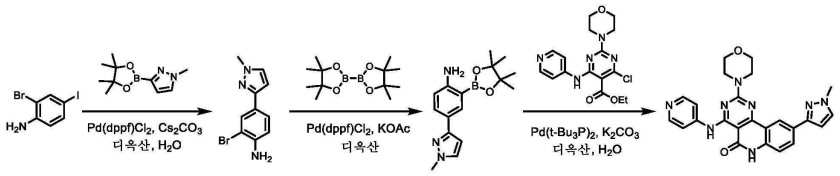
[0727] 디옥산 (10mL) 중 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란) (687mg, 2.71mmol)의 용액에 2-브로모-N-메틸-4-(1-메틸피라졸-3-일)아닐린 (600mg, 2.25mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (165mg, 225umol) 및 AcOK (443mg, 4.51mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 아르곤 분위기 하에 80℃에서 5시간 동안 교반한 다음, 물 20mL로 희석하였다. 이어서 이것을 에틸 아세테이트 (10mL*3)로 추출하고, 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 이어서 잔류물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (이스코 20g 실리카, 석유 에테르 중 30-100% 에틸 아세테이트, 30분에 걸친 구배)로 처리하여 N-메틸-4-(1-메틸피라졸-3-일)-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린 (400mg, 57%)을 황색 오일로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 314.2 $[M+H]^+$

[0728] 단계 6: 6-메틸-9-(1-메틸피라졸-3-일)-2-모르폴리노-4-(4-피리딜아미노)피리미도[5,4-c]퀴놀린-5-온의 합성.

[0729] THF (3mL) 중 에틸 4-클로로-2-모르폴리노-6-(4-피리딜아미노)피리미딘-5-카르복실레이트 (140mg, 384umol) 및 N-메틸-4-(1-메틸피라졸-3-일)-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린 (132mg, 423umol)의 용액에 [2-(2-아미노페닐)페닐]-클로로-팔라듐;디시클로헥실-[2-(2,6-디메톡시페닐)페닐]포스판 (27mg, 38umol) 및 K_3PO_4 (245mg, 1.15mmol)를 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 아르곤 분위기 하에 80℃에서 4시간 동안 교반하고, 농축시켰다. 이어서 잔류물을 정제용 HPLC (페노메넥스 루나 C18 75*30mm*3um 칼럼; 물 중 0.05% 포름산 용액 중 10%-50% 아세토니트릴, 8분 구배)로 처리하여 6-메틸-9-(1-메틸피라졸-3-일)-2-모르폴리노-4-(4-피

리딜아미노)피리미도[5,4-c]퀴놀린-5-온 (3mg, 1.40%)을 연황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 8.96 (s, 1H), 8.40 (d, J = 6.1Hz, 2H), 8.02 (d, J = 8.9Hz, 1H), 7.78 (d, J = 5.8Hz, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.5Hz, 1H), 6.68 (d, J = 2.3Hz, 1H), 4.03 - 4.01 (m, 6H), 3.85 - 3.83 (m, 5H), 3.68 (s, 3H). LC-MS: (ESI - C25H24N8O2) m/z: 469.1 $[M+H]^+$.

[0730] 실시예 62. N-[2-(4-옥소-1-페닐-1,3,8-트리아자스피로[4.5]데칸-8-일)에틸]나프탈렌-2-카르복스아미드 (화합물 72)의 합성

[0731] 

[0732] 단계 1: 2-브로모-4-(1-메틸피라졸-3-일)아닐린의 합성.

[0733] 디옥산 (10mL) 및 H_2O (1mL) 중 2-브로모-4-아이오도-아닐린 (1.2 g, 4.03mmol)의 용액에 1-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피라졸 (838mg, 4.03mmol), Cs_2CO_3 (2.62 g, 8.06mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (295mg, 403umol)를 첨가하였다. 혼합물을 아르곤 분위기 하에 80℃에서 5시간 동안 교반하였다. 이어서 이것을 물 20mL로 희석하고, 에틸 아세테이트 (10mL*3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (이스코 20 g 실리카, 석유 에테르 중 0-30% 에틸 아세테이트, 20분에 걸친 구배)로 처리하여 2-브로모-4-(1-메틸피라졸-3-일)아닐린 (620mg, 61%)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.87 (d, J = 1.8Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.3, 1.8Hz, 1H), 7.34 (d, J = 2.1Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.3Hz, 1H), 6.41 (d, J = 2.1Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.94 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z: 253.9 $[M+H]^+$.

[0734] 단계 2: 4-(1-메틸피라졸-3-일)-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린의 합성.

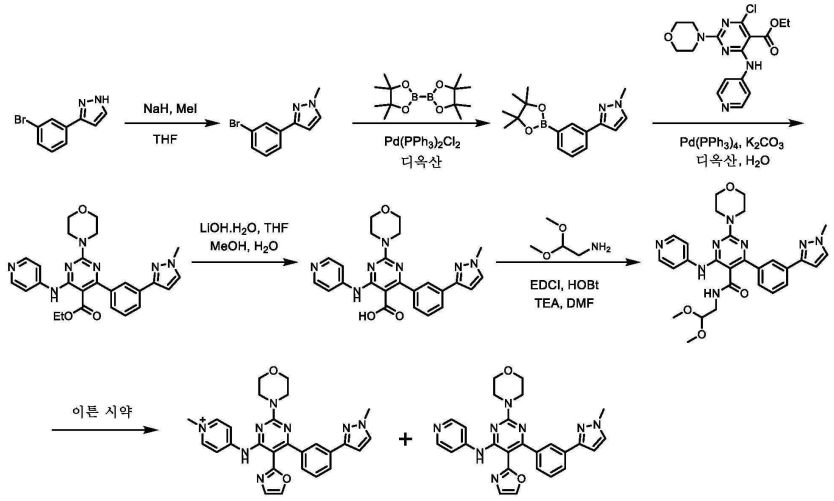
[0735] 디옥산 (10mL) 중 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란) (725mg, 2.86mmol)의 용액에 2-브로모-4-(1-메틸피라졸-3-일)아닐린 (600mg, 2.38mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (174mg, 238umol) 및 KOAc (584mg, 5.95mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 아르곤 분위기 하에 90℃에서 15시간 동안 교반한 다음, 물 20mL로 희석하였다. 이를 에틸 아세테이트 (20mL*3)로 추출하고, 합한 유기 상을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (이스코 20 g 실리카, 석유 에테르 중 0-100% 에틸 아세테이트, 20분에 걸친 구배)로 처리하여 4-(1-메틸피라졸-3-일)-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린 (400mg, 56%)을 황색 오일로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 300.2 $[M+H]^+$

[0736] 단계 3: 9-(1-메틸피라졸-3-일)-2-모르폴리노-4-(4-피리딜아미노)-6H-피리미도[5,4-c]퀴놀린-5-온의 합성.

[0737] THF (2mL) 중 에틸 4-클로로-2-모르폴리노-6-(4-피리딜아미노)피리미딘-5-카르복실레이트 (200mg, 549umol) 및 4-(1-메틸피라졸-3-일)-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린 (181mg, 605umol)의 용액에 [2-(2-아미노페닐)페닐]-클로로-팔라듐;디시클로헥실-[2-(2,6-디메톡시페닐)페닐]포스판 (40mg, 55umol) 및 K_3PO_4 (350mg, 1.65mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤 분위기 하에 80℃에서 4시간 동안 교반하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (워터스 엑스브리지 정제용 OBD C18 150*40mm*10um 칼럼; 0.05% 수산화암모늄 중 25%-65% 아세토니트릴 및 물 중 10mM 중탄산나트륨 용액, 8분 구배)로 처리하여 9-(1-메틸피라졸-3-일)-2-모르폴리노-4-(4-피리딜아미노)-6H-피리미도[5,4-c]퀴놀린-5-온 (7mg, 3%)을 연황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.36 (s, 1H), 11.83 (s, 1H), 8.75 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.48 (d, J = 6.0Hz, 2H), 8.04 (dd, J = 8.6, 1.9Hz, 1H), 7.80 - 7.74 (m, 3H), 7.38 (d, J = 8.5Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.00 -3.76 (m, 7H), 3.79 (t, J = 4.4Hz, 4H). LC-MS: (ESI - C24H22N8O2) m/z: 455.1 $[M+H]^+$.

[0738] 실시예 63. 6-[3-(1-메틸피라졸-3-일)페닐]-N-(1-메틸피리딘-1-윰-4-일)-2-모르폴리노-5-옥사졸-2-일-피리미딘-4-아민 (화합물 73) 및 6-[3-(1-메틸피라졸-3-일)페닐]-2-모르폴리노-5-옥사졸-2-일-N-(4-피리딜)피리미딘-

4-아민 (화합물 74)의 합성:



[0739]

[0740] 단계 1: 3-(3-브로모페닐)-1-메틸-피라졸의 합성.

[0741] DMF (35mL) 중 3-(3-브로모페닐)-1H-피라졸 (5g, 19.50mmol)의 용액에 NaH (1.17g, 29.25mmol, 오일 중 60% 현탁액)를 0℃에서 조금씩 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서 아르곤 분위기 하에 MeI (4.15g, 29.25mmol)를 혼합물에 0℃에서 적가하고, 교반을 25℃에서 12시간 동안 계속하였다. 반응물을 0℃에서 H_2O (10mL)로 켄칭하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 (30mL*2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (30mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (이스코 20g 실리카, 석유 에테르 중 0-17% 에틸 아세테이트, 20분에 걸친 구배)로 처리하여 3-(3-브로모페닐)-1-메틸-피라졸 (1.6g, 34%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.99 (t, J = 1.6Hz, 1H), 7.74 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 7.9, 0.9Hz, 1H), 7.40 (d, J = 2.2Hz, 1H), 7.32 - 7.24 (m, 1H), 6.55 (d, J = 2.2Hz, 1H), 3.97 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z: 237.0 $[M+H]^+$.

[0742] 단계 2: 1-메틸-3-[3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]피라졸의 합성.

[0743] 디옥산 (30mL) 중 3-(3-브로모페닐)-1-메틸-피라졸 (1.6g, 6.75mmol)의 용액에 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (2.57g, 10.12mmol), KOAc (1.99g, 20.25mmol) 및 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (474mg, 675umol)를 첨가하였다. 혼합물을 아르곤 분위기 하에 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이어서 혼합물을 여과하여 고체를 제거하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 물 30mL로 희석하고, 이것을 에틸 아세테이트 (30mL*2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (20mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (이스코 20g 실리카, 석유 에테르 중 0-27% 에틸 아세테이트, 20분에 걸친 구배)로 처리하여 1-메틸-3-[3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]피라졸 (730mg, 30%)을 무색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.12 (s, 1H), 7.85 (td, J = 7.8, 1.5Hz, 1H), 7.66 (td, J = 7.4, 1.1Hz, 1H), 7.32 (t, J = 7.5Hz, 1H), 7.29 (d, J = 2.1Hz, 1H), 6.56 - 6.46 (m, 1H), 3.87 (d, J = 0.9Hz, 3H), 1.28 (s, 12H); LCMS (ESI) m/z: 285.1 $[M+H]^+$.

[0744] 단계 3: 에틸 4-[3-(1-메틸피라졸-3-일)페닐]-2-모르폴리노-6-(4-피리딜아미노)피리미딘-5-카르복실레이트의 합성.

[0745] 디옥산 (7mL) 및 H_2O (0.7mL) 중 에틸 4-클로로-2-모르폴리노-6-(4-피리딜아미노)피리미딘-5-카르복실레이트 (500mg, 1.37mmol)의 용액에 1-메틸-3-[3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]피라졸 (586mg, 2.06mmol), K_2CO_3 (570mg, 4.12mmol) 및 $Pd(PPh_3)_4$ (159mg, 137umol)를 첨가하였다. 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 3시간 동안 교반하고, 농축시켰다. 잔류물을 물 10mL로 희석하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 (10mL*2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 생

성된 잔류물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (이스코 20g 실리카, 석유 에테르 중 0-87% 에틸 아세테이트, 20분에 걸친 구배)로 처리하여 에틸 4-[3-(1-메틸피라졸-3-일)페닐]-2-모르폴리노-6-(4-피리딜아미노)피리미딘-5-카르복실레이트 (520mg, 78%)를 연한색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.51 (d, J = 6.3Hz, 2H), 7.93 - 7.80 (m, 2H), 7.69 - 7.61 (m, 2H), 7.49 - 7.33 (m, 3H), 6.56 (d, J = 2.3Hz, 1H), 4.04 - 3.86 (m, 9H), 3.80 (bs, 4H), 0.76 (t, J = 7.2Hz, 3H); LCMS (ESI) m/z: 486.3 $[M+H]^+$.

[0746] 단계 4: 4-[3-(1-메틸피라졸-3-일)페닐]-2-모르폴리노-6-(4-피리딜아미노)피리미딘-5-카르복실산의 합성.

[0747] THF (4mL), MeOH (2mL) 및 H_2O (2mL) 중 에틸 4-[3-(1-메틸피라졸-3-일)페닐]-2-모르폴리노-6-(4-피리딜아미노)피리미딘-5-카르복실레이트 (500mg, 1.03mmol)의 용액에 LiOH.H_2O (130mg, 3.09mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하고, 농축시켰다. 잔류물에 5mL H_2O 및 포화 수성 시트르산 용액을 0℃에서 pH = 3~4에 도달할 때까지 첨가하였다. 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물로 세정하고, 진공 건조시켜, 4-[3-(1-메틸피라졸-3-일)페닐]-2-모르폴리노-6-(4-피리딜아미노)피리미딘-5-카르복실산 (450 mg)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 458.2 $[M+H]^+$

[0748] 단계 5: N-(2,2-디메톡시에틸)-4-[3-(1-메틸피라졸-3-일)페닐]-2-모르폴리노-6-(4-피리딜아미노)피리미딘-5-카르복스아미드의 합성.

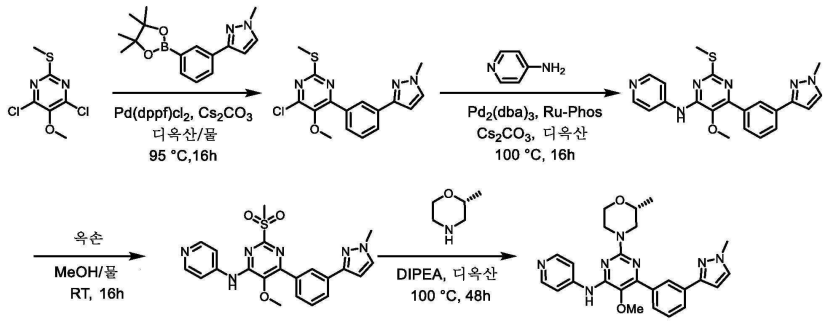
[0749] DMF (2mL) 중 4-[3-(1-메틸피라졸-3-일)페닐]-2-모르폴리노-6-(4-피리딜아미노)피리미딘-5-카르복실산 (200mg, 437umol)의 용액에 2,2-디메톡시에탄아민 (46mg, 437umol), EDCI (109mg, 568umol), HOBt (77mg, 568umol) 및 TEA (133mg, 1.31mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반한 다음, 물 3mL로 희석하였다. 이어서 이것을 (디클로로메탄/메탄올: 10/1)(5mL*3)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수 (3mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (이스코 10g 실리카, 디클로로메탄 중 0-15% 메탄올, 20분에 걸친 구배)로 처리하여 N-(2,2-디메톡시에틸)-4-[3-(1-메틸피라졸-3-일)페닐]-2-모르폴리노-6-(4-피리딜아미노)피리미딘-5-카르복스아미드 (80mg, 34%)를 연황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 545.2 $[M+H]^+$

[0750] 단계 6: 6-[3-(1-메틸피라졸-3-일)페닐]-N-(1-메틸피리딘-1-윰-4-일)-2-모르폴리노-5-옥사졸-2-일-피리미딘-4-아민 및 6-[3-(1-메틸피라졸-3-일)페닐]-2-모르폴리노-5-옥사졸-2-일-N-(4-피리딜)피리미딘-4-아민의 합성.

[0751] N-(2,2-디메톡시에틸)-4-[3-(1-메틸피라졸-3-일)페닐]-2-모르폴리노-6-(4-피리딜아미노)피리미딘-5-카르복스아미드 (60mg, 110umol) 및 이튼 시약 (4.56g, 19.16mmol)의 혼합물을 질소 분위기 하에 80℃에서 4시간 동안 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 0℃에서 수성 포화 $NaHCO_3$ 용액 25mL로 처리한 다음, 물 15mL을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 (디클로로메탄/메탄올: 10/1)(20mL*2)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수 (15mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (워터스 엑스브리지 BEH C18 100*30mm*10um 칼럼; 물 중 10mM 중탄산암모늄 용액 중 45-65% 아세토니트릴, 8분 구배)로 처리하여 6-[3-(1-메틸피라졸-3-일)페닐]-N-(1-메틸피리딘-1-윰-4-일)-2-모르폴리노-5-옥사졸-2-일-피리미딘-4-아민 (17mg, 30%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.84 - 7.78 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.33 (d, J = 2.3Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 3.3, 1.6Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.06 (d, J = 7.3Hz, 2H), 6.81 (d, J = 7.1Hz, 2H), 6.43 (d, J = 2.3Hz, 1H), 3.98 - 3.86 (m, 7H), 3.81 - 3.75 (m, 4H), 3.58 (s, 3H). LCMS (ESI) - (C27H27N8O2) $[M+H]^+$: 495.3. 이 생성물을 2D NMR 실험에 의해 확인하였다.

[0752] 그러나, 메탄올이 회피되는 후처리 동안, 화합물 6-[3-(1-메틸피라졸-3-일)페닐]-2-모르폴리노-5-옥사졸-2-일-N-(4-피리딜)피리미딘-4-아민 (11mg, 13%)을 갈색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, CDC13) δ 11.23 (s, 1H), 8.60 - 8.23 (m, 1H), 7.93 - 7.77 (m, 4H), 7.65 - 7.55 (m, 2H), 7.40 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 2H), 6.57 (d, J = 2.3Hz, 1H), 4.02 - 3.90 (m, 7H), 3.85 - 3.76 (m, 4H). LCMS (ESI) - (C26H24N8O2) [M+H]+: 481.3.

[0753] 실시예 64. (R)-5-메톡시-6-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-2-(2-메틸모르폴리노)-N-(피리딘-4-일)피리미딘-4-아민 (화합물 75)의 합성:



[0754]

[0755] 단계 1: 4-클로로-5-메톡시-6-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-2-(메틸티오)피리미딘의 합성.

[0756] 1,4-디옥산/물 (60mL/8mL) 중 4,6-디클로로-5-메톡시-2-(메틸티오)피리미딘 (1.8g, 8.04mmol), 1-메틸-3-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-1H-피라졸 (2.28g, 8.04mmol), 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 착물 (0.33g, 0.40mmol) 및 탄산세슘 (6.5g, 20.1mmol)의 혼합물을 질소 분위기 하에 95℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트 20%에서 40%로 용리시킴)로 처리하여 4-클로로-5-메톡시-6-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-2-(메틸티오)피리미딘 (1.8g, 64.7%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 347.0 $[M+H]^+$.

[0757] 단계 2: 5-메톡시-6-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-2-(메틸티오)-N-(피리딘-4-일)피리미딘-4-아민의 합성.

[0758] 건조 1,4-디옥산 (75mL) 중 4-클로로-5-메톡시-6-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-2-(메틸티오)피리미딘 (1.7g, 4.91mmol), 피리딘-4-아민 (0.46g, 4.91mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 (0.45g, 0.49mmol), 2-디시클로헥실포스피노-2',6'-디이소프로폭시비페닐 (0.46g, 0.98mmol) 및 탄산세슘 (4g, 12.3mmol)의 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (디클로로메탄 중 0.5% 7 N 암모니아 메탄올을 함유하는 메탄올 5%에서 15%로 용리시킴)로 처리하여 5-메톡시-6-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-2-(메틸티오)-N-(피리딘-4-일)피리미딘-4-아민 (1.5g, 75.6%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 405.1$[M+H]^+$.

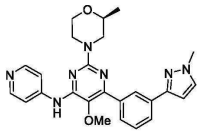
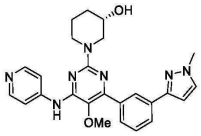
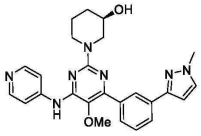
[0759] 단계 3: 5-메톡시-6-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-2-(메틸술포닐)-N-(피리딘-4-일)피리미딘-4-아민의 합성.

[0760] 0℃에서 메탄올 (40mL) 중 5-메톡시-6-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-2-(메틸티오)-N-(피리딘-4-일)피리미딘-4-아민 (1.3g, 3.22mmol)의 용액에 물 (20mL) 중 옥손 (3.95g, 6.43mmol)의 용액을 적가하였다. 첨가한 후, 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 생성된 침전물을 여과하고, 수득된 고체를 중탄산나트륨 수용액 중에 분산시키고, 실온에서 20분 동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 5-메톡시-6-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-2-(메틸술포닐)-N-(피리딘-4-일)피리미딘-4-아민 (0.93g, 66.2%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 437.1 $[M+H]^+$.

[0761] 단계 4: (R)-5-메톡시-6-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-2-(2-메틸모르폴리노)-N-(피리딘-4-일)피리미딘-4-아민의 합성.

[0762] 건조 1,4-디옥산 (10mL) 중 5-메톡시-6-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-2-(메틸술포닐)-N-(피리딘-4-일)피리미딘-4-아민 (150mg, 0.34mmol), (R)-2-메틸모르폴린 (69.6mg, 0.69mmol), N,N-디이소프로필에틸아민 (0.13g, 1.03mmol)의 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 48시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시키고, 잔류물을 정제용 HPLC (보스톤 pHlex ODS 10um 21.2x250mm 120A, 이동상은 아세토니트릴/0.1% 중탄산암모늄)으로 처리하여 (R)-5-메톡시-6-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-2-(2-메틸모르폴리노)-N-(피리딘-4-일)피리미딘-4-아민 (12.7mg, 8.2%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.37 (s, 1H), 8.47-8.38 (m, 3H), 7.91-7.73 (m, 4H), 7.77 (d, J = 2.1Hz, 1H), 7.53 (t, J = 7.7Hz, 1H), 6.71 (d, J = 2.2Hz, 1H), 4.46-4.30 (m, 2H), 3.98-3.87 (m, 4H), 3.55 (t, J = 10.3Hz, 2H), 3.45 (s, 3H), 2.99 (t, J = 10.7Hz, 1H), 2.69-2.62 (m, 1H), 1.18 (d, J = 6.2Hz, 3H). LCMS (ESI) m/z: 458.2 $[M+H]^+$

[0763] 하기 화합물을 상기 기재된 프로토콜에 따라 합성하였다:

화합물 번호. 명칭	구조	NMR, MS
76 (S)-5-메톡시-6-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-2-(2-메틸모르폴리노)-N-(피리딘-4-일)피리미딘-4-아민		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.34 (s, 1H), 8.48-8.37 (m, 3H), 7.91-7.73 (m, 4H), 7.77 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.46-4.30 (m, 2H), 3.98-3.84 (m, 4H), 3.54 (t, J = 10.1 Hz, 2H), 3.45 (s, 3H), 2.98 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 2.71-2.60 (m, 1H), 1.18 (d, J = 6.2 Hz, 3H). LCMS (ESI) m/z: 458.2 [M+H]$^+$.
77 (S)-1-(5-메톡시-4-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-6-(피리딘-4-일아미노)피리미딘-2-일)피페리딘-3-올		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.35 (s, 1H), 8.45-8.40 (m, 3H), 7.93-7.84 (m, 4H), 7.77 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.48-4.43 (m, 1H), 4.32-4.27 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.51-3.47 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.07-3.01 (m, 1H), 2.92-2.84 (m, 1H), 1.94-1.89 (m, 1H), 1.78-1.72 (m, 1H), 1.48-1.35 (m, 2H). LCMS (ESI) m/z: 458.1 [M+H]$^+$.
78 (R)-1-(5-메톡시-4-(3-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐)-6-(피리딘-4-일아미노)피리미딘-2-일)피페리딘-3-올		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.37 (s, 1H), 8.46-8.40 (m, 3H), 7.94-7.82 (m, 4H), 7.77 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.48-4.42 (m, 1H), 4.32-4.27 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.53-3.46 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.08-3.01 (m, 1H), 2.93-2.84 (m, 1H), 1.94-1.88 (m, 1H), 1.79-1.73 (m, 1H), 1.43-1.36 (m, 2H). LCMS (ESI) m/z: 458.1 [M+H]$^+$.

[0764]

[0765] 실시예 65. PIKfyve 억제 활성

[0766] PIKfyve 생화학적 검정. 생화학적 PIKfyve 억제 검정을 카르나 바이오사이언시스(Carna Biosciences)에 의해 프로메가(Promega) ADP-Glo™ 키나제 검정에 기반한 독점적 방법론에 따라 실행하였다. 전장 인간 PIKFYVE [NCBI 참조 서열 번호 NP_055855.2에 제시된 서열을 갖는 단백질의 1-2098(말단) 아미노산 및 S696N, L932S, Q995L, T998S, S1033A 및 Q1183K]를 바큘로바이러스 발현 시스템을 사용하여 N-말단 GST-융합 단백질 (265 kDa)로서 발현시켰다. GST-PIKFYVE를 글루타티온 세파로스 크로마토그래피를 사용하여 정제하고, ADP-Glo™ 키나제 검정 (프로메가(Promega))에 사용하였다. 시험 화합물 용액, 기질 용액, ATP 용액 및 키나제 용액을 각각 4x 최종 농도로 첨가함으로써 반응을 설정하였다. 반응물을 검정 완충제 (50 mM MOPS, 1 mM DTT, pH7.2)를 사용하여 제조하고, 혼합하고, 흑색 384 웰 폴리스티렌 플레이트에서 1시간 동안 실온에서 인큐베이션하였다. 이어서 ADP-Glo™ 시약을 40분 동안 첨가하고, 이어서 키나제 검출 시약을 추가로 40분 동안 첨가하였다. 키나제 활성을 발광 플레이트 판독기 상에서 상대 광 단위를 검출함으로써 평가하였다. 샘플을 10 μM에서 3 nM로 이중으로 실행하였다. 데이터는 대조군 웰 (+ PIKfyve, 화합물 없음)을 0% 억제로 설정하고 배경 (PIKfyve 없음)의 판독 값을 100% 억제로 설정함으로써 분석한 다음, 각각의 시험 용액의 % 억제를 계산하였다. IC50 값은 4-파라미터 로지스틱 곡선에 피팅한 농도 대 % 억제 곡선으로부터 계산하였다.

[0767] PIKfyve EEA1 검정. PIKfyve 활성의 유전적 또는 약리학적 파괴는 엔도솜 소포의 확대를 초래한다. 이러한 확대를 PIKfyve 억제제의 평시 분류를 위한 PIKFyve 억제의 대용 판독치로서 이용하였다. 96-웰 검정 플레이트에서 성장시킨 U2OS 세포를 10% 태아 소 혈청을 함유하는 DMEM 배지 중에 희석된 화합물로 처리하였다. 처리 3시간 후, 세포를 파라포름알데히드로 고정시키고, 포스페이트 완충 염수 중 0.2% 트리톤(Triton)-X로 투과화시키고, EEA1에 대해 염색하였다. 2차 항체 염색 동안, 세포를 또한 셀마스크(CellMask)™ 딥레드(Deep Red) 및 훽스트(Hoechst)로 염색하여 각각 세포질 및 핵을 검출하였다. 엔도솜 구조를 고함량 이미저를 사용하여 40X 배율로 시각화하였다. 강력한 참조 화합물 APY0201로 처리된 세포의 영상에 대해 훈련된 EEA1 스폿 크기, 강도

및 텍스쳐를 통합하는 선형 분류자 알고리즘을 사용하여 영상을 분석하였다. DMSO 신호를 차감하고 최대 APY0201 활성에 대한 활성 백분율을 계산함으로써 화합물 활성을 계산하였다. 이어서 농도 대 % 억제 데이터로부터 로지스틱 회귀에 의해 IC_{50} 값을 계산하였다.

[0768] PIKfyve 억제 검정의 결과를 하기 표 3에 요약하였다.

[0769] 표 3. PIKfyve 억제

화합물 번호.	PIKfyve 생화학 IC_{50} (μM)*	PIKfyve EEA1 IC_{50} (μM)*
1	+++	+
2	+++	+
3	nt	+++
4	nt	+
5	nt	+
6	+++	+
7	++++	+++
8	++++	++
9	++++	+++
10	+++	++
11	+++	+
12	++++	++
13	++++	++
14	++++	+++
15	+++	++
16	++++	+++
17	++++	+++
18	nt	+
19	+++	++
20	nt	++
21	nt	+
22	nt	+
23	nt	+
24	nt	+
25	nt	++
26	nt	+
27	nt	+
28	nt	+
29	nt	+
30	+++	+
31	nt	+
32	++	+
33	+++	++
34	nt	+++
35	nt	+
36	nt	+

[0770]

화합물 번호.	PIKfyve 생화학 IC_{50} (μM)*	PIKfyve EEA1 IC_{50} (μM)*
37	nt	+
38	+++	++
39	++++	+++
40	+++	+++
41	+++	++
42	nt	+
43	nt	+
44	+	-
45	nt	+
46	++	-
47	+++	++
48	nt	++
49	+++	++
50	nt	++
51	nt	++
52	nt	+
53	nt	+++
54	nt	+++
55	nt	+
56	nt	++
57	++++	++
58	nt	++
59	nt	+
60	nt	+
61	nt	+
62	++++	++
63	nt	+
64	nt	+
65	+++	+
66	++++	++
67	nt	+
68	++++	+++
69	nt	+
70	nt	+
71	nt	++
72	nt	+++
73	nt	+
74	+++	++

[0771]

[0772] * ++++는 < 10 nM을 나타내고; +++는 10-100 nM을 나타내고; ++는 100-1000 nM을 나타내고; +는 1-10 μM을 나타내고; -는 >10 μM을 나타내고; nt는 시험되지 않음을 나타냄

[0773] 실시예 66. FAB1 TDP-43 및 PIKfyve TDP-43 효모 세포에서 TDP-43 독성을 평가하기 위한 생존율 검정.

[0774] 인간 PIKfyve를 발현하는 TDP-43 효모 모델의 생성. 인간 PIKFYVE ("진입 클론")를 표준 게이트웨이 클로닝 프로토콜 (인비트로젠, 라이프 테크놀로지스(Invitrogen, Life Technologies))에 따라 pAG416GPDccdB ("목표 벡터") 내로 클로닝하였다. 생성된 pAG416GPD-PIKFYVE 플라스미드를 이. 콜라이(*E. coli*)에서 증폭시키고, 플라스미드 동일성을 제한 소화 및 생어(Sanger) 서열분석에 의해 확인하였다. 아세트산리튬/폴리에틸렌 글리콜-기반 형질전환을 사용하여 상기 PIKFYVE 플라스미드를 ura3 유전자에 대해 영양요구성인 BY4741 효모 균주 내로 도입하고, 생체이물 유출 펌프를 조절하는 2가지 전사 인자, 주요 유출 펌프, 및 PIKFYVE의 효모 오르토로그인 FAB1 (MATa, snq2::KlLeu2; pdr3::Klura3;pdr1::NATMX; fab1::G418^R, his3;leu2;ura3;met15;LYS2+)을 결실시켰다 (도 2). 형질전환된 효모를 우라실이 결여되고 2% 글루코스를 함유하는 완전 합성 배지 (CSM-ura)를 갖는 고체 한천 플레이트 상에 플레이팅하였다. 대조군 또는 PIKFYVE TDP-43 플라스미드를 보유하는 개별 콜로니를 회수하였다. GAL1 프로모터의 전사 제어 하에 야생형 TDP-43을 함유하고 선택 마커로서 히그로마이신-내성 유전자를 함유하는 플라스미드를 fab1::G418^R pAG416GPD-PIKFYVE 효모 균주 내로 형질전환시켰다 (도 1). 형질전환된 효모를 항생제가 결여된 배지에서 밤새 회수한 후 2% 글루코스 및 200 μg/mL G418을 함유하는 CSM-ura 상

에 플레이팅하였다. 다수의 독립적인 단리물을 세포독성 및 TDP-43 발현 수준에 대해 추가로 평가하였다.

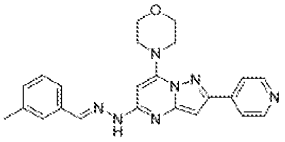
[0775] 생존율 검정. 야생형 효모 FAB1 유전자 및 TDP-43을 갖는 대조군 효모 균주 ("FAB1 TDP-43", 비어있는 pAG416 플라스미드를 보유함), 및 "PIKFYVE TDP-43" 효모 균주를 프로피듐 아이오다이드 생존율 검정을 사용하여 독성에 대해 평가하였다. 두 효모 균주를 고체 CSM-ura/2% 글루코스 한천 플레이트로부터 3 mL의 액체 CSM-ura/2% 글루코스 배지 내로 통기 하에 30℃에서 6-8시간 동안 옮겼다. 이어서 효모 배양물을 3 mL의 CSM-ura/2% 라피노스 중에 0.005의 600 nm 파장에서의 광학 밀도 (OD_{600})로 희석하고, 통기 하에 30℃에서 0.3-0.8의 OD_{600}으로 밤새 성장시켰다. 대수기 밤샘 배양물을 2% 라피노스 또는 갈락토스를 함유하는 CSM-ura 중에 0.005의 OD_{600}으로 희석하고, 150 μL를 편평 바닥 96-웰 플레이트의 각각의 웰 내로 분배하였다. 100% 디메틸 술폭시드 (DMSO) 중에 제제화된 화합물을 DMSO 중에 연속 희석하고, 1.5 μL 희석된 화합물을 다중채널 피펫을 사용하여 96-웰 플레이트로 옮겼다. DMSO 단독을 함유하는 웰을 또한 화합물 효과에 대한 대조군으로서 평가하였다. 시험된 농도는 15 μM 내지 0.11 μM의 범위였다. 배양물을 즉시 혼합하여 화합물 분포를 보장하고, 커버를 덮은 플레이트를 30℃에서 24시간 동안 고정식 가습 인큐베이터에서 인큐베이션하였다.

[0776] 인큐베이션의 완료 시, 배양물을 사멸/사멸 중인 세포에 대해 염색하기 위해 프로피듐 아이오다이드 (PI)를 사용하여 생존율에 대해 검정하였다. PI의 작업 용액을 제조하였으며, 여기서 각각의 플레이트에 대해, 10 mM PI 1 μL를 CSM-ura (라피노스 또는 갈락토스) 10 mL에 첨가하였다. 최종 PI 용액 (50 μL/웰)을 새로운 둥근 바닥 96-웰 플레이트의 각 웰에 분배하였다. 이어서 밤새 96-웰 검정 플레이트를 다중채널 피펫으로 혼합하고, 50 μL를 PI-함유 플레이트로 옮겼다. 이어서 이 플레이트를 암실에서 30℃에서 30분 동안 인큐베이션하였다. 이어서 벤치탑 유동 세포측정기 (밀테니 맥스퀀트(Miltenyi MACSquant))를 사용하여 적색 형광 (B2 채널), 전방 산란, 및 측방 산란을 평가하였다 (하기 설정: 완만한 혼합, 높은 유량, 빠른 측정, 10,000회 이벤트). 이어서 강도 히스토그램을 대조군으로서 DMSO로 처리된 라피노스 및 갈락토스 배양물을 사용하여 "PI-양성" 또는 "PI-음성"에 대해 게이팅하였다. 라피노스 또는 갈락토스-함유 배양물에 대한 DMSO 대조군을 사용하여 증가된 세포 사멸의 윈도우를 결정하고, 이 차이를 100으로 설정하였다. 모든 화합물을 유사하게 게이팅한 다음, 상기 최대 윈도우와 비교하여 PI-양성 세포의 퍼센트 감소를 확립하였다. 이어서 로지스틱 회귀 곡선을 피팅함으로써 생존율의 농도-의존성 증가가 입증된 화합물에 대해 IC50 값을 계산하였다.

[0777] 두 균주 모두에서 TDP-43의 유도 시, FAB1 TDP-43 및 PIKFYVE TDP-43 둘 다에서 생존불가능한 세포 (최우측 집단)의 현저한 증가가 존재하였으며, PIKFYVE TDP-43에서 보다 현저한 효과가 존재하였다 (도 3 및 4).

[0778] PIKfyve 억제는 PIKfyve TDP-43 모델에서 독성을 억제한다. 생화학적 PIKFyve 억제 검정을 카르나 바이오사이언시스(Carna Biosciences)에 의해 프로메가(Promega) ADP-Glo™ 키나제 검정에 기반한 독점적 방법론에 따라 실행하였다. 전장 인간 PIKFYVE [1-2098(말단) 아미노산 및 S696N, L932S, Q995L,T998S, S1033A 및 Q1183K, 등록 번호 NP_055855.2]를 바큘로바이러스 발현 시스템을 사용하여 N-말단 GST-융합 단백질 (265 kDa)로서 발현시켰다. GST-PIKFYVE를 글루타티온 세파로스 크로마토그래피를 사용하여 정제하고, ADP-GloTM 키나제 검정 (프로메가)에 사용하였다. 시험 화합물 용액, 기질 용액, ATP 용액 및 키나제 용액을 각각 4x 최종 농도로 첨가함으로써 반응을 설정하였다. 반응물을 검정 완충제 (50 mM MOPS, 1 mM DTT, pH7.2)를 사용하여 제조하고, 혼합하고, 흑색 384 웰 폴리스티렌 플레이트에서 1시간 동안 실온에서 인큐베이션하였다. 이어서 ADP-GloTM 시약을 40분 동안 첨가하고, 이어서 키나제 검출 시약을 추가로 40분 동안 첨가하였다. 키나제 활성을 발광 플레이트 판독기 상에서 상대 광 단위를 검출함으로써 평가하였다. 샘플을 10 uM에서 3 nM로 이중으로 실행하였다. 데이터는 대조군 웰 (+ PIKfyve, 화합물 없음)을 0% 억제로 설정하고 배경 (PIKfyve 없음)의 판독 값을 100% 억제로 설정함으로써 분석한 다음, 각각의 시험 용액의 % 억제를 계산하였다. IC50 값은 4-파라미터 로지스틱 곡선에 피팅한 농도 대 % 억제 곡선으로부터 계산하였다.

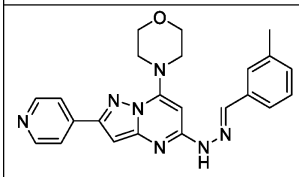
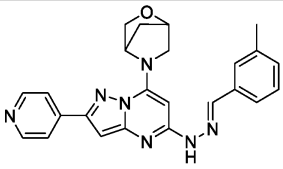
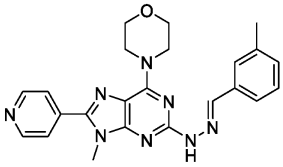
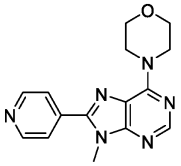
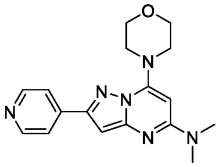
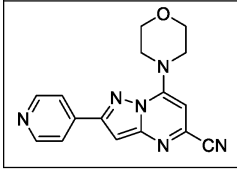
[0779] 공지된 PIKFYVE 억제제인 APY0201의 FAB1 TDP-43 (도 5) 및 PIKFYVE TDP-43 (도 6)에서의 활성. 프로피듐 아이오다이드-양성 세포의 가장 우측 집단의 감소의 결여에 의해 입증된 바와 같이, 화합물 농도의 범위에 걸쳐 FAB1 TDP-43에서 생존 세포의 증가는 없었다 (단지 0.23 μM이 나타남). PIKFYVE TDP-43 모델에서, 0.23 μM은 프로피듐 아이오다이드-양성 사멸 세포의 집단을 감소시켰으며, 이는 PIKFYVE 억제가 TDP-43 독성을 개선시켰음을 나타낸다. 0.5 mM 내지 100 nM 미만 범위의 농도가 증가된 생존율을 제공하였다.



APY201

[0780]

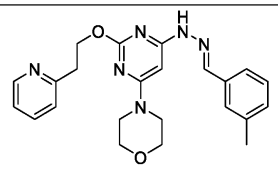
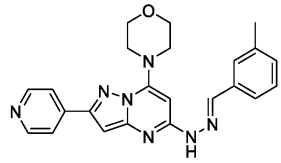
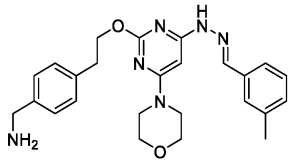
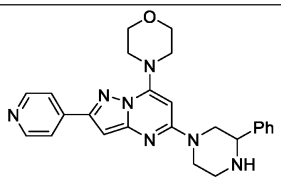
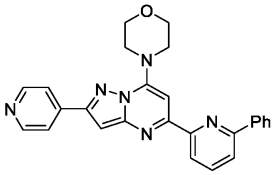
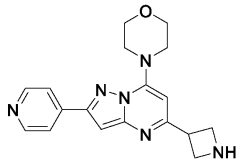
[0781] 화합물의 패널을 생화학적 PIKFYVE 검정 (전장 PIKfyve를 갖는 ADP-Glo™) 및 결정된 IC50 (nM)으로 시험하였다 (하기 표 참조). 동일한 화합물을 또한 FAB1 및 PIKFYVE TDP-43 효모 모델 둘 다에서 시험하였다. 그의 활성은 본원에서 "활성" 또는 "불활성"으로 보고된다. 생화학적 검정에서 낮은 나노몰 효력을 갖는 화합물은 PIKFYVE TDP-43 효모 모델에서 활성이었다. 생화학적 검정에서 덜 강력하거나 불활성인 화합물은 PIKFYVE TDP-43 모델에서 불활성이었다. 생화학적 또는 PIKFYVE TDP-43 검정에서 불활성인 화합물을 해당 검정에서 시험된 최고 농도로 플롯팅하였다.

구조	PIKfyve IC_{50} (nM)	FAB1 TDP-43 (활성/불활성)	PIKfyve TDP-43 (활성/불활성)
	7.5	불활성	활성
	12	불활성	활성
	4.9	불활성	활성
	640	불활성	불활성
	2007	불활성	불활성
	>10000	불활성	불활성

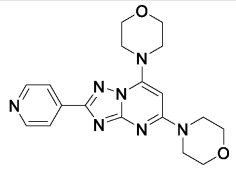
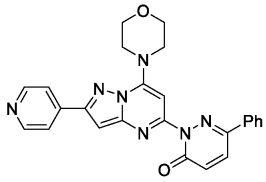
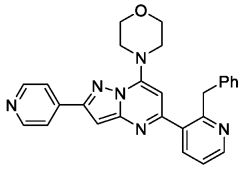
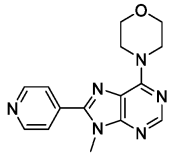
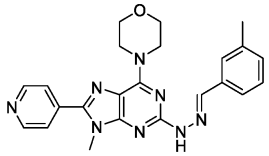
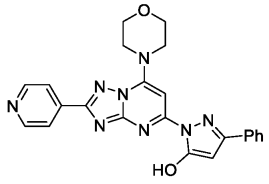
[0782]

[0783] 생화학적 효능 검정. 보다 큰 세트의 PIKfyve 억제제를 PIKfyve 키나제 도메인 결합 검정 (나노bret) 및 PIKFYVE TDP-43 효모 균주 둘 다에서 평가하였다. IC50 값 (μM)을 플롯팅하였다. 데이터 포인트는 범례에 나타낸 바와 같이 나노bret 검정으로부터의 비닝된 효력에 기초하여 포맷화된다 (도 7). 하기는 화합물의 표이며, 그의 생화학적 PIKFYVE TDP-43 IC50 값은 도 7에 플롯팅된다.

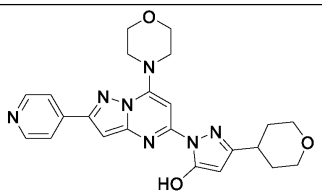
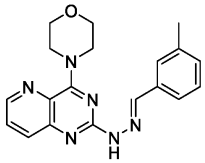
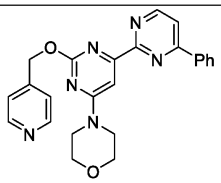
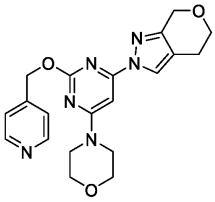
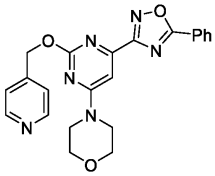
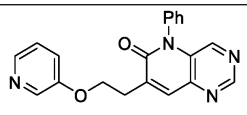
[0784]

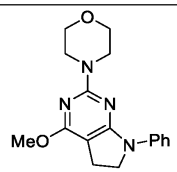
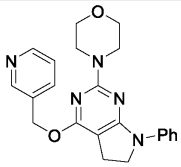
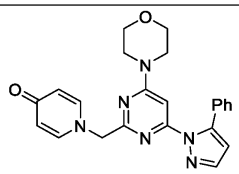
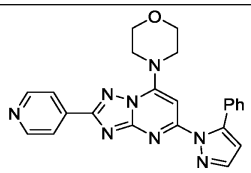
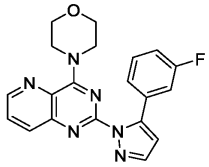
구조	PIKFYVE 생화학 (IC50, μM)	PIKFYVE TDP-43 (IC50, μM)
	0.003	0.450
	0.001	1.390
	0.007	1.120
	2.660	>15
	0.014	0.230
	8.020	>15

[0785]

구조	PIKFYVE 생화학 (IC50, μM)	PIKFYVE TDP-43 (IC50, μM)
	9.200	>15
	0.295	>15
	1.090	>15
	0.640	>15
	0.005	4.720
	0.018	0.693

[0786]

구조	PIKFYVE 생화학 (IC50, μM)	PIKFYVE TDP-43 (IC50, μM)
	0.253	9.105
	0.018	8.214
	0.032	1.447
	1.343	>15
	>10	>15
	>10	>15

구조	PIKFYVE 생화학 (IC50, μM)	PIKFYVE TDP-43 (IC50, μM)
	0.085	4.273
	0.042	2.685
	>10	>15
	0.767	>15
	>10	5.754

[0787]

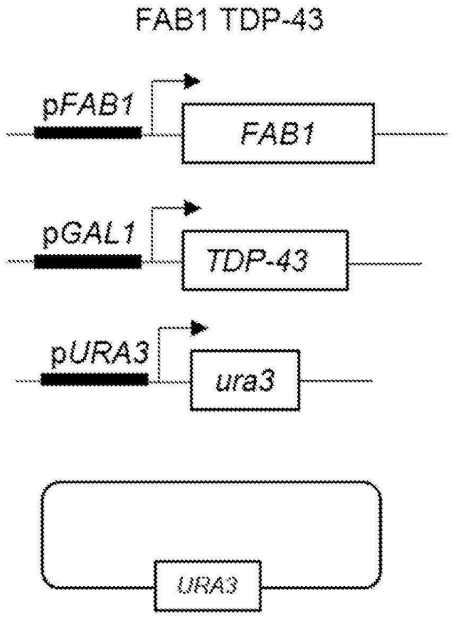
[0788] 다른 실시양태

[0789] 기재된 발명의 다양한 변형 및 변화는 본 발명의 범주 및 취지로부터 벗어나지 않으면서 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이다. 본 발명이 구체적 실시양태와 관련하여 기재되었지만, 청구된 바와 같은 본 발명은 이러한 구체적 실시양태로 과도하게 제한되지 않아야 함이 이해되어야 한다. 실제로, 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백한 본 발명을 수행하기 위한 기재된 방식의 다양한 변형은 본 발명의 범주 내에 있는 것으로 의도된다.

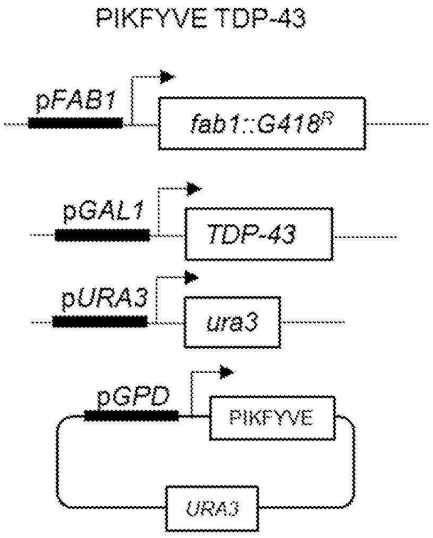
[0790] 다른 실시양태는 청구범위에 있다.

도면

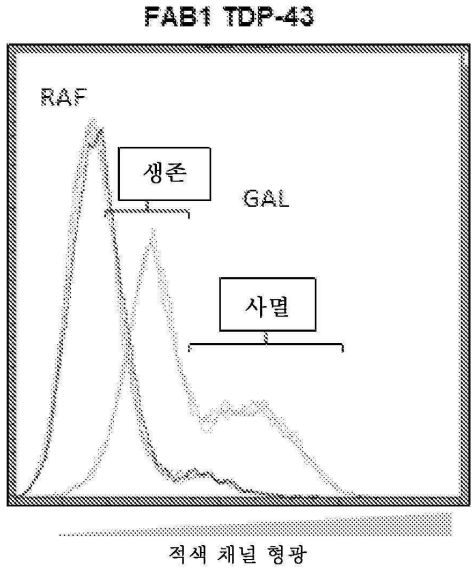
도면1


FAB1 TDP-43
pFAB1
FAB1
pGAL1
TDP-43
pURA3
ura3
URA3

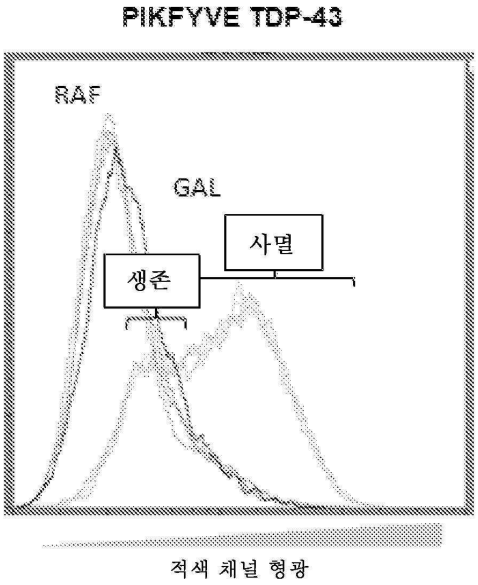
도면2


PIKFYVE TDP-43
pFAB1
fab1::G418R
pGAL1
TDP-43
pURA3
ura3
pGPD
PIKFYVE
URA3

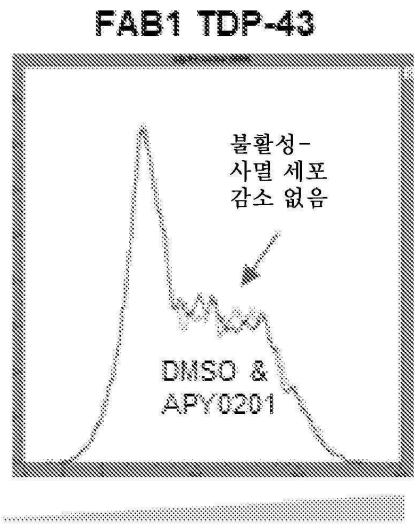
도면3


FAB1 TDP-43
RAF
생존
GAL
사멸
적색 채널 형광

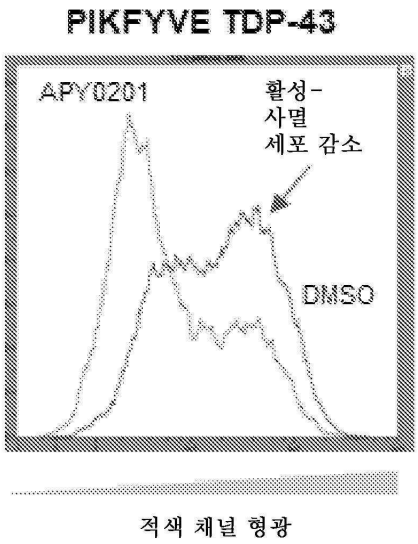
도면4


PIKFYVE TDP-43
RAF
GAL
사멸
생존
적색 채널 형광

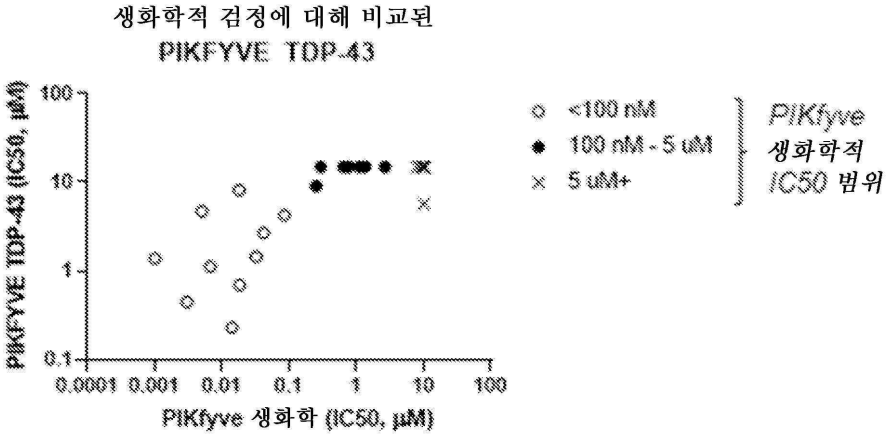
도면5


FAB1 TDP-43
불활성-
사멸 세포
감소 없음
DMSO &
APY0201
적색 채널 형광

도면6


PIKFYVE TDP-43
APY0201
활성-
사멸
세포 감소
DMSO
적색 채널 형광

도면7


생화학적 검정에 대해 비교된
PIKFYVE TDP-43
PIKFYVE TDP-43 (IC50, μM)
100
10
1
0.1
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
PIKfyve 생화학 (IC50, μM)
<100 nM
100 nM - 5 uM
5 uM+
PIKfyve
생화학적
IC50 범위