



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년07월10일

(11) 등록번호 10-2683518

(24) 등록일자 2024년07월05일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*C07D 401/14* (2006.01) *A61K 31/4545* (2006.01)  
*A61K 31/506* (2006.01) *A61P 25/28* (2006.01)  
*A61P 29/00* (2023.01) *A61P 35/00* (2006.01)  
*A61P 37/00* (2006.01) *C07D 403/14* (2006.01)  
*C07D 405/14* (2006.01) *C07D 413/14* (2006.01)  
*C07D 417/14* (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
*C07D 401/14* (2013.01)  
*A61K 31/4545* (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2023-7038922(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2015년11월19일  
 심사청구일자 2023년11월10일
- (85) 번역문제출일자 2023년11월10일
- (65) 공개번호 10-2023-0158647
- (43) 공개일자 2023년11월20일
- (62) 원출원 특허 10-2017-7015188  
 원출원일자(국제) 2015년11월19일  
 심사청구일자 2020년10월14일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2015/061463
- (87) 국제공개번호 WO 2016/081679  
 국제공개일자 2016년05월26일
- (30) 우선권주장  
 62/082,231 2014년11월20일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌  
 JP2011098948 A  
 WO2009026377 A1  
 WO2009054253 A1  
 WO2013134415 A1
- (73) 특허권자  
 메르크 파텐트 게엠베하  
 독일 64293 다름스타트 프랑크푸르터 스트라세 250
- (72) 발명자  
 조랑드-르브뤼, 캐서린  
 미국, 매사추세츠주 02474, 알링턴, 아파트 1, 브룩스 애비뉴 175  
 존스, 레이날도  
 미국, 매사추세츠주 01851, 로웰, 하이랜드 애비뉴 31  
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
 특허법인성암

전체 청구항 수 : 총 12 항

심사관 : 박지영

(54) 발명의 명칭 IRAK 억제제로서 헤테로아릴 화합물 및 이들의 용도

### (57) 요약

본 발명은 화학식 I의 화합물 및 이들의 약제학적으로 허용가능한 조성물에 관한 것이며, IRAK 억제제로서 유용하다.

(52) CPC특허분류

*A61K 31/506* (2013.01)  
*A61P 25/28* (2018.01)  
*A61P 29/00* (2023.02)  
*A61P 35/00* (2018.01)  
*A61P 37/00* (2018.01)  
*C07D 403/14* (2013.01)  
*C07D 405/14* (2013.01)  
*C07D 413/14* (2013.01)  
*C07D 417/14* (2013.01)

(72) 발명자

**원, 애니 초**

미국, 매사추세츠주 02155, 메드포드, 세븐스 스트리트 36

**응우옌, 응안**

미국, 매사추세츠주 02476, 알링턴, 아파트 넘버 5, 매사추세츠 애비뉴 1315

**존슨, 테레사 엘.**

미국, 매사추세츠주 01970, 살렘, 오션 애비뉴 63

**드셀름, 리즈베스 셀레스트**

미국, 매사추세츠주 02176, 멜로즈, 사우스 하이 스트리트33에이

**판다, 쿼식**

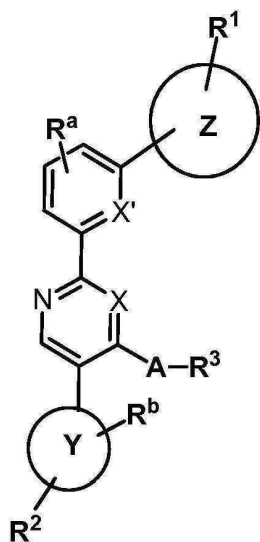
인도, 방갈로르 - 카르나타카주 560100, 이-시티 포, 이-시티 피에이치에스-1, 돛다쏘그루, 닐라드리 로드, 식스틴스크로스, 프라이드 홈즈, 세컨드 플로어, 플랫 넘버 207, 넘버 53

## 명세서

## 청구범위

## 청구항 1

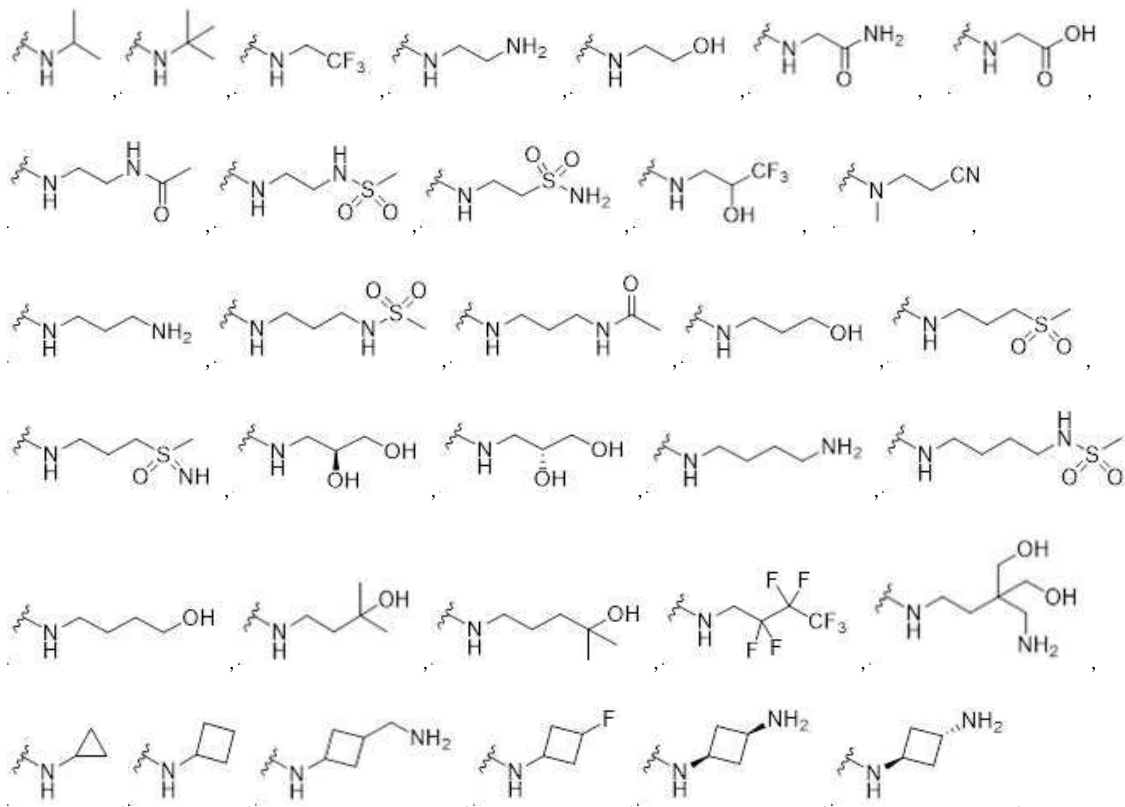
화학식 I의 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염,

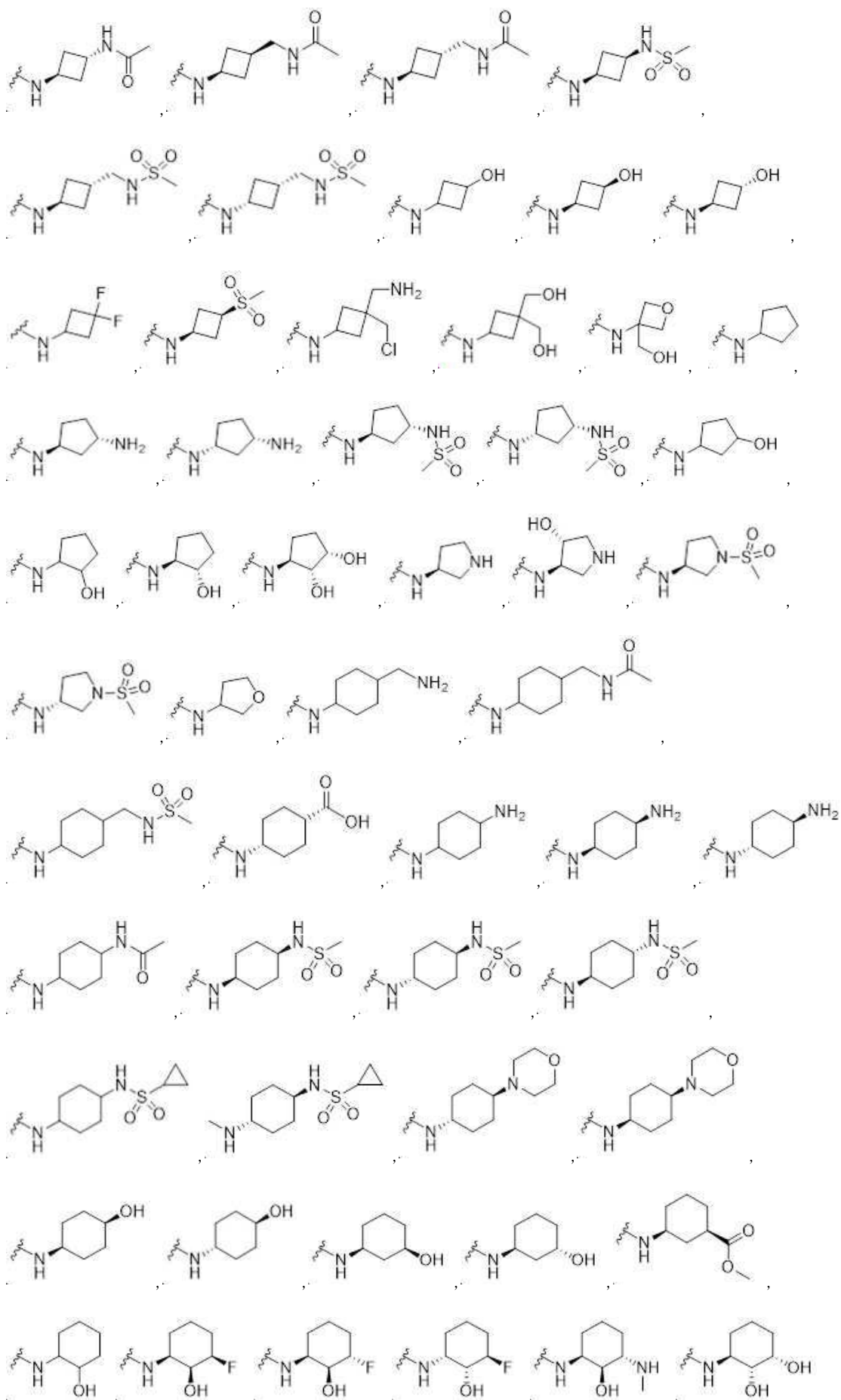


# I

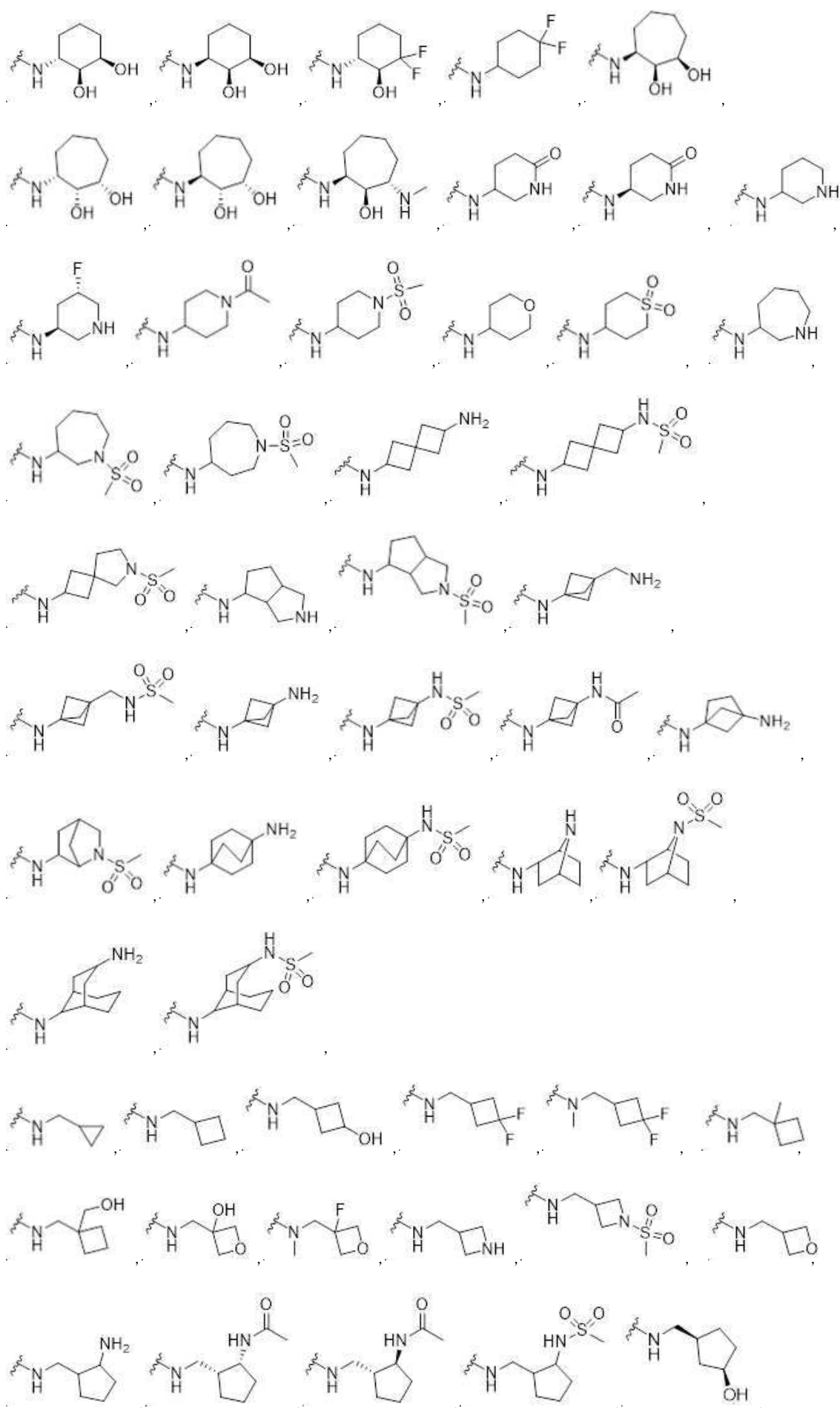
여기서:

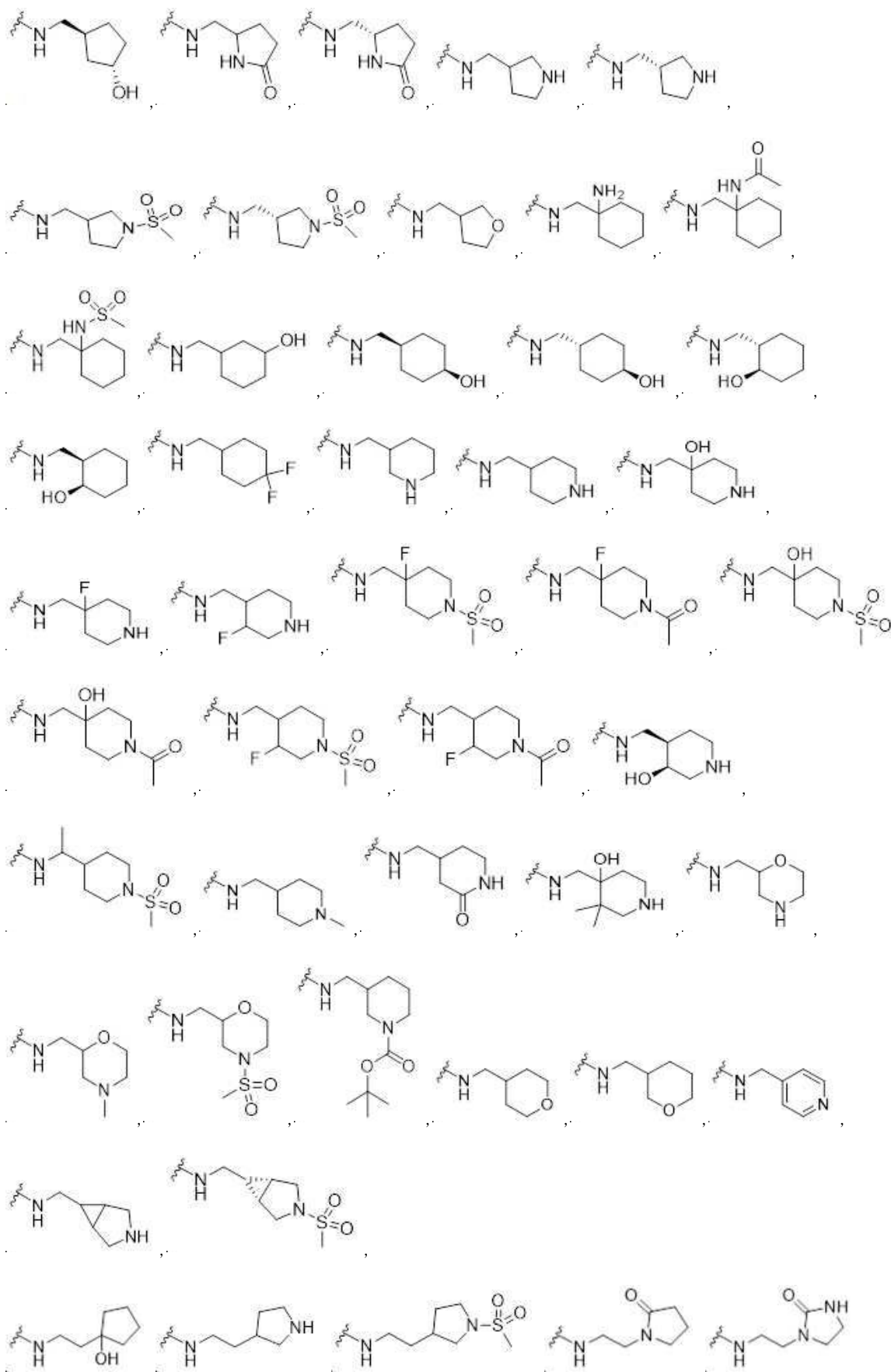
X는 CH 또는 N이며;

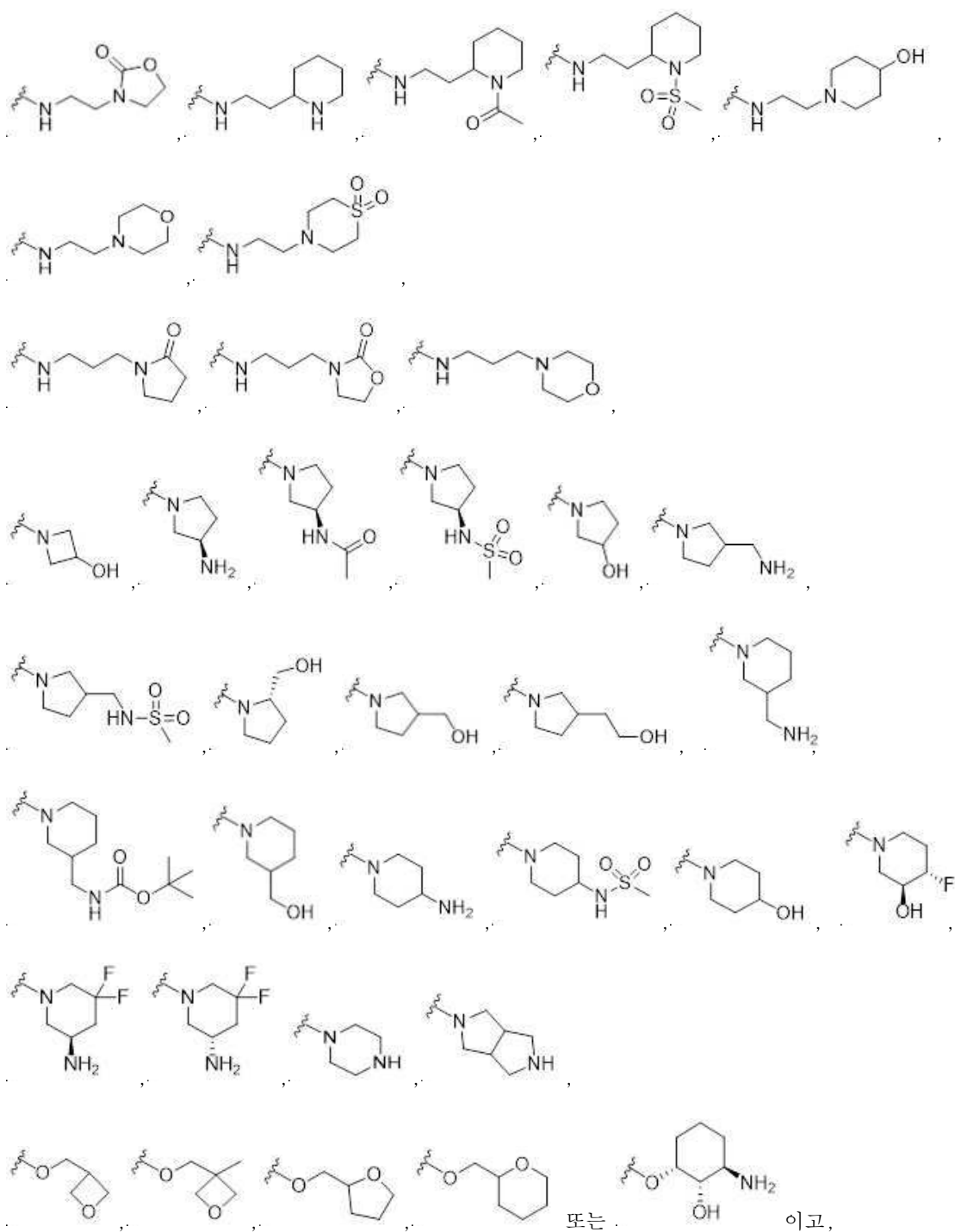
$$A-R^3 \cong -H, -CH_3, -CF_3,$$




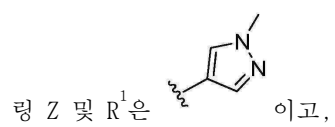




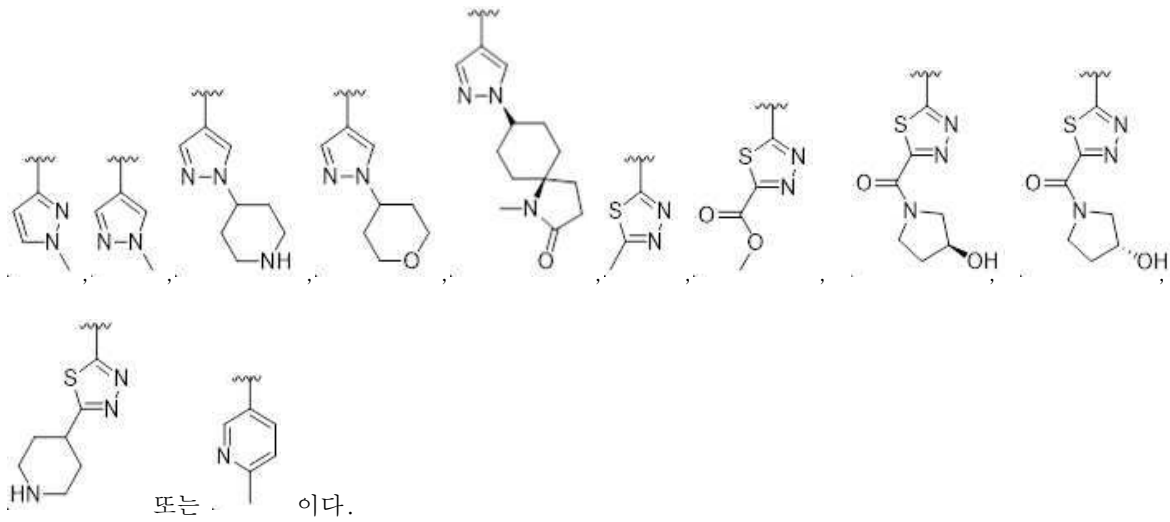




X' 는 CH 또는 N이며;

 $R^a$  는 없고,

링  $Y$ ,  $R^b$  및  $R^2$ 은,



#### 청구항 2

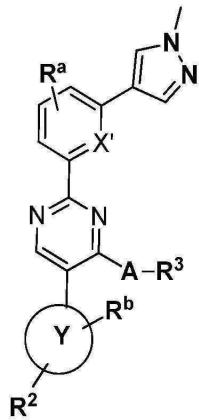
제1항에 있어서, 여기서 X는 CH인 화합물.

#### 청구항 3

제1항에 있어서, 여기서 X는 N인 화합물.

#### 청구항 4

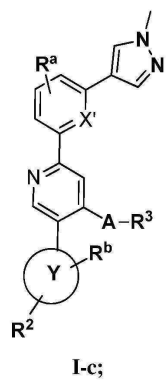
제1항에 있어서, 화학식 I-b의 화합물, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염.



I-b;

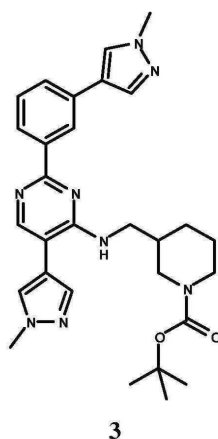
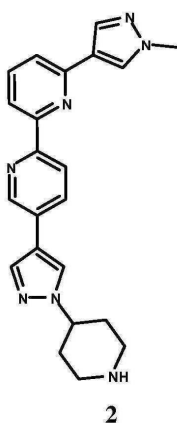
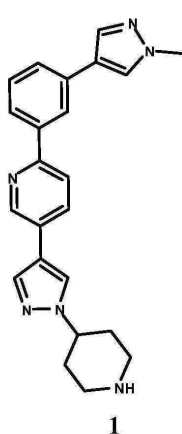
## 청구항 5

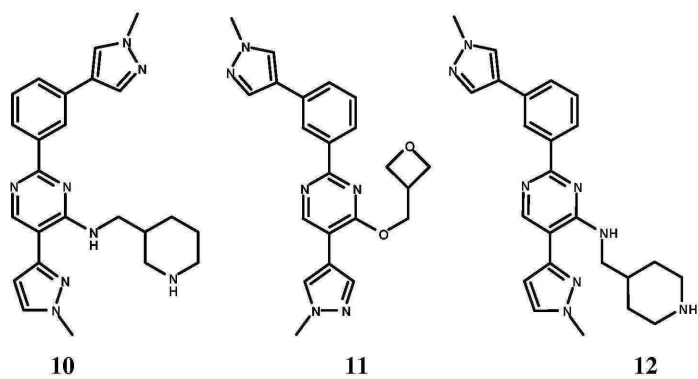
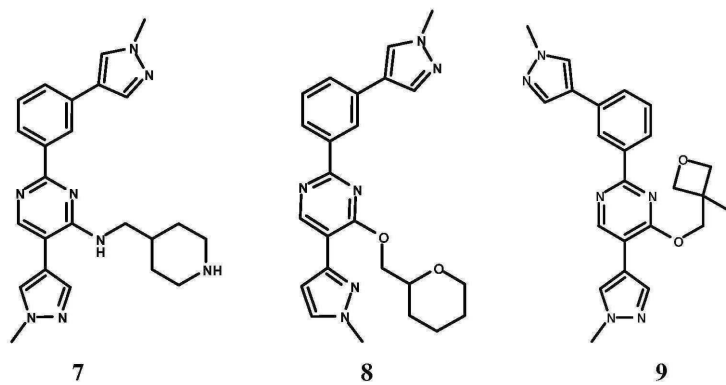
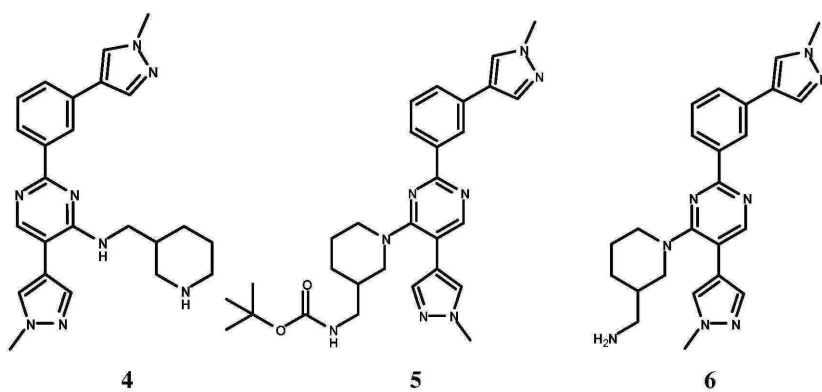
제1항에 있어서, 화학식 I-c의 화합물, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염.

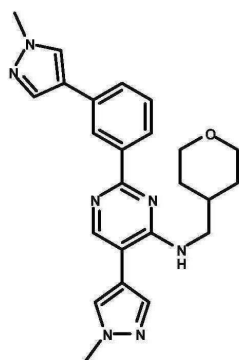


## 청구항 6

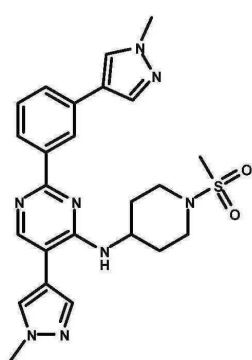
제1항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화합물들로부터 선택된 것인 화합물.



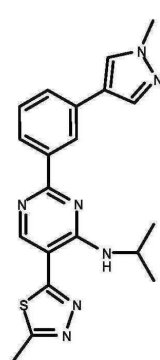




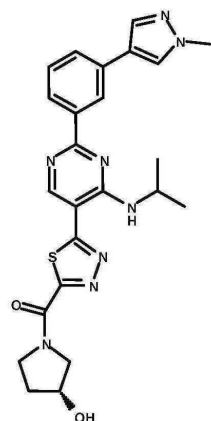
13



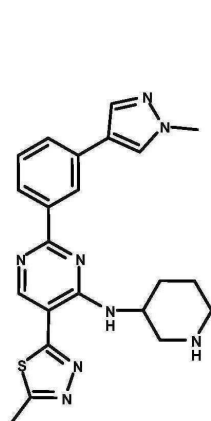
14



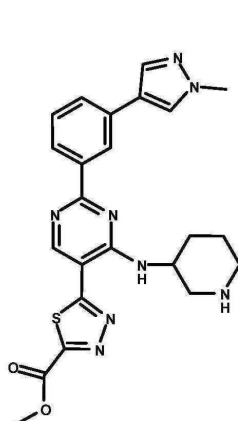
15



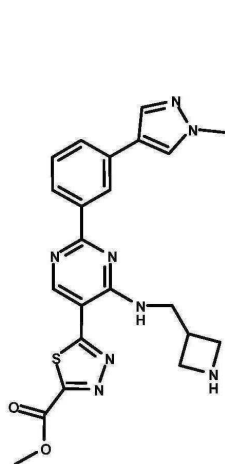
16



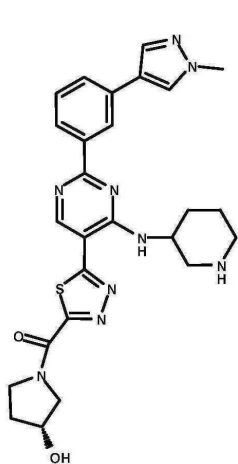
17



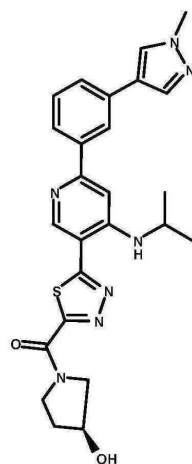
18



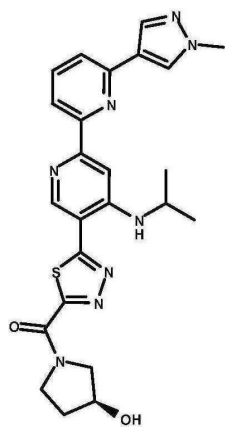
19



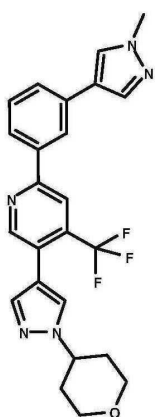
20



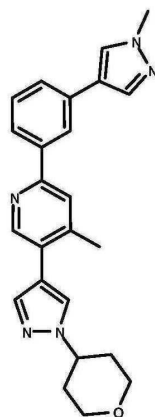
21



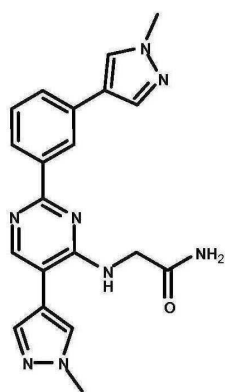
22



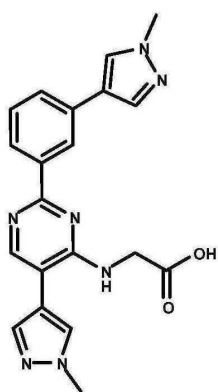
23



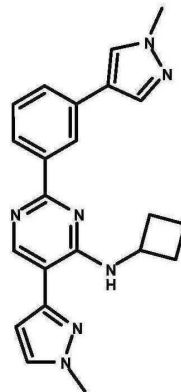
24



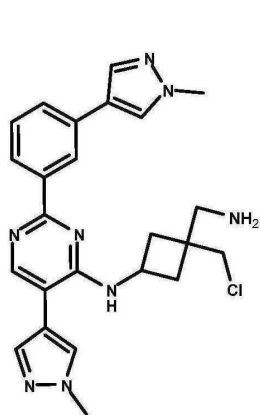
25



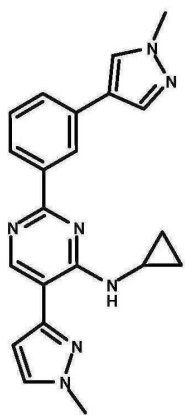
26



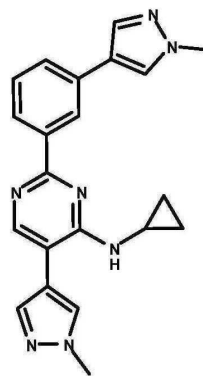
27



28

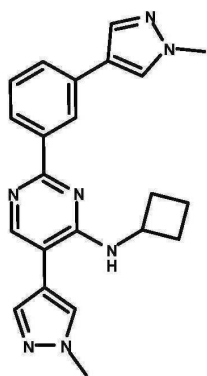


29

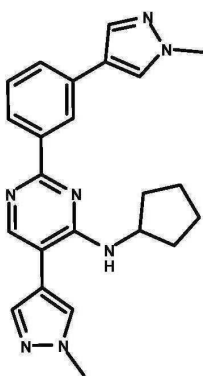


30

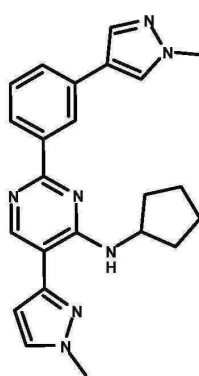




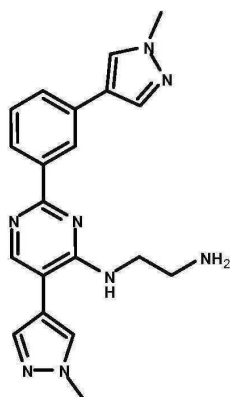
31



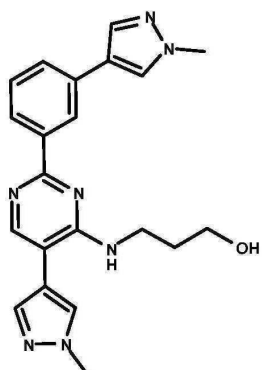
32



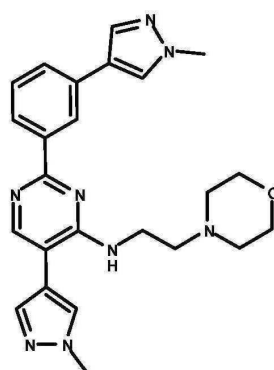
33



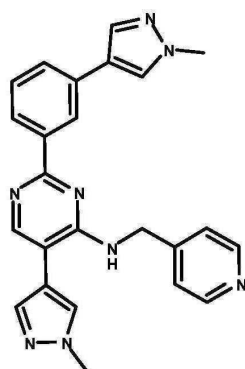
34



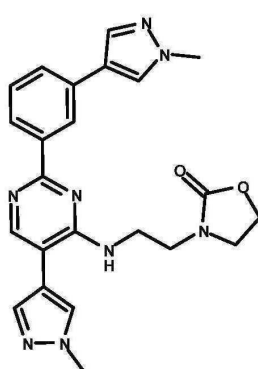
35



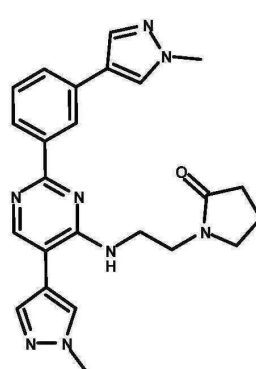
36



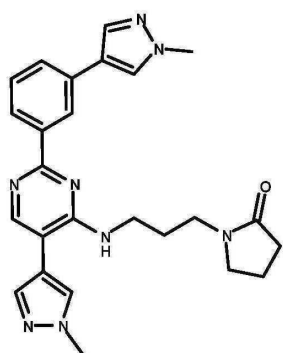
37



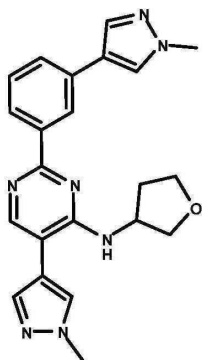
38



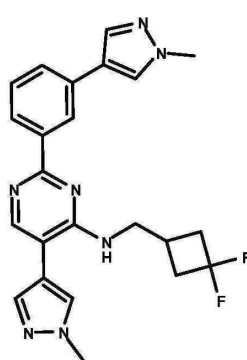
39



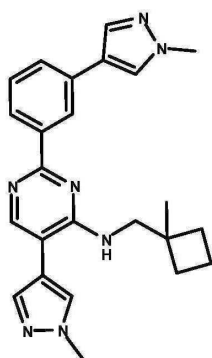
40



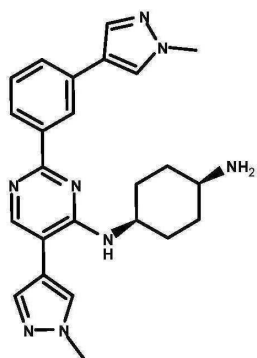
41



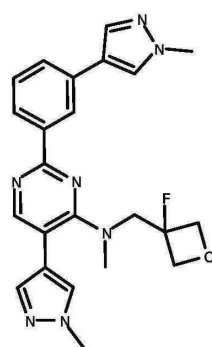
42



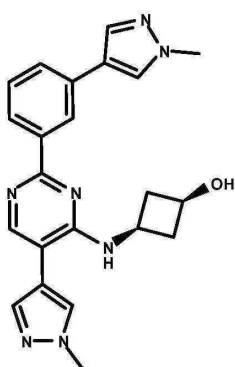
43



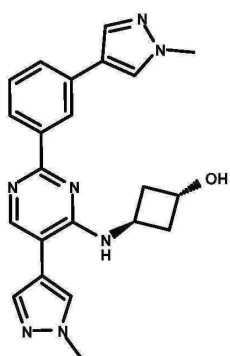
44



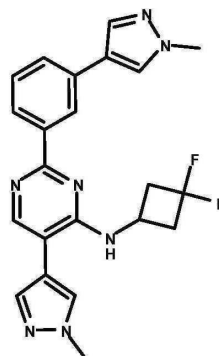
45



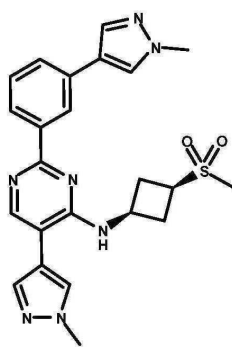
46



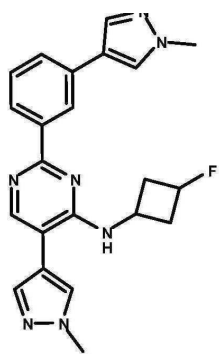
47



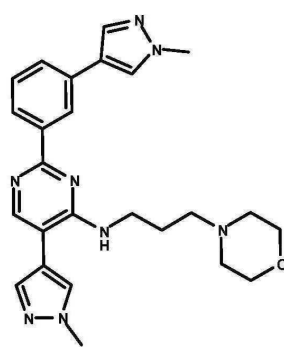
48



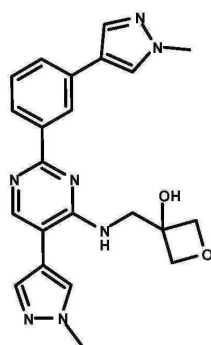
49



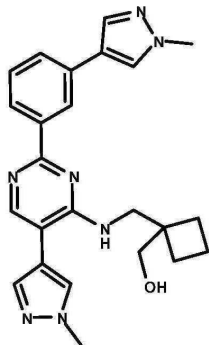
50



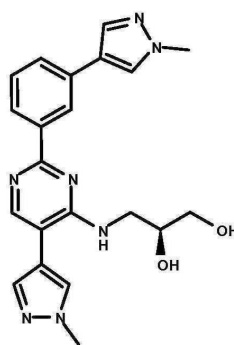
51



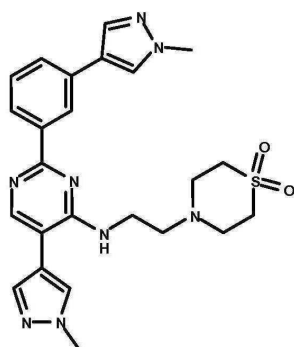
52



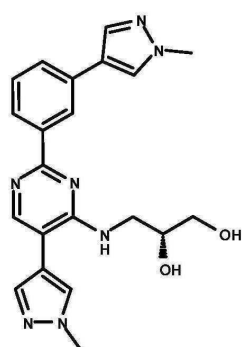
53



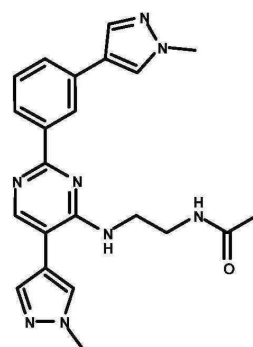
54



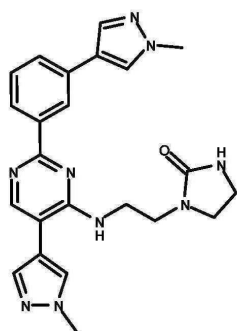
55



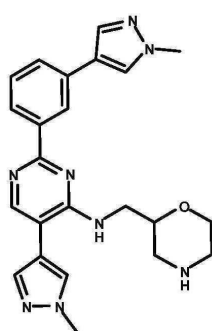
56



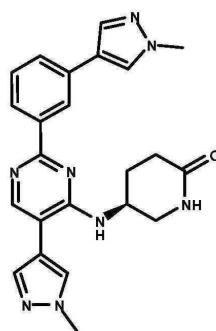
57



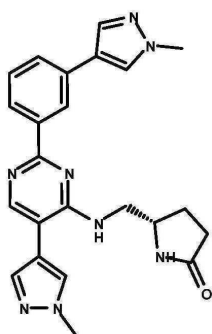
58



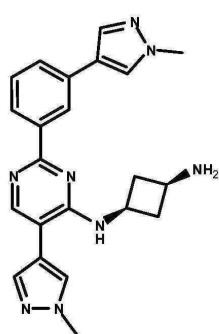
59



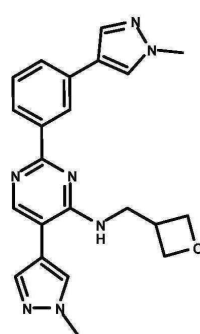
60



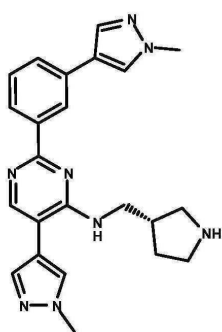
61



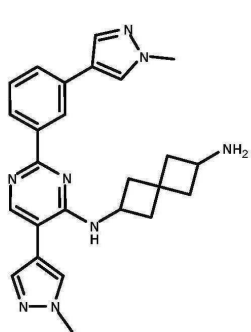
62



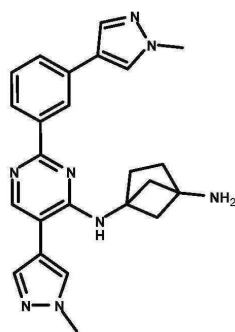
63



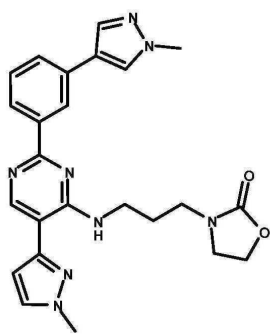
64



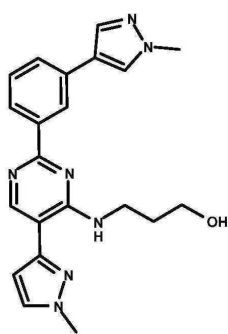
65



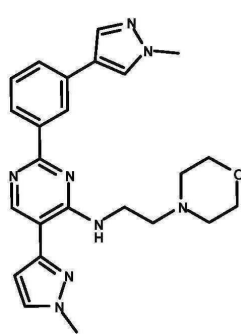
66



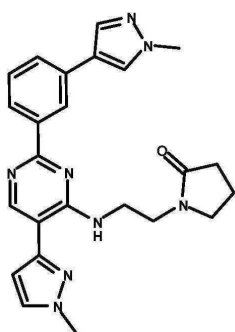
67



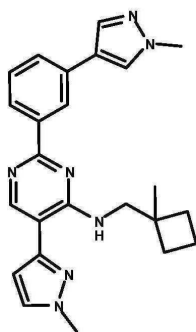
68



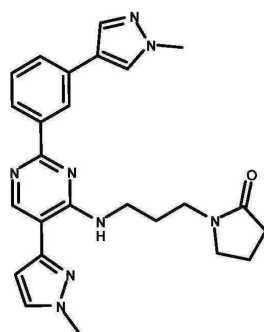
69



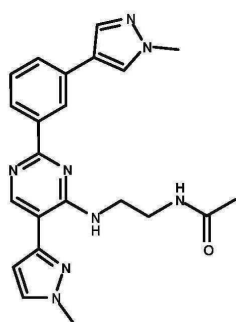
70



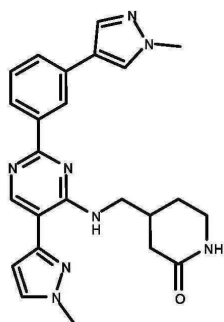
71



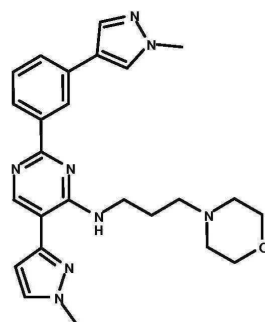
72



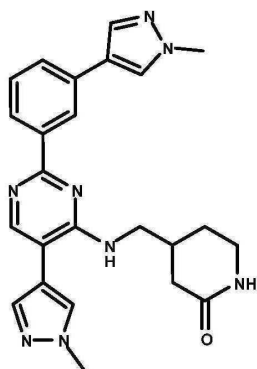
73



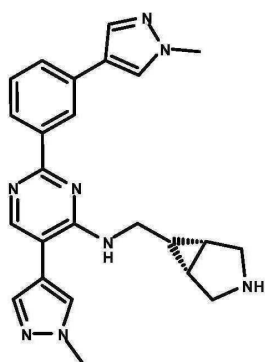
74



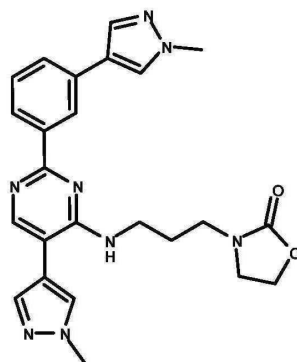
75



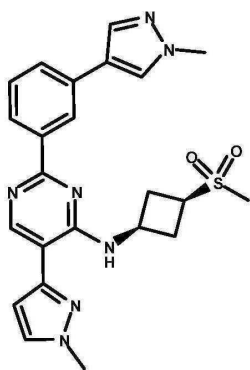
76



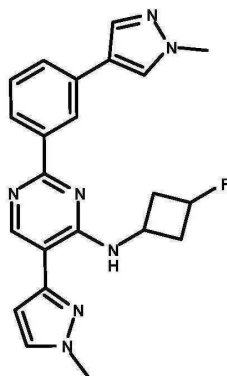
77



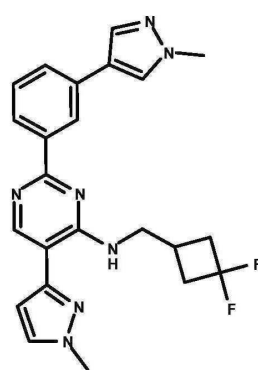
78



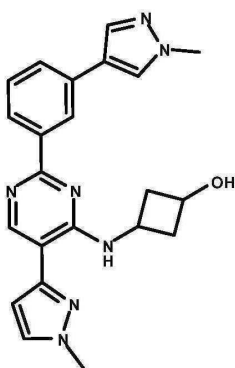
79



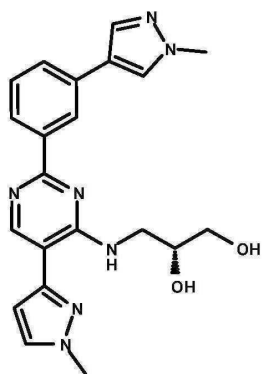
80



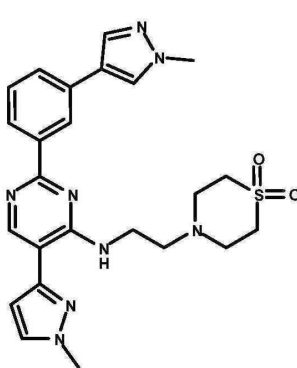
81



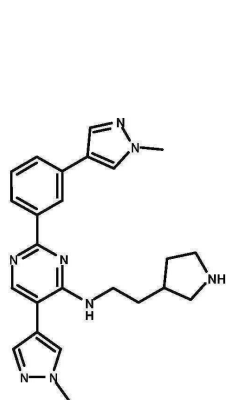
82



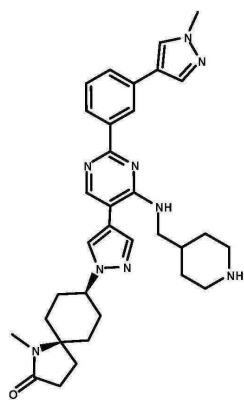
83



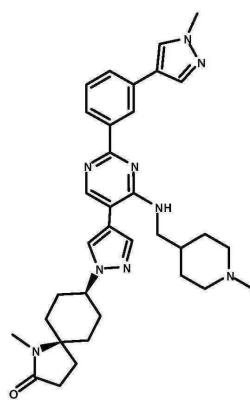
84



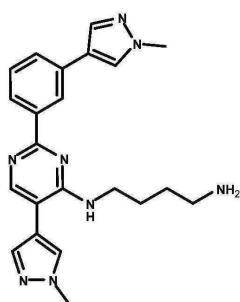
85



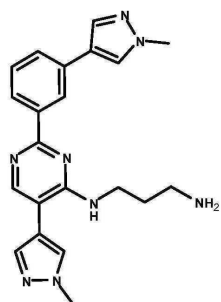
86



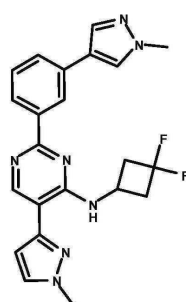
87



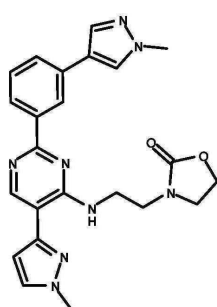
88



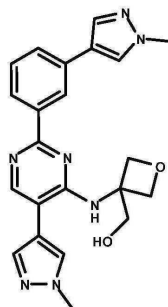
89



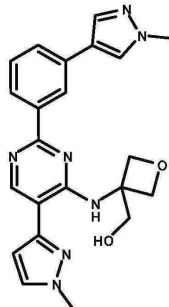
90



91



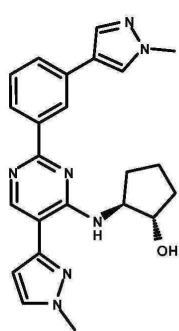
92



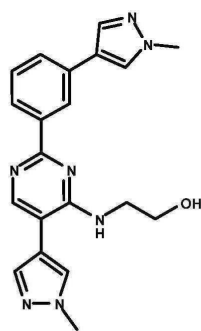
93



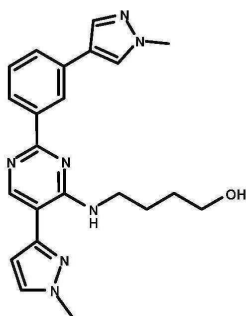
94



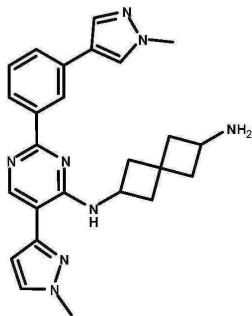
95



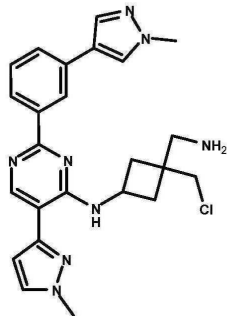
96



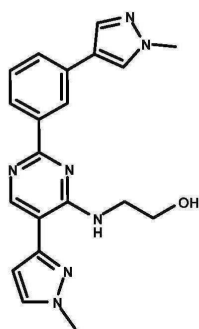
97



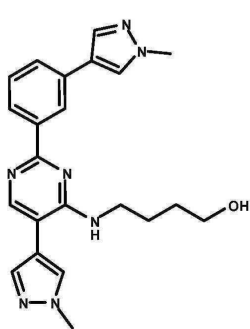
98



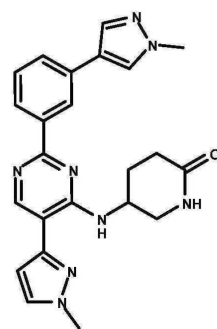
99



100

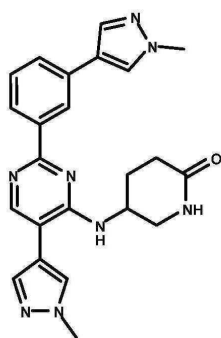


101

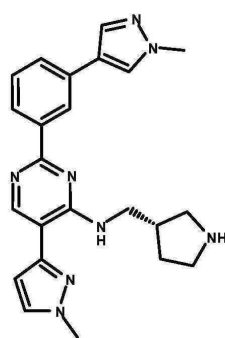


102

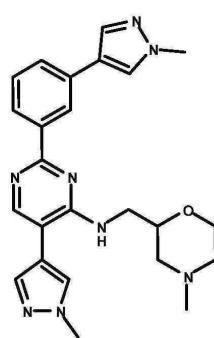




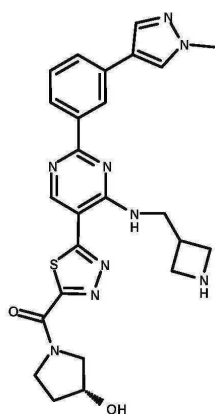
103



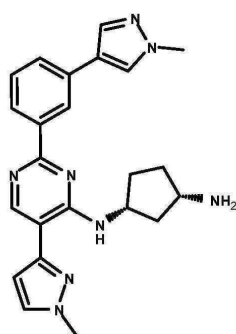
104



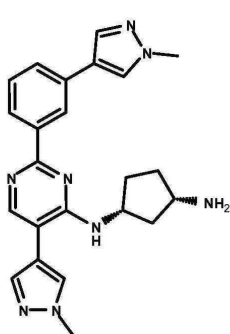
105



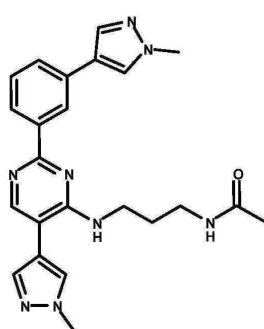
106



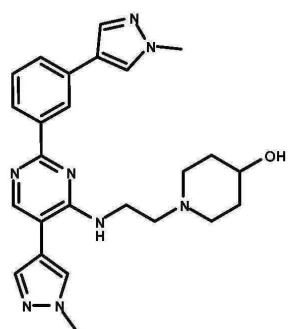
107



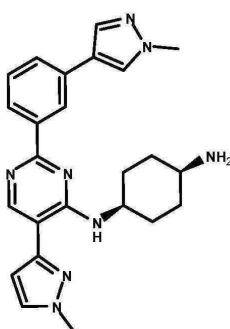
108



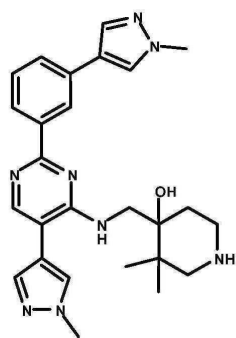
109



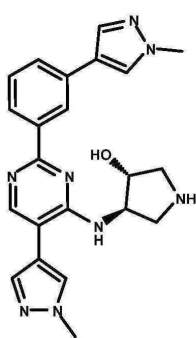
110



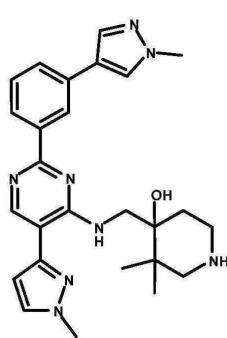
111



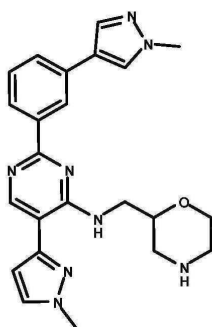
112



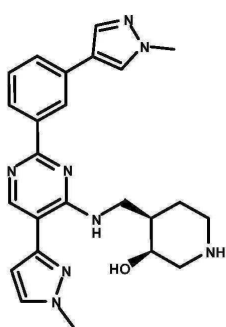
113



114



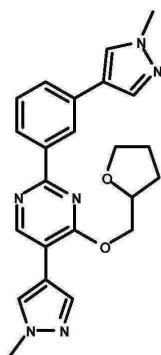
115



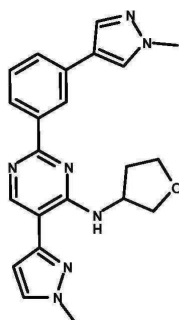
116



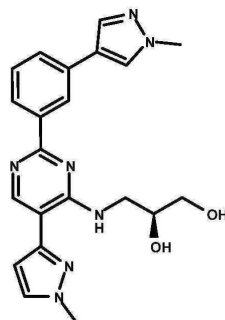
117



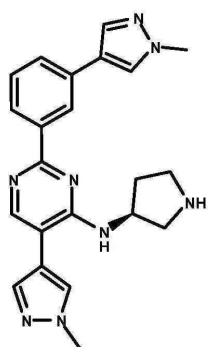
118



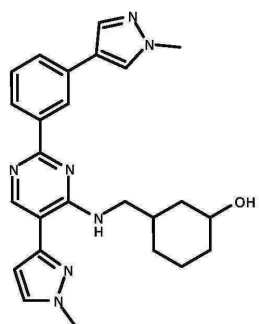
119



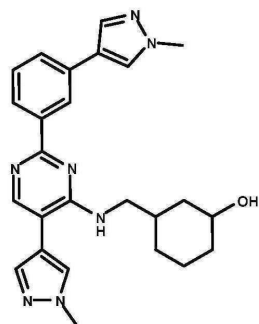
120



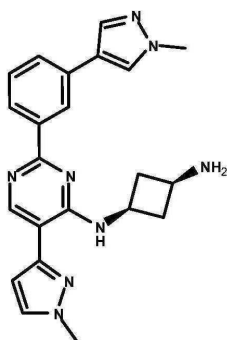
121



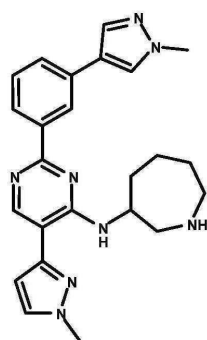
122



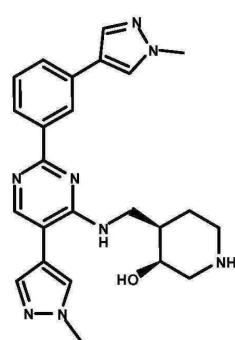
123



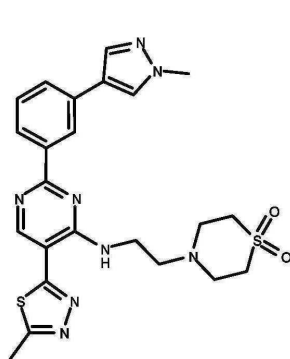
124



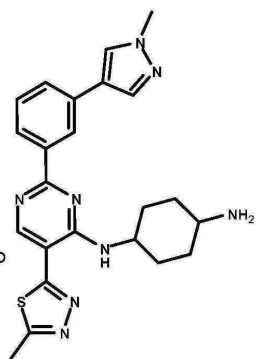
125



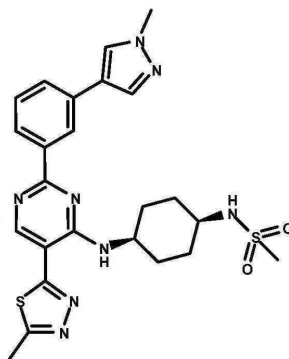
126



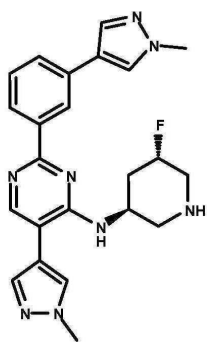
127



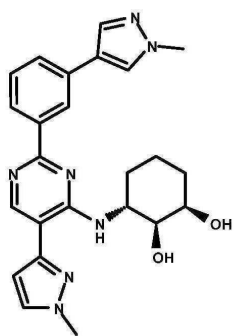
128



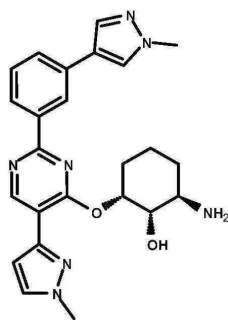
129



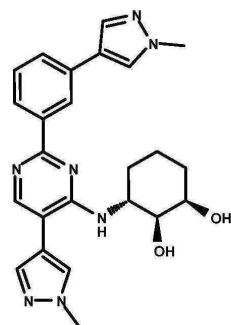
130



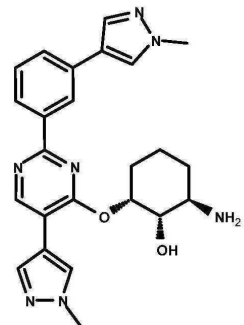
131



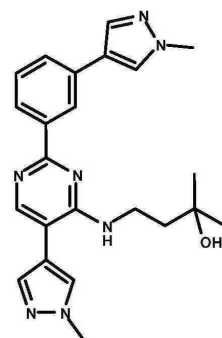
132



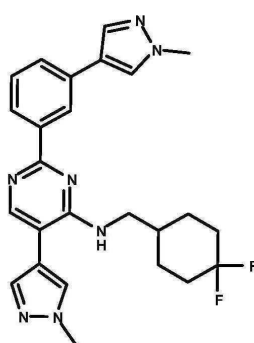
133



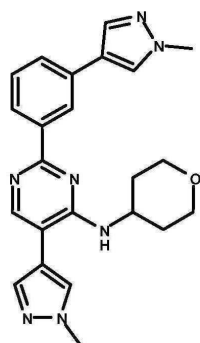
134



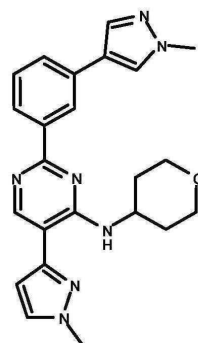
135



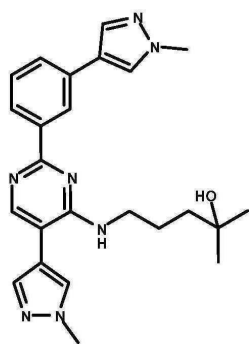
136



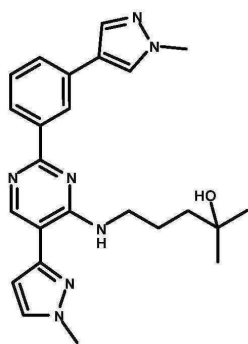
137



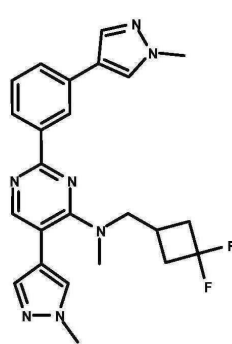
138



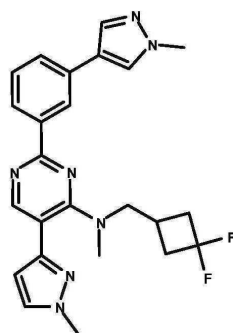
139



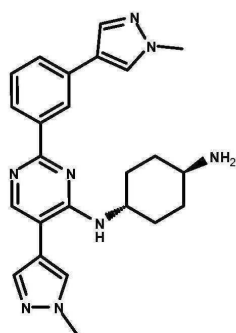
140



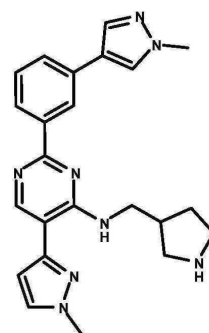
141



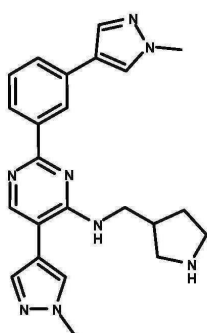
142



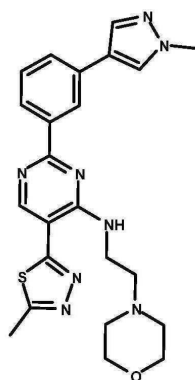
143



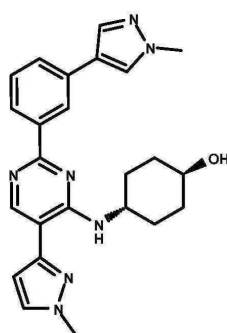
144



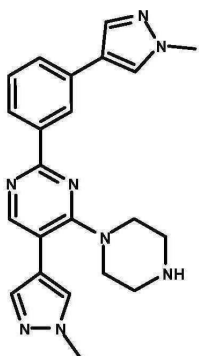
145



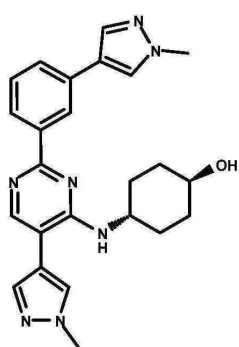
146



147



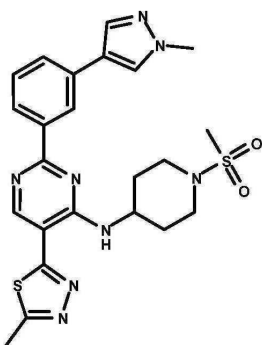
148



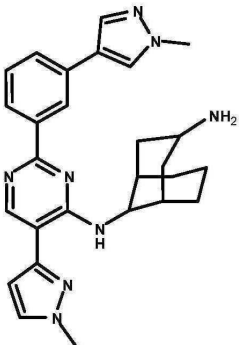
149



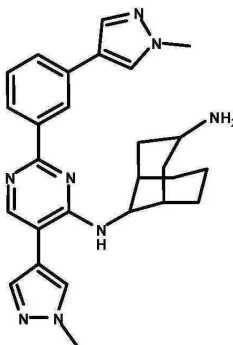
150



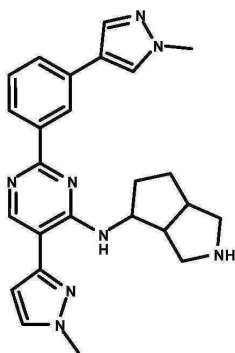
151



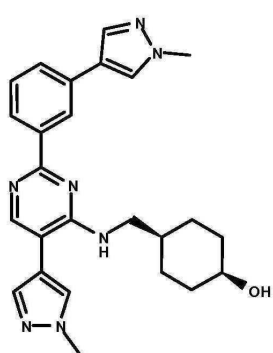
152



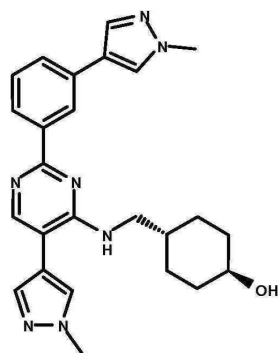
153



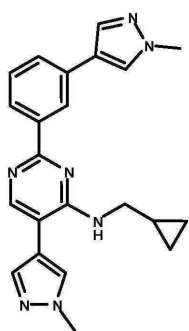
154



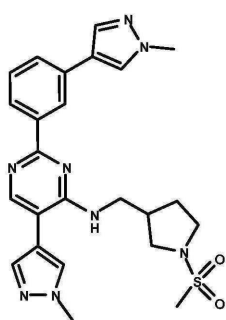
155



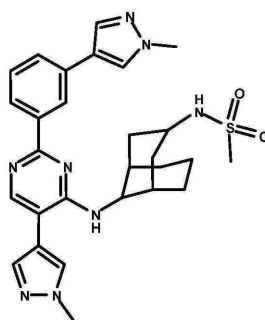
156



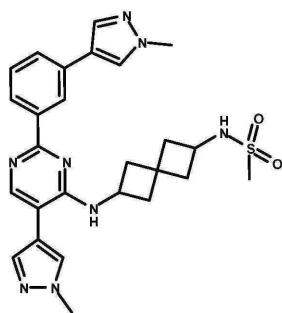
157



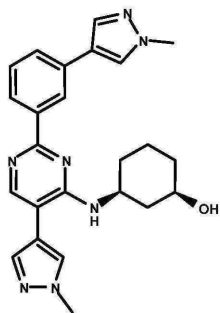
158



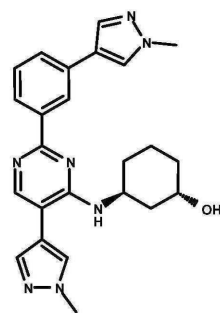
159



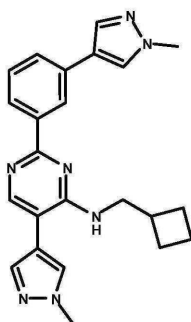
160



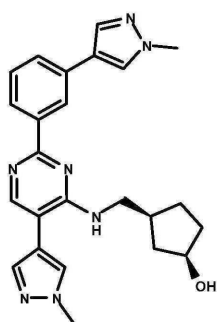
161



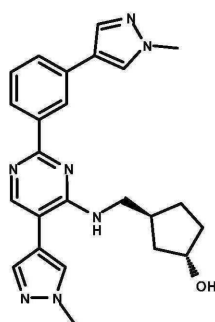
162



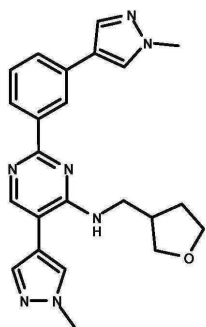
163



164



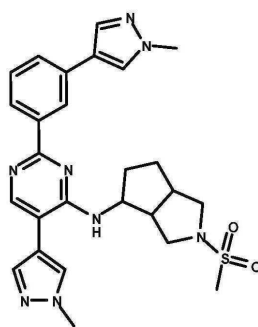
165



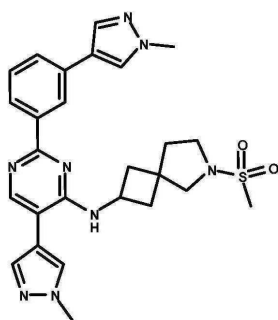
166



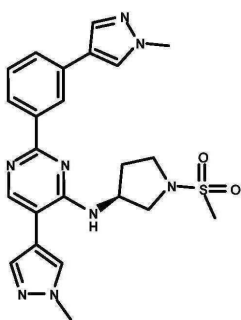
167



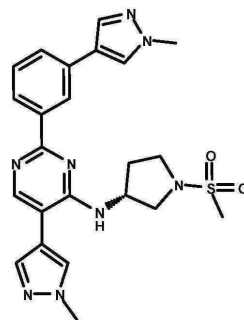
168



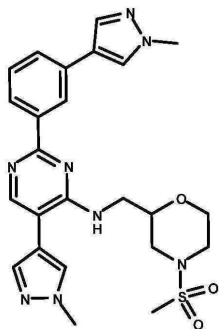
169



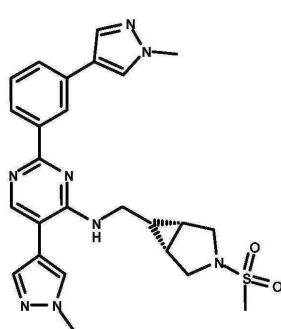
170



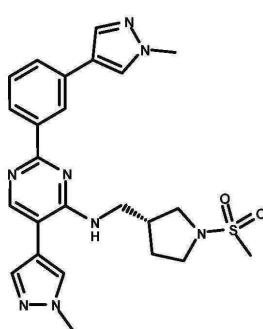
171



172

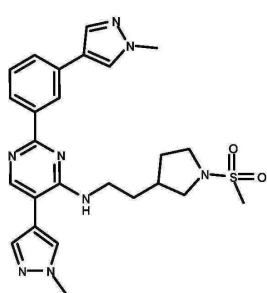


173

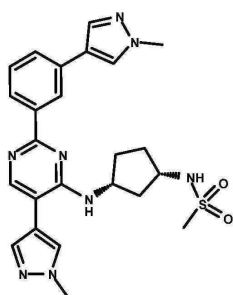


174

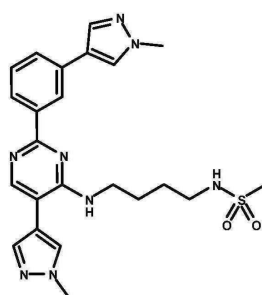




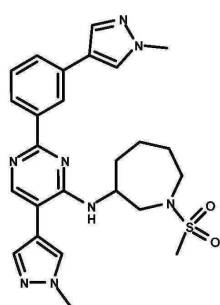
175



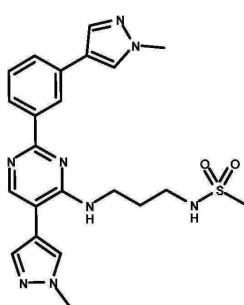
176



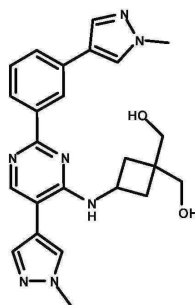
177



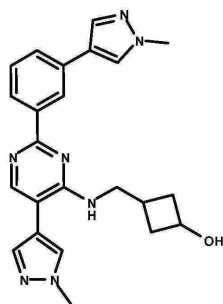
178



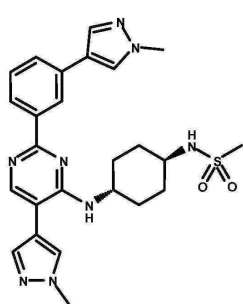
179



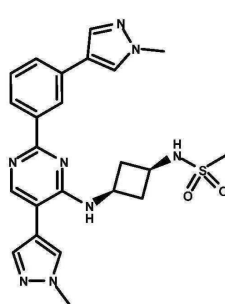
180



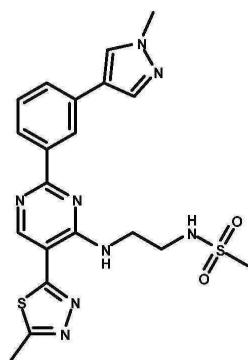
181



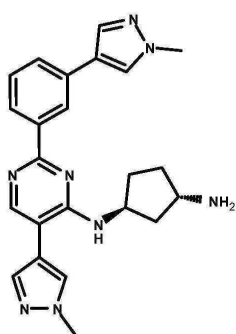
182



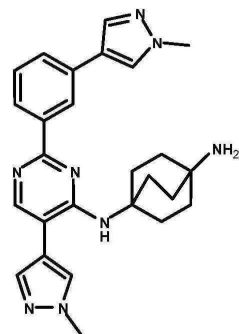
183



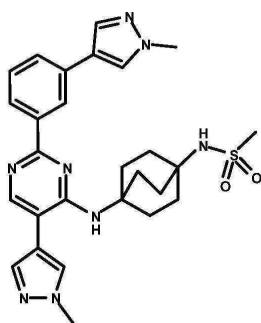
184



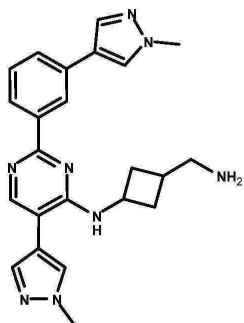
185



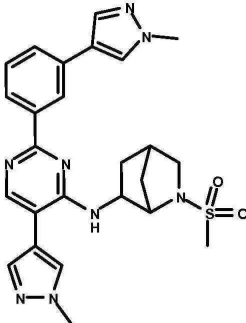
186



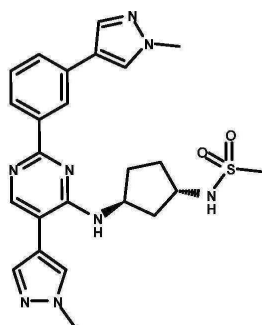
187



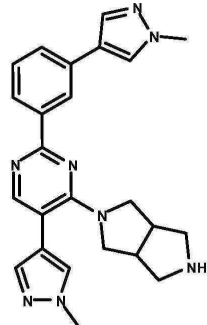
188



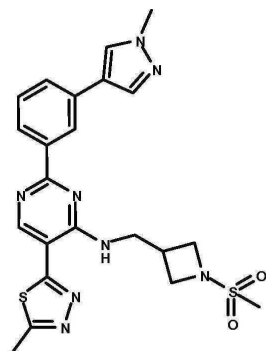
189



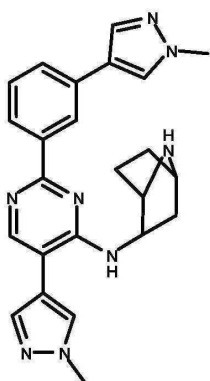
190



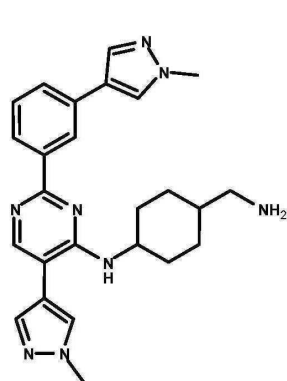
191



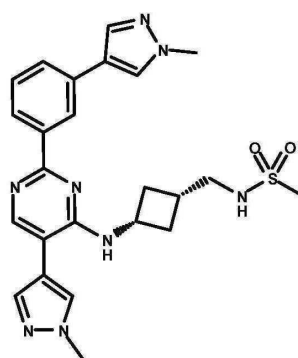
192



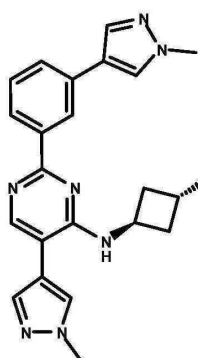
193



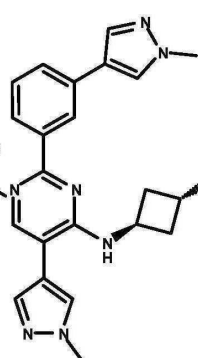
194



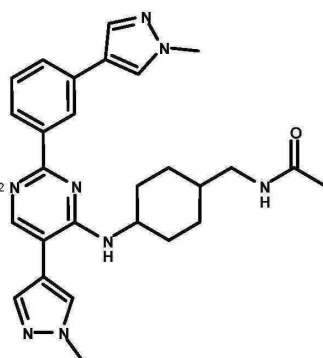
195



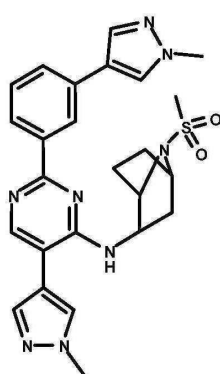
196



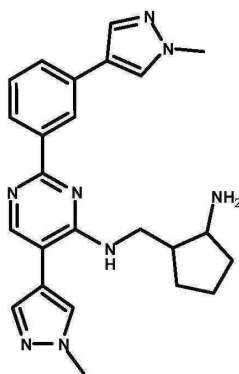
197



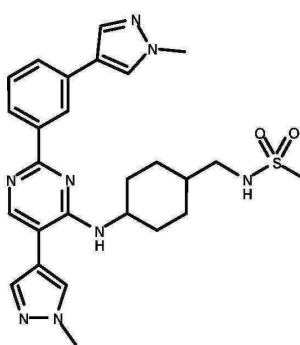
198



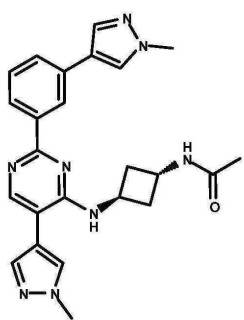
199



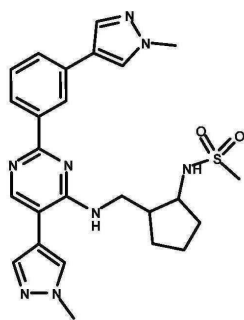
200



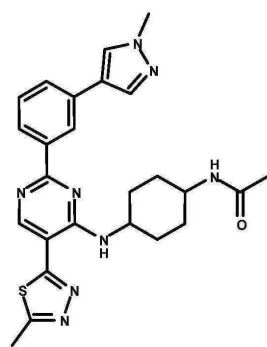
201



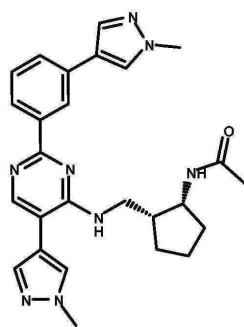
202



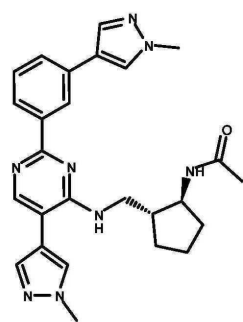
203



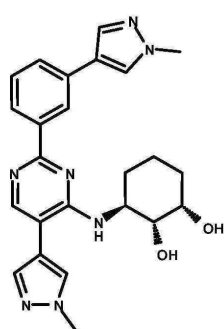
205



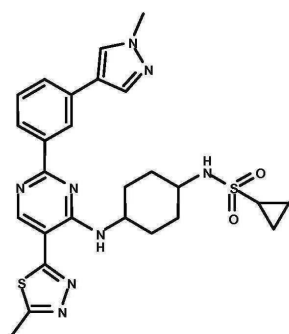
206



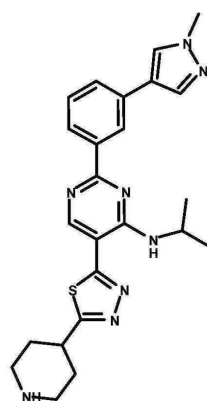
207



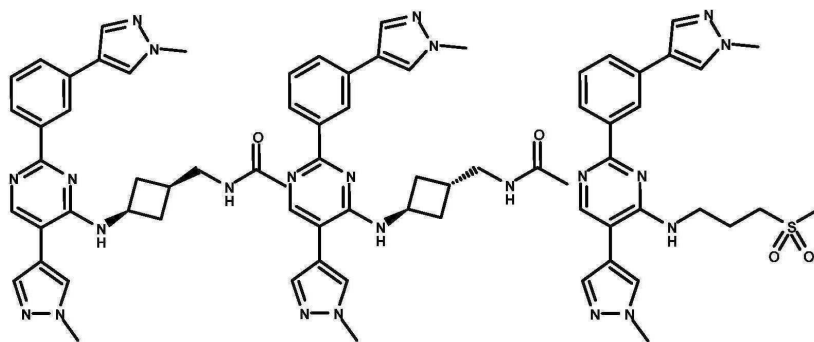
208



209



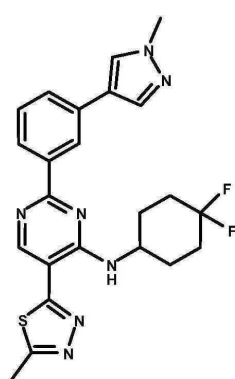
210



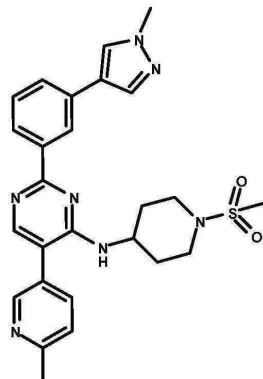
211

212

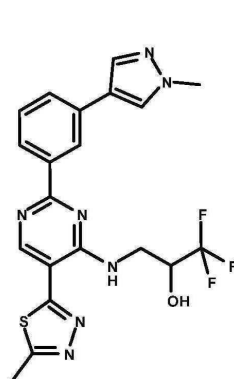
213



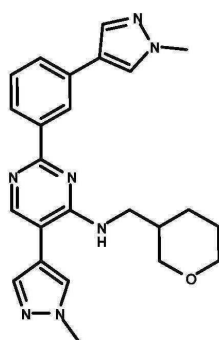
214



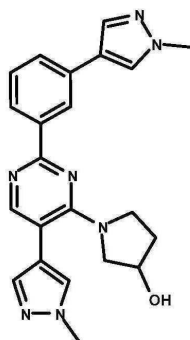
215



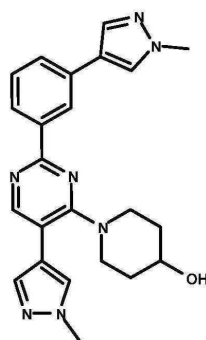
216



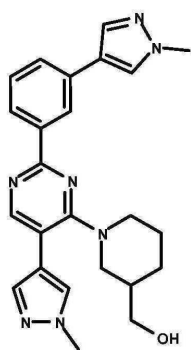
217



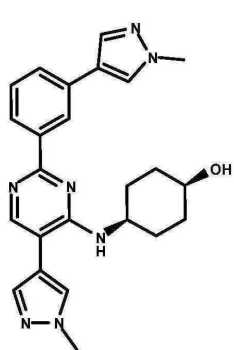
218



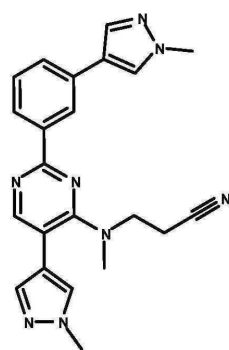
219



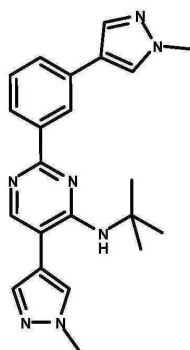
220



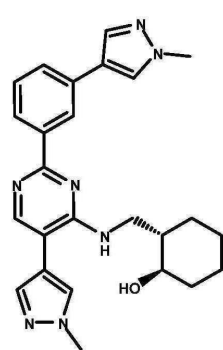
221



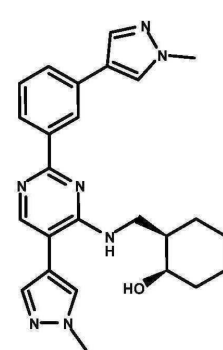
222



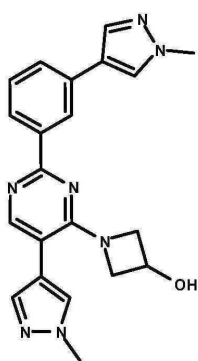
223



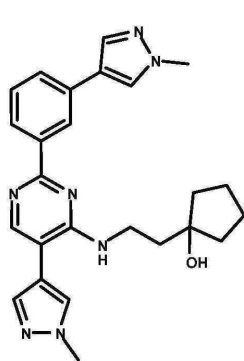
224



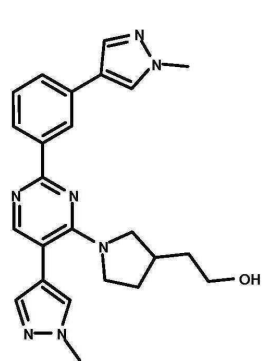
225



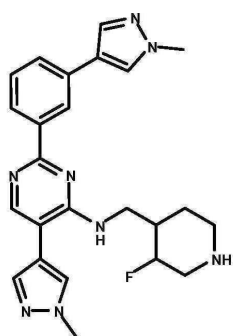
226



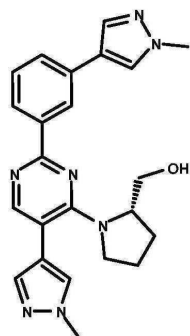
227



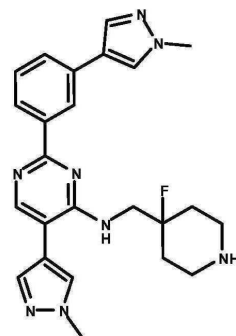
228



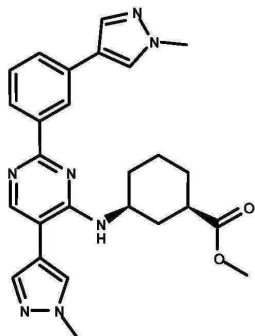
229



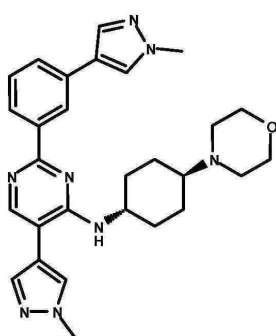
230



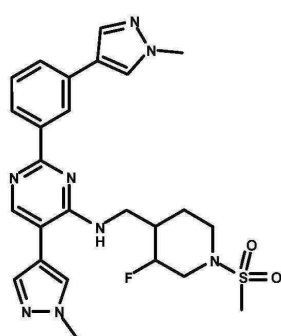
231



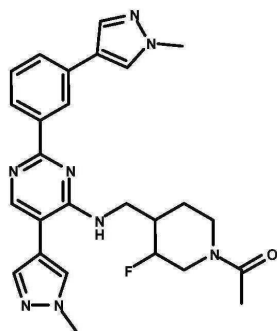
232



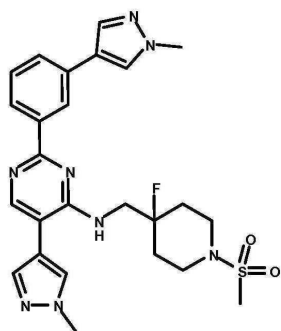
233



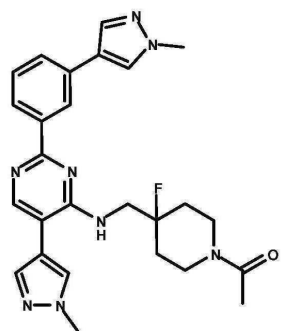
234



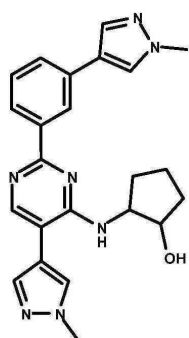
235



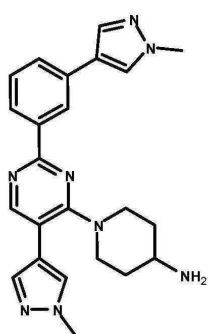
236



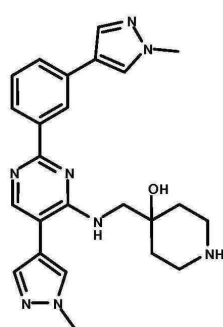
237



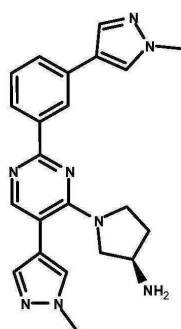
238



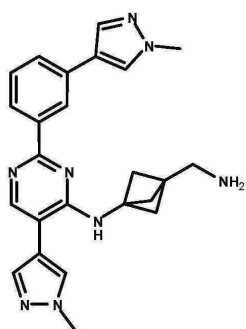
239



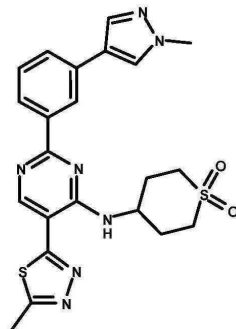
240



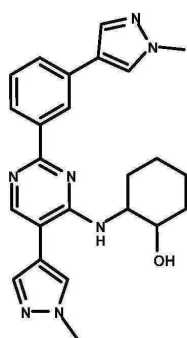
241



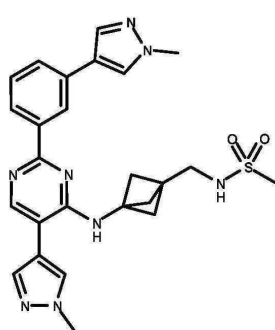
242



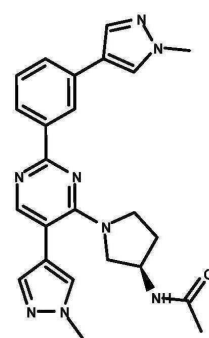
243



244

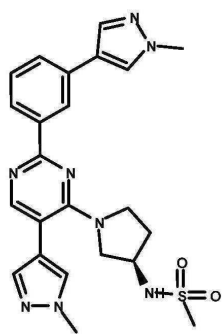


245

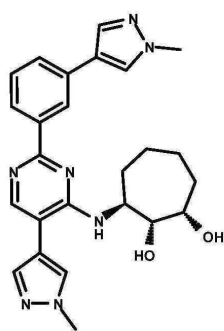


246

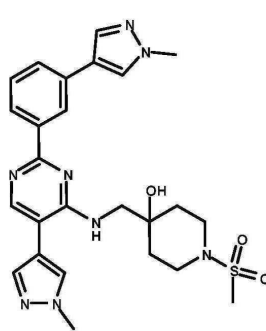




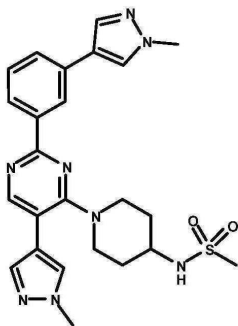
247



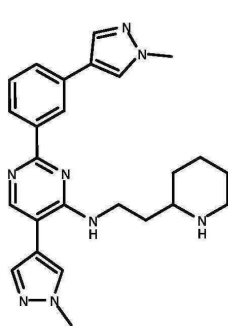
248



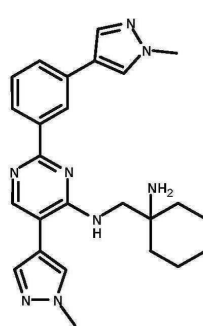
249



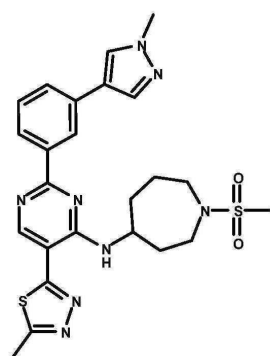
250



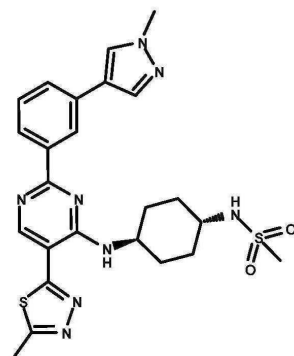
251



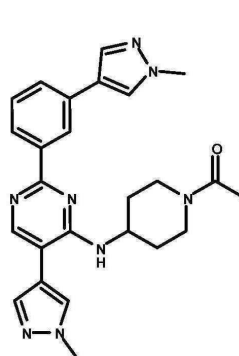
252



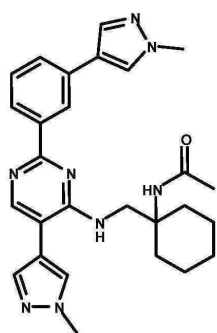
253



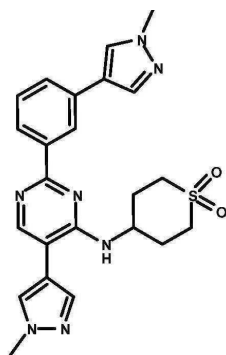
254



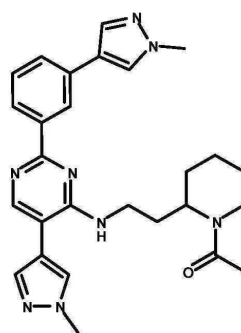
255



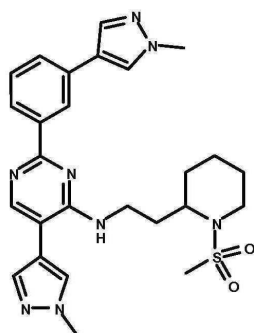
256



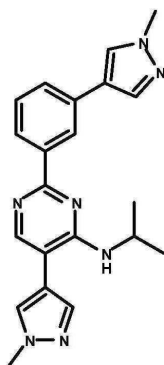
257



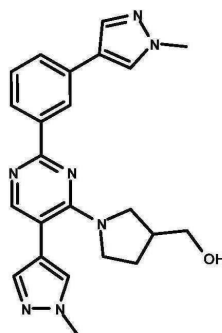
258



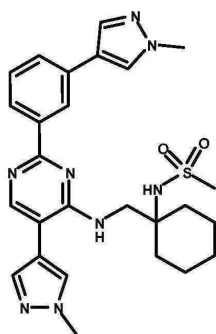
259



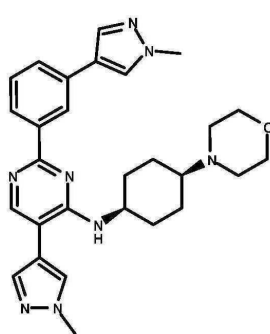
260



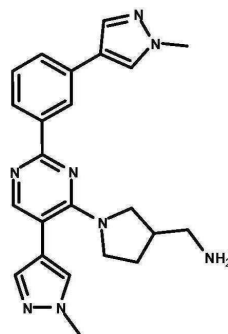
261



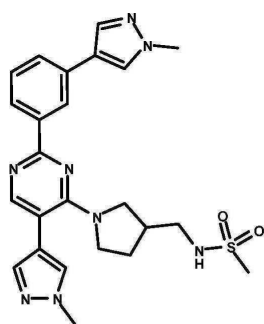
262



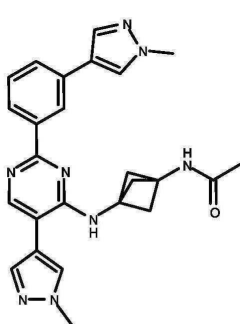
263



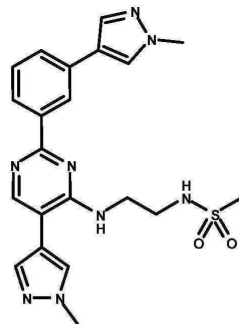
264



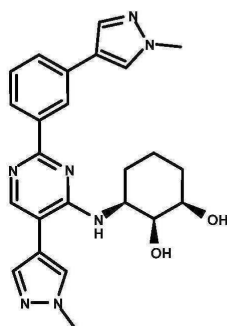
265



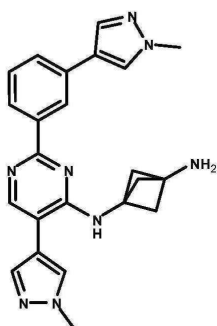
266



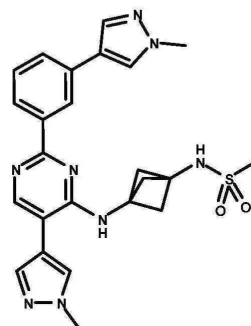
267



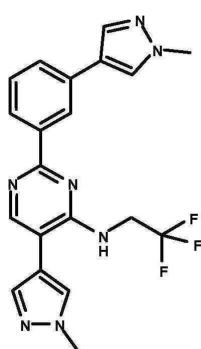
268



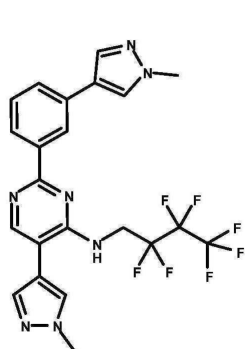
269



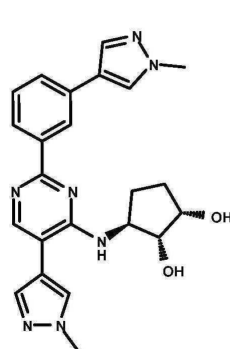
270



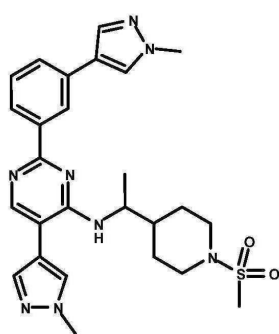
271



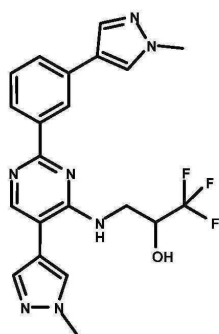
272



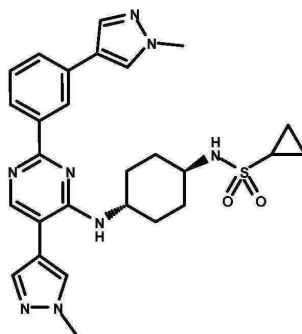
273



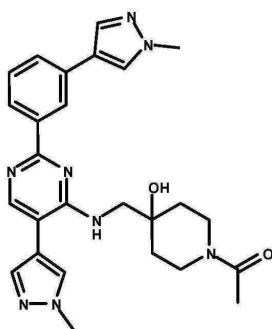
274



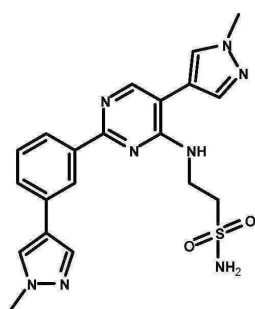
275



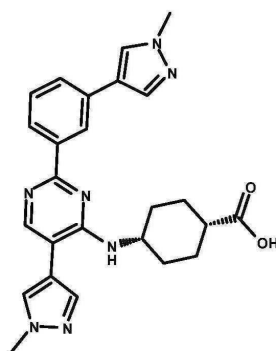
276



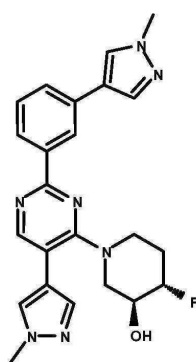
277



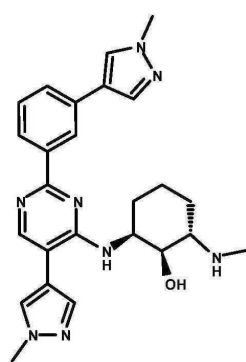
278



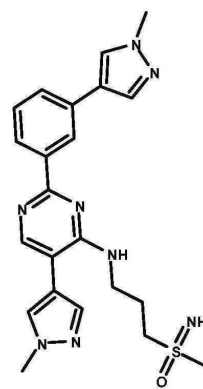
279



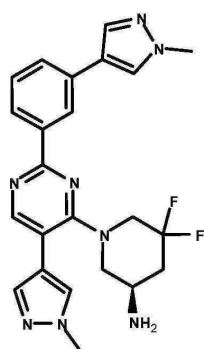
280



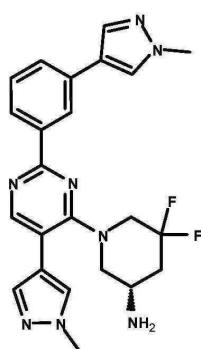
281



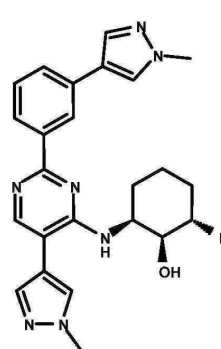
282



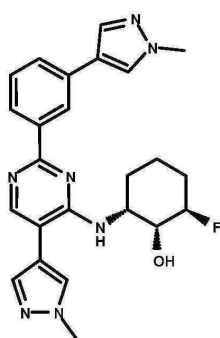
283



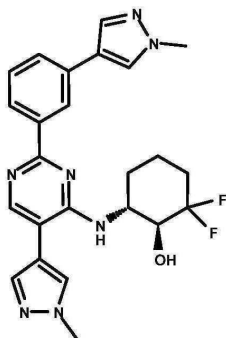
284



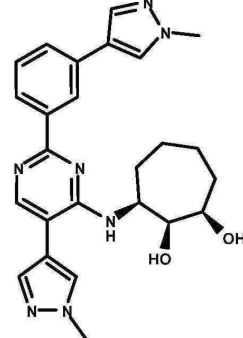
285



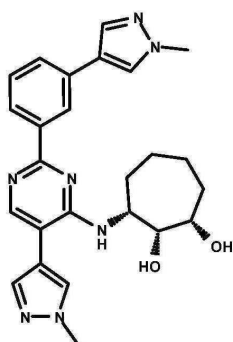
286



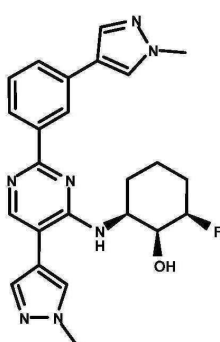
287



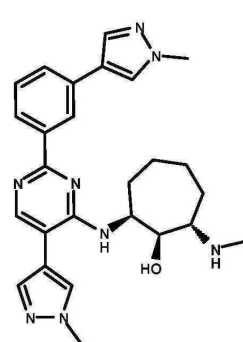
288



289



290



291

#### 청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 화합물 및 약제학적으로 허용가능한 부형제, 담체, 또는 비이컬을 포함하는 약제학적 조성물로서, 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 골관절염, 전신 홍반 루푸스, 루푸스신염, 강직성 척추염, 골다공증, 전신 경피증, 다발성 경화증, 건선, 타입 I 당뇨병, 타입 II 당뇨병, 염증성 장 질환, 크론스(Crohn's) 질환, 궤양성 대장염, 고면역 글로불린혈증 D 및 주기성 발열 증후군, 크리오피린-관련된 주기성 증후군, 슈니츨러 증후군(Schnitzler's syndrome), 전신성 소아 특발성 관절염, 성인형 스틸병, 통풍, 거짓통풍, SAPHO 증후군, 캐슬만병, 패혈증, 뇌졸중, 죽상동맥경화증, 셀리악병, DIRA(IL-1 수용체 안타고니스트의 결핍성), 알츠하이머병, 파킨슨병, 및 암으로부터 선택된 어느 하나 이상의 질병 또는 질환을 예방하거나 치료하기 위한 약제학적 조성물.

#### 청구항 8

제7항에 있어서, 상기 질병 또는 질환은 인터루킨-1 수용체 관련 키나아제(IRAK) 매개 질병 또는 질환인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 9

생물학적 샘플 내에서 인터루킨-1 수용체 관련 키나아제(IRAK), 또는 이들의 돌연변이 활성을 저해하는 방법으

로서, 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이들의 생리학적으로 허용가능한 염을, 상기 생물학적 샘플과 접촉시키는 단계를 포함하는, 방법.

#### 청구항 10

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 화합물 및 약제학적으로 허용가능한 부형제, 담체, 또는 비이클을 포함하는 키트로서, 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 골관절염, 전신 홍반 루푸스, 루푸스신염, 강직성 척추염, 골다공증, 전신 경피증, 다발성 경화증, 건선, 타입 I 당뇨병, 타입 II 당뇨병, 염증성 장 질환, 크론스(Crohn's) 질환, 궤양성 대장염, 고면역 글로불린혈증 D 및 주기성 발열 증후군, 크리오피린-관련된 주기성 증후군, 슈니츨러 증후군(Schnitzler's syndrome), 전신성 소아 특발성 관절염, 성인형 스틸병, 통풍, 거짓통풍, SAPHO 증후군, 케슬만병, 패혈증, 뇌졸중, 죽상동맥경화증, 셀리악병, DIRA (IL-1 수용체 안타고니스트의 결핍성), 알츠하이머병, 파킨슨병, 및 암으로부터 선택된 어느 하나 이상의 질병 또는 질환을 예방하거나 치료하기 위한 키트.

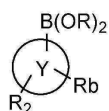
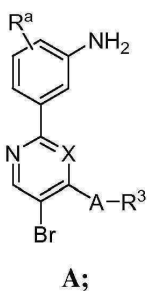
#### 청구항 11

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 화합물 및 약제학적으로 허용가능한 부형제, 담체, 또는 비이클을 포함하는 키트로서, 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 골관절염, 전신 홍반 루푸스, 루푸스신염, 강직성 척추염, 골다공증, 전신 경피증, 다발성 경화증, 건선, 타입 I 당뇨병, 타입 II 당뇨병, 염증성 장 질환, 크론스(Crohn's) 질환, 궤양성 대장염, 고면역 글로불린혈증 D 및 주기성 발열 증후군, 크리오피린-관련된 주기성 증후군, 슈니츨러 증후군(Schnitzler's syndrome), 전신성 소아 특발성 관절염, 성인형 스틸병, 통풍, 거짓통풍, SAPHO 증후군, 케슬만병, 패혈증, 뇌졸중, 죽상동맥경화증, 셀리악병, DIRA (IL-1 수용체 안타고니스트의 결핍성), 알츠하이머병, 파킨슨병, 및 암으로부터 선택된 어느 하나 이상의 질병 또는 질환의 치료 효과를 진단하기 위한 키트.

#### 청구항 12

제1항에 따른 화학식 I의 화합물을 제조하는 방법으로서,

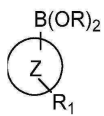
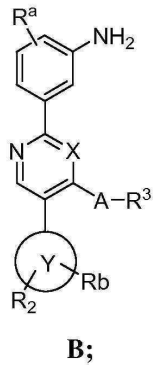
화학식(A)의 화합물을



과 반응시켜 화학식(B)의 화합물을 제공하는 단계로서,

여기서 X, Y, A, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>는 청구항 1에 정의되어 있는, 단계;

화학식 (B)를:



와 반응시켜 청구항 1의 화학식 I의 화합물을 제공하는 단계로서,

여기서 Z 및 R<sup>1</sup>는 청구항 1에 정의되어 있는 단계를 포함하고,

여기서 각 R은 독립적으로 수소, C<sub>1-6</sub> 알킬페틸, C<sub>3-10</sub> 아릴, 3-8 원자 포화된 또는 부분적으로 불포화된 카보시클릭 링, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4 헤테로원자를 갖는 3-7 원자 헤테로시클릭 링, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4 헤테로원자를 갖는 5-6 원자 모노시클릭 헤테로아릴 링이며; 이들 각각은 비치환되거나 치환되거나; 또는

동일 원자 위의 2개 R기는 이들에 부착된 원자와 함께, C<sub>3-10</sub> 아릴, 3-8 원자 포화된 또는 부분적으로 불포화된 카보시클릭 링, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4 헤테로원자를 갖는 3-7 원자 헤테로시클릭 링, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4 헤테로원자를 갖는 5-6 원자 모노시클릭 헤테로아릴 링을 형성하며; 이들 각각은 비치환되거나 치환되며; 여기서 X가 N이고 A가 없을 때, R<sup>3</sup>은 H가 아니고,

상기 각 치환은 독립적으로 수소, C<sub>1-6</sub> 알킬페틸, C<sub>3-10</sub> 아릴, 3-8 원자 포화된 또는 부분적으로 불포화된 카보시클릭 링, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4 헤테로원자를 갖는 3-7 원자 헤테로시클릭 링, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4 헤테로원자를 갖는 5-6 원자 모노시클릭 헤테로아릴 링으로부터 선택된 어느 하나 이상의 치환체와 치환되는 것인, 방법.

## 발명의 설명

## 기술 분야

[0001] 본 출원은 2014년 11월 20일에 출원된, U.S 임시 출원 62/082,231의 이익을 청구하며, 이의 내용은 참조로서 전체로 통합되어 있다.

[0002] 본 발명은 IRAK 억제제로서 화학식 (I)의 화합물, 및 암, 및 류마티스 관절염, 전신 홍반 루푸스 또는 루푸스신염을 포함하는 IRAK 과발현과 관련된 다른 질병의 치료에서의 이들의 용도를 제공한다.

## 배경 기술

[0003] 키나아제는 단백질, 지질, 당, 뉴클레오타이드 및 다른 세포성 대사산물의 인산화를 촉매작용하며, 진행 세포 생리학의 모든 관점에서 중요한 역할을 한다. 특히, 단백질 키나아제 및 지질 키나아제는, 성장 인자, 시토킨 또는 케모카인과 같은 세포외 조절자 또는 자극제에 반응하여 세포의 활성화, 성장, 분화 및 생존을 제어하는 신호 전달 사건들에 참여한다. 일반적으로, 단백질 키나아제는 2개 집단으로 분류되며, 즉 티로신 잔기를 우선적으로 인산화하는 집단들과, 세린 및/또는 트레오닌 잔기를 우선적으로 인산화하는 집단들로 분류된다.

[0004] 키나아제는 항염증 약물의 개발을 위한 중요한 치료적 표적이며(Cohen, 2009. Current Opinion in Cell Biology 21, 1-8), 예를 들어 적용적이고 선천적인 면역 반응의 조직화에 관련된 키나아제가 있다. 특히 관심있

는 키나아제 표적은 IRAK 패밀리의 구성원들이다.

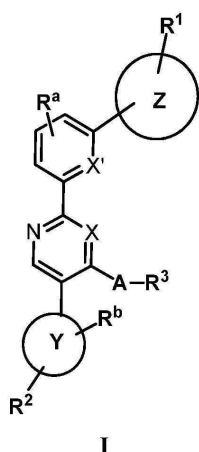
[0005] 상기 인터루킨-1 수용체-관련 키나아제들(IRAKs)은, 염증을 제어하는 세포 내 신호전달 네트워크의 조절에서 중요하게 관련되어 있다(Ringwood and Li, 2008. Cytokine 42, 1-7). IRAKs는 많은 세포 타입에서 발현되고, 톨 유사 수용체들(TLRs)을 포함하는 다양한 세포 수용체로부터의 신호를 조절할 수 있다. IRAK4는 인터루킨-1 (IL-1) 수용체와 TLR3을 제외한 모든 톨-유사 수용체(TLRs)의 하류에 활성화된 초기 단백질 키나아제인 것으로 생각되며, IRAK1의 빠른 활성화 및 IRAK2의 보다 느린 활성화를 통해 선천적인 면역계 내에서 신호전달을 시작한다. IRAK1은, IL-1 타입 1 수용체와 공동면역 침강하는 IL-1 종속 키나아제 활성화의 생화학적 정제를 통해 일차적으로 확인되었다(Cao et al., 1996. Science 271(5252): 1128-31). IRAK2는 IRAK1에 유사한 시퀀스에 대한 인간 발현 시퀀스 태그(EST) 데이터베이스의 연구에 의해 확인되었다(Muzio et al., 1997. Science 278(5343): 1612-5). IRAK3 (또한 IRAKM라 함)는, IRAK1에 대한 중요한 상동성을 갖는 폴리펩티드를 암호화하는 쥐과 EST 시퀀스를 사용하여, 인간 식물성 혈구응집소(phytohemagglutinin)-활성화된 말초혈액 백혈구 (PBL) cDNA 라이브러리를 스크린하는 것으로 확인되었다 (Wesche et al., 1999. J. Biol. Chem. 274(27): 19403-10). IRAK4는 보편적인 cDNA 라이브러리의 PCR과 IPRAK-유사 시퀀스를 위한 데이터베이스 조사로 확인되었다(Li et al., 2002. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 99(8):5567-5572).

[0006] 야생-타입 키나아제 대신에 IRAK4의 촉매적으로 불활성 돌연변이를 발현하는 마우스는, 몇 가지 TLR 아고니스트에 의해 촉발된 패혈성 쇼크에 대해 완전히 저항하고, IL-1에 대한 이들의 반응성이 손상된다. 유전적 결핍으로 인하여 IRAK4 활성이 결핍된 아이들은 화농균(pyogenic bacteria)에 의한 재발성 감염(recurring infection)으로 고통받는다. IRAK-종속 TLRs 및 IL-1Rs은 일부 화농균에 대해 소아기 면역력에 대해 필수적이거나 어른들에서는 대부분의 감염에 대해 보호적 면역력에서 과다한 역할을 하는 것으로 나타난다. 그러므로, IRAK4 억제제는 세균성 및 바이러스성 감염에 너무 민감하게 하지 않으면서 성인들에서 만성 염증성 질환의 치료에 유용할 수 있다(Cohen, 2009. Current Opinion in Cell Biology 21, 1-8). 강력한 IRAK4 억제제가 개발되었다(Buckley et al., 2008. Bioorg Med Chem Lett. 18(12):3656-60). IRAK1은 IRF7의 TLR7-매개 및 TLR9-매개 활성화 및 인터페론-알파(IFN- $\alpha$ )의 제조에 필수적이며, 이는 IRAK1 억제제가 전신 홍반 루푸스 (SLE)의 치료에 유용할 수 있다는 것을 암시한다. IRAK2는 IRAK4의 하류에서 활성화되며 염증성 시토카인 제조에서 중요한 역할을 한다. 그러므로, IRAK2 억제제는 염증 질환에서 유용할 수도 있다.

## 발명의 내용

### [0007] 본 발명의 요약

[0008] 일 양상에서, 본 발명은 화학식(I)의 화합물 및 이들의 약제학적으로 허용가능한 유도체, 용매화물, 염, 수화물 및 스테레오이소머를 제공한다:



[0009] .

[0010] 또 다른 양상에서, 본 발명은, IRAK와 관련된 질병의 치료 및/또는 예방에 적당한 화학식 (I)의 화합물을 제공한다. 또 다른 양상에서, 본 발명은 포유류, 특히 인간의 질병 상태에서 IRAK의 활성 또는 기능을 조절, 특히 억제할 수 있는 화합물들을 제공한다.

[0011] 본 발명의 또 다른 양상에 따라, 자가면역, 염증질환, 심혈관 질환, 신경병성 질환, 세균성 및 바이러스성 감염, 알레르기, 천식, 궤양, 다기관 기능 부전, 콩팥 질환, 혈소판 응집반응, 암, 장기 이식, 정자 운동성,



적혈구 결핍증, 이식편 거부반응, 폐손상, 호흡기 질환 및 허혈 장애(ischemic condition)로부터 선택된 질병의 치료 및/또는 예방을 위한 방법을 제공한다.

[0012] 또 다른 양상에 따라, 본 발명은 IRAK-4 및/또는 IRAK-1에 대해 선택적인 화학식(I)의 화합물을 제공한다.

[0013] 또 다른 양상에 따라, 본 발명은 IRAK-4 및 IRAK-1에 대해 선택적인 화학식(I)의 화합물을 제공한다.

[0014] 또 다른 양상에 따라, 본 발명은 화학식(I)의 적어도 하나의 화합물, 바람직하게는 면역 조절제와 조합하여 포함하는 키트 또는 세트를 제공한다.

[0015] 바람직하게는, 상기 키트는 다음의 별도 팩들로 이루어진다:

[0016] (a) 효과적인 함량의 화학식(I)의 화합물 및/또는 이들의 약제학적으로 이용가능한 유도체, 용매화물, 염, 수화물 및 스테레오이소머로서, 모든 비의 이들의 혼합물, 및

[0017] (b) 효과적인 함량의 추가 약제 활성 성분.

[0018] 또 다른 양상에 따라, 본 발명은 화학식(I)의 합성 방법을 제공한다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0019] 1. 본 발명의 화합물의 일반적 설명

[0020] 특정 양상에서, 본 발명은 IRAK의 억제제에 대한 것을 제공한다. 일부 실시예에서, 그러한 화합물은 여기 설명된 화학식의 화합물, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하며, 여기서 각 변수는 여기 정의되고 설명되어 있다.

[0021] 2. 화합물 및 정의

[0022] 본 발명의 화합물은 상기 일반적으로 설명된 것들을 포함하며, 여기 개시되어 있는 류, 하부류 및 종들에 의해 추가 설명된다. 여기 사용된 것으로서, 다음 정의들은 달리 나타내지 않으면 적용될 것이다. 본 발명의 목적을 위하여, 화학 원소들은 원소 주기율표(CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 75<sup>th</sup> Ed.)에 따라 확인된다. 추가적으로, 유기 화학의 일반 원리는 "Organic Chemistry"(Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, and "March's Advanced Organic Chemistry", 5<sup>th</sup> Ed., Ed.: Smith, M.B. 및 March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001)에 설명되어 있고, 이의 전체 내용은 참조로서 여기 통합되어 있다.

[0023] 여기 사용된, 용어 "엘리페틱" 또는 "엘리페틱기"는, 완전히 포화되거나 또는 하나 이상의 불포화 단위를 포함하는 직쇄-사슬(즉 비분지된) 또는 분지된, 치환 또는 비치환된 탄화수소 사슬, 또는 완전히 포화되거나 또는 하나 이상의 불포화 단위를 가지나, 아로마틱은 아니며, 분자의 나머지에 단일의 부착점을 갖는, 모노시클릭 탄화수소 또는 비시클릭 탄화수소(또한 "카보시클", "시클로엘리페틱" 또는 "시클로알킬"이라 함)을 의미한다. 달리 특정되지 않으면, 엘리페틱기는 1-6 엘리페틱 탄소 원자를 포함한다. 일부 실시예에서, 엘리페틱기는 1-5 엘리페틱 탄소 원자를 포함한다. 다른 실시예에서, 엘리페틱기는 1-4 엘리페틱 탄소 원자를 포함한다. 또 다른 실시예에서, 엘리페틱기는 1-3 엘리페틱 탄소 원자를 포함하며, 또 다른 실시예에서, 엘리페틱기는 1-2 엘리페틱 탄소 원자를 포함한다. 일부 실시예에서, "시클로엘리페틱" (또는 "카보시클" 또는 "시클로알킬")은, 완전히 포화되거나 또는 하나 이상의 포화 단위를 포함하나 아로마틱은 아니며 분자의 나머지에 대한 단일의 부착점을 갖는 모노시클릭 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 탄화수소를 의미한다. 예시적 엘리페틱은 선형 또는 분지된, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 알킬닐 및 이들의 하이브리드, 예를 들어 (시클로알킬)알킬, (시클로알케닐)알킬 또는 (시클로알킬)알케닐이다.

[0024] 용어 "저급 알킬"은 C<sub>1-4</sub> 직쇄 또는 분지된 알킬기를 의미한다. 예시적 저급 알킬기는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 및 tert-부틸이다.

[0025] 용어 "저급 할로알킬"은 하나 이상의 할로젠 원자로 치환된 C<sub>1-4</sub> 직쇄 또는 분지된 알킬기를 의미한다.

[0026] 용어 "헤테로원자"는 하나 이상의 산소, 황, 질소 또는 인(임의의 산화된 형태의 질소, 황, 또는 인; 4차 형태의 임의의 염기성 질소 또는; 헤테로시클릭 링의 치환가능한 질소, 예를 들어 N(3,4-디히드로-2H-피롤릴에서 처럼), NH (피롤리딘에서 처럼) 또는 NR<sup>+</sup> (N-치환된 피롤리딘에서 처럼))을 의미한다.

- [0027] 여기 사용된 용어 "불포화된"은, 모이어티가 하나 이상의 불포화 단위를 갖는다는 것을 의미한다.
- [0028] 여기 사용된 용어 "2가  $C_{1-8}$  (또는  $C_{1-6}$ ) 포화된 또는 불포화된, 직쇄 또는 분지된, 탄화수소 사슬"은, 여기 정의된 직쇄 또는 분지된 2가 알킬렌, 알케닐렌, 및 알키닐렌 사슬을 의미한다.
- [0029] 용어 "알킬렌"은 2가 알킬기를 의미한다. "알킬렌 사슬"은 폴리메틸렌기, i.e.,  $-(CH_2)_n-$ 이며, 여기서  $n$  는 양의 정수, 바람직하게는 1 내지 6, 1 내지 4, 1 내지 3, 1 내지 2, 또는 2 내지 3이다. 치환된 알킬렌 사슬은 폴리메틸렌기이며, 여기서 하나 이상의 메틸렌 수소 원자는 치환기로 교체된다. 적당한 치환기는 치환된 엘리팩틱기에 대하여 이하 설명된 것들을 포함한다.
- [0030] 용어 "알케닐렌" 은 2가 알케닐기이다. 치환된 알케닐렌 사슬은 적어도 하나의 이중 결합을 포함하는 폴리메틸렌기이며, 여기서 하나 이상의 수소 원자는 치환기로 교체된다. 적당한 치환기는 치환된 엘리팩틱기에 대하여 이하 설명된 것들을 포함한다.
- [0031] 용어 "할로젠"은 F, Cl, Br, 또는 I을 의미한다.
- [0032] 단독 또는 "아르알킬", "아르알콕시", 또는 "아릴옥시알킬"에서처럼 보다 큰 모이어티의 일부로서 사용되는 용어 "아릴"은, 총 5 내지 14 링 원자를 갖는 모노시클릭 및 비시클릭 링 시스템을 의미하며, 여기서 상기 시스템의 적어도 하나의 링은 아로마틱이며, 상기 시스템에서 각 링은 3 내지 7 링 원자를 포함한다. 용어 "아릴"은 용어 "아릴 링"으로 교체가능하게 사용된다. 본 발명의 특정 실시예에서, "아릴"은 아로마틱 링 시스템을 의미한다. 예시적 아릴기는 페닐, 비페닐, 나프틸, 안트라실 및 이와 유사한 것을 포함하며, 이는 선택적으로 하나 이상의 치환기를 포함한다. 또한 여기 사용된 용어 "아릴"의 범위 내에 포함되는 것은, 아로마틱 링이 하나 이상의 비-아로마틱 링에 접합된 기, 예를 들어, 인다닐, 프탈리미딜, 나프티미딜, 펜안트리디닐, 또는 테트라히드로나프틸, 및 이와 유사한 것이 포함된다.
- [0033] 단독 또는 보다 큰 모이어티, 예를 들어 "헤테로아르알킬", 또는 "헤테로아르알콕시"의 일부로서 사용된 용어 "헤테로아릴", 또는 "헤테로아르-"는 5 내지 10 링 원자, 바람직하게는 5, 6, 또는 9 링 원자를 갖는 기를 의미하며, 시클릭 어레이 내에서 편재된 6, 10, 또는 14  $\pi$  전자를 갖고, 탄소 원자외에 1 내지 5 헤테로 원자를 갖는 기를 의미한다. 용어 "헤테로원자" 는 질소, 산소, 또는 황을 의미하며, 임의의 산화된 형태의 질소 또는 황, 및 임의의 4가 형태의 염기성 질소를 포함한다. 헤테로아릴기는, 제한 없이, 티에닐, 푸라닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 티아디아졸릴, 피리딜, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 인돌리지닐, 퓨리닐, 나프티리디닐, 및 프테리디닐을 포함한다. 여기 사용된 용어 "헤테로아릴" 및 "헤테로아르-"는 헤테로아로마틱 링이 하나 이상의 아릴, 시클로엘리팩틱, 또는 헤테로시클릭 링에 접합된 기를 또한 포함하며, 여기서 부착 라디칼 또는 부착점은 헤테로아로마틱 링 위에 있다. 비제한적 실시예는, 인돌릴, 이소인돌릴, 벤조티에닐, 벤조푸라닐, 디벤조푸라닐, 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈티아졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 신놀리닐, 프탈라지닐, 퀴나졸리닐, 퀴놀살리닐, 4H-퀴놀리지닐, 카르바졸릴, 아크리디닐, 펜아지닐, 페노티아지닐, 페녹사지닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 및 피리도[2,3-b]-1,4-옥사진-3(4H)-온을 포함한다. 헤테로아릴기는, 선택적으로 모노- 또는 비시클릭이다. 용어 "헤테로아릴"은 용어 "헤테로아릴 링", "헤테로아릴 기" 또는 "헤테로아로마틱"과 교환가능하게 사용되며, 이들 임의의 용어는 선택적으로 치환된 링을 포함한다. 용어 "헤테로아르알킬"은 헤테로아릴로 치환된 알킬기를 의미하며, 여기서 알킬 및 헤테로아릴 부분은 독립적으로 선택적으로 치환된다.
- [0034] 여기 사용된 것처럼, 용어 "헤테로시클", "헤테로시클릴", "헤테로시클릭 라디칼", 및 "헤테로시클릭 링" 은 교환가능하게 사용되며, 안정한 5- 내지 7- 원자 모노시클릭 또는 7-10-원자 비시클릭 헤테로시클릭 모이어티를 의미하며, 이는 포화되거나 또는 부분적으로 불포화되며, 탄소 원자외에 하나 이상의, 바람직하게는 1 내지 4의 상기 정의된 헤테로원자를 갖는다. 헤테로시클의 링 원자를 의미하는 것으로 사용될 때, 용어 "질소"는 치환된 질소를 포함한다. 실시예로서, 산소, 황 또는 질소로부터 선택된 0-3 헤테로원자를 갖는 포화되거나 또는 부분적으로 불포화된 링 내에서, 상기 질소는 N (3,4-디히드로-2H-피롤릴에서 처럼), NH (피롤리디닐에서 처럼), 또는  $^+NR$  (N-치환된 피롤리디닐에서 처럼)이다.
- [0035] 헤테로시클릭 링은, 결과적으로 안정한 구조가 되는 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자에서 이들의 펜던트 기에 부착될 수 있으며, 임의의 상기 링 원자는 선택적으로 치환될 수 있다. 그러한 포화되거나 또는 부분적으로 불포화된 헤테로시클릭 라디칼의 예는, 제한없이, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로티오펜일 피롤리디닐, 피페리

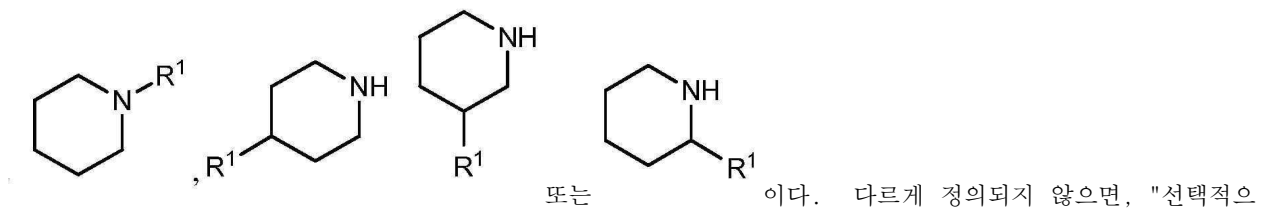
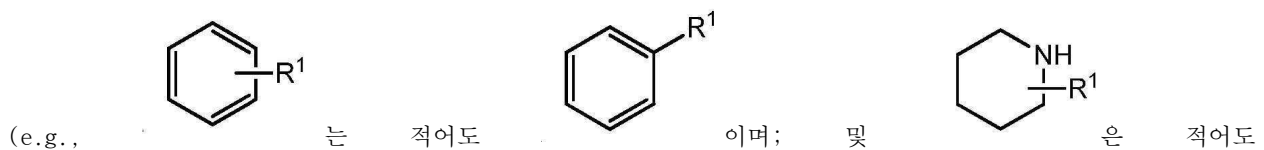
디닐, 피롤리닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 데카히드로퀴놀리닐, 옥사졸리디닐, 피페라지닐, 디옥사닐, 디옥솔라닐, 디아제피닐, 옥사제피닐, 티아제피닐, 모르폴리닐, 및 퀴누클리디닐을 포함한다. 용어 "헤테로시클", "헤테로시클릴", "헤테로시클릴 링", "헤테로시클릭 기", "헤테로시클릭 모이어티", 및 "헤테로시클릭 라디칼"은, 여기서 교환가능하게 사용되며, 헤테로시클릴 링이 하나 이상의 아릴, 헤테로아릴, 또는 시클로알릴페틱 링에 접합된 기, 예를 들어 인돌리닐, 3H-인돌릴, 크로마닐, 펜안트리디닐, 또는 테트라히드로퀴놀리닐을 또한 포함하며, 여기서 부착 라디칼 또는 부착점이 헤테로시클릴 링 위에 있다. 헤테로시클릴기는 선택적으로 모노- 또는 비시클릭이다. 용어 "헤테로시클릴알킬"은 헤테로시클릴에 의해 치환된 알킬기를 의미하며, 여기서 상기 알킬 및 헤테로시클릴 부분이 독립적으로 선택적으로 치환된다.

[0036]

여기 사용된 것으로서, 용어 "부분적으로 불포화된"은 적어도 하나의 이중 또는 삼중 결합을 포함하는 링 모이어티를 의미한다. 용어 "부분적으로 불포화된"은 불포화 다중 사이트를 갖는 링을 포함하고자 의도한 것이나, 이는 여기 정의된 아릴 또는 헤테로아릴 모이어티를 포함하고자 하는 것이 아니다.

[0037]

여기 설명된 것처럼, 본 발명의 특정 화합물은, "선택적으로 치환된" 모이어티를 포함한다. 일반적으로, 용어 "치환된"은 용어 "선택적으로"가 선행되거나 선행되지 않거나 모두 지정된 모이어티의 하나 이상의 수소가 적당한 치환기로 교체된다. "치환된"은 다음 구조로부터 명백하거나 내포되는 하나 이상의 수소에 적용한다.



[0039]

"선택적으로 치환된" 기의 치환가능한 탄소 원자 상의 적당한 1가 치환기는 독립적으로 중수소; 할로젠;  $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$ ;  $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$ ;  $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$ ;  $-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}Ph$ 이며, 이는  $R^\circ$  으로 선택적으로 치환되며;  $R^\circ$  으로 선택적으로 치환된  $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$ ;  $R^\circ$  으로 선택적으로 치환된  $-CH=CHPh$ ;  $R^\circ$  으로 선택적으로 치환된  $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -피리딜;  $-NO_2$ ;  $-CN$ ;  $-N_3$ ;  $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$ ;  $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$ ;  $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$ ;  $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$ ;  $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$ ;  $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$ ;  $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$ ;  $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$ ;  $-C(S)R^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$ ;  $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$ ;  $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^\circ$ ,  $SC(S)SR^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$ ;  $-C(S)NR^\circ_2$ ;  $-C(S)SR^\circ$ ;  $-SC(S)SR^\circ$ ,  $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$ ;  $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$ ;  $-C(O)C(O)R^\circ$ ;  $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$ ;  $-C(NOR^\circ)R^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$ ;  $-S(O)_2NR^\circ_2$ ;  $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$ ;  $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$ ;  $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$ ;  $-N(OR^\circ)R^\circ$ ;  $-C(NH)NR^\circ_2$ ;  $-P(O)_2R^\circ$ ;  $-P(O)R^\circ_2$ ;  $-OP(O)R^\circ_2$ ;  $-OP(O)(OR^\circ)_2$ ;  $SiR^\circ_3$ ;  $-(C_{1-4}$  직쇄 또는 분지된 알킬렌) $O-N(R^\circ)_2$ ; 또는  $-(C_{1-4}$  직쇄 또는 분지된 알킬렌) $C(O)O-N(R^\circ)_2$ , 여기서  $R^\circ$  는 이하 정의된 것처럼 선택적으로 치환되고, 독립적으로 수소,  $C_{1-6}$  알릴페틱,  $-CH_2Ph$ ,  $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ ,  $-CH_2$ -(5-6 원자 헤테로아릴 링), 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 선택된 0-4 헤테로원자를 갖는 5-6-원자 포화된, 부분적으로 불포화된, 또는 아릴 링, 또는 상기 정의되는 것에도 불구하고, 2개의 독립되게 출현한  $R^\circ$  는 이들의 중개 원자와 함께, 질소, 산소 또는 황으로부터 독

립적으로 선택된 0-4 헤테로원자를 갖는 3-12-원자 포화된, 부분적으로 불포화된, 또는 아릴 모노- 또는 비시클릭 링을 형성하며, 이는 이하 정의된 것처럼 선택적으로 치환된다.

[0040]  $R^\bullet$  (또는 2개의 독립적 출현의  $R^\bullet$  는 이들의 중개 원자들과 함께 형성된 링) 위의 적당한 1가 치환기는, 독립적으로 중수소, 할로젠,  $-(CH_2)_{0-2}R^\bullet$ ,  $-(\text{할로}R^\bullet)$ ,  $-(CH_2)_{0-2}OH$ ,  $-(CH_2)_{0-2}OR^\bullet$ ,  $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^\bullet)_2$ ;  $-O(\text{할로}R^\bullet)$ ,  $-CN$ ,  $-N_3$ ,  $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^\bullet$ ,  $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$ ,  $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^\bullet$ ,  $-(CH_2)_{0-2}SR^\bullet$ ,  $-(CH_2)_{0-2}SH$ ,  $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ ,  $-(CH_2)_{0-2}NHR^\bullet$ ,  $-(CH_2)_{0-2}NR_2^\bullet$ ,  $-NO_2$ ,  $-SiR_3^\bullet$ ,  $-OSiR_3^\bullet$ ,  $-C(O)SR^\bullet$ ,  $-(C_{1-4}$  직쇄 또는 분지된 알킬렌) $C(O)OR^\bullet$ , 또는  $-SSR^\bullet$ 이며, 여기서 각  $R^\bullet$  는 비치환되거나, 또는 "할로"가 선행되는 경우 하나 이상의 할로젠으로만 치환되며, 독립적으로  $C_{1-4}$  엘리페틱,  $-CH_2Ph$ ,  $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ , 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로부터 선택된 0-4 헤테로원자를 갖는 5-6-원자 포화된, 부분적으로 불포화된, 또는 아릴 링으로부터 독립적으로 선택된다.  $R^\bullet$  의 포화된 탄소 원자 상의 적당한 2가 치환기는  $=O$  및  $=S$ 을 포함한다.

[0041] "선택적으로 치환된" 기의 포화된 탄소 원자 상의 적당한 2가 치환기는 다음을 포함한다:  $=O$ ,  $=S$ ,  $=NNR_2^\bullet$ ,  $=NNHC(O)R^\bullet$ ,  $=NNHC(O)OR^\bullet$ ,  $=NNHS(O)_2R^\bullet$ ,  $=NR^\bullet$ ,  $=NOR^\bullet$ ,  $-O(C(R_2^\bullet))_{2-3}O^-$ , 또는  $-S(C(R_2^\bullet))_{2-3}S^-$ , 여기서 각각의 독립된 출현의  $R^\bullet$  는 수소, 이하 정의된 것처럼 치환된  $C_{1-6}$  엘리페틱, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0-4 헤테로원자를 갖는 비치환된 5-6-원자 포화된, 부분적으로 불포화된, 또는 아릴 링으로부터 선택된다. "선택적으로 치환된" 기의 인접한 치환가능한 탄소에 결합된 적당한 2가 치환기는 다음을 포함한다:  $-O(CR_2^\bullet)_{2-3}O^-$ , 여기서 각 독립되게 출현한  $R^\bullet$  는, 수소, 이하 정의된 것처럼 선택적으로 치환된  $C_{1-6}$  엘리페틱, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0-4 헤테로원자를 갖는 비치환된 5-6-원자 포화된, 부분적으로 불포화된, 또는 아릴 링으로부터 선택된다.

[0042]  $R^\bullet$  의 엘리페틱기 위의 적당한 치환기는, 할로젠,  $-R^\bullet$ ,  $-(\text{할로}R^\bullet)$ ,  $-OH$ ,  $-OR^\bullet$ ,  $-O(\text{할로}R^\bullet)$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)OR^\bullet$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHR^\bullet$ ,  $-NR_2^\bullet$ , 또는  $-NO_2$ 을 포함하며, 여기서 각  $R^\bullet$  는 비치환되거나, 또는 "할로"로 선행되는 경우에 단지 하나 이상의 할로젠으로만 치환되며, 독립적으로  $C_{1-4}$  엘리페틱,  $-CH_2Ph$ ,  $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ , 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0-4 헤테로원자를 갖는 5-6-원자 포화된, 부분적으로 불포화된, 또는 아릴 링이다.

[0043] "선택적으로 치환된" 기의 치환가능한 질소 상의 적당한 치환기는,  $-R^+$ ,  $-NR_2^+$ ,  $-C(O)R^+$ ,  $-C(O)OR^+$ ,  $-C(O)C(O)R^+$ ,  $-C(O)CH_2C(O)R^+$ ,  $-S(O)_2R^+$ ,  $-S(O)_2NR_2^+$ ,  $-C(S)NR_2^+$ ,  $-C(NH)NR_2^+$ , 또는  $-N(R^+)S(O)_2R^+$ 을 포함하며; 여기서 각  $R^+$  는 독립적으로 수소, 이하 정의된 것처럼 선택적으로 치환된  $C_{1-6}$  엘리페틱, 비치환된  $-OPh$ , 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0-4 헤테로원자를 갖는 비치환된 5-6-원자 포화된, 부분적으로 불포화된, 또는 아릴 링이거나, 또는, 상기 정의에도 불구하고, 2개의 독립된 출현의  $R^+$ 는, 이들의 중개 원자들과 함께, 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0-4 헤테로원자를 갖는 비치환된 3-12-원자 포화된, 부분적으로 불포화된, 또는 아릴 모노- 또는 비시클릭 링이다.

[0044]  $R^+$  의 엘리페틱기 상의 적당한 치환기는, 독립적으로 할로젠,  $-R^\bullet$ ,  $-(\text{할로}R^\bullet)$ ,  $-OH$ ,  $-OR^\bullet$ ,  $-O(\text{할로}R^\bullet)$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)OR^\bullet$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHR^\bullet$ ,  $-NR_2^\bullet$ , 또는  $-NO_2$ 이며, 여기서 각  $R^\bullet$  는 비치환되거나, 또는 "할로"가 선행되는 경우에 단지 하나 이상의 할로젠만으로 치환되며, 독립적으로  $C_{1-4}$  엘리페틱,  $-CH_2Ph$ ,  $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ , 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 5-6-원자 포화된, 부분적으로 불포화된, 또는 아릴 링이다.

[0045] 특정 실시예에서, 용어 "선택적으로 치환된", "선택적으로 치환된 알킬", "선택적으로 치환된 선택적으로 치환된 알케닐", "선택적으로 치환된 알키닐", "선택적으로 치환된 카보시클릭", "선택적으로 치환된 아릴", "선택적으로 치환된 헤테로아릴", "선택적으로 치환된 헤테로시클릭", 및 여기 사용된 임의의 다른 선택적으로 치환된기는, 비치환되거나 또는 이에 제한되지는 않지만 다음을 포함하는 전형적인 치환기로 하나, 둘, 또는 셋 또

는 그 이상의 수소가 독립적으로 교체되어 치환된 기를 의미한다:

- [0046] -F, -Cl, -Br, -I, 중수소,

[0047] -OH, 보호된 히드록시, 알콕시, 옥소, 티오옥소,

[0048] -NO<sub>2</sub>, -CN, CF<sub>3</sub>, N<sub>3</sub>,

[0049] -NH<sub>2</sub>, 보호된 아미노, -NH 알킬, -NH 알케닐, -NH 알키닐, -NH 시클로알킬, -NH -아릴, -NH -헤테로아릴, -NH -헤테로시클릭, -디알킬아미노, -디아릴아미노, -디헤테로아릴아미노,

[0050] -O- 알킬, -O- 알케닐, -O- 알키닐, -O- 시클로알킬, -O-아릴, -O-헤테로아릴, -O-헤테로시클릭,

[0051] -C(O)- 알킬, -C(O)- 알케닐, -C(O)- 알키닐, -C(O)- 카보시클릴, -C(O)-아릴, -C(O)-헤테로아릴, -C(O)-헤테로시클릴,

[0052] -CONH<sub>2</sub>, -CONH- 알킬, -CONH- 알케닐, -CONH- 알키닐, -CONH-카보시클릴, -CONH-아릴, -CONH-헤테로아릴, -CONH-헤테로시클릴,

[0053] -OCO<sub>2</sub>- 알킬, -OCO<sub>2</sub>- 알케닐, -OCO<sub>2</sub>- 알키닐, -OCO<sub>2</sub>- 카보시클릴, -OCO<sub>2</sub>-아릴, -OCO<sub>2</sub>-헤테로아릴, -OCO<sub>2</sub>-헤테로시클릴, -OCONH<sub>2</sub>, -OCONH- 알킬, -OCONH- 알케닐, -OCONH- 알키닐, -OCONH- 카보시클릴, -OCONH-아릴, -OCONH- 헤테로아릴, -OCONH- 헤테로시클릴,

[0054] -NHC(O)- 알킬, -NHC(O)- 알케닐, -NHC(O)- 알키닐, -NHC(O)- 카보시클릴, -NHC(O)-아릴, -NHC(O)-헤테로아릴, -NHC(O)-헤테로시클릴, -NHCO<sub>2</sub>- 알킬, -NHCO<sub>2</sub>- 알케닐, -NHCO<sub>2</sub>- 알키닐, -NHCO<sub>2</sub>- 카보시클릴, -NHCO<sub>2</sub>-아릴, -NHCO<sub>2</sub>-헤테로아릴, -NHCO<sub>2</sub>-헤테로시클릴, -NHC(O)NH<sub>2</sub>, -NHC(O)NH- 알킬, -NHC(O)NH- 알케닐, -NHC(O)NH- 알케닐, -NHC(O)NH- 카보시클릴, -NHC(O)NH-아릴, -NHC(O)NH-헤테로아릴, -NHC(O)NH-헤테로시클릴, NHC(S)NH<sub>2</sub>, -NHC(S)NH- 알킬, -NHC(S)NH- 알케닐, -NHC(S)NH- 알키닐, -NHC(S)NH- 카보시클릴, -NHC(S)NH-아릴, -NHC(S)NH-헤테로아릴, -NHC(S)NH-헤테로시클릴, -NHC(NH)NH<sub>2</sub>, -NHC(NH)NH- 알킬, -NHC(NH)NH- 알케닐, -NHC(NH)NH- 알케닐, -NHC(NH)NH- 카보시클릴, -NHC(NH)NH-아릴, -NHC(NH)NH-헤테로아릴, -NHC(NH)NH-헤테로시클릴,

[0055] -C(NH)NH- 알킬, -C(NH)NH- 알케닐, -C(NH)NH- 알키닐, -C(NH)NH- 카보시클릴, -C(NH)NH-아릴, -C(NH)NH-헤테로아릴, -C(NH)NH-헤테로시클릴,

[0056] -S(O)- 알킬, -S(O)- 알케닐, -S(O)- 알키닐, -S(O)- 카보시클릴, -S(O)-아릴, -S(O)-헤테로아릴, -S(O)-헤테로시클릴 -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH- 알킬, -SO<sub>2</sub>NH- 알케닐, -SO<sub>2</sub>NH- 알키닐, -SO<sub>2</sub>NH- 카보시클릴, -SO<sub>2</sub>NH-아릴, -SO<sub>2</sub>NH- 헤테로아릴, -SO<sub>2</sub>NH- 헤테로시클릴,

[0057] -NHSO<sub>2</sub>- 알킬, -NHSO<sub>2</sub>- 알케닐, -NHSO<sub>2</sub>- 알키닐, -NHSO<sub>2</sub>- 카보시클릴, -NHSO<sub>2</sub>-아릴, -NHSO<sub>2</sub>-헤테로아릴, -NHSO<sub>2</sub>-헤테로시클릴,

[0058] -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,

[0059] -모노-, 디-, 또는 트리-알킬 실릴,

[0060] -알킬, -알케닐, -알키닐, -아릴, -아릴알킬, -헤테로아릴, -헤테로아릴알킬, -헤테로시클로알킬, -시클로알킬, -카보시클릭, -헤테로시클릭, 폴리알콕시알킬, 폴리알콕시, -메톡시메톡시, -메톡시에톡시, -SH, -S- 알킬, -S- 알케닐, -S- 알키닐, -S- 카보시클릴, -S-아릴, -S-헤테로아릴, -S-헤테로시클릴, 또는 메틸티오메틸.

[0061] 여기 사용된, 용어 "약제학적으로 허용가능한 염" 은, 건전한 의학적 판단의 범위 내에서, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 및 이와 유사한것 없이 인간 및 하급 동물의 조직과 접촉에 사용하는데 적당한 것으로서, 합리적인 이익/위험 비와 비례하는 염들을 의미한다. 약제학적으로 허용가능한 염은 당해 기술분야에 잘 알려져 있다. 예를 들어, S. M. Berge et al.는, J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19에 상세하게 약제학적으로 허용가능한 염을 설명하고 있으며, 참조로서 여기 통합되어 있다. 본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용가



능한 염은, 적당한 무기 및 유기 산 및 염기로부터 유래된 것들을 포함한다. 약제학적으로 허용가능한, 무독성 산부가염의 예는, 무기산, 예를 들어 염산, 브롬화수소산, 인산, 황산 및 과염소산, 또는 유기산, 예를 들어 아세트산, 옥살산, 말레산, 타르타르산, 시트르산, 숙신산 또는 말론산으로 형성되거나, 또는 이온 교환과 같이 당해 기술 분야에서 사용된 다른 방법을 사용하여 형성된 아미노기의 염들이다. 다른 약제학적으로 허용가능한 염은 아디페이트, 알지네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠술포네이트, 벤조에이트, 비설페이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포르술포네이트, 시트레이트, 시클로헥탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실설페이트, 에탄술포네이트, 포르메이트, 푸마르레이트, 글루코헵토네이트, 글리세로포스페이트, 글루코네이트, 헤미설페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 히드로요오다이드, 2-히드록시-에탄술포네이트, 락토비오네이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴 설페이트, 말레이트, 말리에이트, 말로네이트, 메탄술포네이트, 2-나프탈렌술포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 올리에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼설페이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 설페이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, p-톨루엔술포네이트, 운데카노에이트, 발레르에이트 염, 및 이와 유사한 것을 포함한다.

[0062] 적당한 염기로부터 유도된 염은 알칼리 금속, 알칼리 토금속, 암모늄 및  $N^+(C_{1-4}\text{알킬})_4$  염을 포함한다. 대표적 알칼리 또는 알칼리 토금속 염은 소듐, 리튬, 포타슘, 칼슘, 마그네슘, 및 이와 유사한 것을 포함한다. 게다가 약제학적으로 허용가능한 염은, 적당할 때, 무독성 암모늄, 4차 암모늄, 및 할라이드, 히드록시드, 카복실레이트, 설페이트, 포스페이트, 니트레이트, 저급알킬 술포네이트 및 아릴 술포네이트와 같은 상대 이온을 사용하여 형성된 아민 양이온을 포함한다.

[0063] 달리 말하지 않는 한, 여기 묘사된 구조체들은 또한 상기 구조체의 모든 아이소머 형태(e.g., 엔안티오머릭, 디아스테레오머릭, 및 지오메트릭 (또는 컨포메이셔널))을 포함하는 것을 의미하며; 예를 들어, 각 비대칭 센터에 대한 R 및 S 입체 배치, Z 및 E 이중 결합 아이소머, 및 Z 및 E 컨포메이셔널 아이소머를 포함한다. 그러므로, 본 화합물의 단일 입체화학 아이소머뿐만 아니라 엔안티오머릭, 디아스테레오머릭, 및 지오메트릭 (또는 컨포메이셔널) 혼합물은 본 발명의 범위 내이다. 달리 언급되지 않는 한, 본 발명의 화합물의 모든 도우토머릭 형태는 본 발명의 범위 내이다.

[0064] 추가적으로, 달리 언급되지 않는 한, 여기 묘사된 구조체들은 모두 하나 이상의 동위 원소적으로 풍부한 원자의 존재에만 차이가 있는 화합물들을 포함하는 것으로 의의된다. 예를 들어, 중수소 또는 삼중수소로 수소의 교체, 또는  $^{13}\text{C}$ - 또는  $^{14}\text{C}$ -풍부한 탄소로 탄소의 교체를 포함하는 본 발명의 구조체를 갖는 화합물들은 본 발명의 범위 내이다. 일부 실시예에서, 상기 집단은 하나 이상의 중수소 원자를 포함한다.

[0065] 게다가 화학식 I의 화합물은 이들의 동위원소-표지된 형태를 포함하는 것을 의도한 것이다. 화학식 I의 화합물의 동위 원소 표지된 형태는, 화합물의 하나 이상의 원자들이 자연적으로 발생한 원자의 원자량 또는 질량수가 차이가 있는 원자량 또는 질량수를 갖는 원자 또는 원자들에 의해 교체되었다는 사실만을 제외하고는 본 화합물과 동일하다. 용이하게 상업적으로 이용가능하고 잘 알려진 방법으로 화학식 I의 화합물 내로 통합될 수 있는 동위 원소들은 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 불소 및 염소, 예를 들어  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$  및  $^{36}\text{Cl}$ 의 동위원소들을 각각 포함한다. 하나 이상의 상기 언급된 동위원소 및/또는 다른 원자들의 다른 동위 원소를 포함하는 화학식 I의 화합물, 이들의 프로드러그 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염은 본 발명의 일부인 것으로 의의된다. 화학식 I의 동위원소-표지된 화합물은 수많은 유리한 방법에 사용될 수 있다. 예를 들어,  $^3\text{H}$  또는  $^{14}\text{C}$ 과 같은 방사선 동위원소가 통합되어 있는 화학식 I의 동위원소-표지된 화합물은, 약제 및/또는 기질 조직 분포 분석에 적당하다. 이들 방사선 동위원소, 즉 삼중수소 ( $^3\text{H}$ ) 및 탄소-14 ( $^{14}\text{C}$ ),는 특히 단순한 제조 및 우수한 검출성 때문에 특히 바람직하다. 보다 무거운 동위 원소, 예를 들어 중수소 ( $^2\text{H}$ )를 화학식 I의 화합물로 통합한 것은 이 동위 원소 표지된 화합물의 보다 높은 대사적 안정성을 갖기 때문에 치료적 장점을 갖는다. 보다 높은 대사 안정성은 인비보 반감기의 증가 또는 보다 낮은 복용량으로 직접적으로 번역되고, 이는 대부분의 환경하에서 본 발명의 바람직한 실시예를 나타낼 것이다. 화학식 I의 동위원소 표지된 화합물은, 통상 합성식 및 관련된 설명, 실시예 부분 및 제조 부분에서 개시된 방법을, 용이하게 이용가능한 동위 원소 표지된 반응체로 비-동위원소 표지된 반응체를 교체하여 수행하는 것으로 제조될 수 있다.

[0066] 중수소 ( $^2\text{H}$ )는 또한, 일차적 동력학적 동위원소 효과의 방법으로 화합물의 산화적 신진대사를 조작하기 위한 목적을 위하여 화학식 I의 화합물 내로 통합될 수 있다. 1차적 동력학적 동위 원소 효과는 동위원소 핵의 교환 결

과인 화학 반응의 속도 변화이며, 이는 결국 동위 원소 교환 후 공유 결합 형성에 필요한 기저 상태 에너지의 변화에 의해 야기된다. 보다 무거운 동위 원소의 교환은, 결국 통상 화학적 결합을 위한 기저 상태 에너지를 낮추게 되어, 속도-제한 결합 절단에서의 속도를 줄이게 된다. 만약 결합 절단이 다중-생성물 반응의 좌표를 따라 안장점(saddle-point) 영역 내 또는 근처에서 일어난다면, 생성물 분포 비는 실질적으로 변경될 수 있다. 설명을 위하여: 만약 중수소가 비교환가능한 위치에서 탄소 원자에 결합한다면, 속도 차이  $k_H/k_D = 2-7$ 가 전형적이다. 이 속도 차이가 산화에 민감한 화학식 I의 화합물에 성공적으로 적용된다면, 인비보에서 이 화합물의 프로파일은 드라마틱하게 변형될 수 있고 결과적으로 개선된 약동학적 성질을 나타낸다.

[0067] 치료제를 발견 및 개발할 때, 당해 기술분야에서 통상의 기술자는 바람직한인비트로 성질을 유지하면서 약동학적 파라미터를 최적화할 수 있다. 좋지 못한 약동학적 프로파일을 갖는 많은 화합물들은 산화적 신진 대사에 민감하다고 가정하는 것이 합리적이다. 현재 이용가능한 인비트로 간 마이크로솜 분석은 이 타입의 산화적 신진 대사의 과정에 귀중한 정보를 제공하며, 이는 그 결과 그러한 산화적 신진대사에 대한 저항성을 통해 안정성을 개선한 화학식 I의 중수소화된 화합물을 합리적으로 디자인할 수 있게 된다. 화학식 I의 화합물의 약동학적 프로파일이 크게 개선되며, 인비보 반감기( $t/2$ )의 증가, 최대 치료적 효과에서의 농도( $C_{max}$ ), 용량 반응 곡선 아래 면적(AUC), 및 F의 측면에서; 및 감소된 클리어런스, 용량 및 물질 단가의 측면에서 정량적으로 발현될 수 있다.

[0068] 다음은 상기의 것을 설명하고자 한 것이다: 산화적 신진 대사에 대한 다중의 잠재적 공격 사이트, 예를 들어 벤질 수소 원자 및 질소 원자에 결합된 수소 원자를 갖는 화학식 I의 화합물은, 다양한 조합의 수소 원자가 중수소 원자로 교체된 일련의 유사체로서 제조되어, 일부, 대부분 또는 모든 이들 수소원자들이 중수소 원자로 교체된다. 반감기 결정은, 산화적 신진 대사에 대한 저항성이 개선되는 정도를 우호적으로 그리고 정확하게 결정할 수 있게 한다. 이 방법에서, 모 화합물의 반감기는 이 타입의 중수소-수소 교환의 결과로서 100% 까지 연장될 수 있다는 것이 결정된다.

[0069] 화학식 I의 화합물 내에서 중수소-수소 교환은, 또한 출발 화합물의 대사 산물 스펙트럼을 바람직하게 변경하기 위하여 사용되어, 원하지 않은 독성 대사산물을 줄이거나 제거할 수 있다. 예를 들어, 만약 독성 대사산물이 산화적 탄소-수소(C-H) 결합 분열을 통해 발생한다면, 비록 특정 산화가 속도 결정 단계가 아니라고 할지라도, 중수소 유사체가 원하지 않는 대사산물의 생성을 크게 줄이거나 제거할 것이라는 것을 합리적으로 가정할 수 있다. 게다가, 중수소-수소 교환에 관한 당해 기술 분야의 상태에 대한 정보가, 예를 들어 Hanzlik et al., J. Org. Chem. **55**, 3992-3997, 1990, Reider et al., J. Org. Chem. **52**, 3326-3334, 1987, Foster, Adv. Drug Res. **14**, 1-40, 1985, Gillette et al, Biochemistry **33**(10) 2927-2937, 1994, and Jarman et al. Carcinogenesis **16**(4), 683-688, 1993에서 발견될 수 있다.

[0070] 여기 사용된 것처럼, 용어 "조절자"는 측정가능한 친화도를 갖는 표적에 결합 및/또는 억제하는 화합물로서 정의된다. 일부 실시예에서, 조절자는 약 50  $\mu$ M 미만, 약 1  $\mu$ M 미만, 약 500 nM 미만, 약 100 nM 미만, 또는 약 10 nM 미만의 결합 상수 및/또는 IC50을 갖는다.

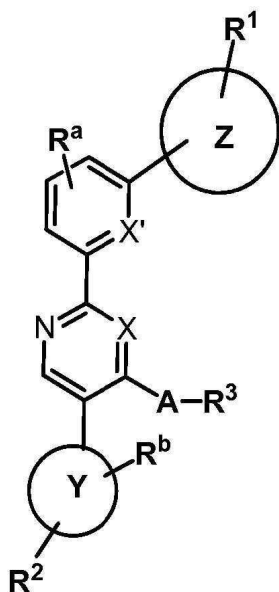
[0071] 여기 사용된 용어 "측정가능한 친화도" 및 "측정가능하게 저해한다"는 본 발명의 화합물, 또는 이들의 조성물을 포함하는 샘플과, 상기 화합물의 부제시 IRAK, 및 IRAK를 포함하는 등가 샘플, 또는 이들의 조성물 사이의 IRAK 활성에서의 측정가능한 변화를 의미한다.

[0072] 본 발명에 의해 가시화된 치환기 및 변수의 조합은, 안정한 화합물을 형성하는 결과를 가져오는 것들 만이다. 여기 사용된 용어 "안정한"은 여기 설명된 목적(e.g., 대상에 치료적 또는 예방적 투여)에 유용한 충분한 시간 동안 화합물의 온전성을 유지하고, 제조가 가능하기에 충분한 안정성을 갖는 화합물을 의미한다.

[0073] 여기 변수의 임의적 정의에서 화학적 집단의 리스트의 설명은 임의의 단독 기 또는 목록 기들의 조합으로서 변수의 정의들을 포함한다. 여기 변수의 실시예에 대한 설명은, 임의의 단독 실시예 또는 다른 실시예 또는 이들의 일부들과의 조합의 실시예들을 포함한다.

[0074] 3. 예시적 화합물의 설명

[0075] 일 양상에 따라, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공하며,



I

[0076]

[0077] 여기서:

[0078] X는 CR 또는 N이며;

[0079] A는 O, S, SO<sub>2</sub>, SO, -NRC(O), -NRSO<sub>2</sub>, 또는 N(R)이거나; 또는 A는 없고;

[0080] R<sup>3</sup>는 -R, 할로젠, -할로알킬, -OR, -SR, -CN, -NO<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>R, -SOR, -C(O)R, -CO<sub>2</sub>R, -C(O)N(R)<sub>2</sub>, -NRC(O)R, -NRC(O)N(R)<sub>2</sub>, -NRSO<sub>2</sub>R, 또는 -N(R)<sub>2</sub>; 또는

[0081] A가 -NRC(O), -NRSO<sub>2</sub>, 또는 N(R)일 때; 이후 R 및 R<sup>3</sup>는, 각각에 부착된 원자와 함께, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4 헤테로원자를 갖는 3-7 원자 헤테로시클릭 링, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4 헤테로원자를 갖는 5-6 원자 모노시클릭 헤테로아릴 링을 형성하며; 이들 각각은 선택적으로 치환되며;

[0082] X'는 CR 또는 N이고;

[0083] 링 Z은 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4 헤테로원자를 갖는 3-7 원자 헤테로시클릭 링, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4 헤테로원자를 갖는 5-6 원자 모노시클릭 헤테로아릴 링이며; 이들 각각은 선택적으로 치환되며;

[0084] R<sup>1</sup>은 -R, 할로젠, -할로알킬, -OR, -SR, -CN, -NO<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>R, -SOR, -C(O)R, -CO<sub>2</sub>R, -C(O)N(R)<sub>2</sub>, -NRC(O)R, -NRC(O)N(R)<sub>2</sub>, -NRSO<sub>2</sub>R, 또는 -N(R)<sub>2</sub>이며;

[0085] R<sup>a</sup>은 없거나, -R, 할로젠, -할로알킬, -OR, -SR, -CN, -NO<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>R, -SOR, -C(O)R, -CO<sub>2</sub>R, -C(O)N(R)<sub>2</sub>, -NRC(O)R, -NRC(O)N(R)<sub>2</sub>, -NRSO<sub>2</sub>R, 또는 -N(R)<sub>2</sub>이며;

[0086] 링 Y은 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 2-4 헤테로원자를 갖는 선택적으로 치환된 5-6 원자 모노시클릭 헤테로아릴 링이며;

[0087] R<sup>2</sup>은 -R, 할로젠, -할로알킬, -OR, -SR, -CN, -NO<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>R, -SOR, -C(O)R, -CO<sub>2</sub>R, -C(O)N(R)<sub>2</sub>, -NRC(O)R, -NRC(O)N(R)<sub>2</sub>, -NRSO<sub>2</sub>R, 또는 -N(R)<sub>2</sub>이며;



- [0088]  $R^b$  은 없고, -R, 할로젠, -할로알킬, -OR, -SR, -CN, -NO<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>R, -SOR, -C(O)R, -CO<sub>2</sub>R, -C(O)N(R)<sub>2</sub>, -NRC(O)R, -NRC(O)N(R)<sub>2</sub>, -NRSO<sub>2</sub>R, 또는 -N(R)<sub>2</sub>이고;
- [0089] 각 R은 독립적으로 수소, C<sub>1-6</sub> 알킬페틸, C<sub>3-10</sub> 아릴, 3-8 원자 포화된 또는 부분적으로 불포화된 카보시클릭 링, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4 헤테로원자를 갖는 3-7 원자 헤테로시클릭 링, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4 헤테로원자를 갖는 5-6 원자 모노시클릭 헤테로아릴 링이며; 이들 각각은 선택적으로 치환되거나; 또는
- [0090] 동일 원자 위의 2개 R기는 이들에 부착된 원자와 함께, C<sub>3-10</sub> 아릴, 3-8 원자 포화된 또는 부분적으로 불포화된 카보시클릭 링, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4 헤테로원자를 갖는 3-7 원자 헤테로시클릭 링, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4 헤테로원자를 갖는 5-6 원자 모노시클릭 헤테로아릴 링을 형성하며; 이들 각각은 선택적으로 치환되며;
- [0091] 여기서 X가 N이고 A가 없을 때,  $R^3$  은 H가 아니다.
- [0092] 특정 실시예에서, X는 CR이다. 특정 실시예에서, X는 CH이다. 특정 실시예에서, X는 N이다.
- [0093] 특정 실시예에서, A는 O 또는 N(R)이다. 특정 실시예에서, A는 O이다. 특정 실시예에서, A는 N(R)이다. 추가 실시예에서, A는 NH 또는 N-Me이다.
- [0094] 특정 실시예에서, A는 없다.
- [0095] 특정 실시예에서, A는,  $R^3$  이 알킬 또는 치환된 알킬일 때 없다.
- [0096] 특정 실시예에서, A는 N(R)이고, 및 R 및  $R^3$ 으로 형성된 링은, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4 헤테로원자를 갖는 3-7 원자 헤테로시클릭 링, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4 헤테로원자를 갖는 5-6 원자 모노시클릭 헤테로아릴 링이며; 이들 각각은 선택적으로 치환된다.
- [0097] 특정 실시예에서,  $R^3$  은 -R, -할로알킬, -C(O)R, -CO<sub>2</sub>R, 또는 -C(O)N(R)<sub>2</sub>이다.
- [0098] 특정 실시예에서,  $R^3$  은 -H이다.
- [0099] 특정 실시예에서,  $R^3$  은 C<sub>1-6</sub> 알킬페틸, C<sub>3-10</sub> 아릴, 3-8 원자 포화된 또는 부분적으로 불포화된 카보시클릭 링, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4 헤테로원자를 갖는 3-7 원자 헤테로시클릭 링, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4 헤테로원자를 갖는 5-6 원자 모노시클릭 헤테로아릴 링이며; 이들 각각은 선택적으로 치환된다.
- [0100] 특정 실시예에서,  $R^3$  은 메틸, 에틸, 에틸, 프로필, i-프로필, 부틸, s-부틸, t-부틸, 직쇄 또는 분지된 펜틸, 또는 직쇄 또는 분지된 헥실; 이들 각각은 선택적으로 치환된다.
- [0101] 특정 실시예에서,  $R^3$  은 페닐, 나프틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 아다만틸, 시클로옥틸, [3.3.0]비시클로옥타닐, [4.3.0]비시클로노나닐, [4.4.0]비시클로데카닐, [2.2.2]비시클로옥타닐, 플루오레닐, 인다닐, 테트라히드로나프틸, 아크리디닐, 아조시닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티오프라닐, 벤조티오펜닐, 벤즈옥사졸릴, 벤즈티아졸릴, 벤즈트리아졸릴, 벤즈테트라졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 벤즈이미다졸리닐, 카르바졸릴, NH-카르바졸릴, 카보linyl, 크로마닐, 크로메닐, 신놀리닐, 데카히드로퀴놀리닐, 2H,6H-1,5,2-디티아지닐, 디히드로푸로 [2,3-b] 테트라히드로푸란, 푸라닐, 푸라자닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸릴, 1H-인다졸릴, 인돌레닐, 인돌리닐, 인돌리지닐, 인돌릴, 3H-인돌릴, 이소인돌리닐, 이소인돌레닐, 이소벤조푸라닐, 이소크로마닐, 이소인다졸릴, 이소인돌리닐, 이소인돌릴, 이소퀴놀리닐, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 모르폴리닐, 나프티리디닐, 옥타히드로이소퀴놀리닐, 옥사디아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴; - 1,2,5-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 옥사졸리디닐, 옥사졸릴, 옥사졸리디닐, 피리미디닐, 펜안트리디닐, 펜안트롤리닐, 펜아지닐, 페노티아지닐, 펜옥사티이닐, 페녹사지닐, 프탈라지닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 프테리디닐, 퓨리닐, 피라닐, 피라지닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리도옥사졸, 피리도이미다졸, 피리도티아졸, 피리디닐, 피리딜, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피롤리닐, 2H-

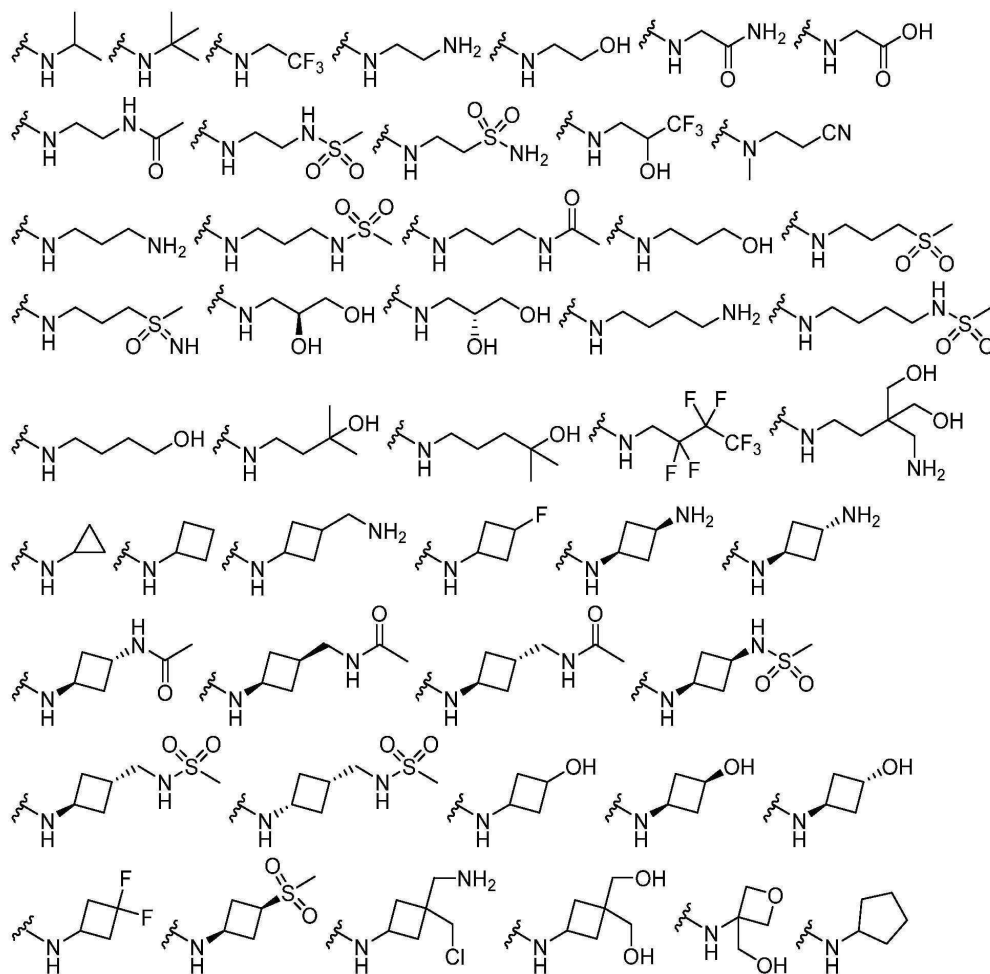
피롤릴, 피롤릴, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 4H-퀴놀리지닐, 퀴녹살리닐, 퀴누클리디닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 6H-1,2,5-티아디아지닐, 1,2,3-티아디아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,2,5-티아디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 티안트레닐, 티아졸릴, 티에닐, 티에노티아졸릴, 티에노옥사졸릴, 티에노이미다졸릴, 티오펜릴, 트리아지닐, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 1,2,5-트리아졸릴, 1,3,4-트리아졸릴, 옥세타닐, 아제티디닐, 또는 크산테닐이며; 이들 각각은 선택적으로 치환된다.

[0102]

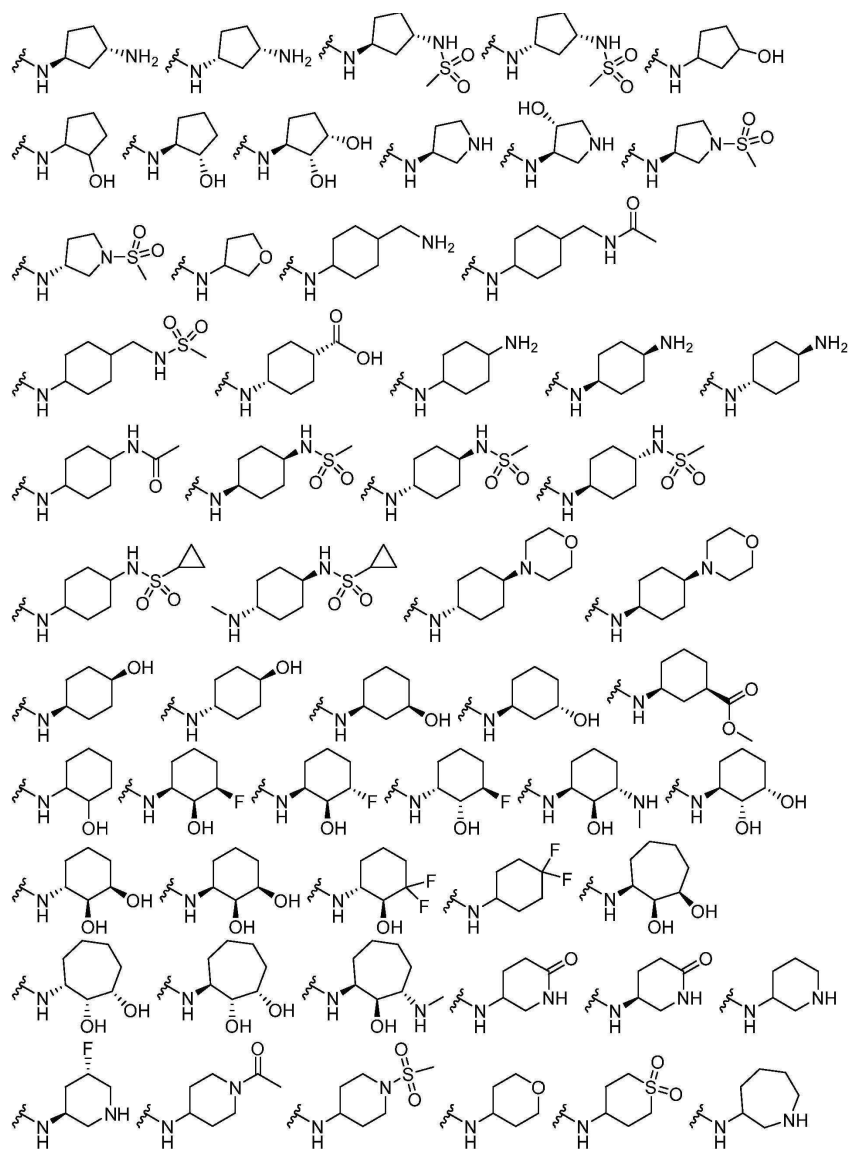
특정 실시예에서,  $R^3$  은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 테트라히드로푸란, 피페리딘, 피페리딘-온, 스피로헵탄, 또는 비시클로헥산이며; 이들 각각은 선택적으로 치환된다.

[0103]

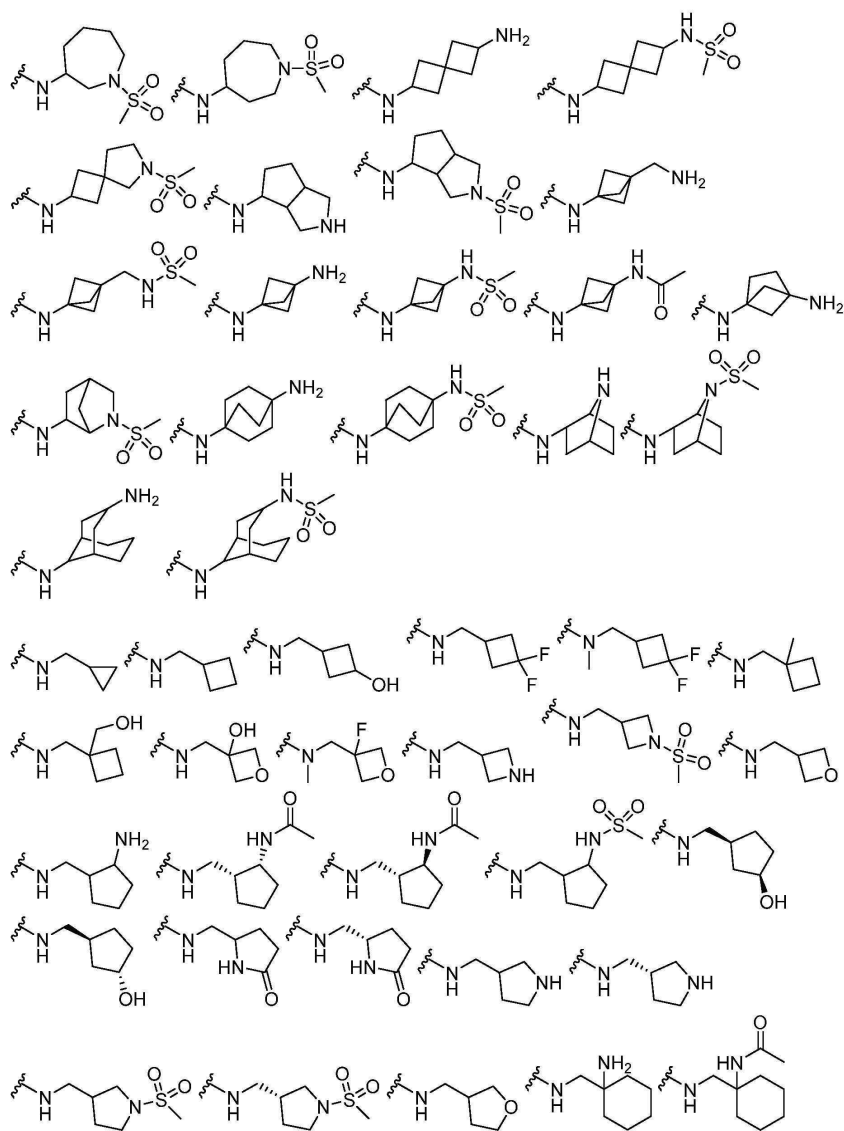
특정 실시예에서,  $-A-R^3$  는  $-H$ ,  $-CH_3$ ,  $-CF_3$ ,



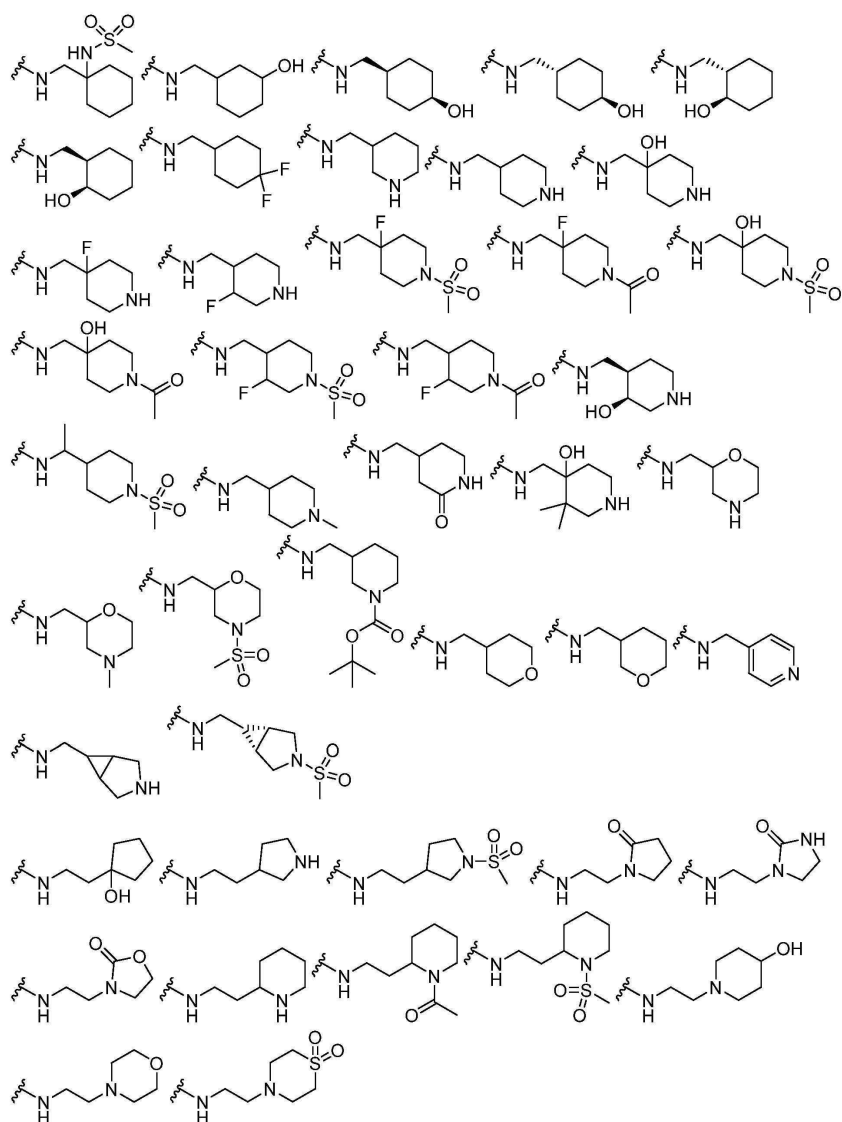
[0104]



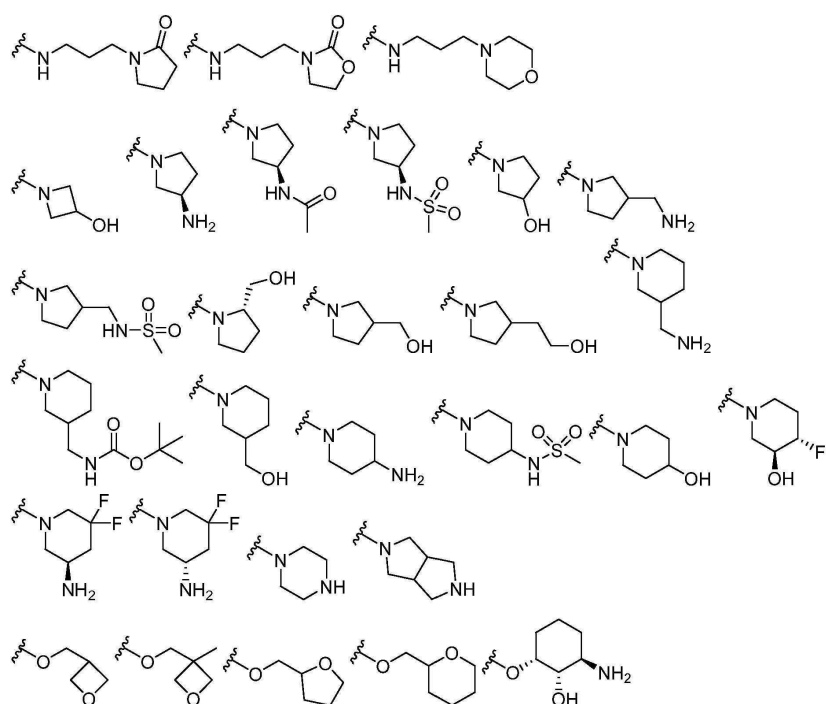
[0105]



[0106]



[0107]




[0108]

[0109] 이다.

[0110] 특정 실시예에서, X' 는 CR이다. 특정 실시예에서, X'는 CH이다. 특정 실시예에서, X' 는 N이다.

[0111] 특정 실시예에서, 링 Z는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4 헤테로원자를 갖는 3-7 원자 헤테로시클릭 링, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4 헤테로원자를 갖는 5-6 원자 모노시클릭 헤테로아릴 링이며; 이들 각각은 선택적으로 치환된다;



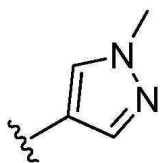
[0112] 특정 실시예에서, 링 Z은: 이며, 여기서 X는 O, S 또는 NR<sup>1</sup>이며; Y는 C 또는 N이며; 및 T는 C 또는 N이다.

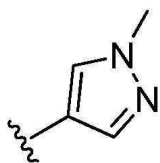
[0113] 특정 실시예에서, 링 Z은 테트라히드로푸란, 푸라닐, 푸라자닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸릴, 1H-인다졸릴, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 모르폴리닐, 옥사디아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴; - 1,2,5-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 옥사졸리디닐, 옥사졸릴, 옥사졸리디닐, 피리미디닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피라닐, 피라지닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리디닐, 피리딜, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피롤리닐, 2H-피롤릴, 피롤릴, 티아졸릴, 티에닐, 트리아지닐, 티아디아졸, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 1,2,5-트리아졸릴, 또는 1,3,4-트리아졸릴이며; 이들 각각은 선택적으로 치환된다.

[0114] 특정 실시예에서, 링 Z은 피라졸 링이다.

[0115] 특정 실시예에서, R<sup>1</sup> 는 -R, 할로젠, -할로알킬, -OR, -SR, -CN, -NO<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>R, -SOR, -C(O)R, -CO<sub>2</sub>R, -C(O)N(R)<sub>2</sub>, -NRC(O)R, -NRC(O)N(R)<sub>2</sub>, -NRSO<sub>2</sub>R, 또는 -N(R)<sub>2</sub>이다.

[0116] 특정 실시예에서, R<sup>1</sup> 는 -R이다.



[0117] 특정 실시예에서, 링 Z은 이다.

[0118] 특정 실시예에서, R<sup>a</sup> 은 없다.

[0119] 특정 실시예에서, R<sup>a</sup> 은 OR, CF<sub>3</sub>, Hal, 또는 NO<sub>2</sub>이다.

[0120] 특정 실시예에서, 링 Y은 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로부터 선택된 2-4 헤테로원자를 갖는 선택적으로 치환된 5-6 원자 모노시클릭 헤테로아릴 링이다.

[0121] 특정 실시예에서, 링 Y는 테트라히드로푸란, 푸라닐, 푸라자닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸릴, 1H-인다졸릴, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 모르폴리닐, 옥사디아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴; - 1,2,5-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 옥사졸리디닐, 옥사졸릴, 옥사졸리디닐, 피리미디닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피라닐, 피라지닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리디닐, 피리딜, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피롤리닐, 2H-피롤릴, 피롤릴, 티아졸릴, 티에닐, 트리아지닐, 티아디아졸, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 1,2,5-트리아졸릴, 또는 1,3,4-트리아졸릴; 이들 각각은 선택적으로 치환된다.

[0122] 특정 실시예에서, 링 Y는 선택적으로 치환된 피리딜, 피라졸 또는 티아디아졸이다.

[0123] 특정 실시예에서, 링 Y이 선택적으로 치환된 피라졸이다.

[0124] 특정 실시예에서, 링 Y은 선택적으로 치환된 티아디아졸이다.

[0125] 특정 실시예에서, 링 Y은 선택적으로 치환된 피리딜이다.

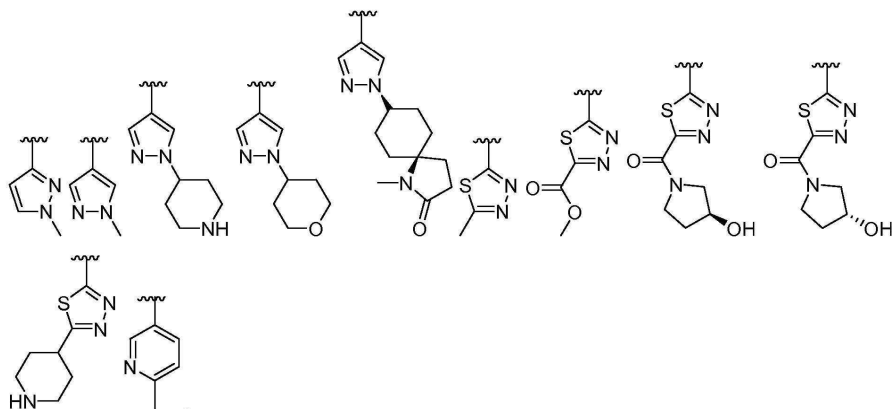
[0126] 특정 실시예에서, R<sup>2</sup> 은 -R, -OR, -SR, -SO<sub>2</sub>R, -SOR, -C(O)R, -CO<sub>2</sub>R, -C(O)N(R)<sub>2</sub>, -NRC(O)R, -NRC(O)N(R)<sub>2</sub>,

-NRSO<sub>2</sub>R, 또는 -N(R)<sub>2</sub>이다.

[0127] 특정 실시예에서, R<sup>2</sup>은 -R, -C(O)R, -CO<sub>2</sub>R, -C(O)N(R)<sub>2</sub>, 또는 -N(R)<sub>2</sub>이다.

[0128] 특정 실시예에서, R<sup>b</sup>은 없다. 특정 실시예에서, R<sup>b</sup>은 선택적으로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬패틱, C(O)NR<sub>2</sub>, 또는 COR이다.

[0129] 특정 실시예에서, 링 Y은



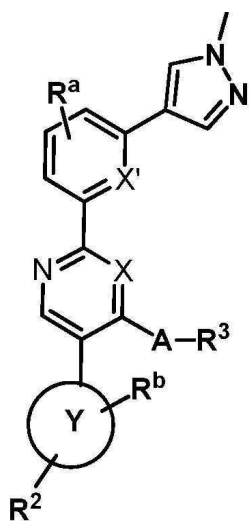
[0130]

[0131] 이다.

[0132] 특정 실시예에서, 각 링 Z, 링 Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, A, X, 및 X'은 상기 정의되고, 실시예, 류 및 하부류에 설명된 것들이 단독으로 또는 조합하여 정의된 것과 같다.

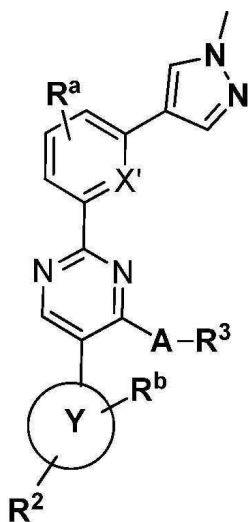
[0133] 특정 실시예에서, 본 발명은 화학식 I-a의 화합물, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공하며,

[0134]



[0135] 여기서 각 링 Y, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, A, X, 및 X는, 상기 정의되고 여기 및 상기의 실시예, 류 및 하부류에서 설명된 것들이 단독으로 또는 조합하여 정의된다.

[0136] 특정 실시예에서, 본 발명은 화학식 I-b의 화합물, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공하며,

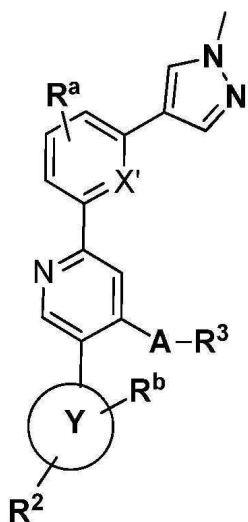


**I-b;**

[0137]

[0138] 여기서 각 링 Y, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, A, 및 X'은, 상기 정의되고 여기 및 상기의 실시예, 류 및 하부류에서 설명된 것들이 단독으로 또는 조합하여 정의된다.

[0139] 특정 실시예에서, 본 발명의 화학식 I-c의 화합물 또는 이의 약제학적을 허용가능한 염을 제공하며,



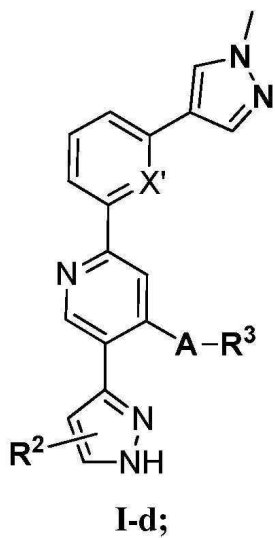
**I-c;**

[0140]

[0141] 여기서 각 링 Y, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, A, 및 X', 및 m은 상기 정의되고 여기 및 상기의 실시예, 류 및 하부류에서 설명된 것들이 단독으로 또는 조합하여 정의된다.



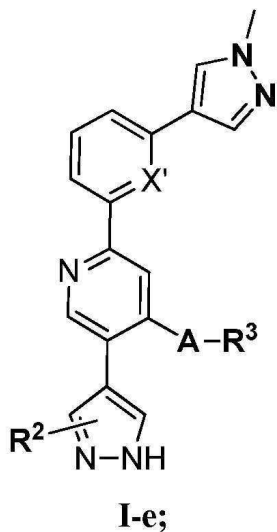
[0142] 특정 실시예에서, 본 발명은 화학식 I-d의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공하며,



[0143]

[0144] 여기서 각  $R^2$ ,  $R^3$ , A, 및  $X'$ , 상기 정의되고 여기 및 상기의 실시예, 류 및 하부류에서 설명된 것들이 단독으로 또는 조합하여 정의된다.

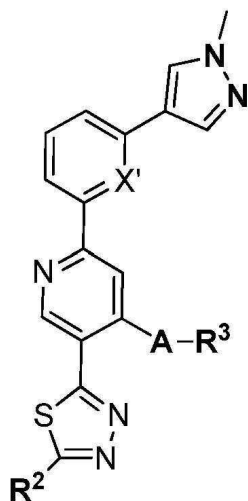
[0145] 특정 실시예에서, 본 발명은 화학식 I-e의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공하며,



[0146]

[0147] 여기서 각  $R^2$ ,  $R^3$ , A, 및  $X'$ 은, 상기 정의되고 여기 및 상기의 실시예, 류 및 하부류에서 설명된 것들이 단독으로 또는 조합하여 정의된다.

[0148] 특정 실시예에서, 본 발명은 화학식 I-f의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공하며,



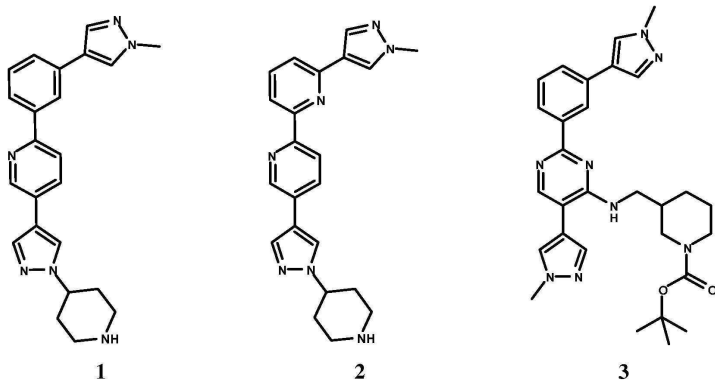
**I-f;**

[0149]

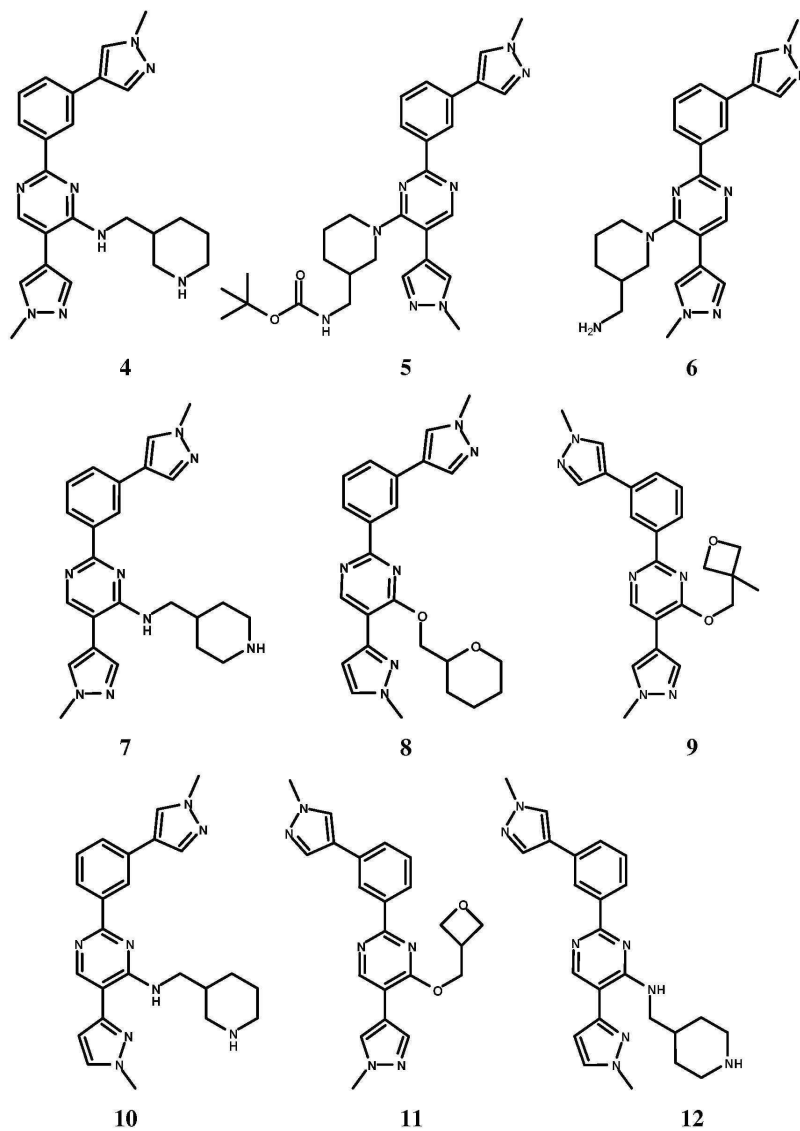
[0150] 여기서 각  $R^2$ ,  $R^3$ , A, 및  $X'$ 는, 상기 정의되고 여기 및 상기의 실시예, 류 및 하부류에서 설명된 것들이 단독으로 또는 조합하여 정의된다.

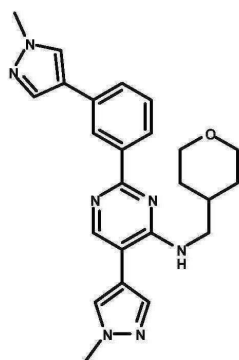
[0151] 특정 실시예에서, 본 발명은 하기 목록 1에서 선택된 화합물을 제공한다:

[0152] 목록 1

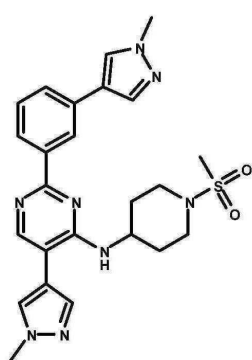


[0153]

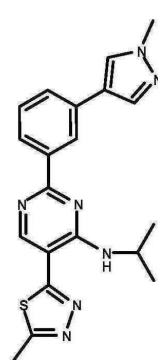




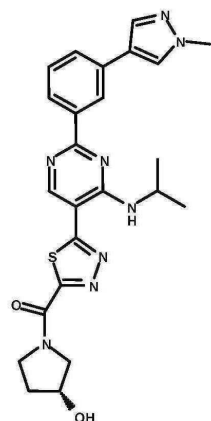
13



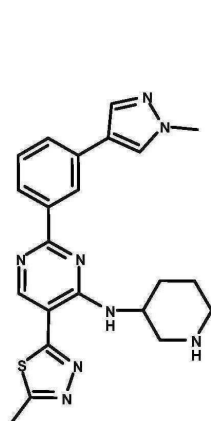
14



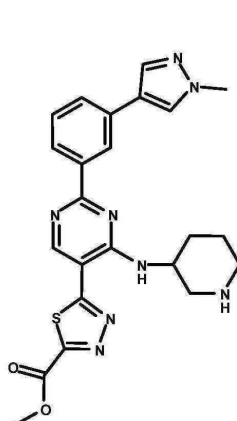
15



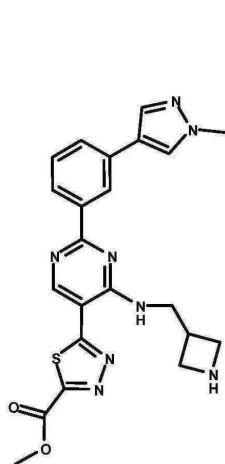
16



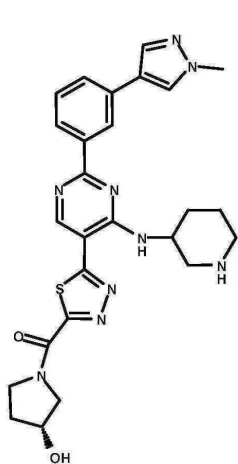
17



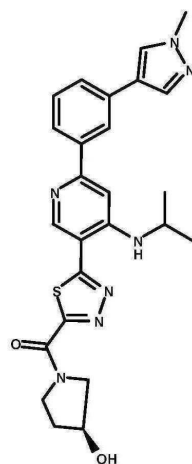
18



19

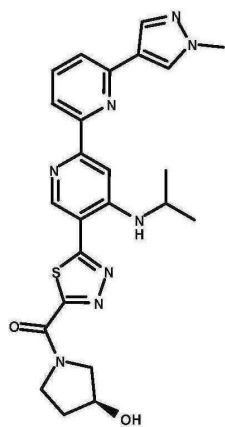


20

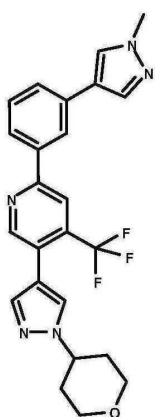


21

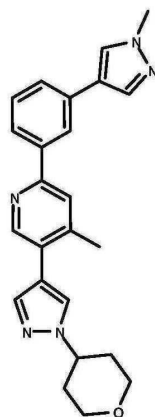
[0154]



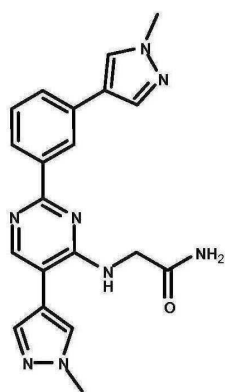
22



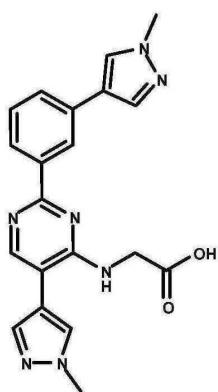
23



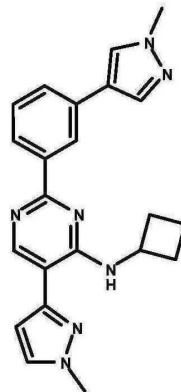
24



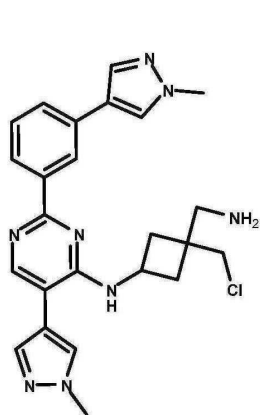
25



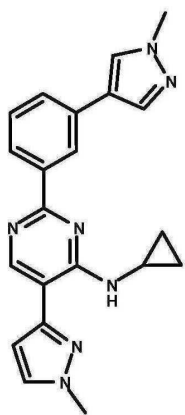
26



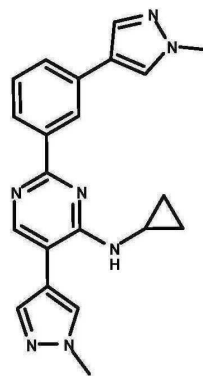
27



28

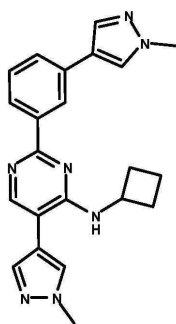


29

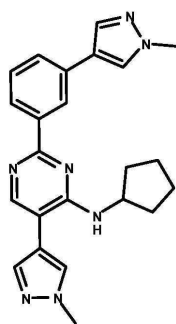


30

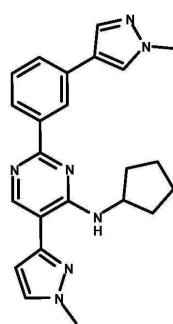
[0155]



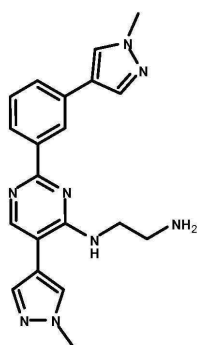
31



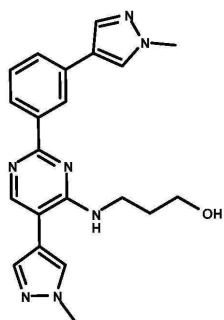
32



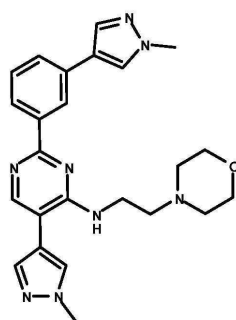
33



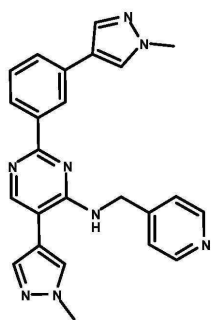
34



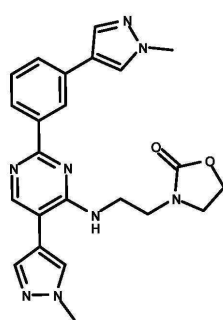
35



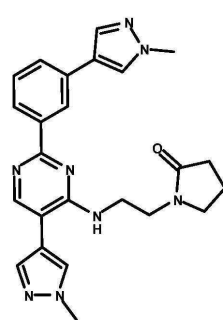
36



37

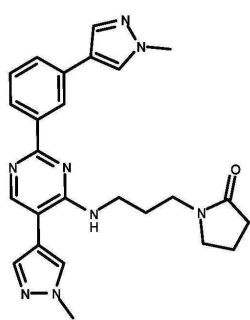


38

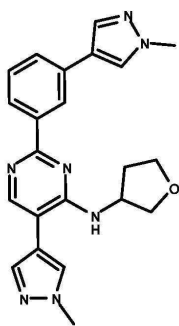


39

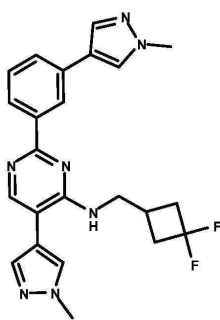
[0156]



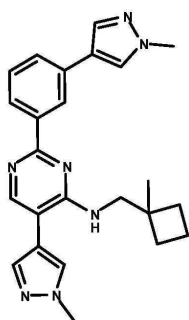
40



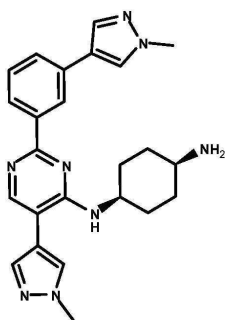
41



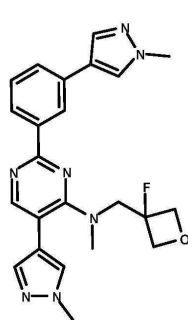
42



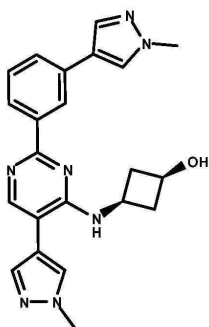
43



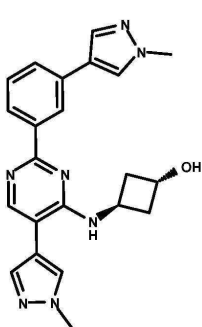
44



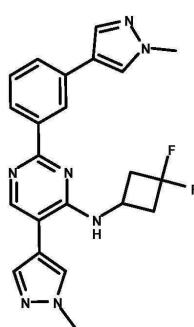
45



46

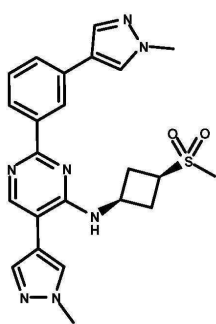


47

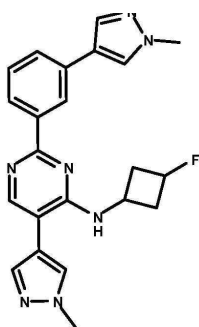


48

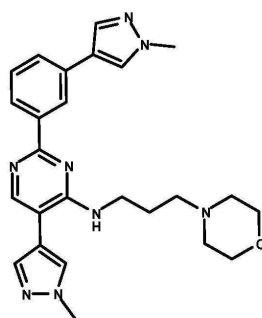
[0157]



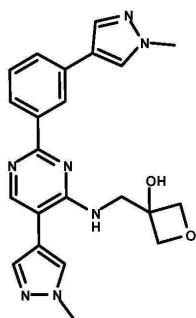
49



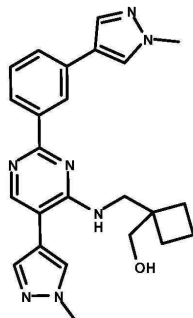
50



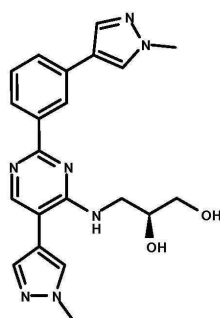
51



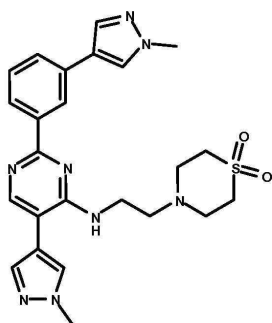
52



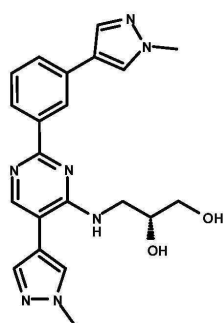
53



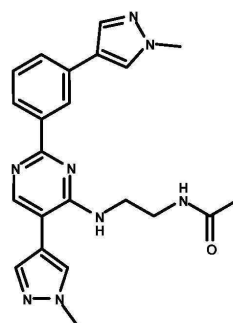
54



55



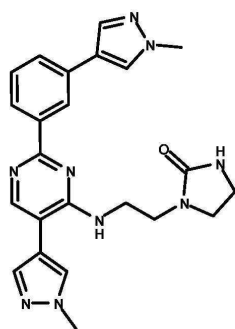
56



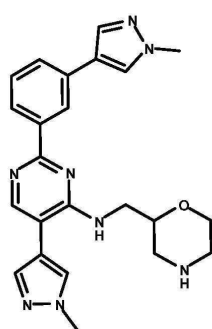
57

[0158]

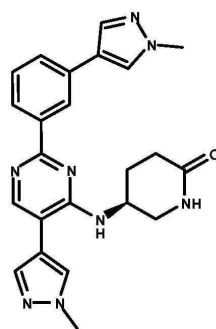




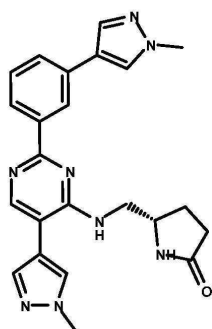
58



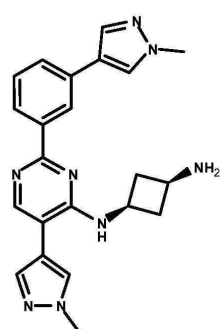
59



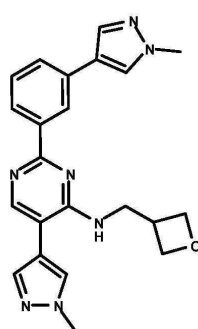
60



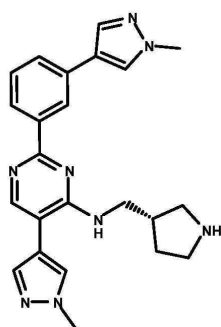
61



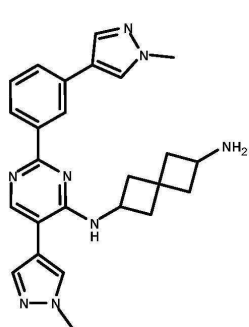
62



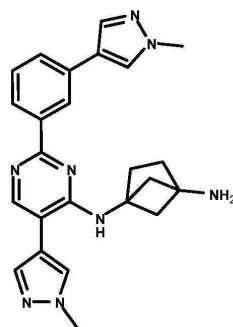
63



64

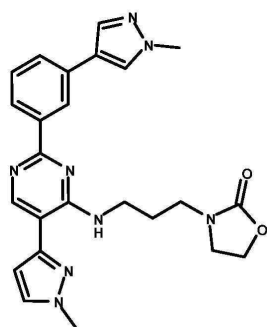


65

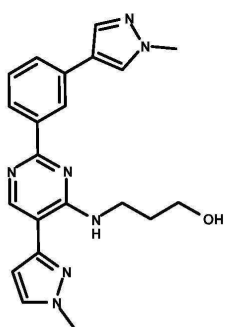


66

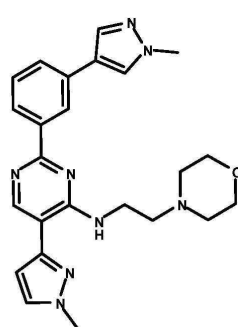
[0159]



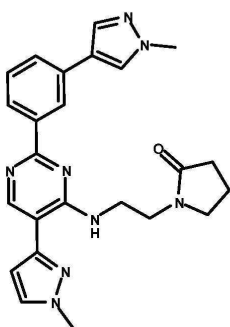
67



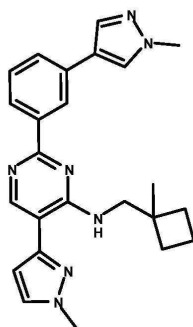
68



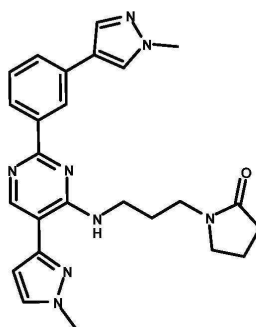
69



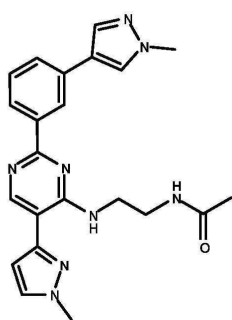
70



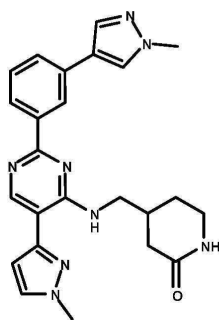
71



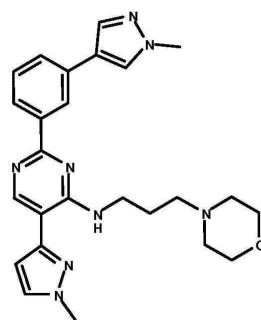
72



73

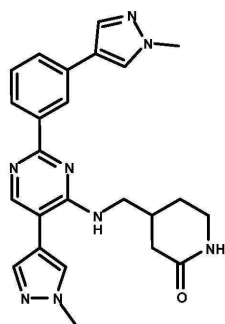


74

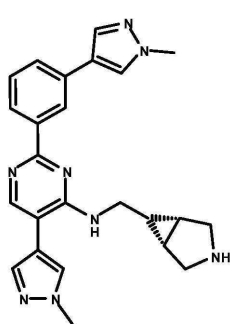


75

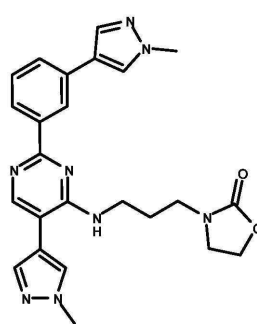
[0160]



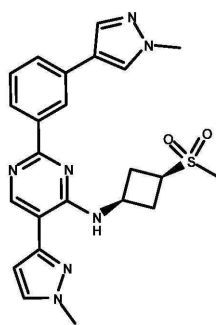
76



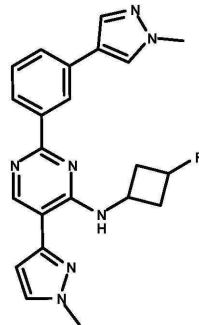
77



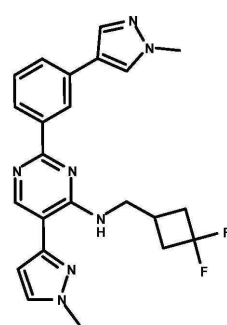
78



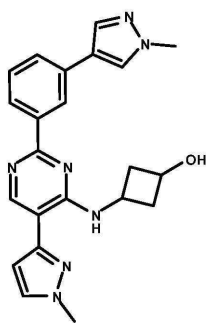
79



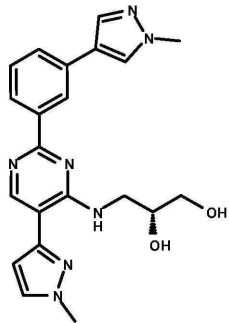
80



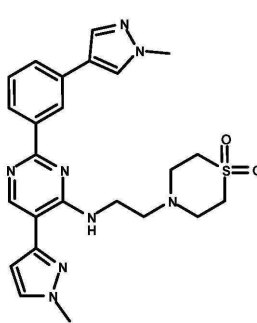
81



82

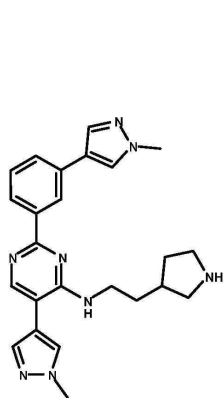


83

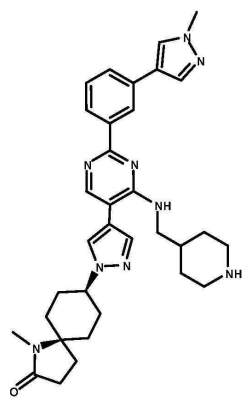


84

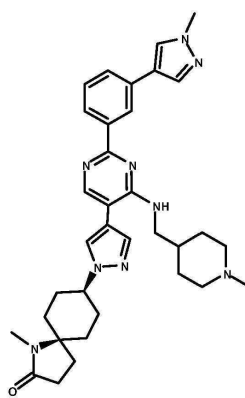
[0161]



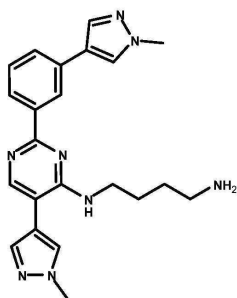
85



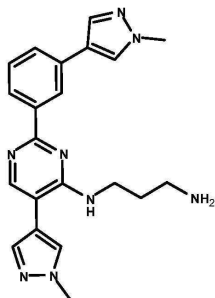
86



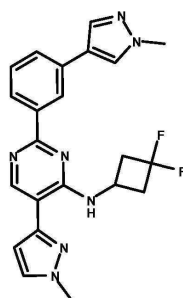
87



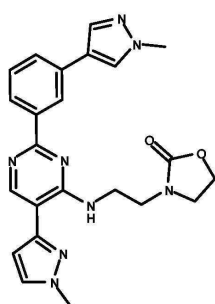
88



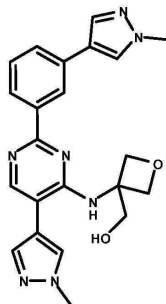
89



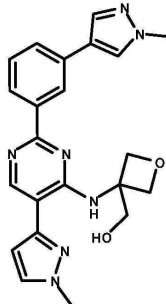
90



91

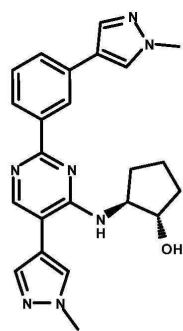


92

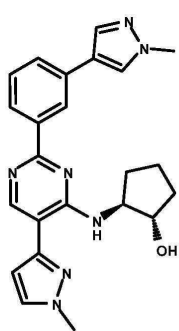


93

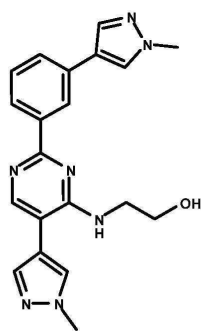
[0162]



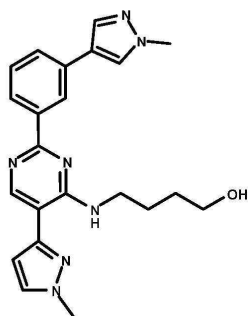
94



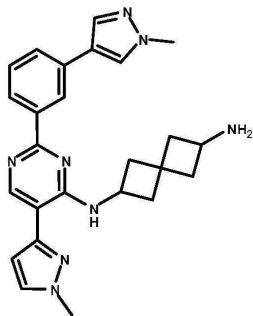
95



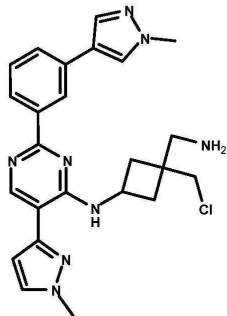
96



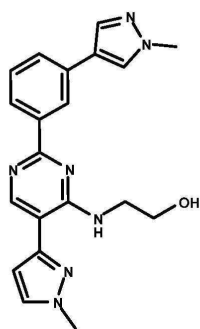
97



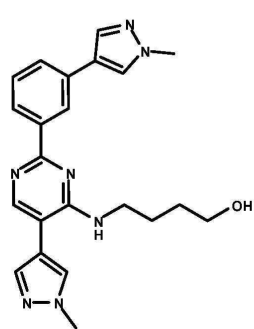
98



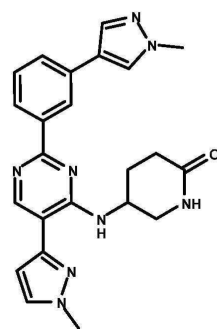
99



100

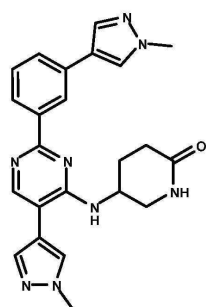


101

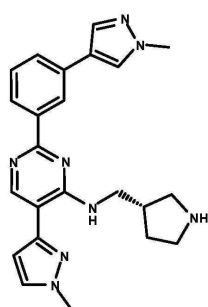


102

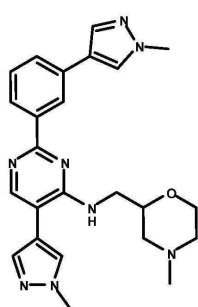
[0163]



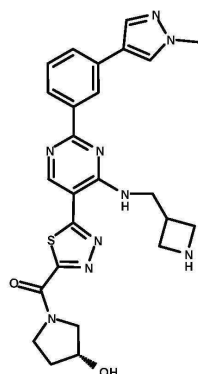
103



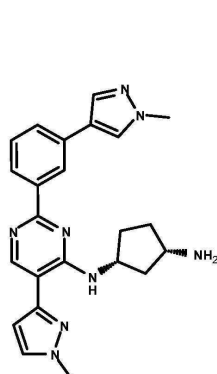
104



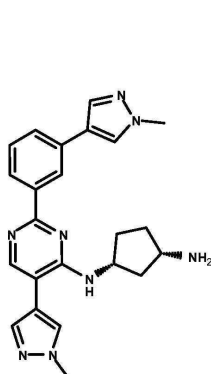
105



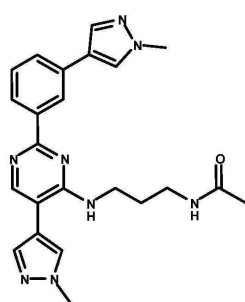
106



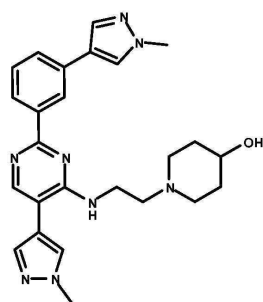
107



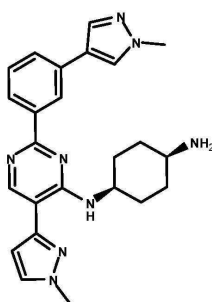
108



109

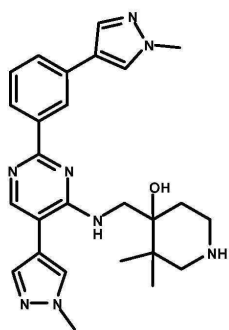


110

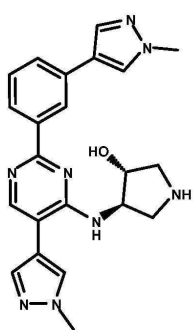


111

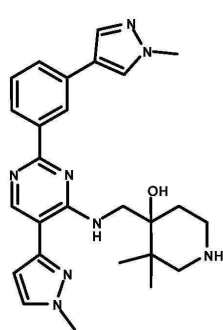
[0164]



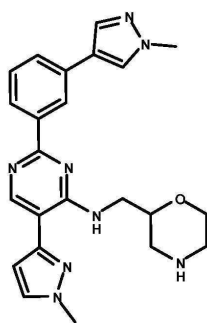
112



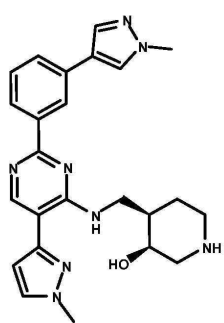
113



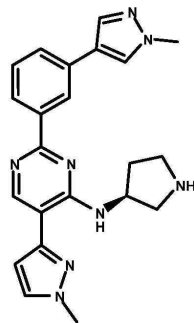
114



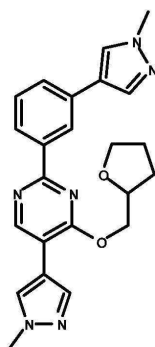
115



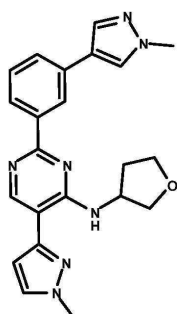
116



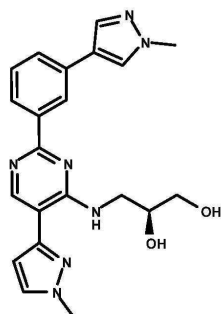
117



118

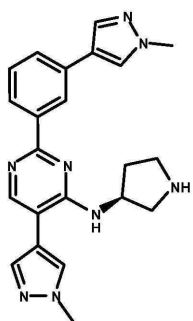


119

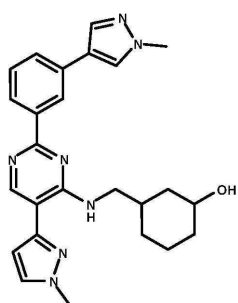


120

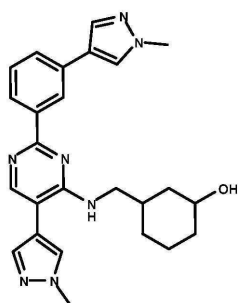
[0165]



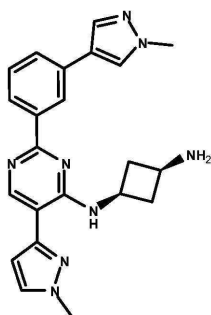
121



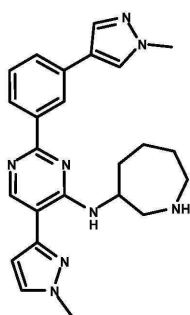
122



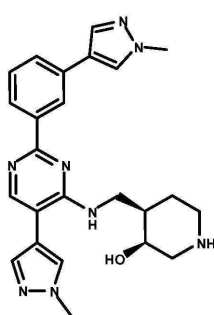
123



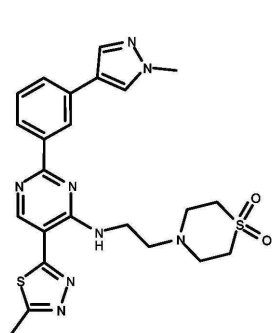
124



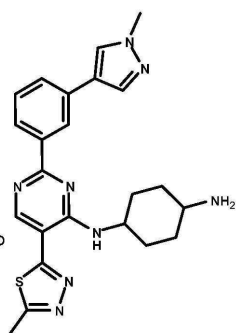
125



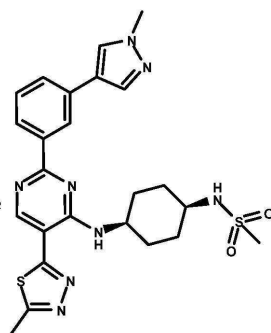
126



127



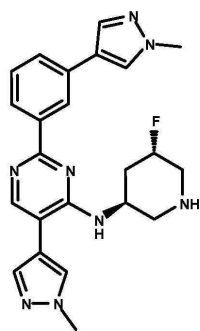
128



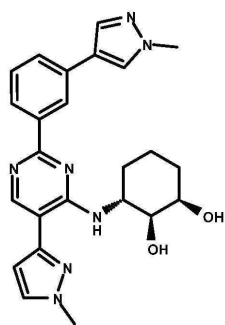
129

[0166]

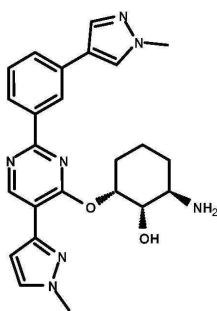




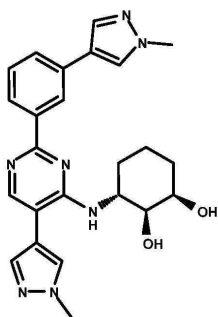
130



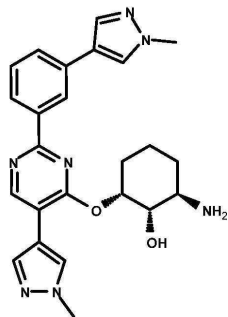
131



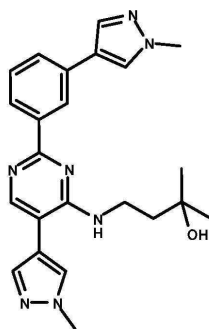
132



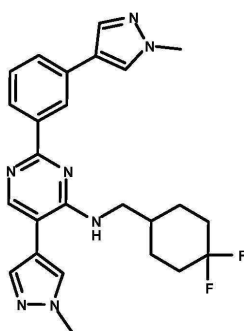
133



134



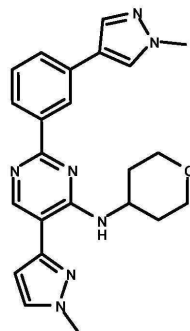
135



136

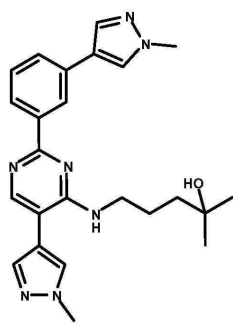


137

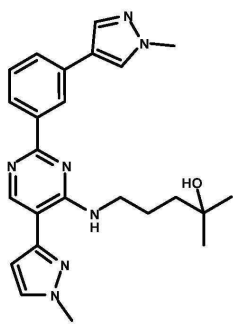


138

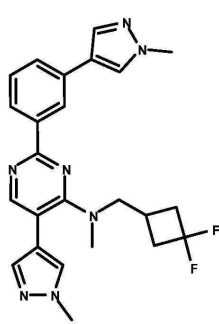
[0167]



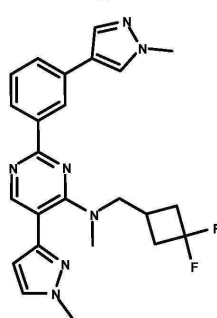
139



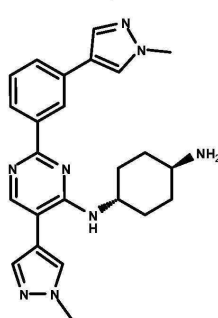
140



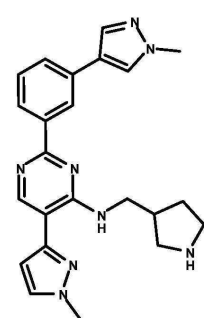
141



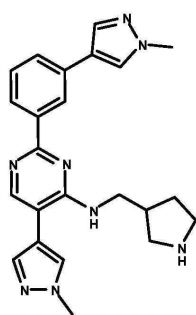
142



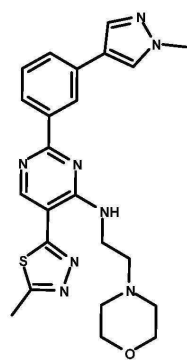
143



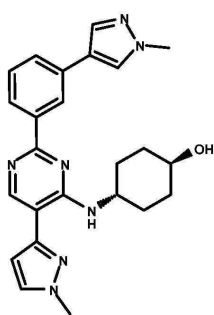
144



145

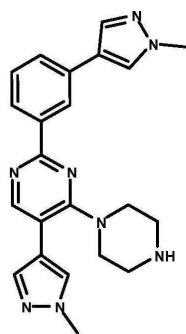


146

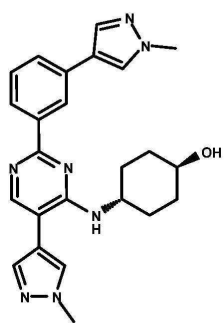


147

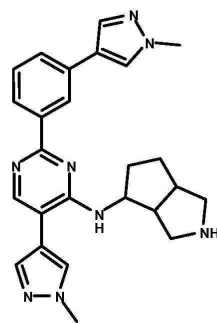
[0168]



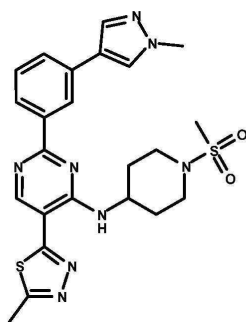
148



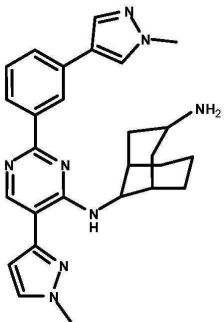
149



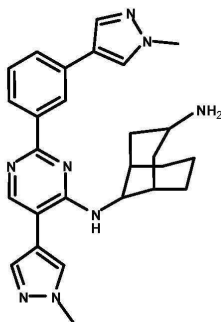
150



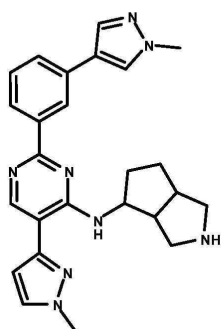
151



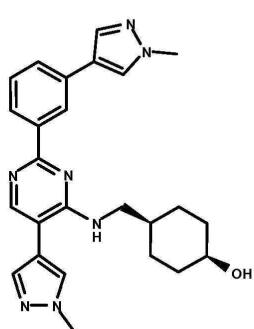
152



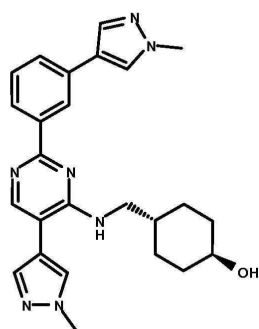
153



154

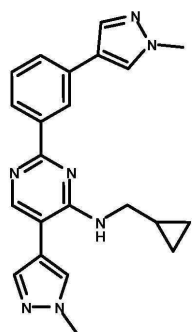


155

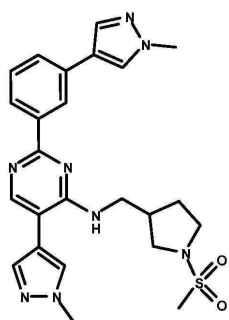


156

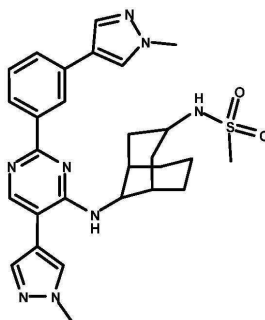
[0169]



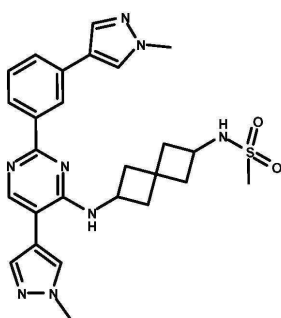
157



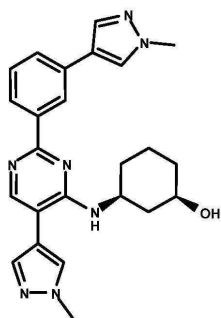
158



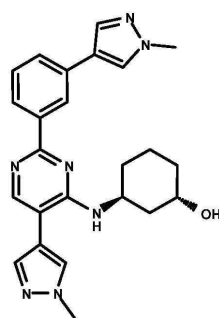
159



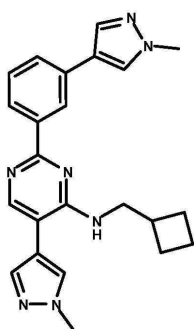
160



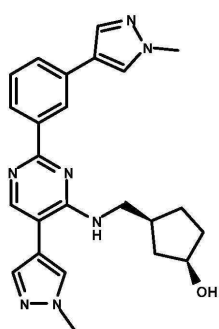
161



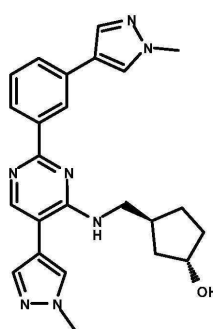
162



163



164

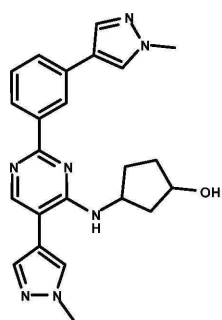


165

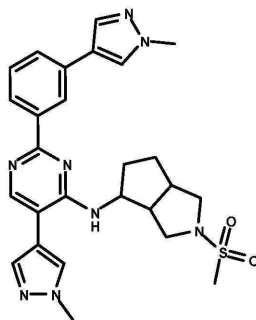
[0170]



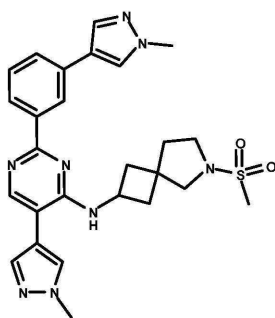
166



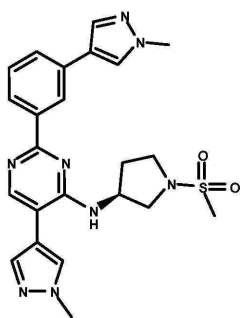
167



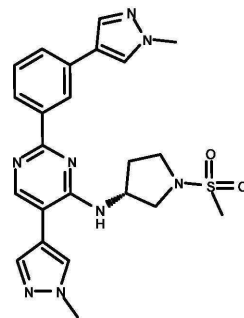
168



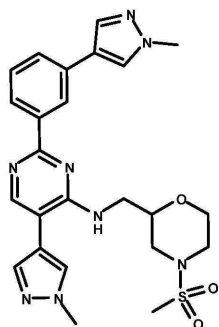
169



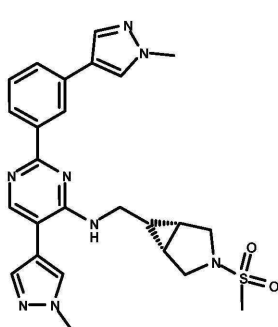
170



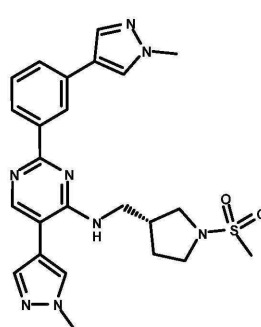
171



172

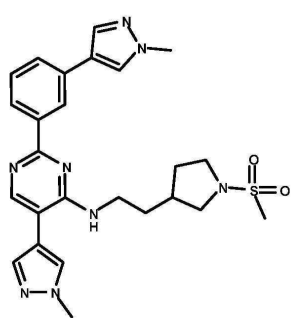


173

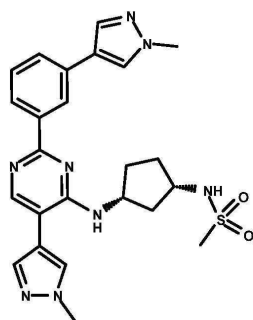


174

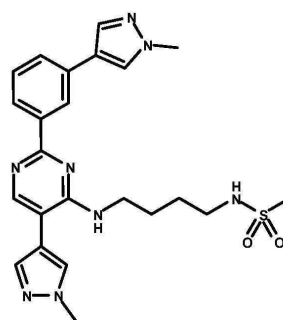
[0171]



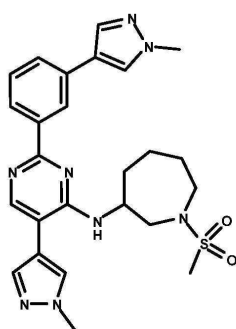
175



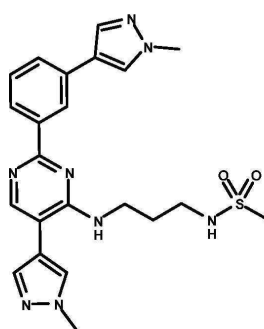
176



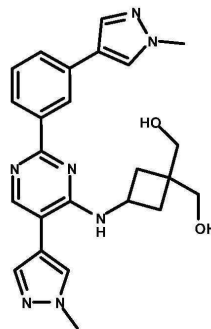
177



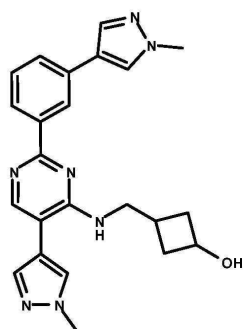
178



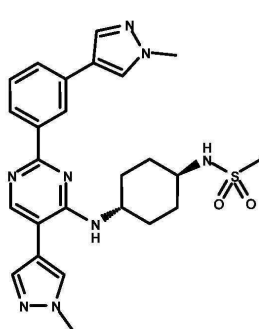
179



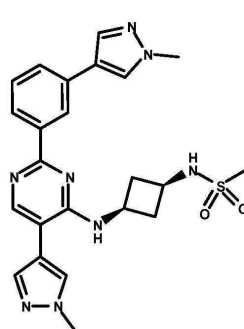
180



181

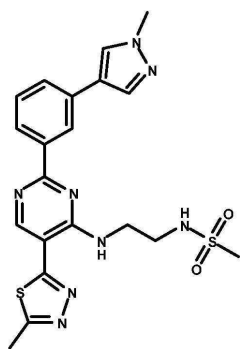


182

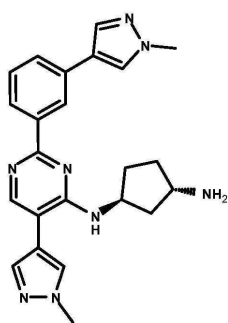


183

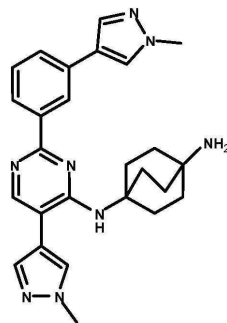
[0172]



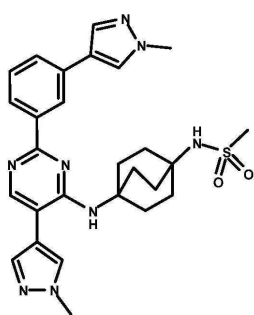
184



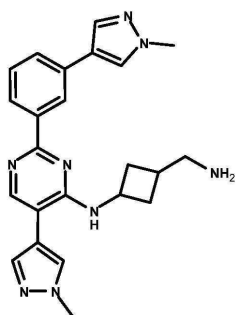
185



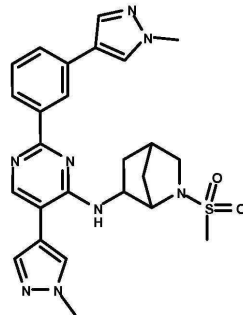
186



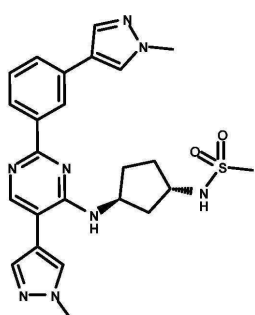
187



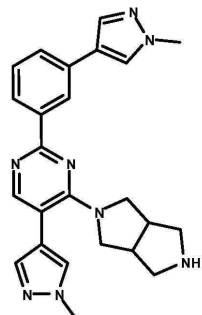
188



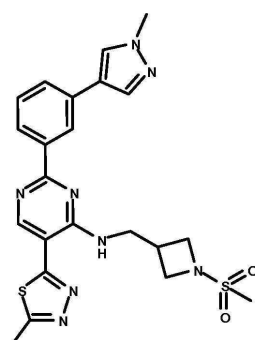
189



190

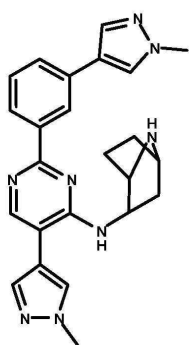


191

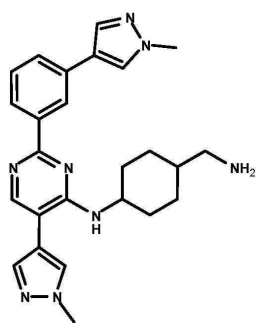


192

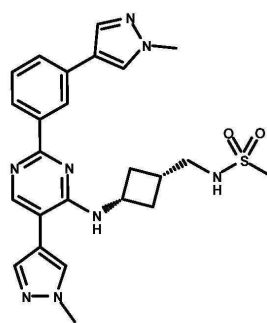
[0173]



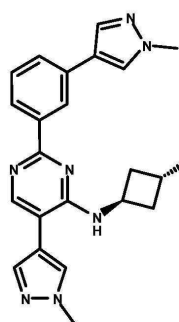
193



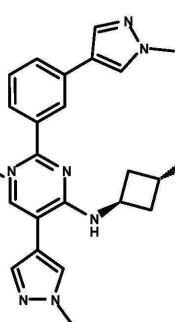
194



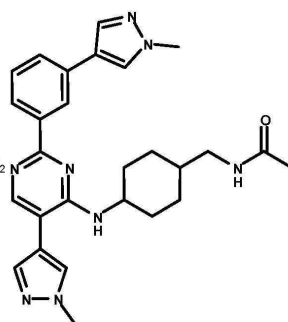
195



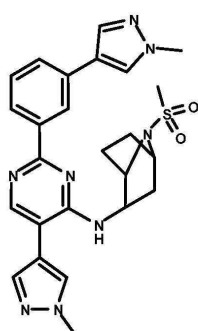
196



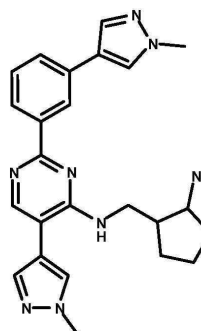
197



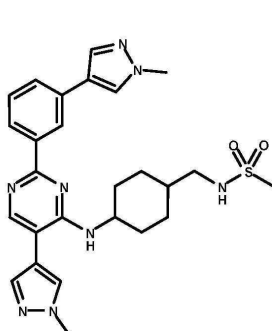
198



199



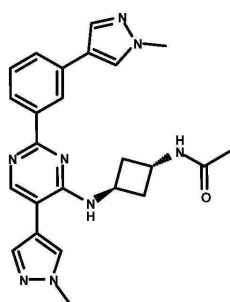
200



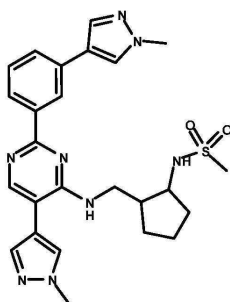
201

[0174]

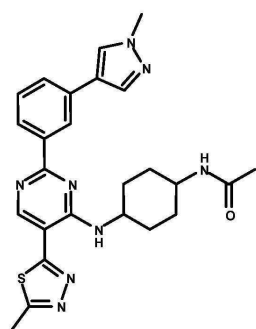




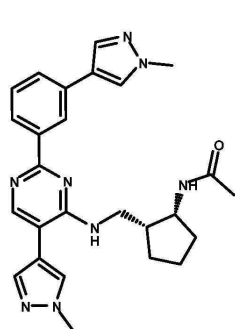
202



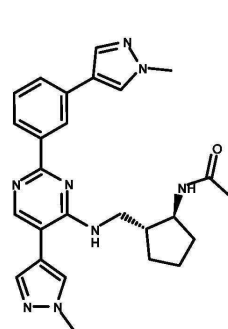
203



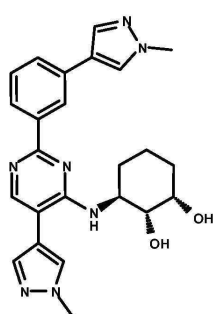
205



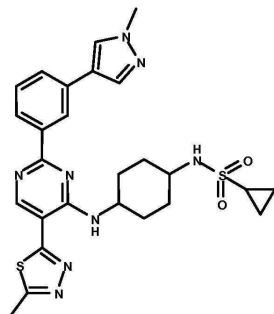
206



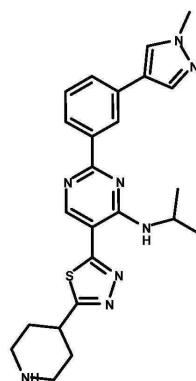
207



208

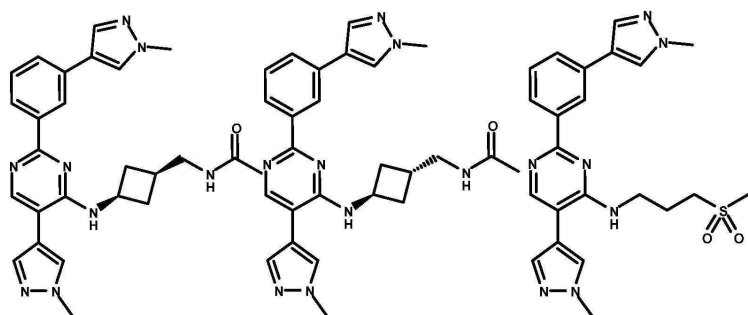


209



210

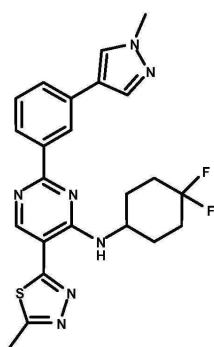
[0175]



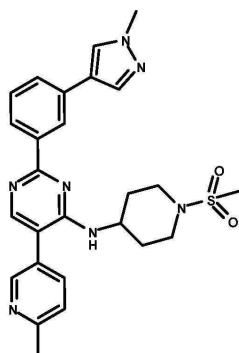
211

212

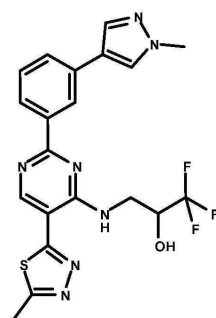
213



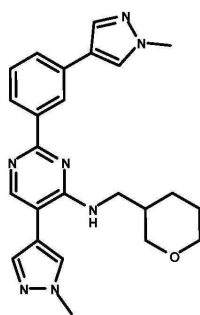
214



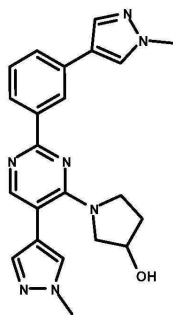
215



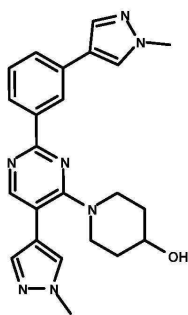
216



217

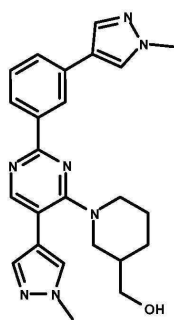


218

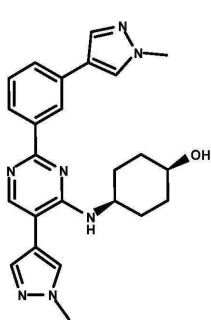


219

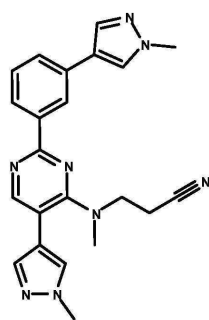
[0176]



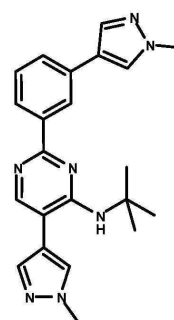
220



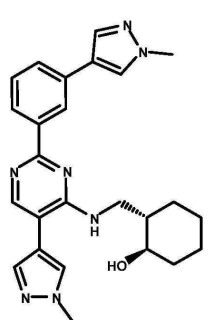
221



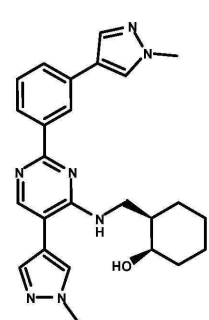
222



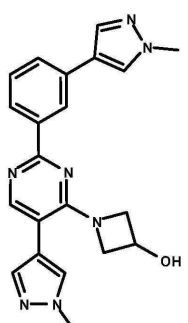
223



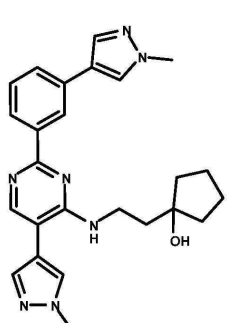
224



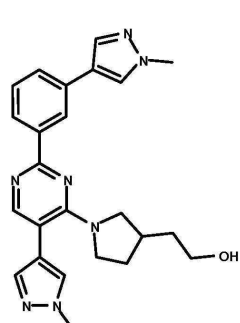
225



226

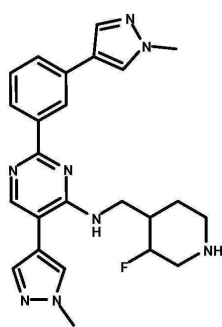


227

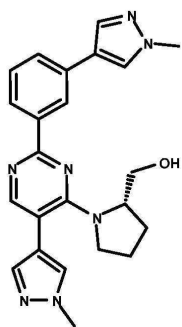


228

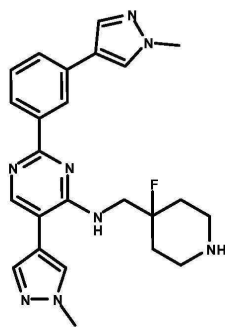
[0177]



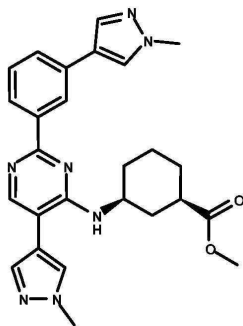
229



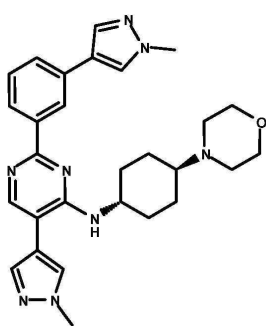
230



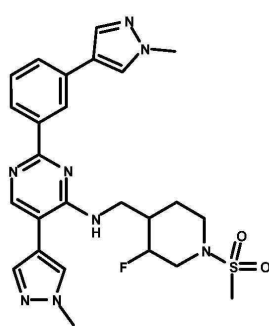
231



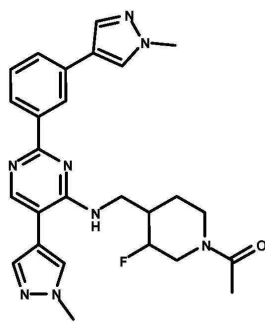
232



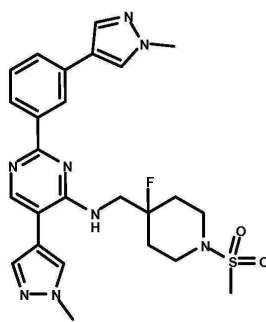
233



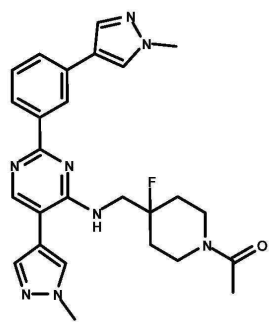
234



235

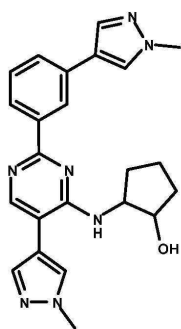


236

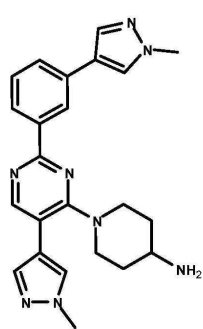


237

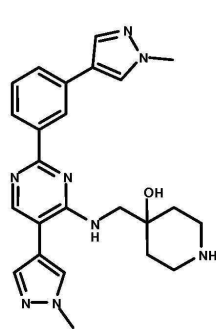
[0178]



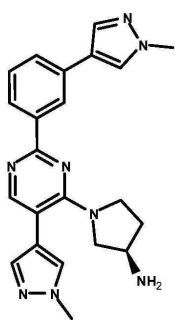
238



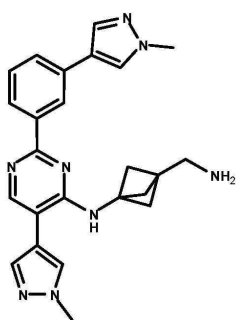
239



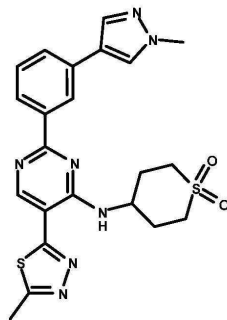
240



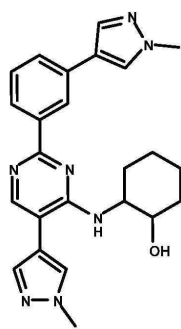
241



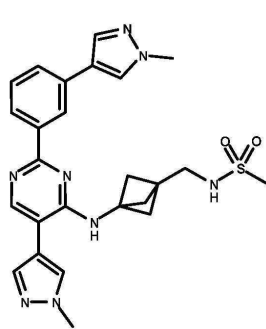
242



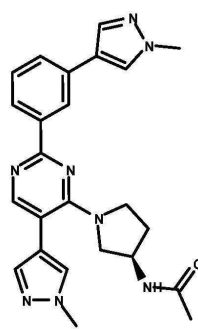
243



244

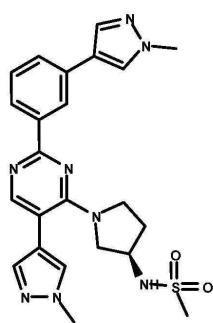


245

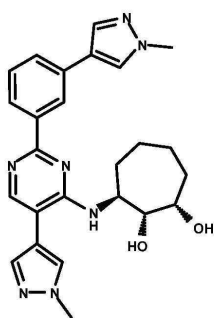


246

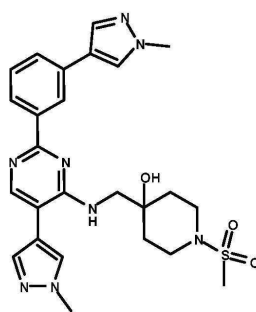
[0179]



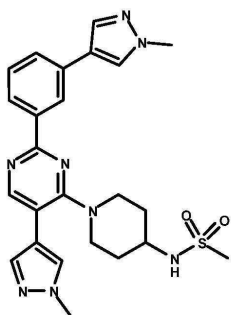
247



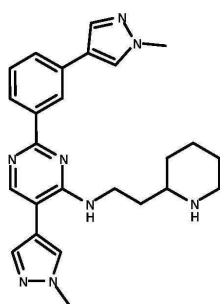
248



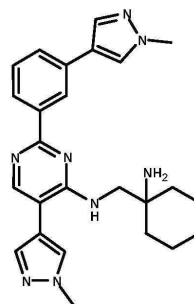
249



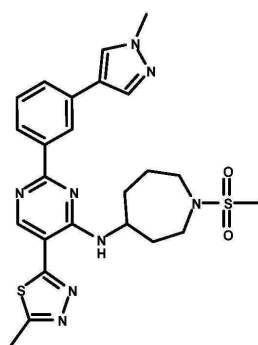
250



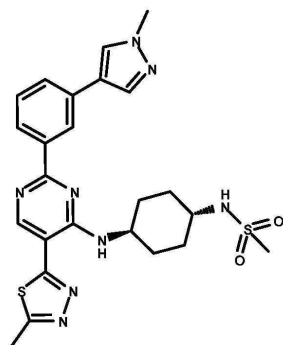
251



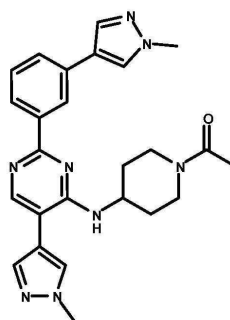
252



253

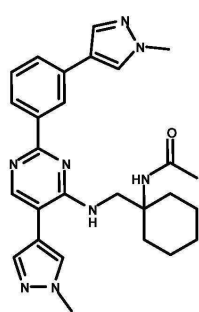


254

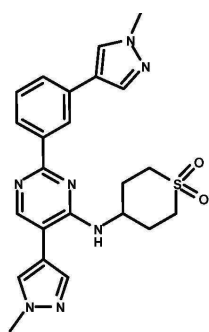


255

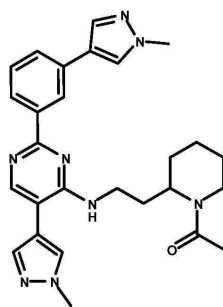
[0180]



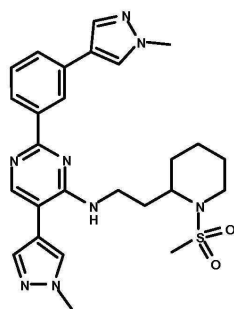
256



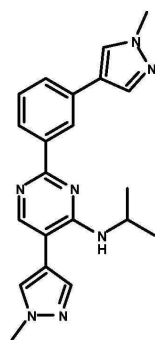
257



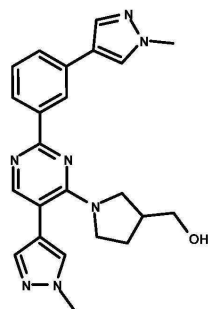
258



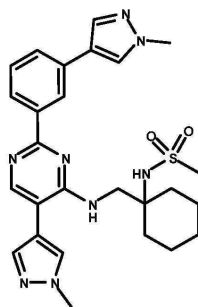
259



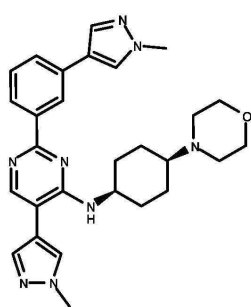
260



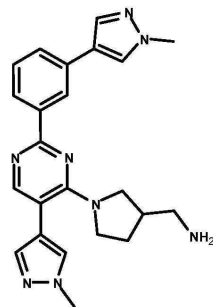
261



262

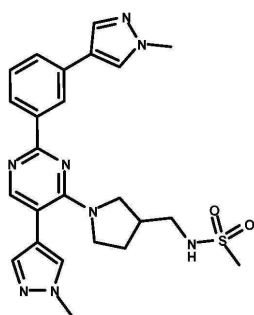


263

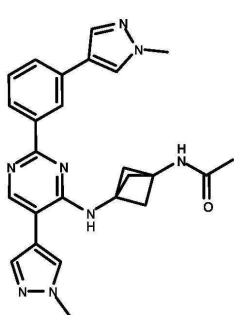


264

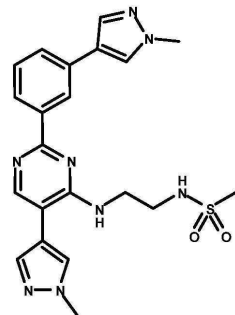
[0181]



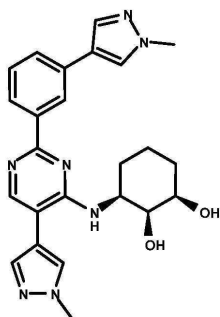
265



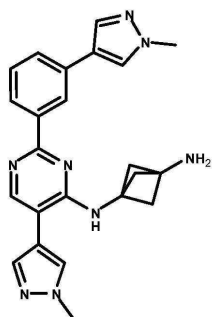
266



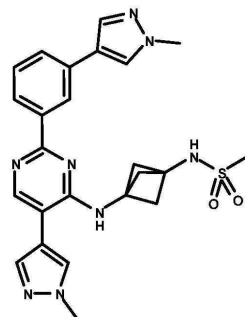
267



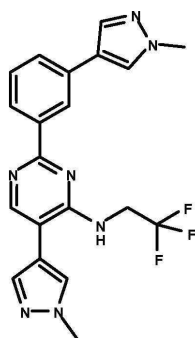
268



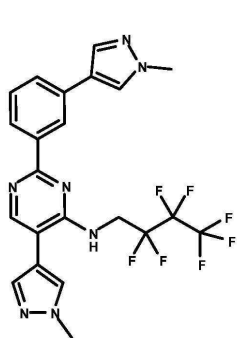
269



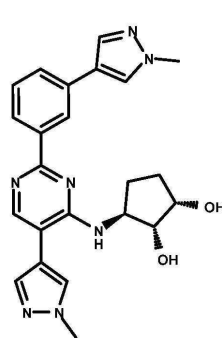
270



271



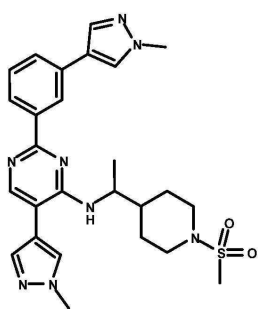
272



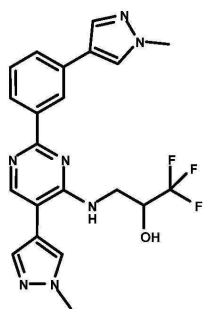
273

[0182]

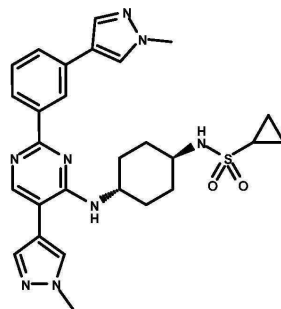




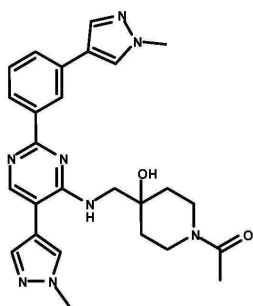
274



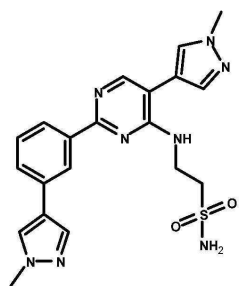
275



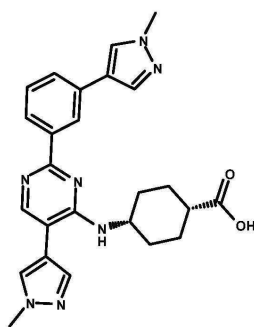
276



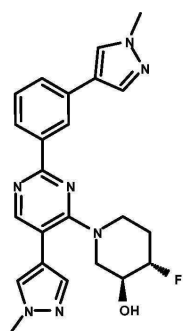
277



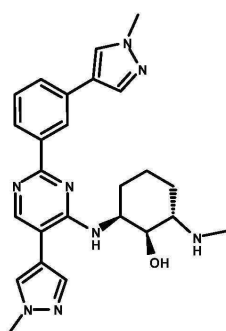
278



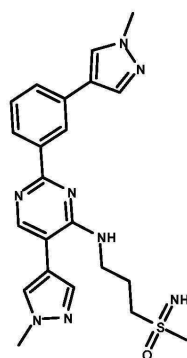
279



280

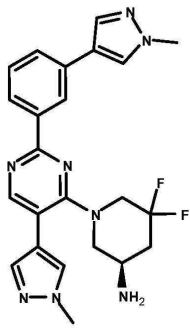


281

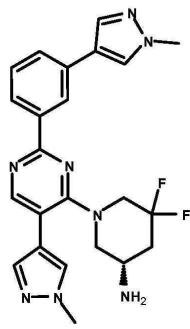


282

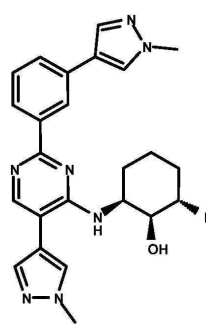
[0183]



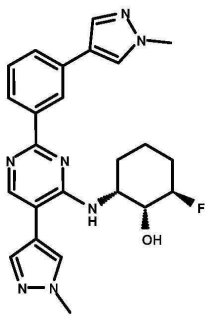
283



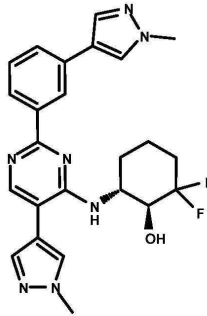
284



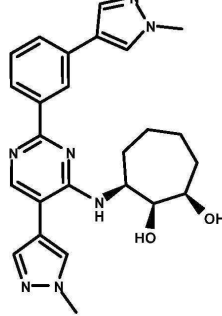
285



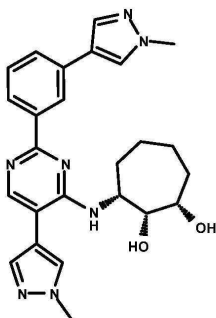
286



287



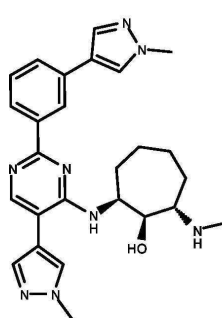
288



289



290



291



[0184]

[0185]

일부 실시예에서, 본 발명은 상기 묘사된 것들로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공한다.

[0186]

다양한 구조적 묘사는 부착된 기, 라디칼, 전하 또는 상대이온없는 헤테로 원자를 나타낼 수 있다. 당해 기술 분야의 통상의 기술자들은, 그러한 묘사가 상기 헤테로원자가 수소에 부착된 것을 나타낸다고 지시하는 것을 의

미한다는 것을 인식한다(e.g.,  는  으로 이해된다).

[0187]

특정 실시예에서, 본 발명의 화합물은 이하 실시예에서 제공된 반응식에 따라 합성되었다.

[0188]

#### 4. 용도, 제형 및 투여

[0189]

#### 약제학적으로 허용가능한 조성물

[0190]

또 다른 실시예에 따라, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 유도체 및 약제학적으로 허용가능한 담체, 부형제, 또는 비이클을 포함하는 조성물을 제공한다. 본 발명의 조성물 내 화합물의 함량은, 생물학적 샘플 또는 환자 내에서 IRAK, 또는 이들의 돌연변이를 측정가능하게 저해하는 데 효과적이 되도록 하는 함량인 것이다. 특정 실시예에서, 본 발명의 조성물 내 화합물의 함량은 생물학적 샘플 또는 환자 내에서 IRAK 또는 이들의 돌연변이를 측정가능하게 저해하는데 효과적인 함량이다. 특정 실시예에서, 본 발명의 조성물은 그러한 조성물이 필요한 환자에게 투여하기 위하여 제형화된다.

- [0191] 여기 사용된 용어 "환자" 또는 "대상"은, 동물, 바람직하게는 포유류, 및 가장 바람직하게는 인간이다.
- [0192] 용어 "약제학적으로 허용가능한 담체, 부형제, 또는 비이클"은, 함께 제형화되는 화합물의 약동학적 활성을 파괴하지 않는 무독성 담체, 부형제, 또는 비이클을 의미한다. 본 발명의 조성물 내에 사용된 약제학적으로 허용가능한 담체, 부형제 또는 비이클은, 이에 한정되지 않지만, 이온 교환체, 알루미늄, 알루미늄 스테아레이트, 레시틴, 혈청 단백질, 예를 들어, 인간 혈청 알부민, 완충제 물질, 예를 들어, 포스페이트, 글리신, 소르브산, 포타슘 소르베이트, 포화된 식물성 지방산의 부분적 글리세라이드 혼합물, 물, 염 또는 전해액, 예를 들어, 프로타민 설페이트, 디소듐 수소 포스페이트, 포타슘 수소 포스페이트, 소듐 클로라이드, 아연염, 콜로이드성실리카, 마그네슘 트리실리케이트, 폴리비닐 피롤리돈, 셀룰로오스-계 물질, 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 카복시메틸셀룰로오스, 폴라아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 폴리머, 폴리에틸렌 글리콜 및 양모지(wool fat)를 포함한다.
- [0193] "약제학적으로 허용가능한 유도체"는, 수혜자에게 투여시 직접적으로 또는 간접적으로 본 발명의 화합물 또는 이들의 억제적으로 활성 대사산물 또는 잔기를 제공할 수 있는 임의의 무독성염, 에스테르, 에스테르의 염 또는 본 발명의 화합물의 다른 유도체를 의미한다.
- [0194] 본 발명의 조성물은, 경구, 비경구, 흡입 스프레이, 국소적으로, 직장으로, 코로, 볼로, 질로 또는 이식된 저장소를 통해 투여된다. 여기 사용된 용어 "비경구"는 피하, 정맥, 근육 내, 관절 내, 활액막 내, 흉골내(intrasternal), 척추 강내(intrathecal), 간장 내(intrahepatic), 장내 내(intralesional) 및 두개 내 주사(intracranial injection) 또는 투입 기술(infusion technique)을 포함한다. 바람직하게는, 상기 조성물은 경구, 복강 내 또는 정맥으로 투여된다. 본 발명의 조성물의 멸균 주사 형태는, 수성 또는 유성 현탁액을 포함한다. 이들 현탁액은 적당한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제를 사용하여 당해 기술분야에서 알려진 기술에 따라 제형화된다. 멸균 주사가 가능한 제제는 무독성 비경구 허용가능한 희석제 또는 용매, 예를 들어 1,3-부탄디올 중 용액으로서 멸균 주사가 가능한 용액 또는 현탁액일 수 있다. 사용된 허용가능한 비이클 및 용매들 중에는 물, 링거용액 및 등장성 소듐 클로라이드 용액이다. 게다가, 멸균, 고정유는 종래적으로 용매 또는 현탁 매체로서 사용된다.
- [0195] 이 목적을 위하여, 사용된 임의의 완화성 지방유는 합성 모노- 또는 디-글리세라이드를 포함한다. 지방산, 예를 들어 올레산 및 이들의 글리세라이드 유도체는, 예를 들어, 올리브유 또는 피마자유, 특히 이들의 폴리옥시에틸화된 버전 형태의 천연의 약제학적으로 허용가능한 오일이기 때문에 주사가 가능 물질의 제조에 유용하다. 이들 오일 용액 또는 현탁액은 또한 긴-사슬 알코올 희석제 또는 분산제, 예를 들어 카복시메틸 셀룰로오스 또는 에멀전 및 현탁액을 포함하는 약제학적으로 허용가능한 복용 형태의 제형에 공통적으로 사용된 유사한 분산화제를 포함한다. 다른 공통적으로 사용된 계면활성제, 예를 들어, Tweens, Spans 및 약제학적으로 허용가능한 고체, 액체, 또는 다른 복용 형태의 제조에 공통적으로 사용된 다른 에멀화제 또는 생체이용률 증가제는 또한 제형의 목적을 위해 사용된다.
- [0196] 본 발명의 약제학적으로 허용가능한 조성물은 임의의 경구적 허용가능한 복용 형태로 경구적으로 투여된다. 예시적 경구 복용 형태는 캡슐, 정제, 수성 현탁액 또는 용액이다. 경구용 정제의 경우에, 공통적으로 사용된 담체는 락토오스 및 옥수수 전분을 포함한다. 윤활제, 예를 들어, 마그네슘 스테아레이트가 또한 전형적으로 첨가된다. 캡슐 형태의 경구 투여를 위하여, 유용한 희석제는 락토오스 및 건조된 옥수수 전분을 포함한다. 수성 현탁액이 경구 용도를 위해 필요할 때, 활성 성분은 에멀전화제 및 현탁화제와 함께 조합된다. 원한다면, 특정 감미제, 향제 또는 착색제가 선택적으로 또한 첨가된다.
- [0197] 대안적으로, 본 발명의 약제학적으로 허용가능한 조성물은 직장 투여를 위한 좌약 형태로 투여된다. 이들은 약제를, 실온에서는 고체이나 직장 온도에서는 액체여서 직장 내에서 용융되어 약물을 방출할 적당한 비자극 부형제와 혼합하여 제조될 수 있다. 그러한 물질이 버터, 밀랍 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다.
- [0198] 본 발명의 약제학적으로 허용가능한 조성물은, 또한 국소적으로, 특히 눈, 피부 또는 하부 장관의 질환을 포함하여, 치료의 표적이 국소적 적용에 의해 용이하게 접근가능한 면적 또는 기관을 포함할 때 투여된다. 적당한 국소적 제형은 이들 면적 또는 기관 각각에 대해 용이하게 제조된다.
- [0199] 하부 장관에 대한 국소적 적용은 직장 좌약적 제형(상부 참고) 또는 적당한 관장 제형에서 효과적일 수 있다. 국소적으로-경피 패치가 또한 사용된다.
- [0200] 국소적 응용을 위하여, 제공된 약제학적으로 허용가능한 조성물은 하나 이상의 담체 내에 현탁되거나 용해된 활성 성분을 포함하는 적당한 연고로 제형화된다. 본 발명의 화합물의 국소적 투여를 위한 예시적 담체는 미네랄

오일, 액체 석유, 백색 와셀린(white petrolatum), 프로필렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌, 폴리옥시프로필렌 화합물, 에멀전화 왁스 및 물이다. 대안적으로, 제공된 약제학적으로 허용가능한 조성물은, 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 담체 내에 현탁되거나 용해된 활성 성분을 포함하는 적당한 로션 또는 크림으로 제형화될 수 있다. 적당한 담체는, 이에 한정되지 않지만, 미네랄 오일, 소르비탄 모노 스테아레이트, 폴리 소르베이트 60, 세틸 에스테르 왁스, 세테아틸 알코올, 2-옥틸도데카놀, 벤질 알코올 및 물을 포함한다.

[0201] 본 발명의 약제학적으로 허용가능한 조성물은 선택적으로 코 에어로졸 또는 흡입에 의해 선택적으로 투여된다. 그러한 조성물은 약제학적 제형의 기술 분야에서 잘 알려진 기술에 따라 제조되고, 염류, 에멀전화 벤질 알코올 또는 다른 적당한 방부제, 생체이용율을 증가시키는 흡수 촉진제, 플루오로카본 및/또는 다른 종래 용매화제 또는 분산제 중 용액으로서 제조된다.

[0202] 가장 바람직하게는, 본 발명의 약제학적으로 허용가능한 조성물은, 경구 투여를 위해 제형화된다. 그러한 제형은 음식과 함께 또는 음식없이 투여될 수 있다. 일부 실시예에서, 본 발명의 약제학적으로 허용가능한 조성물은 음식없이 투여된다. 다른 실시예에서, 본 발명의 약제학적으로 허용가능한 조성물은 음식과 함께 투여된다.

[0203] 단일 복용 형태로 조성물을 제조하기 위하여 담체 물질과 함께 선택적으로 조합되는 본 발명의 화합물의 함량은 투여되는 숙주, 투여의 특정 모드에 따라 변화할 것이다. 바람직하게는, 제공된 조성물은, 화합물 0.01 - 100 mg/kg 체중/일의 복용량은 이들 조성물을 수용하는 환자에 투여될 수 있도록 제형화되어야만 한다.

[0204] 임의의 특정 환자에 대한 특이적 복용량 및 치료 요법은, 사용된 특정 화합물, 연령, 체중, 일반 건강, 성별, 식습관, 투여 시간, 배설 속도, 약물 조합 및 치료하는 의사의 판단 및 치료될 특정 질환의 심각도를 포함하는 다양한 인자들에 따라 달라질 것으로 또한 이해되어야만 한다. 상기 조성물 내 본 발명의 화합물의 함량은 상기 조성물 중 특정 화합물에 따라 달라질 것이다.

[0205] 화합물 및 약제학적으로 허용가능한 조성물의 용도

[0206] 본 발명은 IRAK 관련 질병으로 고통받는 대상을 치료하는 방법에 관한 것으로, 화학식 I 및 관련된 화학식의 화합물의 효과적 함량을 상기 대상에 투여되는 단계를 포함한다.

[0207] 본 발명은 바람직하게는 방법에 관한 것으로, 여기서 IRAK 관련 질병은 과다활성 면역 반응 또는 암과 관련된 자가 면역 질병 또는 상태이다. 본 발명은 게다가 면역조절 이상으로 고통받는 대상을 치료하는 방법에 관한 것이며, 화학식 (I)의 화합물, 및 관련된 화학식의 화합물을 상기 면역 조절 이상을 치료하는데 효과적인 함량으로 상기 대상에 투여하는 단계를 포함한다.

[0208] 본 발명은 바람직하게는 상기 면역조절 이상이 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 자가면역 또는 만성 염증성 질환인 방법에 관한 것이다: 알레르기 질환, 근위축성 측색 경화증 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS), 전신 홍반 루푸스, 만성 류마티스 관절염, 타입 I 진성 당뇨병(Type I diabetes mellitus), 염증성 장 질환, 담즙성 간경변증, 포도막염, 다발성 경화증, 크론스 질환, 궤양성 대장염, 수포성 유천포창(bullous pemphigoid), 유육종증(sarcoidosis), 건선(psoriasis), 자가면역 근육염, 베게너 육아종증(Wegener's granulomatosis), 어린선(ichthyosis), 그라브 만병증(Graves ophthalmopathy) 및 천식.

[0209] 본 발명은 게다가 방법에 관한 것으로, 여기서 상기 면역조절 이상은 골수 또는 기관 이식 거부 또는 이식편-대-숙주 반응 질환이다.

[0210] 본 발명은 추가로 방법에 관한 것으로, 여기서 상기 면역조절 이상은, 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다: 기관 또는 조직의 장기 이식, 장기 이식에 의해 야기된 이식편-대-숙주 반응 질환, 류마티스 관절염을 포함하는 자가면역 증후군, 전신 홍반 루푸스, 하시모토병(Hashimoto's thyroiditis), 다발성 경화증, 전신 경피증(systemic sclerosis), 중증 근무력증, 타입 I 당뇨병, 포도막염, 소천문 포도막염, 알레르기성 뇌척수염, 사구체 신염(glomerulonephritis), 류마티스 열 및 감염후 사구체 신염을 포함하는 감염 후 자가면역 질환, 염증성 및 과증식성 피부 질환, 건선, 아토피 피부염, 접촉성 피부염, 습진 피부염, 지루성 피부염, 편평태선(lichen planus), 천포창, 수포성 유천포창, 수포성 표피 박리증(epidermolysis bullosa), 두드러기, 혈관 신경 부종(angioedema), 혈관염(vasculitis), 홍반, 피부 호산구 증가증(cutaneous eosinophilia), 홍반성 낭창(lupus erythematosus), 여드름, 원형 탈모증, 각결막염, 봄철 결막염(vernal conjunctivitis), Behcet's 질환과 관련된 포도막염, 각막염, 헤르페스성 각막염, 원추각막(conical cornea), 각막 상피변성증(dystrophia epithelialis corneae), 각막 백반(corneal leukoma), 눈 천포창, 무렌 각막궤양, 공막염, 그라브 안병증(Graves' ophthalmopathy), 포그너 코야나기 하라다 증후군(Vogt-Koyanagi-Harada syndrome), 유육종증, 꽃가루 알레르기, 가역성 폐쇄성 기도 질환, 기관지 천식, 알레르기 천식, 내인성 천식, 외인성 천식, 먼지 천식, 만성

또는 고질적인 천식, 늦은 천식 및 기도 과민반응성, 기관지염, 위궤양, 국소빈혈 질환 및 혈전증에 의해 야기된 맥관 손상, 국소빈혈 장 질환, 염증성 장 질환, 신생아 괴사성 장염(necrotizing enterocolitis), 열 화상과 관련된 소화관 병변, 소화장애 질환(coeliac disease), 직장염, 호산구성 위장염(eosinophilic gastroenteritis), 비만세포증(mastocytosis), 크론스 질환, 궤양성 대장염, 편두통, 비염, 습진, 간질성 신염(interstitial nephritis), 굿파스처 증후군(Goodpasture's syndrome), 용혈성 요독성 증후군(hemolytic-uremic syndrome), 당뇨병성 신장 질환, 다발성 근염(multiple myositis), 길랭-바레 증후군(Guillain-Barre syndrome), 메니에르병(Meniere's disease), 다발성 신경염, 다중 신경염(multiple neuritis), 단발성 신경염, 신경근병증(radiculopathy), 갑상선 기능 항진증(hyperthyroidism), 바제도병(Basedow's disease), 진성 적혈구계 무형성증(pure red cell aplasia), 재생불량성 빈혈, 저형성 빈혈(hypoplastic anemia), 특발성 혈소판 감소성 자반증(idiopathic thrombocytopenic purpura), 자가면역성 용혈성 빈혈(autoimmune hemolytic anemia), 무과립구증(agranulocytosis), 악성 빈혈, 거대 적혈모구 빈혈(megaloblastic anemia), 적혈구 생성 결여증(anerythroplasia), 골다공증, 유육종증, 폐섬유증(fibroid lung), 특발성 간질성 폐렴(idiopathic interstitial pneumonia), 피부근육염, 심상성 백반증(leukoderma vulgaris), 심상성 어린선(ichthyosis vulgaris), 광알레르기 민감증, 피부 T 세포 림프종, 만성 림프성 백혈병, 동맥경화증(arteriosclerosis), 죽상동맥경화증(atherosclerosis), 대동맥염 증후군(aortitis syndrome), 결절성 다발동맥염(polyarteritis nodosa), 심근증, 피부경화증, 베게너 육아종, 쇼그렌 증후군(Sjogren's syndrome), 비만증, 호산성 근막염(eosinophilic fasciitis), 잇몸의 병변(lesions of gingiva), 치주조직, 치주골, 백악질(substantia ossea dentis), 사구체 신염, 탈모를 예방하거나 또는 모발 발생을 제거나 및/또는 모발 생성 및 모발 성장을 촉진하는 것에 의한 남성형 탈모증(male pattern alopecia) 또는 노인성 탈모증(alopecia senilis), 근육성 이영양증(muscular dystrophy), 농피증 및 시자리병, 에디슨병, 보존시 발생하는 기관의 허혈-재관류 손상(ischemia-reperfusion injury), 장기 이식 또는 국소빈혈 질환, 내독소 쇼크, 위막성 대장염(pseudomembranous colitis), 약물 또는 방사선에 의해 야기된 대장염, 국소빈혈 급성 신부전증, 만성 신부전증, 폐-산소 또는 약물에 의해 야기된 중독증, 폐암, 폐기종(pulmonary emphysema), 백내장, 안구철증, 막망색소 변성증(retinitis pigmentosa), 노인성 황반변성(senile macular degeneration), 초자체 흉터(vitreous scarring), 각막 알칼리 화상(corneal alkaline burn), 다형 홍반 피부염(dermatitis erythema multiforme), 선형 IgA 발루스 피부염 및 시멘트 피부염, 치은염, 치주염(periodontitis), 패혈증(sepsis), 체장염, 환경 오염에 의해 야기된 질환, 노화, 발암현상(carcinogenesis), 암종 및 고산병의 전이, 히스타민 또는 류코트리엔-C4 방출로 야기된 질환, 바체트병(Behcet's disease), 자가면역성 간염, 일차성 담즙성 간경변증, 경화성 담관염(sclerosing cholangitis), 부분적 간 절제, 급성 간 괴사(acute liver necrosis), 독신으로 야기된 괴사, 바이러스성 간염, 쇼크, 또는 산소결핍증(anoxia), B-바이러스 간염, 비-A/비-B 간염, 간경변증, 알코올성 간경변증, 간부전, 전격성 간부전, 후발성 간부전, "급만성(acute-on-chronic)" 간 부전증, 화학치료적 효과의 증가, 사이토메갈로바이러스 감염, HCMV 감염, AIDS, 암, 노인성 치매, 파킨슨병, 트라우마, 및 만성 세균성 감염.

[0211] 특정 실시예에서, IRAK와 관련된 질병은, 류마티스 관절염, 건선성 관절염(Psoriatic arthritis), 골관절염(Osteoarthritis), 전신 홍반 루푸스, 루푸스신염, 강직성 척추염(Ankylosing Spondylitis), 골다공증, 전신 경피증, 다발성 경화증, 건선, 타입 I 당뇨병, 타입 II 당뇨병, 염증성 장 질환(Cronh's 질환 및 궤양성 대장염), 고면역 글로불린혈증 D 및 주기성 발열 증후군, 크리오피린-관련된 주기성 증후군, 슈니츨러 증후군(Schnitzler's syndrome), 전신성 소아 특발성 관절염(Systemic juvenile idiopathic arthritis), 성인형 스틸 병(Adult's onset Still's disease), 통풍, 거짓통풍, SAPHO 증후군, 캐슬만병, 패혈증, 뇌졸중, 죽상동맥경화증(Atherosclerosis), 셀리악병, DIRA (IL-1 수용체 안타고니스트의 결핍증), 알츠하이머병, 파킨슨병, 및 암으로부터 선택된다.

[0212] 특정 실시예에서, 상기 암은, 암종, 림프종, 싸세포종 (수모세포종 및 망막아세포종을 포함), 육종 (지방육종 및 윤활막 육종을 포함), 신경내분비 종양 [유암종(carcinoid tumor), 가스트린종, 및 섬세포암종을 포함], 중피종(mesothelioma), 신경초종(schwannoma) (청신경 종양을 포함), 뇌수막종, 선암(adenocarcinoma), 흑색종, 및 백혈병 또는 림프 악성 종양으로부터 선택된다. 그러한 암의 보다 특정 실시예는, 편평상피암 (e.g., 상피성 편평상피암), 폐암 including 소세포 폐암 (SCLC), 비-소세포 폐암 (NSCLC), 폐의 선암 및 폐의 편평상피 암종, 배막(peritoneum)의 암, 간세포암, 위장암을 포함하는 위 또는 위장 암, 체장암, 교모세포종(glioblastoma), 자궁경부암(cervical cancer), 난소암, 간암, 방광암, 간종양, 유방암 (전이성 유방암을 포함), 결장암(결장 cancer), 직장암, 대장암, 자궁내막 또는 자궁암, 침샘 암종, 콩팥 또는 신장암, 전립샘암, 음문암(vulval cancer), 갑상선암, 간암종, 항문암(anal), 음경암, 고환암, 식도암(esophageal cancer), 쓸개관의 종양뿐만



아니라, 머리 및 목암을 포함한다.

- [0213] 특정 실시예에서, 상기 암은, 뇌, 폐, 결장, 표피, 편평 세포, 방광, 위, 췌장, 가슴, 머리, 목, 신장, 콩팥, 간, 난소, 전립샘, 결장직장, 자궁, 직장, 식도발성, 고환, 부인과학, 갑상선암, 흑색종, 혈액암 예를 들어, 급성 골수성 백혈병, 다발성 골수종, 만성 골수성 백혈병, 골수성 세포 백혈병, 신경교종, 카포시 육종, 또는 다른 타입의 고형 또는 액형 종양이다. 일부 실시예에서, 상기 암은 전이성 암이다. 일부 실시예에서, 상기 암은 대장암이다. 일부 실시예에서, 상기 암은 결장암이다.
- [0214] 다양한 실시예에서, 화학식 (I) 및 관련된 화학식의 화합물은, 약  $5\mu\text{M}$  미만, 바람직하게는  $1\mu\text{M}$  미만 및 보다 바람직하게는 약  $0.100\mu\text{M}$  미만의, IRAK에 대한 결합에 대해 IC50을 나타낸다.
- [0215] 본 발명의 방법은 인비트로 또는 인비보로로 수행될 수 있다. 본 발명에 따른 화합물로 치료하는 것에 대한 특정 세포의 민감성은, 이는 연구 또는 임상적 적용에서 인비트로 시험으로 특히 결정될 수 있다. 전형적으로, 세포 배양은 활성 약제가 IRAK 활성을 억제하기에 충분한 시간, 통상 약 1시간 및 1주일 사이의 시간 동안 다양한 농도로 본 발명에 따른 화합물과 조합된다. 인비트로 치료는 생체 검사 샘플 또는 세포주로부터 배양된 세포를 사용하여 수행될 수 있다.
- [0216] 숙주 또는 환자는 임의의 포유류 종, 예를 들어 영장류종, 특히 인간; 마우스, 랫트 및 햄스터를 포함하는 설치류; 토끼; 말; 소, 개, 고양이 등에 속할 수 있다. 동물 모델은, 인간 질환의 치료를 위한 모델을 제공하는 실험적 조사를 위해 흥미로운 것이다.
- [0217] 신호전달 경로의 확인, 및 다양한 신호 전달 경로들 사이의 상호작용의 검출을 위하여, 여러 과학자들은 적당한 모델 또는 모델 시스템, 예를 들어 세포 배양 모델 및 형질전환 동물의 모델을 개발해왔다. 신호 전달 캐스케이드에서 특정 단계를 결정하기 위하여, 상호작용하는 화합물들은 신호를 조절하기 위하여 사용될 수 있다. 본 발명에 따른 화합물은, 동물 및/또는 세포 배양 모델, 또는 본 출원에서 언급된 임상적 질환 내에서, IRAK-종속 신호전달 경로를 시험하기 위한 약제로서 또한 사용될 수 있다.
- [0218] 게다가, 예방적 또는 치료적 치료 및/또는 모니터링을 위한 약제의 제조를 위한, 화학식(I) 및 이들의 유도체에 따른 화합물의 용도와 관련된 본 명세서의 연속적인 개시 내용은, 편리하다면 IRAK 활성의 억제를 위한 화합물의 용도에 대한 제한 없이, 타당하고 적용가능한 것으로 생각된다.
- [0219] 본 발명은 또한, IRAK 활성화에 의해 야기, 매개 및/또는 전파된 질환의 예방 또는 치료적 치료 및/또는 모니터링을 위한, 화학식(I)에 따른 화합물 및/또는 이들의 생리학적으로 허용가능한 염의 용도에 관한 것이다. 게다가, 본 발명은, IRAK 활성화에 의해 야기, 매개 및/또는 전파된 질환의 예방적 또는 치료적 치료 및/또는 모니터링용 약제의 제조를 위한, 화학식(I)에 따른 화합물 및/또는 이들의 생리학적으로 허용가능한 염의 용도에 관한 것이다. 특정 실시예에서, 본 발명은, IRAK-매개 질병의 예방적 또는 치료적 치료용 약제의 제조를 위한, 화학식 I에 따른 화합물 또는 이들의 생리학적으로 허용가능한 염의 용도를 제공한다.
- [0220] 화학식 (I)의 화합물 및/또는 이들의 생리학적으로 허용가능한 염은 추가 약제 활성 성분의 제조를 위한 중간체로서 또한 사용될 수 있다. 약제는, 비-화학적 방법으로, 예를 들어 상기 활성 성분을 적어도 하나의 고체, 유체 및/또는 반유체 담체 또는 부형제, 및 선택적으로 단일 또는 그 이상의 다른 활성 물질을 적당한 복용 형태와 함께 조합하여 비-화학적 방법으로 바람직하게 제조된다.
- [0221] 본 발명에 따른 화학식(I)의 화합물은 질환의 발생 전 또는 그 이후 한번 또는 서너번 치료법으로서 투여될 수 있다. 발명적 사용의 상기 언급된 화합물 및 의약적 제품은 특히 치료적 치료법을 위해 사용된다. 치료요법적으로 관련된 효과는 질병의 하나 이상의 증후를 어느 정도 완화시키거나, 또는 질환 또는 병리학적 상태와 관련되거나 또는 원인이 되는 하나 이상의 생리학적 또는 생화학적 파라미터를 부분적으로 또는 완전하게 정상으로 되돌리는 것이다. 모니터링은, 상기 화합물이 분명한 간격으로 투여되어, 예를 들어 질환의 병원체 및/또는 증세를 완전히 제거하고 반응을 고양시킨다는 것을 전제로, 일종의 치료로 생각된다. 동일하거나 또는 다른 화합물들이 적용될 수 있다. 본 발명의 방법은, 또한 질병을 발달시키는 경향성을 줄이거나, IRAK 활성화와 관련된 질병의 시작을 사전에 예방하거나 또는 발생하고 계속되는 증세를 치료하기 위하여 사용될 수 있다.
- [0222] 본 발명의 의미에서, 예방적 치료는, 대상이 언급된 생리학적 또는 병리학적 상태를 위한 임의의 전제조건, 예를 들어 가족력, 유전적 결핍, 또는 이전 발생 질환을 갖고 있다면 추천할만하다.
- [0223] 본 발명은 게다가, 본 발명에 따른 적어도 하나의 화합물 및/또는 이들의 약제학적으로 사용가능한 유도체, 염, 용매화물 및 스테레오이소머, 모든 비의 이들의 혼합물을 포함하는 약제에 관한 것이다. 특정 실시예에서, 본

발명은 본 발명에 따른 적어도 하나의 화합물 및/또는 이들의 생리학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제에 관한 것이다.

- [0224] 본 발명의 의미에서 "약제"는, 제약의 분야에서의 임의의 약제이며, 이는 화학식 (I)의 하나 이상의 화합물 또는 이들의 제제(예를 들어, 약제학적 조성물 또는 약제학적 제형)을 포함하며, IRAK 활성과 관련된 질환으로 고통받는 환자의 예방, 치료법, 팔로우업 또는 에프터케어에 사용될 수 있으며, 이는 유기체의 전체 상태 또는 특정 영역의 상태의 병원적 변경은 적어도 일시적으로 성립될 수 있는 방법으로 사용될 수 있다.
- [0225] 다양한 실시예에서, 활성 성분은 단독으로 또는 다른 치료법과 조합되어 투여될 수 있다. 시너지 효과는 약제학적 조성물 내에서 하나 이상의 화합물을 사용하는 것으로 얻어질 수 있으며, 즉 화학식(I)의 화합물은 활성 성분으로서 적어도 다른 약제와 조합되며, 이는 화학식(I)의 또 다른 화합물 또는 다른 구조적 스캐폴드의 화합물이다. 활성 성분은 동시에 또는 연속적으로 사용될 수 있다.
- [0226] 여기 제공된 적어도 하나의 화학적 엔티티가 항-염증성 약제와 조합하여 투여되는 치료의 방법이 여기 포함된다. 항-염증성 약제는, 이에 한정되지 않지만, NSAIDs, 비-특이적 및 COX-2 특이적 시클로산소화 효소 억제제, 금 화합물, 코르티코스테로이드, 메토티렉세이트, 종양괴사인자 (TNF) 안타고니스트, 면역억제제 및 메토티렉세이트를 포함한다.
- [0227] NSAIDs의 예는, 이에 한정되지 않지만, 이부프로펜, 플루르비프로펜, 나프록센 및 나프록센 소듐, 디클로페낙, 디클로페낙 소듐 및 미소프로스톨의 조합, 설린달, 옥사프로진, 디플루니살, 피록시감, 인도메타신, 에토돌락, 페노프로펜 칼슘, 케토프로펜, 소듐 나부메톤, 셀파살라진, 톨메틴 소듐, 및 히드록시클로로퀸을 포함한다. NSAIDs의 예는 또한 COX-2 특이적 억제제 예를 들어, 셀레콕시브, 발데콕시브, 루미라콕시브 및/또는 에토리콕시브를 포함한다.
- [0228] 일부 실시예에서, 상기 항-염증성 약제는, 살리실레이트이다. 살리실레이트는, 이에 한정되지는 않지만, 아세틸 살리실산 또는 아스피린, 소듐 살리실레이트, 및 콜린 및 마그네슘 살리실레이트를 포함한다.
- [0229] 항-염증성 약제는 또한 코르티코스테로이드일 수 있다. 예를 들어, 상기 코르티코스테로이드는 코르티손, 텍사메타손, 메틸프레드니솔론, 프레드니솔론, 프레드니솔론 소듐 포스페이트, 또는 프레드니손일 수 있다.
- [0230] 추가적 실시예에서, 항-염증성 약제는 금 화합물 예를 들어, 금 소듐 티오말레이트 또는 오라노핀(auranofin)이다.
- [0231] 본 발명은 또한, 항-염증성 약제는 신진대사 억제제, 예를 들어, 디히드로엽산 환원효소 억제제, 예를 들어, 메토티렉세이트 또는 디히드로오로테이트 탈수소효소 억제제, 예를 들어, 레플루노미드인 실시예를 포함한다.
- [0232] 본 발명의 다른 실시예는, 적어도 하나의 항-염증성 화합물이 항-단일클론 항체(예를 들어, 에culizumab 또는 베셀리주맵), TNF 안타고니스트, 예를 들어, 엔타네르셉트(entanercept), 또는 항-TNF 알파 단일클론 항체인 인플릭시맵(infliximab)들의 조합과 관련이 있다.
- [0233] 본 발명의 또 다른 실시예는, 적어도 하나의 활성 약제는 면역억제제 화합물, 예를 들어 메토티렉세이트, 레플루노미드, 시클로스포린, 타크롤리무스, 아자티오프린(azathioprine), 및 마이코페놀레이트 모페틸(mycophenolate mofetil)로부터 선택된 면역억제제 화합물인 조합들과 관련이 있다.
- [0234] 화학식 I의 개시된 화합물은, 항암제를 포함하는 다른 알려진 치료제와 조합하여 투여될 수 있다. 여기 사용된 것처럼, 용어 "항암제"는 암을 치료하기 위한 목적을 위하여 암을 갖는 환자에 투여되는 임의의 약제와 관련된 것이다.
- [0235] 상기 정의된 항암-치료는 단일 치료로서 적용되거나, 또는 화학식 I의 여기 개시된 화합물들외에, 종래 수술 또는 방사선 치료 또는 의약적 치료법과 관련이 있을 수 있다. 그러한 의약적 치료법, 예를 들어 화학치료법 또는 표적 치료법은, 하나 이상의, 그러나 바람직하게는 다음 항-종양제들 중 하나를 포함할 수 있다:
- [0236] 알킬화제: 예를 들어, 알트레타민, 벤다무스틴, 부설판(busulfan), 카르무스틴, 클로람부실, 클로메틴, 시클로포스파미드, 다카르바진, 이포스파미드, 임프로술판, 토실레이트, 로무스틴, 멜팔란(melphalan), 미토브로미톨, 미톨락톨, 니무스틴, 라니무스틴(ranimustine), 테모졸로미드(temozolomide), 티오테파(thiotepa), 트레오술판(treosulfan), 메클로레타민(mechlorethamine), 카보퀴논(carboquone); 아파지퀴온(apaziquone), 포테무스틴(fotemustine), 글루포스타미드(glufosfamide), 팔리포스파미드, 피포브로만(pipobroman), 트로포스파미드(trofosfamide), 우라무스틴(uramustine), TH-302<sup>4</sup>, VAL-083<sup>4</sup>;

- [0237] 플라티늄 화합물: 예를 들어, 카보플라틴, 시스플라틴, 에프타플라틴, 미리플라틴 수화물, 옥살리플라틴, 로바플라틴, 네다플라틴, 피코플라틴, 사트라플라틴; 로바플라틴, 네다플라틴, 피코플라틴, 사트라플라틴;
- [0238] DNA 변형제: 예를 들어, 암루비신, 비산트렌, 데시타빈, 미톡산트론, 프로카브바진, 트라벡테딘(trabectedin), 클로파라빈(clofarabine); 암사크린(amsacrine), 브로스타리신(brostallicin), 픽산트론(pixantrone), 라로무스틴(laromustine)<sup>1,3</sup>;
- [0239] 토포아이스오머라제 억제제: 예를 들어, 에토포시드(etoposide), 이리노테칸(irinotecan), 라족산(razoxane), 소부족산(sobuzoxane), 테니포시드(teniposide), 토포테칸; 아모나피드(amonafide), 벨로테칸(belotecan), 엘립티늄 아세테이트(elliptinium 아세테이트), 보렐록신(voreloxin);
- [0240] 미세소관 변경자(modifier): 예를 들어, 카바지탁셀(cabazitaxel), 도세탁셀, 에리불린(eribulin), 익사베필론(ixabepilone), 파클리탁셀(paclitaxel), 빈플라스틴, 빈크리스틴, 비노렐빈(vinorelbine), 빈데스틴(vindesine), 빈플루닌(vinflunine); 포스브레타불린(fosbretabulin), 테세탁셀(tesetaxel);
- [0241] 항대상물질: 예를 들어, 아스파라기나제<sup>3</sup>, 아자시타딘, 칼슘레보폴리네이트, 카페시타빈, 클라드리빈, 시타라빈, 에노시타빈(enocitabine), 플록스우리딘 (floxuridine), 플루다라빈(fludarabine), 플루오로우라실, 겔시타빈(gemcitabine), 메르캅토피린, 메토틱렉세이트, 넬라라빈(nelarabine), 페메트렉세드(pemetrexed), 프랄라트렉세이트(pralatrexate), 아자티오프린, 티오구아닌 (thioguanine), 카르모푸르(carmofur); 독시플루리딘(doxifluridine), 엘라시타라빈(elacytarabine), 랄티트렉시드(raltitrexed), 사파시타빈(sapacitabine), 테가푸르(tegafur)<sup>2,3</sup>, 트리메트렉세이트(trimetrexate);
- [0242] 항암 항생제: 예를 들어, 블레오마이신, 닥티오마이신(dactinomycin), 독소루비신, 에피루비신, 이다루비신(idarubicin), 레바미솔(levamisole), 밀테포신(miltefosine), 미토마이신 C, 로미렙신, 스트렙토조신, 발루비신, 지노스타틴, 조루비신(zorubicin), 다우누로비신(daunorubicin), 플리카마이신(plicamycin); 아클라루비신(acclarubicin), 페플로마이신(peplomycin), 피라루비신(pirarubicin);
- [0243] 호르몬/안타고니스트: 예를 들어, 아바렐릭스(abarelix), 아비라테론 (abiraterone), 비칼루타미드(bicalutamide), 부세렐린(buserelin), 칼루스테론(calusterone), 클로로트리아니센(chlorotrianisene), 데가렐릭스(degarelix), 텍사메타손, 에스타디올(estradiol), 플루오코코르토론 플루옥시메스테론(flucortolone fluoxymesterone), 플루타미드(flutamide), 풀베스트란트(fulvestrant), 고세렐린(goserelin), 히스트렐린(histrelin), 레우프로렐린(leuprorelin), 메게스트롤(megestrol), 미토탄(mitotane), 나파렐린(nafarelin), 난드로론(nandrolone), 닐루타미드(nilutamide), 옥트레오티드(octreotide), 프레드니솔론, 랄록시펜(raloxifene), 타목시펜(tamoxifen), 티로트로핀 알파(thyrotropin alpha), 토레미펜(toremifene), 트리로스탄(trilostane), 트립토렐린(triptorelin), 디에틸스티베스트롤(diethylstilbestrol); 아콜비펜(acolbifene), 다나졸(danazol), 데스로렐린(deslorelin), 에피티오스타놀(epitioastanol), 오르테로넬(orterone), 엔잘루타미드(enzalutamide)<sup>1,3</sup>;
- [0244] 아로마타제 억제제: 예를 들어, 아미노글루테티미드, 아나스트로졸(anastrozole), 엑세메스탄(exemestane), 파드로졸(fadrozole), 레트로졸(letrozole), 테스토락톤; 포르메스탄(formestane);
- [0245] 소분자 키나아제 억제제: 예를 들어, 크리조티닙(crizotinib), 다사티닙(dasatinib), 에르로티닙(erlotinib), 이마티닙(imatinib), 라파티닙(lapatinib), 닐로티닙(nilotinib), 파조파닙(pazopanib), 레고라페닙(regorafenib), 룩솔리티닙(ruxolitinib), 소라페닙(sorafenib), 수니티닙(sunitinib), 반데타닙(vandetanib), 베무라페닙(vemurafenib), 보수티닙(bosutinib), 게피티닙(gefitinib), 악시티닙(axitinib); 아파티닙(afatinib), 알리세르티브(alisertib), 다브라페닙(dabrafenib), 다코미티닙(dacomitinib), 디나시클립(dinaciclib), 도비티닙(dovitinib), 엔자스타우린(enzastaurin), 닌테다닙(nintedanib), 렌바티닙(lenvatinib), 리니파닙(linifanib), 린시티닙(linsitinib), 마시티닙(masitinib), 미도스타우린(midostaurin), 모테사닙(motesanib), 네라티닙(neratinib), 오란티닙(orantinib), 페리포신(perifosine), 포나티닙(ponatinib), 라도티닙(radotinib), 리고세르티브(rigosertib), 티피파르닙(tipifarnib), 티반티닙(tivantinib), 티보자닙(tivozanib), 트라네티닙(trametinib), 피마세르티브(pimasertib), 브리바닙 알라니네이트(brivanib alaninate), 세디라닙(cediranib), 아파티닙(apatinib)<sup>4</sup>, 카보잔티닙(cabozantinib) S-말레이트<sup>1,3</sup>, 이브루티닙(ibrutinib)<sup>1,3</sup>, 이코티닙(icotinib)<sup>4</sup>, 부팔리십(buparlisib)<sup>2</sup>, 시파티닙(cipatinib)<sup>4</sup>, 코비메티닙



(cobimetinib)<sup>1,3</sup>, 이델라리십(idelalisib)<sup>1,3</sup>, 페드라티닙(fedratinib)<sup>1</sup>, XL-647<sup>4</sup>;

[0246] 광민감제: 예를 들어, 메톡스살렌(methoxsalen)<sup>3</sup>; 포르피머(porfimer) 소듐, 탈라포르핀(talaporfin), 테모포르핀(temoporfin);

[0247] 항체: 예를 들어, 알렘투주맵(alemtuzumab), 베실레소맵(besilesomab), 브렌투시맵 베도틴(brentuximab vedotin), 세톡시맵(cetuximab), 데노수맵(denosumab), 이필리무맵(ipilimumab), 오파투무맵(ofatumumab), 파니투무맵(panitumumab), 리톡시맵(rituximab), 토시투모맵(tositumomab), 트라스투주맵(trastuzumab), 베바시주맵(bevacizumab), 페르투주맵(pertuzumab)<sup>2,3</sup>; 카투막소맵(catumaxomab), 엘로투주맵(elotuzumab), 에프라투주맵(epratuzumab), 파르레투주맵(farletuzumab), 모가물리주맵(mogamulizumab), 넥시투무맵(necitumumab), 니모투주맵(nimotuzumab), 오비누투주맵(obinutuzumab), 오카라투주맵(ocaratuzumab), 오레고보맵(oregovomab), 라무시루맵(ramucirumab), 릴로투무맵(rilotumumab), 실톡시맵(siltuximab), 토실리주맵(tocilizumab), 잘루투무맵(zalutuzumab), 자놀리무맵(zanolimumab), 마투주맵(matuzumab), 달로투주맵(dalotuzumab)<sup>1,2,3</sup>, 오나르투주맵(onartuzumab)<sup>1,3</sup>, 라코투모맵(racotumomab)<sup>1</sup>, 타발루맵(tabalumab)<sup>1,3</sup>, EMD-525797<sup>4</sup>, 니볼루맵(nivolumab)<sup>1,3</sup>;

[0248] 시토키인: 예를 들어, 알데스루킨(aldesleukin), 인터페론 알파<sup>2</sup>, 인터페론 알파2a<sup>3</sup>, 인터페론 알파2b<sup>2,3</sup>; 셀모루킨, 타소네르민(tasonermin), 테셀루킨(teceleukin), 오프루킨<sup>1,3</sup>, 재조합 인터페론 베타-1a<sup>4</sup>;

[0249] 약물 콘주게이트: 예를 들어, 데니루킨 디피톡스(diftitox), 이브리투모맵 티옥세탄(ibritumomab tiuxetan), 이오벤구아닌(iobenguane) I123, 프레드니무스틴(prednimustine), 트라스투주맵 엠탄신(trastuzumab emtansine), 에스트라무스틴(estramustine), 겐투주맵(gemtuzumab), 오조가미신(ozogamicin), 아플리베르셉트(aflibercept); 신트레데킨 베수도톡스(cintredekin besudotox), 에도트레오티드(edotreotide), 이노투주맵 오조가미신(inotuzumab ozogamicin), 나프투모맵 에스타페나톡스(naptumomab estafenatox), 오포르투주맵 모나톡스(oportuzumab monatox), 테크네튬(technetium) (99mTc) 아르시투모맵(arcitumomab)<sup>1,3</sup>, 빈타폴리드(vintafolide)<sup>1,3</sup>;

[0250] 백신: 예를 들어, 시풀루셀(sipuleucel)<sup>3</sup>; 비테스펜(vitespen)<sup>3</sup>, 에메페피무트(emepepimut)-S<sup>3</sup>, oncoVAX<sup>4</sup>, 린도페피무트(rindopepimut)<sup>3</sup>, troVax<sup>4</sup>, MGN-1601<sup>4</sup>, MGN-1703<sup>4</sup>; 및

[0251] 기타: \_알리트레티노인(alitretinoin), 벅사로텐(bexarotene), 보르테조밍(bortezomib), 에베롤리무스(everolimus), 이반드론산(ibandronic acid), 이미퀴모드(imiquimod), 레날리도미드(lenalidomide), 렌티난(lentinan), 메티로신(metirosine), 미파무르티드(mifamurtide), 파미드론산(pamidronic acid), 페가스파라가제(pegaspargase), 펜토스타틴(pentostatin), 시풀루셀<sup>3</sup>, 시조프란, 타미바로텐(tamibarotene), 템시로리무스(temsirrolimus), 탈리도미드(thalidomide), 트레티노인(tretinoin), 비스모데깅(vismodegib), 졸레드론산(zoledronic acid), 보리노스탤트(vorinostat); 셀레콕시브, 실렌지티드(cilengitide), 엔티노스탤트(entinostat), 에타니다졸(etanidazole), 가네테스핍(ganetespib), 이드로녹실(idronoxil), 이니파립(iniparib), 익사조밍(ixazomib), 로니다민(lonidamin), 니모라졸(nimorazole), 파노비노스탤트(panobinostat), 페레티노인(peretinoin), 플리타렙신(plitidepsin), 포말리도미드(pomalidomide), 프로코다졸(procodazol), 리다포롤리무스(ridaforolimus), 타스퀴니모드(tasquinimod), 텔로트리스탤트(telotristat), 팀알파신(thymalphasin), 티라파자민(tirapazamin), 토세도스탤트(tosedostat), 트라베데르센(trabectedin), 우베니멕스(ubenimex), 발스포다르(valspodar), 젠디신(gendicine)<sup>4</sup>, 피시바닐(picibanil)<sup>4</sup>, 레올리신(reolysin)<sup>4</sup>, 레타스피마이신 히드로클로라이드(retaspimycin hydrochloride)<sup>1,3</sup>, 트레바나닙(trebananib)<sup>2,3</sup>, 비룰리진(virulizin)<sup>4</sup>, 카르필조밍(carfilzomib)<sup>1,3</sup>, 엔도스타틴(endostatin)<sup>4</sup>, 임무코텔(immucotel)<sup>4</sup>, 벨리노스탤트(belinostat)<sup>3</sup>, MGN-1703<sup>4</sup>.

[0252] (<sup>1</sup> Prop. INN (Proposed International Nonproprietary Name); <sup>2</sup> Rec. INN (Recommended International Nonproprietary Names); <sup>3</sup> USAN (United States Adopted Name); <sup>4</sup> no INN).

[0253] 또 다른 양상에서, 본 발명은, 효과적 함량의 본 발명에 따른 화합물 및/또는 이들의 약제학적으로 허용가능한

염, 유도체, 용매화물 및 스테레오아이소머를 모든 비의 혼합물, 및 선택적으로 효과적인 함량의 추가 활성 성분의 별도 팩으로 이루어진 키트를 위하여 제공한다. 상기 키트는 적당한 용기, 예를 들어, 박스, 개별 병, 백 또는 앰플을 포함한다. 상기 키트는, 예를 들어, 별도 앰플을 포함할 수 있고, 각각은 효과적인 함량의 본 발명에 따른 화합물 및/또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염, 유도체, 용매화물 및 스테레오아이소머, 모든 비의 이들의 혼합물, 및 효과적인 함량의 추가 활성 성분을 용해되거나 또는 동결 건조된 형태로 포함한다.

[0254] 여기 사용된 것으로서, 용어 "치료", "치료하다" 및 "치료하는"은 여기 설명된 것처럼 질환 또는 질병의 진행, 또는 하나 이상의 이들의 증세를 저해하거나 또는 시작을 역전, 완화, 지연시키는 것을 의미한다. 일부 실시예에서, 치료는 하나 이상의 증세가 발달된 후 투여된다. 다른 실시예에서, 치료는 증후가 없을 때 투여된다. 예를 들어, 치료는 증후의 시작 전에 민감한 개인(예를 들어 증세의 역사 및/또는 유전적 또는 다른 민감성 인자의 측면에서)에게 투여된다. 치료는 증세가 해결된 후에도 또한 계속되어, 예를 들어 이들의 재발을 막거나 지연시킨다.

[0255] 본 발명의 방법에 따라, 화합물 및 조성물은, 상기 제시된 질병의 심각성을 치료하거나 경감시키는데 효과적인 임의의 투여 함량 및 루트를 사용하여 투여된다. 필요한 정확한 함량은, 대상의 종, 연령, 및 일반적 상태, 감염의 심각성, 특정 약제, 투여의 모드, 및 이와 유사한 것들에 따라 대상에 따라 달라질 것이다. 본 발명의 화합물은, 투여의 용이성 및 복용의 균일성을 위한 단위 복용 형태로 바람직하게 제형화된다. 여기 사용된 표현 "단위 복용 형태"는, 치료될 환자에 대해 물리적으로 분리된 단위의 적당한 약제를 의미한다. 그러나, 본 발명의 화합물 및 조성물의 총 매일 복용량은 건전한 의학적 판단 범위 내에서 참석한 의사에 의해 결정될 것이라고 이해될 것이다. 특정 환자 또는 유기체에 대한 특이적 효과적 용량 준위는 치료될 질병 및 질병의 심각도; 사용되는 특이적 화합물의 활성; 사용될 특이적 조성물; 환자의 연령, 체중, 일반 건강, 성별 및 식습관; 사용된 특정 화합물의 투여의 시간, 투여의 루트, 및 배설 속도; 치료의 기간; 사용된 특정 화합물과 조합 또는 동시적 사용되는 약물, 및 의학 분야에서 잘 알려진 유사 인자들을 포함하는 다양한 인자들에 따라 달라질 것이다.

[0256] 본 발명의 약제학적으로 허용가능한 조성물은, 인간 및 다른 동물에, 경구, 직장으로, 비경구, 거미막 밑 내(intracisternally), 질 내로, 복강내, 국소적으로(분말, 연고, 또는 점액에 의해), 볼로, 경구 또는 코 스프레이로서, 또는 이와 유사한 것으로, 치료될 감염의 심각도에 따라 투여될 수 있다. 특정 실시예에서, 본 발명의 화합물은 원하는 치료적 효과를 얻기 위하여, 하루에 한번 이상, 경구 또는 비경구적으로, 약 0.01 mg/kg 내지 약 100 mg/kg 및 바람직하게는 약 1 mg/kg 내지 약 50 mg/kg 대상의 체중/일의 복용량으로 투여된다.

[0257] 특정 실시예에서, 화학식(I) 및 관련된 화학식의 화합물 및 다른 활성 성분의 치료적으로 효과적인 함량은, 수많은 인자들, 예를 들어 동물의 연령 및 체중, 치료가 필요한 정확한 질환 상태, 및 이의 심각성, 제형의 성질 및 투여의 방법에 따라 달라질 것이며, 궁극적으로 치료하는 의사 또는 수의사에 의해 결정된다. 그러나, 효과적인 함량의 화합물은 일반적으로 0.1 내지 100 mg/kg 수혜자(포유류) 체중/일 및 특히 전형적으로 1 내지 10 mg/kg 체중/일의 범위 내이다. 그러므로, 70kg의 성인 포유류에 대한 하루 실제 함량은 보통 70 및 700mg 사이이며, 여기서 이 함량은 하루 총 복용량이 동일하도록 하루 개별 복용량 또는 일련의 부분 복용량(예를 들어, 2, 3, 4, 5 또는 6번 복용량)으로 투여될 수 있다. 효과적인 함량의 염 또는 용매화물 또는 이들의 생리학적으로 기능적 유도체는 효과적인 함량의 화합물 그 자체의 분획으로서 결정될 수 있다.

[0258] 특정 실시예에서, 약제학적 제형은 단위 복용 형태로 투여될 수 있으며, 이는 복용 단위 당 소정 함량의 활성 성분을 포함한다. 그러한 단위는, 치료될 질환 상태, 투여의 방법 및 환자의 연령, 체중 및 상태에 따라 예를 들어 본 발명에 따른 화합물을 0.5mg 내지 1g, 바람직하게는 1mg 내지 700mg, 특히 바람직하게는 5 mg 내지 100 mg으로 포함할 수 있거나, 또는 약제학적 제형은 복용 단위 당 소정 함량의 활성 성분을 포함하는 복용 단위 형태로 투여될 수 있다. 바람직한 복용 단위 제형은 상기 지시된 것처럼, 활성 성분의 매일 복용 또는 부분 복용량, 또는 이들의 대응하는 분획을 포함하는 것들이다. 게다가, 이러한 타입의 약제학적 제형은, 약제학적 기술 분야에서 일반적으로 알려진 방법을 사용하여 제조될 수 있다.

[0259] 경구 투여를 위한 액체 복용 형태는, 이에 한정되지는 않지만, 약제학적으로 허용가능한 에멀전, 마이크로에멀전, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭시르를 포함한다. 활성 화합물외에, 액체 복용 형태는 선택적으로 당해 기술분야에서 일반적으로 사용된 불활성 희석제, 예를 들어 물 또는 다른 용매, 가용화제 및 에멀전화제 예를 들어, 에틸 알코올, 이소프로필 알코올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 디메틸포름아미드, 오일(특히, 목화씨, 땅콩, 옥수수, 새싹, 올리브, 피마자, 및 참깨 오일), 글리세롤, 테트라히드로푸르푸릴 알코올, 소르비탄의 지방산 에스테르 및 폴리에틸렌 글리콜, 및 이들의 혼합물을 포함한다. 불활성 희석제외에, 경구 조성물은 또한 부형제, 예를 들어 습윤제, 에멀화제 및 현

탁화제, 감미제, 풍미제 및 향제를 포함할 수 있다.

[0260] 주사가능한 제제, 예를 들어, 멸균 주사가능한 수성 또는 유성 현탁액은 적당한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제를 사용하여 알려진 기술에 따라 제형화된다. 멸균 주사가능한 제제는 또한 무독성 비경구 허용가능한 희석제 또는 용매 중 멸균 주사가능한 용액, 현탁액 또는 에멀전이며, 예를 들어 1,3-부탄디올 중 용액이 있다. 사용될 수 있는 허용가능한 비이클 및 용매들 중에는 물, 링거 용액, U.S.P. 및 등장성 소듐 클로라이드 용액이 있다. 게다가, 멸균, 고정유는 종래적으로 용매 또는 현탁 매체로서 사용된다. 이 목적을 위하여, 임의의 완화성 지방유(bland fixed oil)은 합성 모노- 또는 디글리세라이드를 포함하여 사용될 수 있다. 게다가, 지방산 예를 들어, 올레산이 주사 물질의 제조에 사용된다.

[0261] 주사가능한 제형은, 예를 들어 세균성-고정 필터를 통한 여과, 또는 사용 전에 멸균 물 또는 다른 멸균 주사가능한 물질 내에 용해 또는 분산될 수 있는 멸균 고체 조성물 형태로 멸균제를 통합시키는 것으로 멸균될 수 있다.

[0262] 본 발명의 화합물의 효과를 연장시키기 위하여, 때때로 피하 또는 근육 내 주사로부터 화합물의 흡수를 느리게 하는 것이 바람직하다. 이것은 물 용해도가 낮은 결정성 또는 비정질 물질의 액체 현탁액을 사용하는 것으로 이루어진다. 화합물의 흡수 속도는 용해 속도는, 결과적으로 결정 크기 및 결정 형태에 따라 달라질 수 있는 용해 속도에 따라 달라진다. 대안적으로, 비경구 투여된 화합물 형태의 지연된 흡수는 오일 비이클 중에 화합물을 용해 또는 현탁시키는 것으로 이루어진다. 주사가능한 데포트(depot) 형태는, 생분해성 폴리머, 예를 들어, 폴리락티드-폴리글리콜리드 안에 화합물을 마이크로캡슐 매트릭스로 형성하는 것으로 제조된다. 폴리머에 대한 화합물의 비 및 사용된 특정 폴리머의 성질에 따라, 화합물 방출 속도가 제어될 수 있다. 다른 생분해성 폴리머의 예는, 폴리(오르소에스테르) 및 폴리(무수화물)를 포함한다. 데포트 주사가능한 제형은 또한, 상기 화합물을 리포솜 또는 신체 조직과 적합한 마이크로에멀전 내에 포획하는 것으로 제조된다.

[0263] 직장 또는 질 투여용 조성물은, 바람직하게는 본 발명의 화합물을 적당한 비-자극 부형제 또는 담체, 예를 들어 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜 또는 좌약성 왁스로서 대기 온도에서 고체이나 체온에서는 액체여서 직장 또는 질 구멍 내에서는 용융되어 활성 화합물을 방출하는 것과 혼합시키는 것으로 제조될 수 있는 좌약이다.

[0264] 경구 투여용 고체 복용 형태는, 캡슐, 정제, 필, 분말 및 과립을 포함한다. 그러한 고체 복용 형태에서, 상기 활성 화합물은 적어도 하나의 불활성, 약제학적으로 허용가능한 부형제 또는 담체 예를 들어, 소듐 시트레이트 또는 디칼슘 포스페이트 및/또는 a) 필러 또는 익스텐더 예를 들어, 전분, 락토오스, 수크로오스, 글루코오스, 만니톨, 및 규산, b) 바인더 예를 들어, 카복시메틸셀룰로오스, 알지네이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리디논, 수크로오스, 및 아카시아, c) 보습제 예를 들어, 글리세롤, d) 붕해제 예를 들어, 한천, 칼슘 카보네이트, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 실리케이트, 및 소듐 카보네이트, e) 용액 완염제(retarding agent) 예를 들어, 파라핀, f) 흡수 가용화제 예를 들어, 4차 암모늄 화합물, g) 습윤제 예를 들어, 세틸 알코올 및 글리세롤 모노스테아레이트, h) 흡수제 예를 들어, 카올린 및 벤토나이트 점토, 및 i) 윤활제 예를 들어, 탈크, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 라우릴 설페이트, 및 이들의 혼합물과 혼합된다. 캡슐, 정제 및 필의 경우에, 복용 형태는 또한 선택적으로 완충제를 포함한다.

[0265] 고체 조성물의 유사 타입이 또한 연질 및 경질-충진 젤라틴 캡슐내 필러로서 사용되며, 락토오스 또는 젓당뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 및 이와 유사한 것과 같은 부형제를 사용한다. 정제, 드라제, 캡슐, 필 및 과립의 고체 복용 형태는 코팅 및 셸 예를 들어, 장용성 제피 및 약제학적 제형 기술분야에 잘 알려진 다른 코팅을 갖는 것으로 제조될 수 있다. 이들은 선택적으로 불투명화제를 포함하며, 활성성분을, 또는 바람직하게는 장관의 특정 부분 내에서만, 선택적으로 지연된 방법으로 방출하는 조성물일 수 있다. 사용될 수 있는 조성물을 감싸는 예들은 폴리머성 물질 및 왁스를 포함한다. 유사 타입의 고체 조성물이 또한 연질 및 경질-충진된 젤라틴 캡슐 내에서 필러로서 사용되며, 락토오스 또는 젓당뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌글리콜 및 이와 유사한 것과 같은 부형제를 사용한다.

[0266] 활성 화합물은 상술된 것과 같은 하나 이상의 부형제와 함께 미세 캡슐형태로 될 수 있다. 정제, 드라제, 캡슐, 필 및 과립의 고체 복용 형태는 코팅 및 셸, 예를 들어, 장용성 제피, 방출 제어 코팅 및 약제학적 제형 분야에서 잘 알려진 다른 코팅을 갖는 것으로 제조될 수 있다. 그러한 고체 복용 형태에서, 활성 화합물은 적어도 하나의 불활성 희석제 예를 들어, 수크로오스, 락토오스 또는 전분과 함께 혼합될 수 있다. 그러한 복용 형태는 또한, 정상적인 실행으로서, 불활성 희석제의 추가 물질, 예를 정제화 윤활제 및 다른 정제화 보조제 예를 들어, 마그네슘 스테아레이트 및 미세결정질 셀룰로오스를 포함한다. 캡슐, 정제 및 필의 경우에, 복용 형태는 선택적으로 또한 완충화제를 포함한다. 이들은 선택적으로 불투명화제를 포함하고, 이들은 활성 성분을, 또는

바람직하게는 장관의 일부분 내에서, 선택적으로 지연된 방법으로 방출하는 조성물의 것일 수 있다. 사용될 수 있는 조성물을 포획하는 것의 예들은 폴리머성 물질 및 왁스를 포함한다.

[0267] 본 발명의 화합물의 국소적 또는 경피성 투여를 위한 복용 형태는 연고, 페이스트, 크림, 로션, 젤, 분말, 용액, 스프레이, 흡입제 또는 패치를 포함한다. 활성 성분은 약제학적으로 허용가능한 담체 및 임의의 필요한 방부제 또는 필요에 따라 완충제와 멸균 조건하에서 혼합된다. 불투명 제형, 귀 점액 및 눈 점액은 본 발명의 범위 내인 것으로서 또한 포함된다. 추가적으로, 본 발명은 경피성 패치의 사용을 고려하며, 이는 신체에 화합물을 제어된 방법으로 송달하는 추가 장점을 갖는다. 그러한 복용 형태는 적당한 매체 내에 화합물을 용해 또는 분산시키는 것으로 제조될 수 있다. 흡수 증가제는 또한 피부를 가로지르는 화합물의 유입을 증가시키기 위하여 사용될 수 있다. 속도는 속도 제어막을 제공하거나 또는 폴리머 매트릭시 또는 젤 내에 화합물을 분산시키는 것에 의해 제어될 수 있다.

[0268] 일 실시예에 따라, 본 발명은 생물학적 샘플 내에 IRAK 활성을 억제하는 방법에 관한 것으로, 상기 생물학적 샘플을 본 발명의 화합물, 또는 상기 화합물을 포함하는 조성물과 접촉시키는 단계를 포함한다.

[0269] 또 다른 실시예에 따라, 본 발명은, 생물학적 샘플 내에서 긍정적 방법으로, IRAK, 또는 이들의 돌연변이 활성을 억제하는 방법에 관한 것이며, 상기 생물학적 샘플을 본 발명의 화합물, 또는 상기 화합물을 포함하는 조성물과 접촉시키는 단계를 포함한다.

[0270] 본 발명의 화합물은, IRAK의 생물학적 역할을 이해하기 위한 독특한 도구로서 인비트로에서 유용하며, 이는 영향을 주고, 영향을 받는 것으로 생각되는 많은 인자들의 평가, IRAK의 제조 및 IRAK의 상호작용을 포함하여 유용하다. 본 화합물은 또한, 본 화합물이 개발을 용이하게 하는 중요한 구조체-활성 관계(SAR) 정보를 제공하기 때문에, IRAK와 상호작용하는 다른 화합물의 개발에 또한 유용하다. IRAK에 결합하는 본 발명의 화합물은 살아있는 세포, 고정 세포, 생물학적 유체, 조직 호모게네이트 내, 정제된 자연 생물학적 샘플 등 내에서 IRAK를 검출하기 위한 시약으로서 사용될 수 있다. 예를 들어 그러한 화합물을 표지하는 것에 의해, 화합물은 IRAK를 발현하는 세포를 확인할 수 있다. 게다가, IRAK를 결합시키는 이들의 능력을 기초로, 본 발명의 화합물은 그 위치 염색(in-situ staining), FACS (형광-활성화된 세포 분류), 소듐 도데실 설페이트 폴리아크릴아미드 겔 전기영동 (SDS-PAGE), ELISA (효소-연결 면역 흡착성 분석), etc., 효소 정제, 또는 투과가능하게된 세포 내 IRAK 발현하는 세포 정제 시 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물은 다양한 의학적 연구 및 진단 용도를 위한 상업적 연구 시약으로서 또한 사용될 수 있다. 그러한 용도는, 이에 한정되지 않지만 다음을 포함한다: 다양한 기능 분석에서 후보자 IRAK 억제제의 활성을 정량화하기 위한 교정 표준기로서의 용도; 무작위적 화합물 스크린에서 차단제로서의 용도, 즉 IRAK 리간드의 새로운 패밀리를 찾는 데 있어서, 상기 화합물은 청구된 IRAK 화합물의 회수를 차단하는데 사용될 수 있으며; IRAK 효소와 공동 결정화의 용도, 즉 본 발명의 화합물은 IRAK에 결합된 화합물의 결정이 형성될 수 있게 하여, 효소/화합물 구조가 x-선 결정학에 의해 결정될 수 있게 하는 것에서의 용도; 다른 연구 및 진단 분야로서, IRAK는 바람직하게는 활성화되거나 또는 그러한 활성화가 알려진 정량의 IRAK 억제제 등에 대하여 편리하게 표준화되는 분야; 세포 내 IRAK의 발현을 결정하기 위한 탐침으로서 분석법에서의 용도; 및 IRAK 결합 리간드와 같은 사이트에 결합하는 화합물을 검출하기 위한 분석법 개발.

[0271] 본 발명의 화합물은 이들 스스로 및/또는 치료 효과의 진단에 대한 물리적 측정과 병행하여 적용될 수 있다. 상기 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 및 IRAK-매개 상태를 치료하는 상기 화합물의 용도는, 인간 또는 동물 내에서 건강 상태를 직접적 및 즉각적인 개선을 일으키는 폭 넓은 스펙트럼의 치료법에 대한 전망있고 새로운 접근법이다. 본 발명의 경구적이고 생체 이용가능하고 활성인 새로운 화학적 엔티티는 환자의 편의성 및 의사의 준수사항을 개선한다.

[0272] 화학식 (I)의 화합물, 이들의 염, 아이소머, 토우토머, 엔안티오머릭 형태, 디아스테레오머, 라세믹체, 유도체, 프로드러그 및/또는 대사산물은 높은 특이성 및 안정성, 낮은 제조단가 및 편리한 조작성으로 특징된다. 이들 특징은 재생산가능한 작용을 위한 기초를 형성하고, 여기서 표적 구조체와의 신뢰성 있고 안전한 상호작용을 위하여, 교차 반응성이 없는 것이 포함된다.

[0273] 여기 사용된 용어 "생물학적 샘플"은, 제한없이, 세포 배양액 또는 이들의 추출물; 포유류로부터 얻어진 생체 검사 물질 또는 이들의 추출물; 및 혈액, 타액, 소변, 대변, 정액, 눈물, 또는 다른 신체 유체 또는 이들의 추출물.

[0274] 생물학적 샘플 내에서 IRAK, 또는 이들의 돌연변이 활성의 조절은 당해 기술분야의 통상의 기술자에게 알려진 다양한 목적에 유용하다. 그러한 목적의 예시는, 이에 한정되지는 않지만, 수혈, 기간 장기 이식, 생물학적 샘



플 저장, 및 생물학적 분석을 포함한다.

[0275] **예시적 설명**

[0276] 이하 설명에서 묘사된 것처럼, 일정 실시예에서, 화합물은 다음 일반 방법에 따라 제조된다. 일반 방법이 본 발명의 특정 화합물의 합성을 설명하고 있음에도 불구하고, 다음 일반 방법 및 당해 기술분야의 통상의 기술자에게 알려진 다른 방법들은 여기 설명된 것처럼 이들 화합물 각각의 모든 화합물 및 하부류 및 종들에 적용될 수 있다.

[0277] 방법, 반응식 및 실시예에 사용된 기호 및 관례가, 동시대 과학 문헌, 예를 들어 the Journal of the American Chemical Society 또는 the Journal of Biological Chemistry에 사용된 것들과 일치한다.

[0278] 달리 지적되지 않으면, 모든 온도들은 °C(섭씨)로 표현된다.

[0279] 모든 반응들은 달리 나타내지 않으면 실온에서 수행된다. 본 발명의 모든 화합물은 본 발명자들에 의해 개발된 방법에 의해 합성되었다. <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼은 Bruker Avance III 400 또는 Bruker DPX-300MHz에서 얻어졌다. 화학적 이동은 백만분의 일부(ppm, δ units)로 표시된다. 결합 상수는 헤르츠(Hz) 단위이다. 스플릿 패턴은 분명한 다중항들로 설명하고, s(단일항), d(이중항), t(삼중항), q(사중항), m(다중항), qt(오중항) 또는 br (브로드)로서 지정된다.

[0280] 질량 스펙트럼은, Atmospheric Chemical Ionization (APCI) 또는 Electrospray Ionization (ESI)을 사용하여, Agilent Technologies의 Agilent 1200 Series 질량 스펙트로미터에서 얻어졌다. 컬럼: XBridge C8, 3.5μm, 4.6 x 50 mm; 용매 A: 물 + 0.1 % TFA; 용매 B: ACN + 0.1 % TFA; 흐름: 2 ml/min; 그라디언트: 0 min: 5 % B, 8 min: 100 % B, 8.1 min: 100 % B, 8.5 min: 5% B, 10 min 5% B 또는 LC/MS Waters ZMD (ESI).

[0281] HPLC 데이터는, 컬럼 (XBridge C8, 3.5μm, 4.6 x 50 mm) 및 2개 이동상 (이동상 A: 물 + 0.1 % TFA; 이동상 B: ACN + 0.1 % TFA)을 사용하는 Agilent technologies의 Agilent 1100 series HPLC를 사용하여 얻어졌다. 흐름 속도는 2 ml/min이었다. 그라디언트 방법은 다음이었다: 달리 나타내지 않으면, 0 min: 5 % B; 8 min: 100 % B; 8.1 min: 100 % B; 8.5 min: 5% B; 10 min 5% B.

[0282] 마이크로웨이브 반응은, 당해 기술분야에 알려진 표준 프로토콜을 사용하여 Biotage Initiator 마이크로웨이브 Synthesizer 또는 단일 모드 마이크로웨이브 반응기 Emrys<sup>TM</sup> Optimiser를 사용하여 수행되었다.

[0283] 이하 실시예에 사용된 화합물 번호들은 이하 설정된 화합물 번호에 대응한다.

[0284] 다음 약어는 이하 사용된 약어를 의미한다:

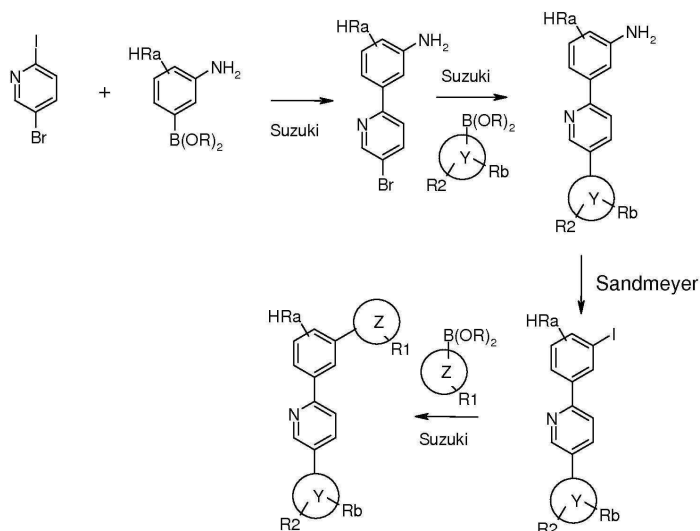
[0285] Ac (아세틸), BINAP (2,2'-bis(디스페닐포스포노)-1,1'-비나프탈렌), dba (디벤질리덴 아세톤), Bu (부틸), tBu (*tert*-부틸), DCE (디클로로에탄), DCM (디클로로메탄), δ (화학적 이동), DIEA (디-이소프로필 에틸아민), DMA (디메틸 아세트아미드), DMSO (디메틸 술폰), DMF (N,N-디메틸포름아미드), Dppf (1,1'-bis(디페닐포스핀 페로센)), EtOAc(에틸 아세테이트), EtOH (에탄올), eq (equivalent), g(gram), cHex(시클로헥산), HATU (N-[(디메틸아미노)(3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일옥시)메틸렌]-N-메틸메탄알루미늄헥사플루오로 포스페이트), HPLC (고성능 액체 크로마토그래피), h (시간), LDA (리튬 디이소프로필 아민), LiHMDS (리튬 bis(트리메틸실릴)아미드), MHz (메가헤르츠), MeOH (메탄올), min (분), mL (밀리리터), mmol (밀리몰), mM (밀리몰랄), mp (용융점), MS (Mass Spectrometry), MW (마이크로웨이브), NMR (핵자기공명), O/N (overnight, 밤새), PBS (포스페이트 완충염류), RT(실온), TEA(트리에틸 아민), TFA(트리플루오로아세트산), THF(테트라히드로푸란), TLC(박막 크로마토그래피).

[0286] 일반적으로, 본 발명의 화학식 (I) 및 관련된 화학식에 따른 화합물은 용이하게 이용가능한 출발물질로부터 제조될 수 있다. 만약 그러한 출발물질이 상업적으로 이용될 수 없다면, 이들은 표준 합성 기술로 제조될 수 있다. 일반적으로, 화학식(I) 및 관련된 화학식의 임의의 개별 화합물의 합성 경로는 각 분자의 특이적 치환기에 따라 달라질 수 있으며, 그러한 인자들은 당해 기술분야의 통상의 기술자들에 의해 평가된다. 실시예에서 설명된 다음 일반 방법 및 절차들은 화학식(I) 및 관련된 화학식들의 화합물을 제조하기 위하여 사용될 수 있다. 다음 반응식에서 설명되는 반응 조건들, 예를 들어 온도, 용매, 또는 공동 시약은 실시예로서만 주어졌으나 제한적이지는 않는다. 전형적 또는 바람직한 실험 조건(즉, 반응 온도, 시간, 시약 물, 용매 등)이 주어지는 경우, 달리 언급되지 않으면 다른 시험 조건들이 사용될 수 있다. 최적 반응 조건은, 사용된 특정 반응체 또는 용매와 함께 변화될 수 있으나, 그러한 조건은, 경로 최적화 방법을 사용하여, 당해 기술 분야의 통상의 기술자

에 의해 결정될 수 있다. 모든 보호 및 탈보호 방법에 대하여, Philip J. Kocienski, in "Protecting Groups", Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994 and, Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts in "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley Interscience, 3<sup>rd</sup> Edition 1999을 참조한다.

[0288]

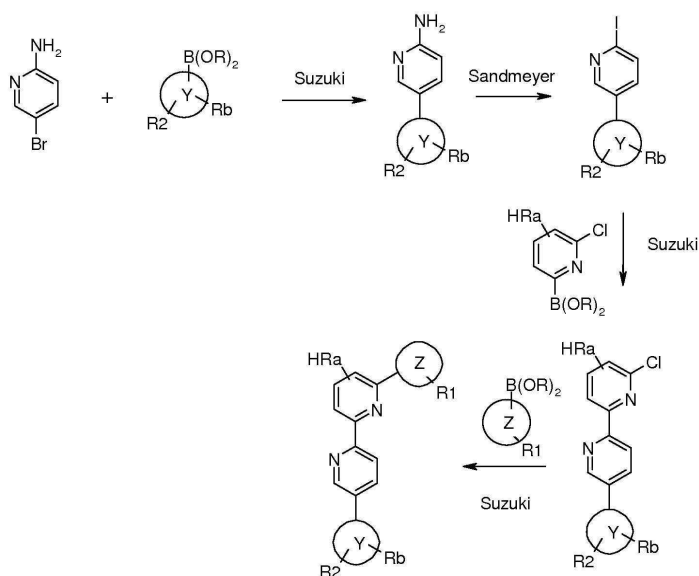
반응식 1: 페닐-피리딘에 대한 합성 경로의 실시예



[0289]

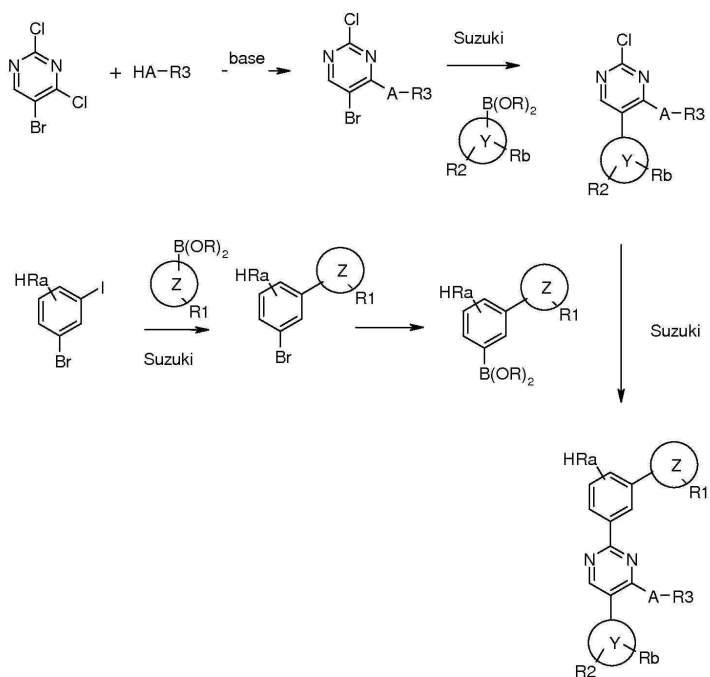
[0290]

반응식 2: 피리디닐-피리딘에 대한 합성 경로의 실시예



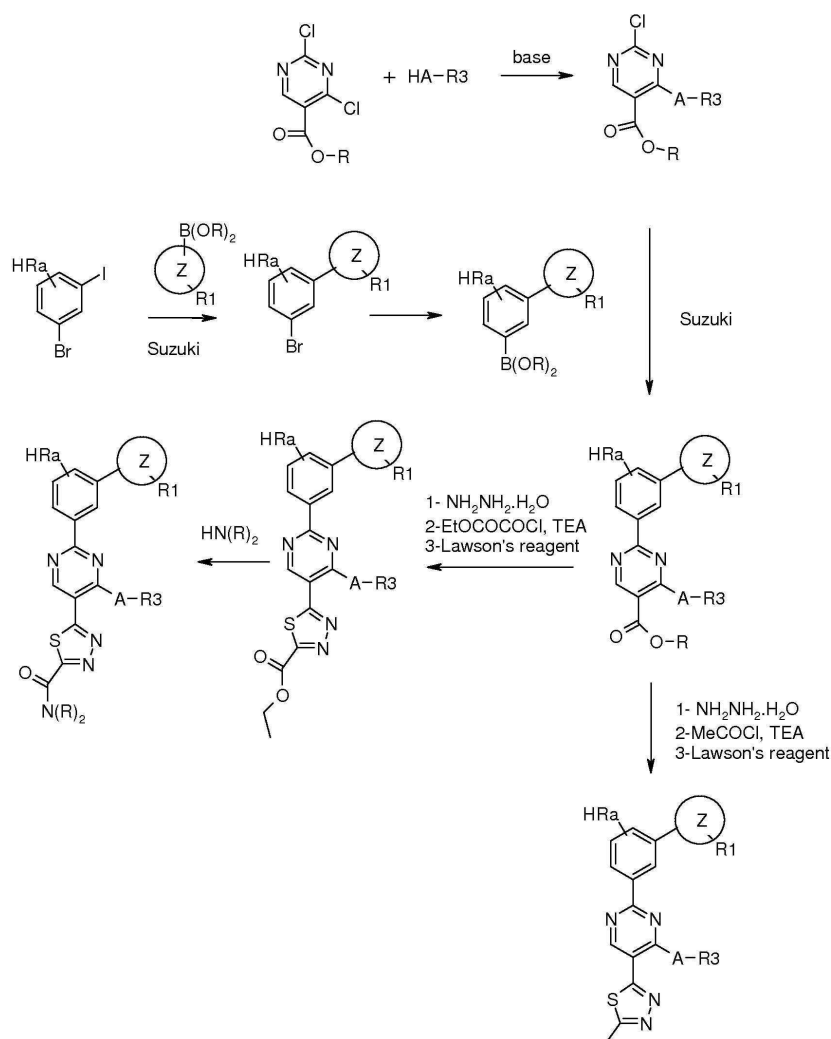
[0291]

[0292] 반응식 3: A가 O 또는 NR인 피라졸릴 피리미딘에 대한 합성 경로의 예



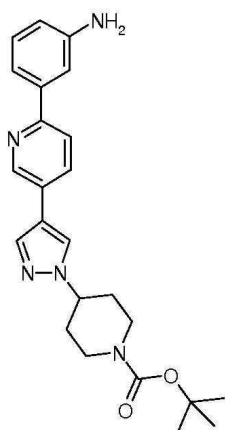
[0293]

[0294] 반응식 4: A가 O 또는 NR인 티아디아졸릴 피리미딘에 대한 합성 경로의 실시예



[0295]

[0296] 중간체 1: tert-부틸 4-{4-[6-(3-아미노페닐)피리딘-3-일]-1H-피라졸-1-일}피페리딘-1-카복실레이트



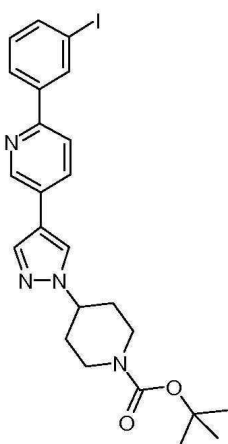
[0297]

[0298] 5-브로모-2-요오도피리딘(500 mg; 1.76 mmol; 1.00 eq.), 3-아미노페닐보론산(241 mg; 1.76 mmol; 1.00 eq.), 포타슘 카보네이트(974 mg; 7.04 mmol; 4.00 eq.) 및  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (102 mg; 0.09 mmol; 0.05 eq.)이 용해된 디옥산 (7.50 mL) 및 물 (3.75 mL)의 혼합물은, 100°C에서 밤새 밀봉된 바이알 내에서 가열되었다. 반응 혼합물은 EtOAc로 희석되고, 물로 세척되었다. 유기층은 EtOAc로 역-추출(back-extraction)되고, 조합된 유기층은  $\text{MgSO}_4$



로 건조되고, 여과 및 농축되어, 3-(5-브로모피리딘-2-일)아닐린 (438 mg, 100%)을 얻었다. 3-(5-브로모피리딘-2-일)아닐린 (435 mg; 1.75 mmol; 1.00 eq.), 4-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보로란-2-일)-피라졸-1-일]-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 (659 mg; 1.75 mmol; 1.00 eq.), 포타슘 카보네이트 (965 mg; 6.98 mmol; 4.00 eq.) 및 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (101 mg; 0.09 mmol; 0.05 eq.)를 이후 밀봉된 바이알 내에서 디옥산 (6.5 mL) 및 물 (3.4 mL) 내에서 용해되었다. 반응 혼합물은 120℃에서 30분 동안 MW내에서 가열되었고, EtOAc로 희석되고 물로 세척되었다. 유기층은 EtOAc로 역-추출되었다. 조합된 유기층은 MgSO<sub>4</sub>로 건조되고, 여과되고 농축되었다. 실리카 (EtOAc:DCM, 50 내지 100%의 그라디언트)상의 플래쉬 크로마토그래피에 의한 정제는, 표제 화합물을 베이지색 고체로 얻었다(390 mg; 37 %). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 8.87 (dd, J= 2.0 Hz, 0.6 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.02-7.98 (m, 2H), 7.79 (dd, J= 8.4 Hz, 0.6 Hz, 1H), 7.34 (t, J= 2.0 Hz, 1H), 7.19 (dt, J= 7.8 Hz, 1.5 Hz, 1H), 7.11 (t, J= 7.8 Hz, 1H), 6.62-6.58 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.43-4.34 (m, 1H), 4.07-3.99 (m, 2H), 2.93 (m, 2H), 2.07-2.03 (m, 2H), 1.88-1.74 (m, 2H), 1.43 (s, 9H).

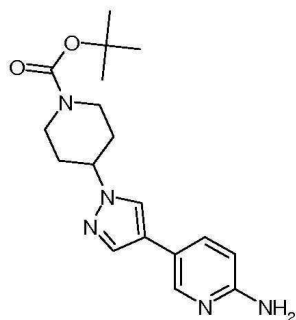
[0299] **중간체 2:** tert-부틸 4-[4-[6-(3-요오도페닐)피리딘-3-일]-1H-피라졸-1-일]피페리딘-1-카복실레이트



[0300]

[0301] 이소펜틸 니트릴 (안정화됨, 375μl; 2.79 mmol; 3.00 eq.)은, tert-부틸 4-4-[6-(3-아미노페닐)피리딘-3-일]-1H-피라졸-1-일피페리딘-1-카복실레이트 (390 mg; 0.93 mmol; 1.00 eq.), 구리(I) 요오다이드 (212 mg; 1.12 mmol; 1.20 eq.) 및 디요오도메탄 (377μl; 4.65 mmol; 5.00 eq.)이 용해된 건식 THF (15.6 mL)의 용액에 첨가되고, 반응 혼합물은 1시간 동안 환류되었다. 반응 혼합물은 셀라이트 패드를 통해 여과되고, 여액은 농축 건조되었다. 실리카 (EtOAc: 헵탄, 20 내 100%의 EtOAc 그라디언트) 상의 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제되어, 표제 화합물(215 mg; 43.6 %)을 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 8.94 (dd, J= 2.0 Hz, 0.7 Hz, 1H), 8.47-8.45 (m, 2H), 8.13-7.95 (m, 4H), 7.79-7.76 (m, 2H), 7.29 (t, J= 7.8 Hz, 1H), 4.45-4.35 (m, 1H), 4.08-4.00 (m, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.04-2.03 (m, 2H), 1.88-1.74 (m, 2H), 1.43 (s, 9H). LC/MS: 531.5 (M+1).

[0302] **중간체 3:** 4-[4-(6-아미노-피리딘-3-일)-피라졸-1-일]-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르

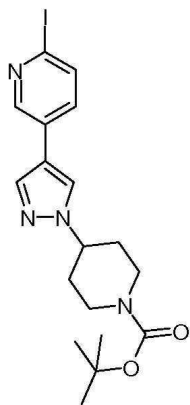


[0303]

[0304] 5-요오도-피리딘-2-일아민 (1.10 g; 5.00 mmol; 1.0 eq.), 4-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보로란-2-일)-피라졸-1-일]-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 (2.07 g; 5.50 mmol; 1.10 eq.), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (289

mg; 0.25 mmol; 0.05 eq.) 및 포타슘 카보네이트 (2.07 g; 15.00 mmol; 3.00 eq.)이 용해된 디옥산 (38 mL)의 혼합물은 100℃에서 밤새 밀봉된 바이알 내에서 가열되었다. 반응 혼합물은 EtOAc로 희석되고, 물로 세척되었다. 유기층은 EtOAc로 역추출되었다. 조합된 유기층들은 MgSO<sub>4</sub>로 건조되고, 여과 및 농축되었다. 얻어진 고체는 EtOAc 내에서 현탁되었고, 여과 및 진공하에서 건조되어 표제 화합물을 베이지색 고체 (1g, 70%)로 얻었다. HPLC: (254nm) 95 %; Rt (min) 2.60; LC/MS: 344.3 (M+1).

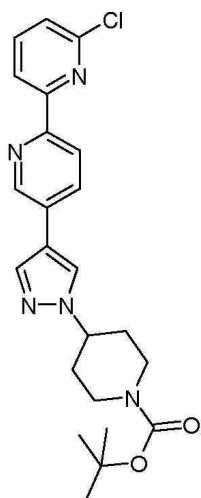
[0305] **중간체 4: 4-[4-(6-요오도-피리딘-3-일)-피라졸-1-일]-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르**



[0306]

[0307] 표제 화합물은, 중간체 2에 대해 설명된 방법을 따라, 4-[4-(6-아미노-피리딘-3-일)-피라졸-1-일]-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 (1.21 g; 3.52 mmol; 1.00eq.)로부터, 갈색 검(390 mg; 0.86 mmol)으로 얻었다. HPLC: (254 nm) 68 %; Rt (min) 4.44. LC/ MS: 455.4 (M+1).

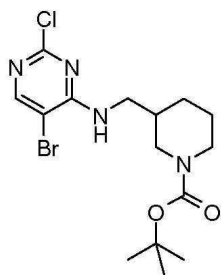
[0308] **중간체 5: 4-[4-(6'-클로로-[2,2']비피리딘-5-일)-피라졸-1-일]-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르**



[0309]

[0310] 상기 표제 화합물은, 실시예 1, 단계 1에 대하여 설명된 방법을 따라, 4-[4-(6-요오도-피리딘-3-일)-피라졸-1-일]-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 (150 mg; 0.33 mmol; 1.00 eq.) 및 2-클로로-6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보로란-2-일)-피리딘 (87mg; 0.36 mmol; 1.10 eq.)으로부터 갈색 검(180 mg, 정량적)으로 얻었다. LC/ MS: 440.4 (M+1).

[0311] 중간체 6: 3-[(5-브로모-2-클로로-피리미딘-4-일아미노)-메틸]-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르

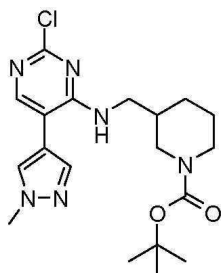


[0312]

[0313] 5-브로모-2,4-디클로로-피리미딘 (2.12 g; 9.33 mmol; 2.00 eq.)을, 0℃에서 유지된 THF (16 mL) 중 NaH (134 mg; 5.6 mmol; 1.20 eq.)의 현탁액에 첨가하였다. 반응 혼합물은 5분 동안 교반되었고, 3-아미노메틸-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 (1.0 g; 4.67 mmol; 1.00 eq.)을 첨가하였다. 0℃에서 밤새 교반되고, 메탄올로 희석되고, 셀라이트 패드를 통해 여과되고 농축되었다. 실리카 (EtOAc:헥산, 0 내지 100%의 그라디언트, 이후 MeOH:DCM, 0 내지 20%의 그라디언트) 상의 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, 백색 분말(587 mg, 31%)로서 이차 용리 분획물 중 상기 표제 화합물을 얻었다.

[0314] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.22 (s, 1H), 4.84 (brs, 1H), 4.37 - 4.12 (m, 2H), 3.25 - 3.09 (m, 2H), 3.03 (m, 1H), 2.99 - 2.86 (m, 1H), 1.90 (m, 2H), 1.81 (m, 1H), 1.67 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.32 (m, 1H). LC/MS: 405.0 (M+1).

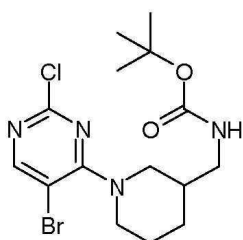
[0315] 중간체 7: 3-[[2-클로로-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-피리미딘-4-일아미노]-메틸]-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르



[0316]

[0317] 물(0.2 mL) 및 2-메틸테트라히드로푸란 (5.6 mL) 중 3-[(5-브로모-2-클로로-피리미딘-4-일아미노)-메틸]-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 (252 mg; 0.62 mmol; 1.00 eq.), 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보로란-2-일)-1H-피라졸 (194 mg; 0.93 mmol; 1.50 eq.), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (264 mg; 1.24 mmol; 2.00 eq.) 및 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (23 mg; 0.03 mmol; 0.05 eq.)의 혼합물은 Ar로 탈기되고, 밀봉 튜브 내에서 2h 동안 100℃까지 가열되었다. 이것은 이후 셀라이트 패드를 통해 여과되고, 감압하에서 농축되었다. 실리카 (EtOAc:헥산, 0 내지 100%의 그라디언트) 상의 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, 상기 표제 화합물을 백색 고체 (97 mg, 38%). LC/MS: 407.7 (M+1)로 얻었다.

[0318] 중간체 8: [1-(5-브로모-2-클로로-피리미딘-4-일)-피페리딘-3-일메틸]-카바믹산 tert-부틸 에스테르

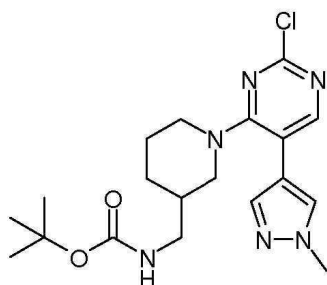


[0319]

[0320] 상기 표제 화합물은, 중간체 6에 대해 설명된 방법을 따라, 5-브로모-2,4-디클로로-피리미딘 (3.3 mL; 23.33 mmol; 2.00 eq.) 및 피페리딘-3-일메틸-카바믹산 tert-부틸 에스테르 (2.5 g; 11.7 mmol; 1.00 eq.)로부터 노란색 고체 (4g, 80%)로 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.24 (s, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.27 (t, J

= 13.7 Hz, 2H), 3.16 (m, 2H), 3.10 - 3.02 (m, 1H), 3.02 - 2.85 (m, 1H), 1.98 - 1.86 (m, 2H), 1.81 (m, 1H), 1.74 - 1.61 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.42 - 1.23 (m, 1H). LC/MS: 405.1 (M+1).

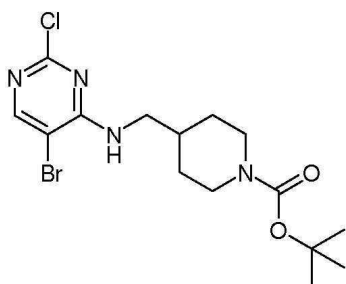
[0321] 중간체 9: {1-[2-클로로-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-피리미딘-4-일]-피페리딘-3-일메틸}-카바믹산 tert-부틸 에스테르



[0322]

[0323] 물 (0.60 mL) 및 2-메틸테트라히드로푸란 (5.6 mL) 중 [1-(5-브로모-2-클로로-피리미딘-4-일)-피페리딘-3-일메틸]-카바믹산 tert-부틸 에스테르 (750 mg; 1.85 mmol; 1.00 eq.), 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보로란-2-일)-1H-피라졸 (462 mg; 2.22 mmol; 1.20 eq.), 포타슘 포스페이트 (785 mg; 3.70 mmol; 2.00 eq.) 및 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.DCM (135 mg; 0.18 mmol; 0.10 eq.)의 혼합물은 Ar으로 탈기되고, 밀봉된 튜브 내에서 2h 동안 100℃까지 가열되었다. 이것은 이후 셀라이트 패드를 통해 여과되고 감압하에서 농축되었다. 실리카 (EtOAc:헥산, 1 내지 100%의 그라디언트) 상의 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, 상기 표제 화합물을 노란색 기포(640 mg, 85%)로 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.94 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 4.85 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.87 - 3.73 (m, 1H), 3.73 - 3.58 (m, 1H), 3.04 (dt, J = 12.8, 5.8 Hz, 1H), 2.87 (m, 3H), 1.86 - 1.68 (m, 2H), 1.68 - 1.54 (m, 1H), 1.43 (brs, 11H); LC/MS: 407.2 (M+1).

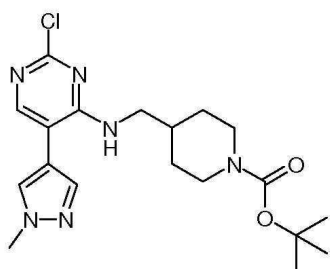
[0324] 중간체 10: 4-[(5-브로모-2-클로로-피리미딘-4-일아미노)-메틸]-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르



[0325]

[0326] 상기 표제 화합물은, 중간체 6에 대해 설명된 방법을 따라, 5-브로모-2,4-디클로로-피리미딘 (1.33 mL; 9.33 mmol; 2.00 eq.) 및 4-아미노메틸-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 (1g; 4.67 mmol; 1.00 eq.)로부터 백색 고체 (1.6 g, 83%)로부터 얻었다. LC/MS: 405 (M+1).

[0327] 중간체 11: 4-[(2-클로로-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-피리미딘-4-일아미노)-메틸]-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르

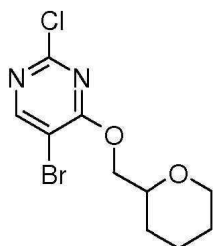


[0328]

[0329] 상기 표제 화합물은, 중간체 9에 대해 설명된 방법을 따라, 3-[(5-브로모-2-클로로-피리미딘-4-일아미노)-메틸]-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 (300 mg; 0.74 mmol; 1.00 eq.) 및 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보로란-2-일)-1H-피라졸 (WO 2014008992에 설명된 것처럼 제조됨; 231 mg; 1.11 mmol; 1.50

eq)로부터 (125 mg, 42%)을 얻었다. LS/MS: 407.2 (M+1).

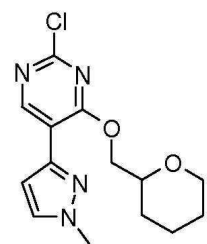
[0330] **중간체 12: 5-브로모-2-클로로-4-(테트라히드로-피란-2-일메톡시)-피리미딘**



[0331]

[0332] 5-브로모-2,4-디클로로-피리미딘 (4.16 mL; 29.3 mmol; 2.00 eq.)은, 0℃에서 유지된 THF (37 mL) 중 NaH (702 mg; 17.6 mmol; 1.20 eq.)의 현탁액에 첨가되었다. 반응 혼합물은 5분 동안 교반되고, (테트라히드로-피란-2-일)-메탄올 (1.7 mL; 14.6 mmol; 1.00 eq.)을 첨가하였다. 이것은 이후 0℃에서 밤새 교반되고, 메탄올로 희석되고, 셀라이트 패드를 통해 여과되고 농축되었다. 실리카 (EtOAc: 헥산, 0 내지 50%) 상의 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, 상기 표제 화합물을 백색 고체 (1.61 g, 34%)로 얻었다. LC/MS: 307.0 (M+H).

[0333] **중간체 13: 5-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-4-(테트라히드로-피란-2-일메톡시)-피리미딘**



[0334]

[0335] 물 (0.30 mL) 및 2-메틸테트라히드로푸란 (3.00 mL; 29.95 mmol; 23.03 eq.) 중 5-브로모-2-클로로-4-(테트라히드로-피란-2-일메톡시)-피리미딘 (400 mg; 1.30 mmol; 1.00 eq.), 1-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보로란-2-일)-1H-피라졸 (406 mg; 1.95 mmol; 1.50 eq.), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (552 mg; 2.60 mmol; 2.00 eq.) 및 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>\*DCM (95 mg; 0.13 mmol; 0.10 eq.)의 혼합물은 Ar(g)으로 15분 동안 기포발생으로 탈기되고, 이후 30분 동안 100℃까지 가열되었다. 이것은 이후 실온까지 냉각되고 셀라이트 패드를 통해 여과되었다. 상기 패드는 EtOAc로 린스되고, 여액은 감압하에서 농축되었다. 실리카 (EtOAc: 헥산, 1 내지 100%의 그라디언트, 이후 MeOH/DCM, 10 내지 20%의 그라디언트) 상의 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, 상기 표제 화합물을 밝은 노란색 고체 (272 mg, 64.4%)로 얻었다. LC/MS: 309.9 (M+1).

[0336] **중간체 14: 5-브로모-2-클로로-4-(3-메틸-옥세탄-3-일메톡시)-피리미딘**

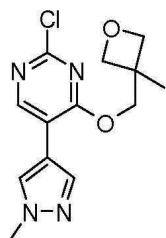


[0337]

[0338] (3-메틸-옥세탄-3-일)-메탄올 (2 g; 19.6 mmol; 1.00 eq.)은 15분 동안, 질소 대기하에서 0℃에서 유지된 THF (50 mL) 중 소듐 히드라이드 (오일 중 60%, 0.98 g; 24.48 mmol; 1.25 eq.) 및 5-브로모-2,4-디클로로-피리미딘 (8.92 g; 39.2 mmol; 2.00 eq.)의 현탁액에 첨가되었다. 용매는 감압하에서 제거되었고, 조 잔사물은 실리카 (EtOAc: 헥산, 1 내지 100%의 그라디언트, 이후 MeOH: DCM 10 내지 20%의 그라디언트) 상의 플래쉬 컬럼 크로마

토그래피에 의해 정제되어, 상기 표제 화합물을 백색 고체 (375 mg, 6.5%)로 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.47 (s, 1H), 4.63 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.47 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 1.46 (s, 3H).

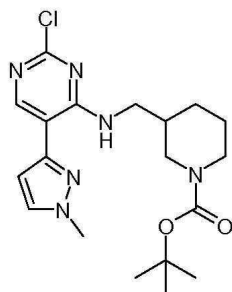
[0339] **중간체 15:**



[0340]

[0341] 상기 표제 화합물은, 중간체 13에 대해 설명된 방법을 따라, 5-브로모-2-클로로-4-(3-메틸-옥세탄-3-일메톡시)-피리미딘 (375 mg; 1.28 mmol; 1.00 eq.), 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보로란-2-일)-1H-피라졸 (399 mg; 1.92 mmol; 1.50 eq.)으로부터 tan 고체 (165.1 mg, 44%)로 얻었다. LC/MS: 407.72 (M+1).

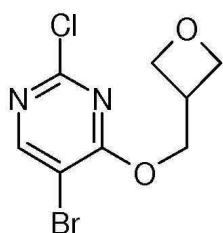
[0342] **중간체 16: 3-([2-클로로-5-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-피리미딘-4-일아미노]-메틸)-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르**



[0343]

[0344] 상기 표제 화합물은 중간체 9에 대해 설명된 방법을 따라, 3-[(5-브로모-2-클로로-피리미딘-4-일아미노)-메틸]-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 (400 mg; 0.99 mmol; 1.00 eq.) 및 1-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보로란-2-일)-1H-피라졸 (308 mg; 1.48 mmol; 1.50 eq.)로부터, 갈색 고체 (680 mg, 정량적)로 얻었다. LC/MS: 407.2 (M+1).

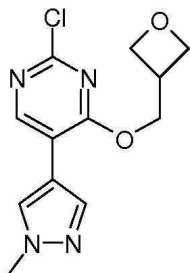
[0345] **중간체 17: 5-브로모-2-클로로-4-(옥세탄-3-일메톡시)-피리미딘**



[0346]

[0347] 상기 표제 화합물은 중간체 14에 대해 설명된 방법을 따라, 5-브로모-2,4-디클로로-피리미딘 (1.62 mL; 11.35 mmol; 2.00 eq.) 및 옥세탄-3-일-메탄올 (500 mg; 5.68 mmol; 1.00 eq.)으로부터, 노란색 오일 (500 mg, 31.5%)로 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.42 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.84 (ddd, J = 7.7, 6.3, 1.1 Hz, 2H), 4.67 (dd, J = 6.7, 1.1 Hz, 2H), 4.62 - 4.42 (m, 2H), 3.48 (qt, J = 5.8 Hz, 1H).

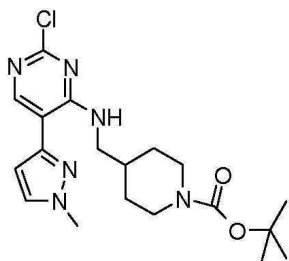
[0348] 중간체 18: 2-클로로-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-(옥세탄-3-일메톡시)-피리미딘



[0349]

[0350] 상기 표제 화합물은 중간체 9에 대해 설명된 방법을 따라, 5-브로모-2-클로로-4-(옥세탄-3-일메톡시)-피리미딘 (500 mg; 1.79 mmol; 1.00 eq.) 및 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보로란-2-일)-1H-피라졸 (558 mg; 2.68 mmol; 1.50 eq.)으로부터 백색 고체 (109 mg, 22%)로 얻었다. LC/MS: 281.1 (M+1).

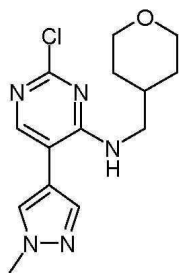
[0351] 중간체 19: 4-([2-클로로-5-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-피리미딘-4-일아미노]-메틸)-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르



[0352]

[0353] 상기 표제 화합물은 중간체 9에 대해 설명된 방법을 따라, 4-[(5-브로모-2-클로로-피리미딘-4-일아미노)-메틸]-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 (800 mg; 1.97 mmol; 1.00 eq.), 1-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보로란-2-일)-1H-피라졸 (615 mg; 2.96 mmol; 1.50 eq.)으로부터 갈색 고체 (541 mg, 67%)을 얻었다. LC/MS: 407.2 (M+1).

[0354] 중간체 20: [2-클로로-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-피리미딘-4-일]-(테트라히드로-피란-4-일메틸)-아민



[0355]

[0356] 상기 표제 화합물은 중간체 7에 대해 설명된 방법을 따라, (5-브로모-2-클로로-피리미딘-4-일)-(테트라히드로-피란-4-일메틸)-아민 (335 mg; 1.09 mmol; 1.00 eq.) 및 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보로란-2-일)-1H-피라졸 (341 mg; 1.64 mmol; 1.50 eq.)으로부터 갈색 오일 (206 mg, 49%)로 얻었다. LC/MS: 308.2 (M+1).

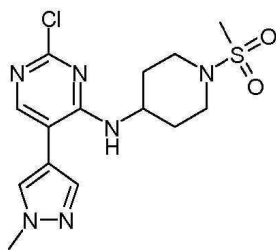
[0357] 중간체 21: (5-브로모-2-클로로-피리미딘-4-일)-(1-메탄술포닐-피페리딘-4-일)-아민



[0358]

[0359] THF (34.00 mL) 중 5-브로모-2,4-디클로로-피리미딘 (1.72 mL; 13.46 mmol; 1.20 eq.), 1-메탄술폰닐-피페리딘-4-일아민 (2.0 g; 11.22 mmol; 1.00 eq.) 및 DIPEA (3.0 mL; 17.22 mmol; 1.54 eq.)의 용액은 질소 대기하에서 90분 동안 RT에서 교반되었다. 용매는 감압하에서 제거되고, 조 생성물은 실리카 (EtOAc: 헥산, 그라디언트 60% 내지 100%) 상의 플래쉬 크로마토그래피로 정제되어, 상기 표제 화합물을 백색 고체 (318 mg, 8%)로 얻었다. LC/MS: 369.0 (M+1).

[0360] 중간체 22: [2-클로로-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-피리미딘-4-일]-(1-메탄술폰닐-피페리딘-4-일)-아민



[0361]

[0362] 상기 표제 화합물은 중간체 7에 대해 설명된 방법을 따라, (5-브로모-2-클로로-피리미딘-4-일)-(1-메탄술폰닐-피페리딘-4-일)-아민 (2165 mg; 5.86 mmol; 1.00 eq.) 및 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보로란-2-일)-1H-피라졸 (1828 mg; 8.78 mmol; 1.50 eq.)으로부터 베이지색고체 (870 mg, 32 %)로 얻었다. LC/MS: 371.1 (M+1).

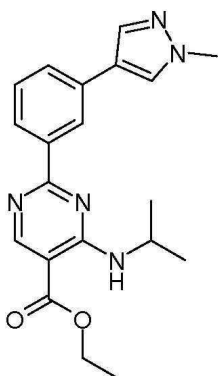
[0363] 중간체 23: 2-클로로-4-이소프로필아미노-피리미딘-5-카복실산 에틸 에스테르



[0364]

[0365] DCM (80 mL) 중 2,4-디클로로-피리미딘-5-카복실산 에틸 에스테르 (8.00 g; 34.4 mmol; 1.00 eq.), 에틸-다이소프로필-아민 (12.10 mL; 68.77 mmol; 2.00 eq.) 및 이소프로필아민 (2.09 g; 35.1 mmol; 1.02 eq.) 용액을 RT에서 3h 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 이후 물로 세척되고 유기층은 소듐 설페이트로 건조되고, 여과 및 농축되었다. 실리카 상의 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, 상기 표제 화합물을 무색 액체 (7.6 g; 30.28 mmol; 88.1 %)로 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.61 (s, 1H), 8.24 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.32-4.27 (m, 2H), 4.25-4.22 (m, 1H), 1.30 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.21 (d, J = 6.5 Hz, 6H); HPLC: (254 nm) 96 %; Rt 4.69 min; LC/MS: 244 (M+1).

[0366] 중간체 24: 4-이소프로필아미노-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-피리미딘-5-카복실산 에틸 에스테르



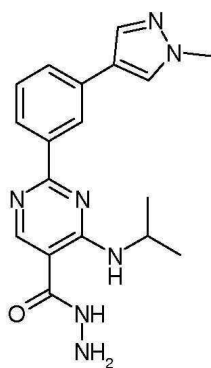
[0367]

[0368] Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>를, 2-클로로-4-이소프로필아미노-피리미딘-5-카복실산 에틸 에스테르 (7.0 g; 28.0 mmol;



1.00 eq.), 포타슘 카보네이트 (7.98 g; 56.00 mmol; 2.00 eq.) 및 1-메틸-4-[3-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보로란-2-일)-페닐]-1H-피라졸(11 g; 30.80 mmol; 1.10 eq.)이 용해된 디옥산-1,4 (140 mL) 및 물 (35 mL)의 탈기된 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 밤새 교반되었다. 이것은 이후 셀라이트 패드를 통해 여과되고 감압하에서 농축되었다. 잔사는 물 (50 mL)로 희석되고, 에틸 아세테이트 (2 x 50 mL)로 추출되었다. 조합된 유기층은 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조되고, 여과 및 농축되었다. 실리카 (EtOAc: PE, 50:50) 상의 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, 상기 표제 화합물을 백색 고체 (3.5 g, 29%)로 얻었다. HPLC: (254nm) 90 %; Rt 3.88 min; LC/MS: 366.3 (M+1).

[0369] **중간체 25: 4-이소프로필아미노-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-피리미딘-5-카복실산 히드라지드**

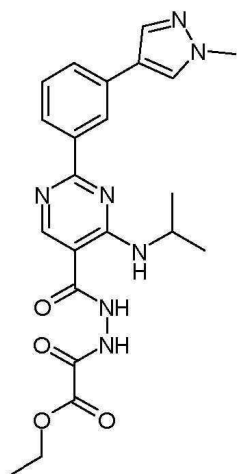


[0370]

[0371] 히드라진 모노수화물 (0.17 mL; 3.47 mmol; 5.00 eq.)은, 4-이소프로필아미노-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-피리미딘-5-카복실산 에틸 에스테르 (300 mg; 0.69 mmol; 1.00 eq.)이 용해된 에탄올(6.00 mL)의 교반된 용액에 첨가되었다. 반응 혼합물은 90℃에서 밤새 환류되었다. 이것은 이후 실온까지 냉각되고, 감압하에서 농축되었다(반의 부피). 침전된 것들은 여과되고 차가운 에탄올로 세척되어 상기 표제 화합물을 백색 고체(180 mg, 73%)로 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO): 9.94 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.60 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.17 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.70 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.52 (brs, 2H), 4.47-4.39 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 1.28 (d, J = 6.52 Hz, 6H). HPLC: (254nm) 94 %; Rt 2.9 min; LC/MS: 352.3 (M+1).

[0372] **중간체 26: 5-{4-이소프로필아미노-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-피리미딘-5-일}-[1,3,4]티아디아졸-2-카복실산 에틸 에스테르**

[0373] 단계 1: (N'-(4-이소프로필아미노-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-피리미딘-5-카보닐)-히드라지노)-옥소-아세트산 에틸 에스테르

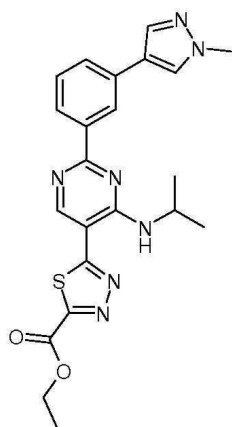


[0374]

[0375] 클로로-옥소-아세트산 에틸 에스테르 (0.32 mL; 2.82 mmol; 1.05 eq.)은, 0℃에서 유지된 DCM (28.50 mL) 중 4-이소프로필아미노-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-피리미딘-5-카복실산 히드라지드 (0.95 g; 2.68 mmol; 1.0 eq.) 및 TEA (1.05 mL; 8.05 mmol; 3.00 eq.)의 용액에 첨가되었다. 반응 혼합물은 RT까지 가온되

게 하고 30분 동안 교반되었다. 이것은 포화된  $\text{NaHCO}_3$ 으로 종결되고, 이후 DCM으로 추출되었다. 조합된 유기층들은  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 으로 건조되고, 여과 및 농축되었다. 실리카 (DCM:MeOH) 상의 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, 상기 표제 화합물을 노란색 고체 (1g, 70%)로 얻었다. HPLC: (254nm) 92 %; Rt 3.36 min; LC/MS: 452.2 (M+1).

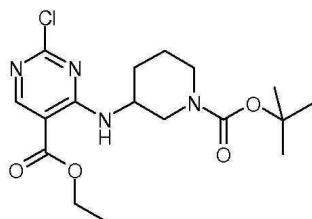
[0376] 단계 2: 5-{4-이소프로필아미노-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-피리미딘-5-일}-[1,3,4]티아디아졸-2-카복실산 에틸 에스테르



[0377]

[0378] THF (39 mL) 중 (N'-(4-이소프로필아미노-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-피리미딘-5-카보닐)-히드라지노)-옥소-아세트산 에틸 에스테르 (0.78 g; 1.62 mmol; 1.00 eq.) 및 2,4-Bis-(4-메톡시-페닐)-[1,3,2,4]디티아디포스페탄 2,4-디설파이드 (1.49 g; 3.57 mmol; 2.20 eq.)의 용액을 3h 동안 환류하면서 가열되었다. 반응 혼합물은 에틸아세트에이트로 희석되고, 10%  $\text{NaHCO}_3$  용액으로 2번 세척되었다. 유기층들은  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 으로 건조되고, 여과 및 농축되었다. 실리카 (DCM:MeOH) 상의 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, 상기 표제 화합물을 노란색 고체 (1g, 82%)로 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 8.99 (s, 1H), 8.85 (d, J = 7.24 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.31-8.21 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.75 (d, J = 7.40 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 8.08 Hz, 1H), 5.75 (s, 2H), 4.65-4.60 (m, 1H), 4.49-4.44 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.80-3.60 (m, 1H), 1.39-1.35 (m, 9H). HPLC: (254nm) 99 %; Rt 4.33 min; LC/MS: 450.2 (M+H).

[0379] 중간체 27: 4-(1-tert-부톡시카보닐-피페리딘-3-일아미노)-2-클로로-피리미딘-5-카복실산 에틸 에스테르

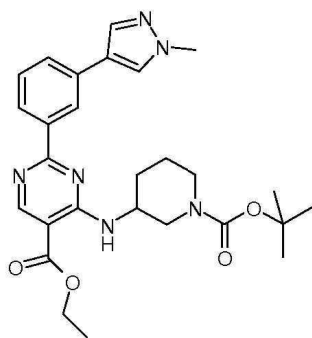


[0380]

[0381] 상기 표제 화합물은 중간체 23에 대한 방법을 따라, 2,4-디클로로-피리미딘-5-카복실산 에틸 에스테르 (5.0 g; 21.49 mmol; 1.00 eq.) 및 3-아미노-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 (4.43 g; 21.92 mmol; 1.02 eq.)로부터 노란색 검 (8.50 g; 17.14 mmol; 79.7 %)로 얻었다. HPLC: (254nm) 72 %; Rt 5.27 min; LC/MS: 385 (M+1).

[0382] 중간체 28: 3-{5-히드라지노카보닐-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-피리미딘-4-일아미노}-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르

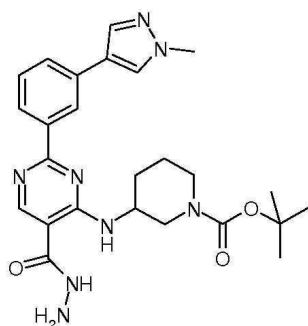
[0383] 단계 1: 4-(1-tert-부톡시카보닐-피페리딘-3-일아미노)-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-피리미딘-5-카복실산 에틸 에스테르



[0384]

[0385] 상기 표제 화합물은, 중간체 24에 대해 설명된 방법을 따라, 4-(1-tert-부톡시카보닐-피페리딘-3-일아미노)-2-클로로-피리미딘-5-카복실산 에틸 에스테르 (8.0 g; 16.01 mmol; 1.00 eq.) 및 1-메틸-4-[3-(4,4,5,5-테트라 메틸-[1,3,2]디옥사보로란-2-일)-페닐]-1H-피라졸 (6.29 g; 17.61 mmol; 1.10 eq.)으로부터 검(5.0 g, 59%)으 로서 얻었다. HPLC: (254nm) 93 %; Rt 4.51 min; LC/MS: 507.2 (M+1).

[0386] 단계 2: 3-{5-히드라지노카보닐-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-피리미딘-4-일아미노}-피페리딘-1-카복실 산 tert-부틸 에스테르



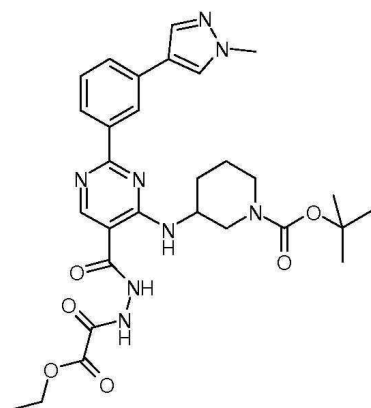
[0387]

[0388] 상기 표제 화합물은 중간체 25에 설명된 방법에 따라, 4-(1-tert-부톡시카보닐-피페리딘-3-일아미노)-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-피리미딘-5-카복실산 에틸 에스테르 (3.0 g; 5.68 mmol; 1.00 eq.)로부터 오프 -백색 고체 (2g, 69%)로 얻었다.

[0389] HPLC: (254nm) 89 %; Rt 3.53 min; LC/MS: 493.2 (M+H).

[0390] 중간체 29: 3-{5-(5-에톡시카보닐-[1,3,4]티아디아졸-2-일)-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-피리미딘-4-일아미노}-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르

[0391] 단계 1: 3-{5-(N'-에톡시옥살릴-히드라지노카보닐)-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-피리미딘-4-일아미노}-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르



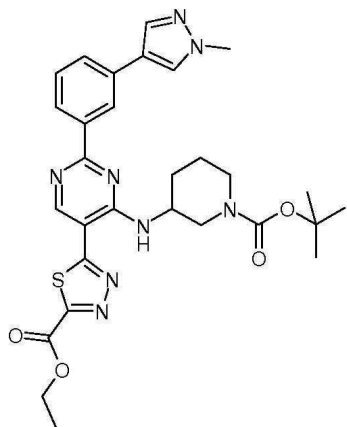
[0392]

[0393] 상기 표제 화합물은 중간체 26, 단계 1에 대해 설명된 방법을 따라, 3-{5-히드라지노카보닐-2-[3-(1-메틸-1H-피 라졸-4-일)-페닐]-피리미딘-4-일아미노}-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 (500 mg; 0.98 mmol; 1.00

eq.)가 용해된 DCM (10mL) 및 클로로-옥소-아세트산 에틸 에스테르 (0.12 mL; 1.03 mmol; 1.05 eq.)으로부터, 노란색 고체 (420mg, 66%)로 얻었다. HPLC: (254nm) 89 %; Rt 3.94 min; LC/MS: 593.3 (M+H).

[0394]

단계 2: 3-{5-(5-에톡시카보닐-[1,3,4]티아디아졸-2-일)-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-피리미딘-4-일아미노}-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르



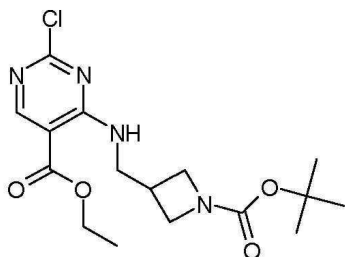
[0395]

[0396]

상기 표제 화합물은, 중간체 26, 단계 2에 대해 설명된 방법에 따라, 3-{5-(N'-에톡시옥살릴-히드라지노카보닐)-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-피리미딘-4-일아미노}-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 (300 mg; 0.47 mmol; 1.00 eq.)으로부터, 노란색 고체 (150 mg, 52%)로 얻었다. HPLC: (254nm) 88 %; Rt 5.05 min; LC/MS: 591.2 (M+H).

[0397]

**중간체 30: 4-[(1-tert-부톡시카보닐-아제티딘-3-일메틸)-아미노]-2-클로로-피리미딘-5-카복실산 에틸 에스테르**



[0398]

[0399]

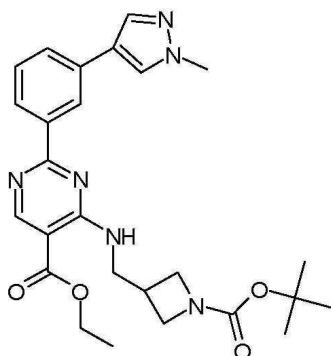
상기 표제 화합물은, 중간체 23에 대해 기술된 방법에 따라, 2,4-디클로로-피리미딘-5-카복실산 에틸 에스테르 (2.50 g; 10.74 mmol; 1.00 eq.) 및 3-아미노메틸-아제티딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 (2.06 g; 10.96 mmol; 1.02 eq.)으로부터, 무색 검(2.0g, 54%)으로 얻었다. HPLC: (254nm) 98 %; Rt 6.35 min; LC/MS: 369.0 (M+H).

[0400]

**중간체 31: 3-((5-히드라지노카보닐-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-피리미딘-4-일아미노)-메틸)-아제티딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르**

[0401]

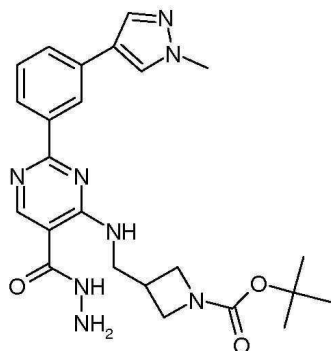
단계 1: 4-[(1-tert-부톡시카보닐-아제티딘-3-일메틸)-아미노]-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-피리미딘-5-카복실산 에틸 에스테르



[0402]

[0403] 상기 표제 화합물은 중간체 24에 대해 설명된 방법에 따라, 4-[(1-tert-부톡시카보닐-아제티딘-3-일메틸)-아미노]-2-클로로-피리미딘-5-카복실산 에틸 에스테르 (2.20 g; 5.81 mmol; 1.00 eq.) 및 1-메틸-4-[3-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보로란-2-일)-페닐]-1H-피라졸 (2.28 g; 6.40 mmol; 1.10 eq.)으로부터, 백색 고체 (2.0g, 54%)로 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8.86 (s, 1H), 8.51-8.47 (m, 1H), 8.21-8.19 (m, 2H), 7.89 (d, J = 0.44 Hz, 1H), 7.75-7.72 (m, 1H), 7.49 (t, J = 7.76 Hz, 1H), 4.36-4.30 (m, 2H), 3.88 (s, 6H), 3.74-3.80 (m, 2H), 3.20-3.00 (m, 1H), 1.35-1.31 (m, 12H). HPLC (XBridge C8 (50x4.6mm, 3.5 μm): (254nm) 96 %; Rt 4.0 min; LC/MS: 493.2 (M+H).

[0404] 단계 2: 3-({5-히드라지노카보닐-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-피리미딘-4-일아미노}-메틸)-아제티딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르

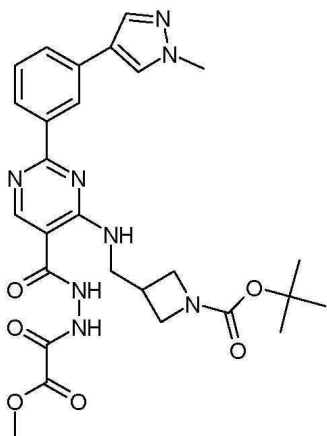


[0405]

[0406] 상기 표제 화합물은, 중간체 25에 대해 설명된 방법에 따라, 페닐]-피리미딘-5-카복실산 에틸 에스테르 (1.10 g; 2.14 mmol; 1.00 eq.)으로부터, 오프-백색 고체 (900 mg, 82%)로 얻었다. HPLC (254nm) 90 %; Rt 3.43 min; LC/MS: 479.2 (M+H).

[0407] 중간체 32: 5-{4-[(1-tert-부톡시카보닐-아제티딘-3-일메틸)-아미노]-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-피리미딘-5-일}-[1,3,4]티아디아졸-2-카복실산 메틸 에스테르

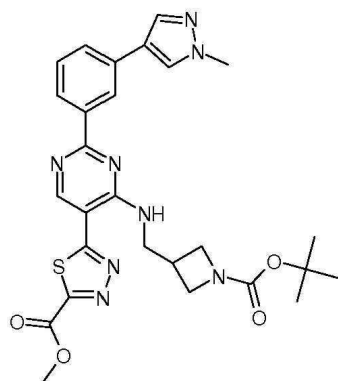
[0408] 단계 1: 3-({5-(N'-메톡시옥살릴-히드라지노카보닐)-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-피리미딘-4-일아미노}-메틸)-아제티딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르



[0409]

[0410] 상기 표제 화합물은 중간체 26, 단계 1에 대해 설명된 방법에 따라, 3-({5-히드라지노카보닐-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-피리미딘-4-일아미노}-메틸)-아제티딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 (400 mg; 0.78 mmol; 1.00 eq.) 및 클로로-옥소-아세트산 메틸 에스테르 (0.08 mL; 0.82 mmol; 1.05 eq.)으로부터, 노란색 고체 (300 mg, 66%)를 얻었다. HPLC: (254nm) 94 %; Rt 3.55 min; LC/MS: 565.3 (M+H).

[0411] 단계 2: 5-{4-[(1-tert-부톡시카보닐-아제티딘-3-일메틸)-아미노]-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-피리미딘-5-일}-[1,3,4]티아디아졸-2-카복실산 메틸 에스테르



[0412]

[0413]

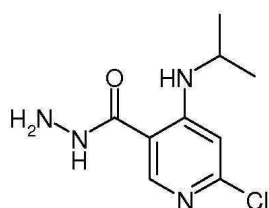
상기 표제 화합물은, 중간체 26, 단계 2에 대해 설명된 방법에 따라, 3-(5-(N'-메톡시옥살릴-히드라지노카보닐)-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-피리미딘-4-일아미노)-메틸)-아제티딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 (300 mg; 0.51 mmol; 1.00 eq.)으로부터, 노란색 고체 (150 mg; 52 %)로 얻었다. HPLC: (254nm) 92 %; Rt 4.44 min; LC/MS: 563.3 (M+H).

[0414]

**중간체 33: [5-(6-클로로-4-이소프로필아미노-피리딘-3-일)-[1,3,4]티아디아졸-2-일]-((R)-3-히드록시-피롤리딘-1-일)-메탄올**

[0415]

단계 1: 6-클로로-4-이소프로필아미노-니코틴산 히드라지드



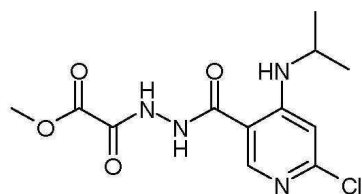
[0416]

[0417]

에탄올 (50 mL) 중 히드라진수화물 모노수화물 (8.07 mL; 164 mmol) 및 6-클로로-4-이소프로필아미노-니코틴산 에틸 에스테르 (7.0 g; 27.4 mmol)의 용액은 3hrs 동안 80°C에서 환류되었다. 반응 혼합물은 이후 감압하에서 농축되었고, 조 생성물은 디에틸에테르로 적정되어 원하는 생성물을 백색 고체 (6 g, 79%)로 얻었다. LC/MS : 229.00 (M+1).

[0418]

단계 2: [N'-(6-클로로-4-이소프로필아미노-피리딘-3-카보닐)-히드라지노]-옥소-아세트산 메틸 에스테르

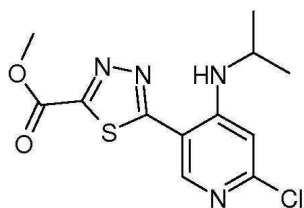


[0419]

[0420]

상기 표제 화합물은, 중간체 26, 단계 1에 대해 설명된 방법에 따라, 6-클로로-4-이소프로필아미노-니코틴산 히드라지드 (5.5 g; 21.6 mmol)로부터, 백색 고체 (4g, 50%)로 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): d 10.44 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.48-0.00 (m, 1H), 1.16-1.09 (m, 6H).

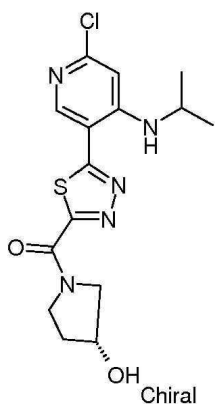
[0421] 단계 3: 5-(6-클로로-4-이소프로필아미노-피리딘-3-일)-[1,3,4]티아디아졸-2-카복실산 메틸 에스테르



[0422]

[0423] 상기 표제 화합물은, 중간체 26, 단계 2에 대해 설명된 방법에 따라, [N'-(6-클로로-4-이소프로필아미노-피리딘-3-카보닐)-히드라지노]-옥소-아세트산 메틸 에스테르(4.0 g; 10.8 mmol)로부터, 오프-백색 고체 (3g, 67%)로 얻었다. LC/MS: 313.0 (M+1).

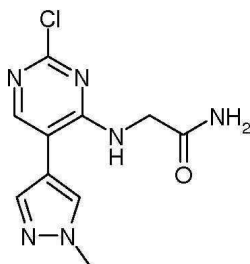
[0424] 단계 4: 5-(6-클로로-4-이소프로필아미노-피리딘-3-일)-[1,3,4]티아디아졸-2-일]-((R)-3-히드록시-피롤리딘-1-일)-메탄론



[0425]

[0426] 메탄올 (25 mL) 중 5-(6-클로로-4-이소프로필아미노-피리딘-3-일)-[1,3,4]티아디아졸-2-카복실산 메틸 에스테르 (2.5 g; 7.2 mmol) 및 (R)-피롤리딘-3-올 (3.84 g; 43.16 mmol)의 용액은 1hrs 동안 80℃에서 마이크로웨이브 내에서 가열되었다. 용매는 감압하에서 제거되고, 조 생성물은 실리카 (PE, EtOAc) 상의 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제되어, 상기 표제 화합물을 흐린 노란색 고체 (1g, 41%)로 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.76(d, 1H), 8.55(s, 1H), 6.95(s, 1H), 5.08(d, 1H), 4.39(d, 1H), 4.19-3.93(m, 3H), 3.68-3.53(m, 2H), 1.99(m, 2H), 1.27(d, 6H).

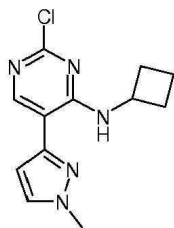
[0427] 중간체 33: 2-[2-클로로-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-피리미딘-4-일아미노]-아세트아미드



[0428]

[0429] 2-(5-브로모-2-클로로-피리미딘-4-일아미노)-아세트아미드 (Aurora Building 블록 ; 200 mg; 0.75 mmol; 1.00 eq.), 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3]디옥솔란-2-일)-1H-피라졸 (166 mg; 0.79 mmol; 1.05 eq.), Tetrakis(트리페닐포스핀)팔라듐 (4.35 mg; 0.002 mmol; 0.01 eq.), 포타슘 카보네이트 (125 mg; 0.90 mmol; 1.20 eq.)이 용해된 디옥산 (6 mL) 및 물 (0.6 mL)의 혼합물은, 밀봉된 바이알 내에서 90℃에서 밤새 교반되었다. 반응 혼합물은, 이후 감압하에서 농축되고, KPNH (EtOAc: MeOH 0:100 내지 30:70의 그래디언트) 상의 플래쉬 크로마토그래피로 정제되어, 상기 표제 화합물을 백색 고체(183 mg, 87%)로 얻었다. LC/MS: 267.1 (M+H).

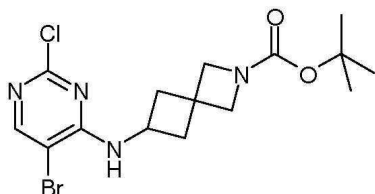
[0430] 중간체 34: [2-클로로-5-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-피리미딘-4-일]-시클로부틸-아민



[0431]

[0432] (5-브로모-2-클로로-피리미딘-4-일)-시클로부틸-아민 (Aurora Building Blocks, 200 mg; 0.76 mmol; 1.00 eq.), 1-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보로란-2-일)-1H-피라졸 (166 mg; 0.80 mmol; 1.05 eq.), Bis(트리페닐포스핀)팔라듐 (II) 디클로라이드 (2.81 mg; 0.002 mmol; 0.01 eq.) 및 포타슘 카보네이트 (126 mg; 0.91 mmol; 1.20 eq.)가 용해된 디옥산 (6 mL) 및 물 (0.60 mL)의 혼합물은 밀봉된 바이알 내에서 90℃에서 밤새 교반되었다. 반응 혼합물은 이후 감압하에서 농축되고, 실리카 (EtOAc: 헥산, 10 내지 50%의 그라디언트) 상의 플래쉬 크로마토그래피로 정제되어, 상기 표제 화합물을 백색고체 (63 mg, 30%)로 얻었다. LC/MS: 264.6 (M+H)

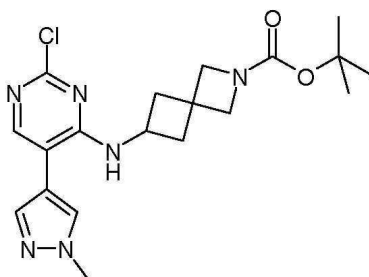
[0433] 중간체 35: 6-(5-브로모-2-클로로-피리미딘-4-일아미노)-2-아자-스피로[3.3]헵탄-2-카복실산 tert-부틸 에스테르



[0434]

[0435] 5-브로모-2,4-디클로로-피리미딘 (650 mg; 2.85 mmol; 1.00 eq.), 6-아미노-2-아자-스피로[3.3]헵탄-2-카복실산 tert-부틸 에스테르 (727 mg; 3.42 mmol; 1.20 eq.), 에틸-디이소프로필-아민 (1.49 mL; 8.56 mmol; 3.00 eq.)이 용해된 NMP (5.0 mL)의 혼합물이, 50℃에서 밤새 교반되었다. 혼합물은 이후 감압하에서 농축되었고, 실리카 (EtOAc: 헥산, 0 내지 40%의 그라디언트) 상의 플래쉬 크로마토그래피로 정제되어, 상기 표제 화합물을 백색 고체 (1.2g, 100%)로 얻었다. LC/MS: 403 (M+H) 403.

[0436] 중간체 36: 6-[2-클로로-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-피리미딘-4-일아미노]-2-아자-스피로[3.3]헵탄-2-카복실산 tert-부틸 에스테르

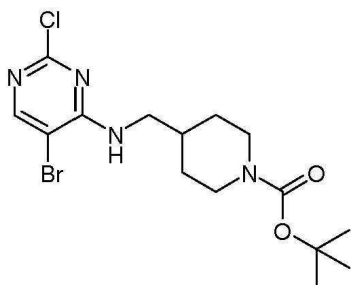


[0437]

[0438] 6-(5-브로모-2-클로로-피리미딘-4-일아미노)-2-아자-스피로[3.3]헵탄-2-카복실산 tert-부틸 에스테르 (200 mg; 0.50 mmol; 1.00 eq.), 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보로란-2-일)-1H-피라졸 (155 mg; 0.74 mmol; 1.50 eq.), Bis(트리페닐포스핀)팔라듐 (II) 디클로라이드 (1.83 mg; 0.002 mmol; 0.01 eq.) 및 포타슘 카보네이트 (82 mg; 0.59 mmol; 1.20 eq.)이 용해된 디옥산 (5 mL) 및 물 (0.5 mL)의 혼합물이 밀봉된 바이알 내에서 100℃에서 밤새 교반되었다. 상기 혼합물은 이후 감압하에서 농축되고, 실리카 (EtOAc:헥산, 20 내지 100%의 그라디언트, 이후 MeOH: EtOAc, 0 내지 20%의 그라디언트) 상의 플래쉬 크로마토그래피로 정제되어, 상기 표제 화합물이 노란색 고체 (201 mg, 95%)로 얻었다. LC/MS: 405.2 (M+H).



[0439] 중간체 37: 4-[(5-브로모-2-클로로-피리미딘-4-일아미노)-메틸]-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르

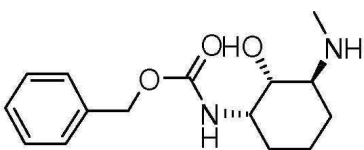


[0440]

[0441] 4-아미노메틸-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 (3.39 g; 15.80 mmol; 1.20 eq.) 및 5-브로모-2,4-디클로로-피리미딘 (3.00 g; 13.17 mmol; 1.00 eq.)가 THF (30 mL) 및 DIPEA (6.9 mL) 내에 용해되었다. 상기 혼합물은 2h 동안 50℃에서 N<sub>2</sub> 하에서 교반되었다. 상기 반응 혼합물은 이후 물 (150 mL) 및 EtOAc (75 mL)로 희석되었다. 층들이 분리되고, 수상층은 EtOAc (3x 50 mL)으로 추출되었다. 조합된 유기층들은 물 및 염류로 세척되고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>으로 건조되고, 여과 및 농축되어, 무색 오일을 얻었다. 실리카 (EtOAc:헥산, 그라디언트 10 내지 30%) 상의 플래쉬 크로마토 그래피로 정제하여, 상기 표제 화합물을 백색 고체 (4.0g, 75%)로 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.24 (s, 1H), 7.75 (t, 1H), 3.92 (d, 2H), 3.27 (t, 2H), 2.79 - 2.59 (bs, 2H), 1.81 (m, 1H), 1.60 (dd, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.02 (qd, 2H). LC/ MS: 349 ((M-tBu) + H).

[0442] 중간체 38: tert-부틸 N-[(1S,2S,3S)-3-아미노-2-히드록시시클로헥실]-N-메틸카바메이트 (상대적 입체 화학-라세믹)

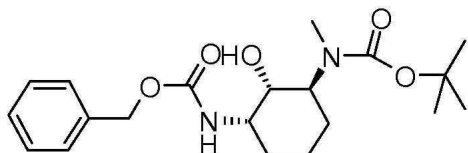
[0443] 단계1: 벤질 N-[(1S,2R,3S)-2-히드록시-3-(메틸아미노)시클로헥실]카바메이트 (상대적 입체 화학-라세믹)



[0444]

[0445] 벤질 N-[(1S,2S,6R)-7-옥사비시클로[4.1.0]헵탄-2-일]카바메이트 (상대적 입체화학, 라세믹, Org.Lett., 2003, p. 4955-4957, 730 mg, 2.66 mmol, 1.00 eq.에 설명것처럼 제조됨) 및 메틸 아민 (850 mg, 26.82 mmol, 10.1 eq.,)이 용해된 메탄올 (10 mL)의 용액은 45℃에서 16h 동안 밀봉된 튜브 내에서 교반되었다. 얻어진 혼합물은 진공하에서 농축되었고, 실리카 (메탄올/DCM, 1:10) 상의 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제되어, 상기 표제 화합물을 밝은 노란색 오일 (800 mg, 97%)로 얻었다.

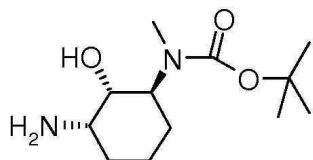
[0446] 단계 2: 벤질 N-[(1S,2S,3S)-3-{[(tert-부톡시)카보닐](메틸)아미노}-2-히드록시시클로헥실]카바메이트 (상대적 입체 화학 - 라세믹)



[0447]

[0448] 벤질 N-[(1S,2R,3S)-2-히드록시-3-(메틸아미노)시클로헥실]카바메이트 (라세믹, 800 mg, 2.59 mmol, 1.00 eq.), TEA (535 mg, 5.18 mmol, 2.00 eq.), Boc2O (864 mg, 3.88 mmol, 1.50 eq.)이 용해된 DCM(40 mL)의 용액은 25℃에서 2h 동안 교반되었다. 얻어진 혼합물은 진공하에서 농축되고, 실리카(메탄올/DCM, 1:15) 상의 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제되어, 표제 화합물을 밝은 노란색 고체 (1g, 92%)로 얻었다.

[0449] 단계 3: tert-부틸 N-[(1S,2S,3S)-3-아미노-2-히드록시시클로헥실]-N-메틸카바메이트 (상대적 입체 화학-라세믹)



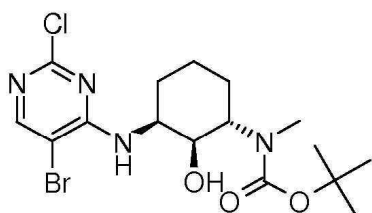
[0450]

[0451]

Pd/C (253 mg, 0.24 mmol, 0.10 eq.)을, 질소 대기하에서 유지된 MeOH (4 mL) 중 벤질 N-[(1S,2S,3S)-3-[[tert-부톡시]카보닐](메틸)아미노]-2-히드록시시클로헥실]카바메이트 (1 g, 2.38 mmol, 1.00 eq.)의 용액에 첨가하였다. 상기 혼합물은 이후 수소 풍선을 이용하여 16 시간 동안 실온에서 수소화되었다. 상기 고체가 여과되어 나오고, 얻어진 혼합물은 진공 하에서 농축되어, 상기 표제 화합물을 밝은 노란색 고체 (630 mg, 98%)로 얻었다.

[0452]

중간체 39: tert-부틸 N-[(1S,2S,3S)-3-[(5-브로모-2-클로로피리미딘-4-일)아미노]-2-히드록시시클로헥실]-N-메틸카바메이트 (상대적 입체 화학-라세믹).



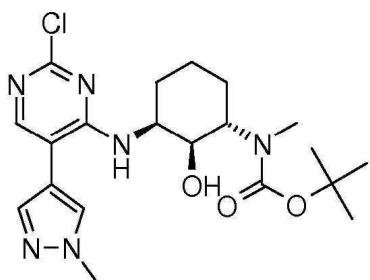
[0453]

[0454]

THF (10 mL) 중 tert-부틸 N-[(1S,2S,3S)-3-아미노-2-히드록시시클로헥실]-N-메틸카바메이트 (630 mg, 2.32 mmol, 1.00 eq.), 5-브로모-2,4-디클로로피리미딘 (652 mg, 2.80 mmol, 1.21 eq.) 및 DIEA (612 mg, 4.64 mmol, 2.00 eq.)의 용액을 2h 동안 RT에서 교반되었다. 얻어진 혼합물은 진공하에서 농축되고, 실리카 (EtOAc/PE, 1:2) 상의 플래쉬 크로마토그래피로 정제되어, 상기 표제 화합물을 노란색 고체 (630 mg, 56%)로 얻었다. LC/MS (컬럼:Shim-pack XR-ODS,3.0\*50 mm,2.2um; 이동상 A:물/0.05% TFA,이동상 B: ACN/0.05% TFA; 흐름속도: 1.0 mL/min; 그래디언트:5% B 내지 100%B, 2.2min 내, 유지됨 1.0 min; 254nm): ( ) 90 %; [M+H]<sup>+</sup> Cac.435.1; 발견됨 435.1.

[0455]

중간체 40: tert-부틸 N-[(1S,2S,3S)-3-[(2-클로로-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노]-2-히드록시시클로헥실]-N-메틸카바메이트 (상대적 입체 화학-라세믹).

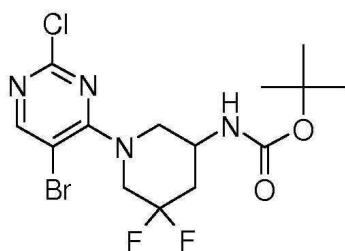


[0456]

[0457]

디옥산 (10 mL) 및 물(2mL) 중 tert-부틸 N-[(1S,2S,3S)-3-[(5-브로모-2-클로로피리미딘-4-일)아미노]-2-히드록시시클로헥실]-N-메틸카바메이트 (630 mg, 1.30 mmol, 1.00 eq., 90%), 1-메틸-4-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-피라졸 (415 mg, 1.95 mmol, 1.50 eq., 98%), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (108 mg, 0.13 mmol, 0.10 eq., 98%) 및 K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (566 mg, 2.61 mmol, 2.01 eq.)의 혼합물은 질소로 탈기되고, 밀봉된 튜브 내에서 2h 동안 100°C에서 가열되었다. 얻어진 혼합물은 진공하에서 농축되고, 실리카 (EtOAc/PE, 1:1) 상의 플래쉬 크로마토그래피로 정제되어, 상기 표제 화합물을 노란색 고체 (420 mg, 66%)로 얻었다.

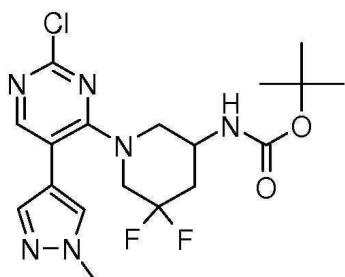
[0458] 중간체 41: tert-부틸 N-[1-(5-브로모-2-클로로피리미딘-4-일)-5,5-루오로피페리딘-3-일]메이트



[0459]

[0460] 상기 표제 화합물은 중간체 39에 대해 설명된 방법에 따라, tert-부틸 N-(5,5-디플루오로피페리딘-3-일)카바메이트 (500 mg, 2.01 mmol, 0.93 eq.)을 백색 고체 (460 mg, 37%)로 얻었다.

[0461] 중간체 42: tert-부틸 N-{1-[2-클로로-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일]-5,5-디플루오로피페리딘-3-일}카바메이트

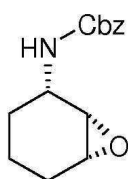


[0462]

[0463] 상기 표제 화합물은 중간체 40에 대해 설명된 방법에 따라, tert-부틸 N-[1-(5-브로모-2-클로로피리미딘-4-일)-5,5-디플루오로피페리딘-3-일]카바메이트 (460 mg, 0.81 mmol, 1.00 eq.)으로부터, 백색 고체 (220 mg, 57%)로 얻었다. LC/MS (컬럼:Shim-pack XR-ODS, 3.0\*50 mm, 2.2μm; 이동상 A:물/0.05% TFA, 이동상 B: ACN/0.05% TFA; 흐름 속도: 1.0 mL/min; 그래디언트:5% B 내지 100% B, 2.2min 내, 1.0 min 유지; 254nm): (순도) 90 %; [M+H]<sup>+</sup> Cac.428.2; 발견됨 428.2.

[0464] 중간체 43: (1S,2S,6S)-2-아미노-6-플루오로시클로헥산-1-올 (상대적 입체 화학, 라세믹)

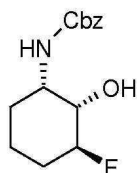
[0465] 단계 1: 벤질 N-[(1S,2S,6R)-7-옥사비시클로[4.1.0]헵탄-2-일]카바메이트 (상대적 입체 화학, 라세믹)



[0466]

[0467] DCM(25 mL) 중 벤질 N-(시클로헥스-2-엔-1-일)카바메이트 (400 mg, 1.56 mmol, 1.00 eq., 90%), 소듐 바이카보네이트 (267 mg, 3.11 mmol, 2.00 eq., 98%), 및 m-CPBA (549 mg, 3.12 mmol, 2.00 eq., 98%)의 용액은, 20℃에서 3h 동안 교반되었다. 반응은 이후 15 mL의 Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>을 첨가하여 종결되고, 30mL의 물로 희석되었다. 이것은 이후 DCM (3x15 mL)으로 추출되었다. 조합된 유기층들은 진공하에서 농축되고, 실리카 (EA/PE, 1:5)상으로 플래쉬 크로마토그래피로 정제되어, 상기 표제 화합물을 갈색 고체로 얻었다.

[0468] 단계 2: 벤질 N-[(1S,2S,3S)-3-플루오로-2-히드록시시클로헥실]카바메이트 카바메이트 (상대적 입체 화학, 라세믹)



[0469]

[0470] HF-피리딘 (0.5 mL, 3.88 mmol, 1.52 eq., 70% 순도)을 0℃에서 질소 대기하에서 유지된 DCM(10mL)의 용액에 적가하였다. 디클로로메탄 (3 mL) 중 벤질 N-[7-옥사비시클로[4.1.0]헵탄-2-일]카바메이트 (700 mg, 2.55 mmol, 1.00 eq.)의 용액을 이후 적가하고, 얻어진 혼합물을 0℃에서 2h 동안 교반하였다. 상기 용액의 pH 값은 포화된 소듐 바이카보네이트 (aq.)으로 7로 조정되었다. 20 mL의 H<sub>2</sub>O으로 희석한 후, 얻어진 혼합물을 DCM (3x15 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층들은 염류(20 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조되고, 여과 및 농축되었다. 실리카 (EA/PE, 1:15 내지 1:4) 상의 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, 상기 표제 화합물을 밝은 노란색 고체 (700 mg, 93% 수율)로 얻었다.

[0471]

단계 3: (1S,2S,6S)-2-아미노-6-플루오로시클로헥산-1-올 (상대적 입체 화학, 라세믹)

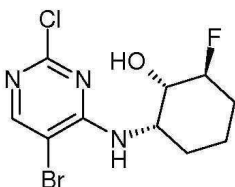


[0472]

[0473] 상기 표제 화합물은, 실시예 38, 단계 3에 대해 설명된 방법에 따라, 벤질 N-[(1S,2S,3S)-3-플루오로-2-히드록시시클로헥실]카바메이트 (라세믹, 상대적 배치, 700 mg, 2.36 mmol)로부터, 백색 고체 (300 mg, 86%)으로 얻었다.

[0474]

중간체 44: (1S,2S,6S)-2-[(5-브로모-2-클로로피리미딘-4-일)아미노]-6-플루오로시클로헥산-1-올 (상대적 입체 화학, 라세믹)

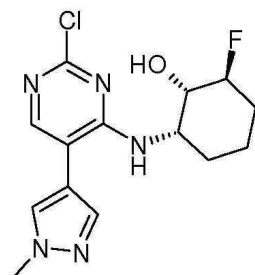


[0475]

[0476] 상기 표제 화합물은 실시예 39에 대해 설명된 방법에 따라, (1S,2S,6S)-2-아미노-6-플루오로시클로헥산-1-올 (중간체 43, 300 mg, 2.03 mmol, 1.00 eq.로부터, 노란색 고체 (500 mg, 68%)로 얻었다. LC/MS (컬럼:Shim-pack XR-ODS, 3.0\*50 mm, 2.2um; 이동상 A: 물/0.05% TFA, 이동상 B: ACN/0.05% TFA; 흐름 속도: 1.0 mL/min; 그라디언트: 5%B 내지 100%B, 2.2min 내, 1.0 min 유지됨; 254nm): (순도) 90 %; [M+H]<sup>+</sup> Cac.324.0; 발견됨 324.0.

[0477]

중간체 45: (1S,2S,6S)-2-[[2-클로로-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일]아미노]-6-플루오로시클로헥산-1-올 (상대적 입체 화학, 라세믹)

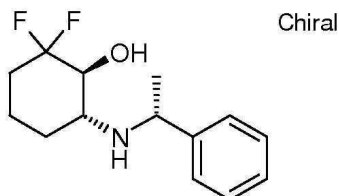


[0478]

[0479] 상기 표제 화합물은 실시예 40에 대해 설명된 방법을 따라, (1S,2S,6S)-2-[(5-브로모-2-클로로피리미딘-4-일)아미노]-6-플루오로시클로헥산-1-올 (중간체 44, 라세믹, 440 mg, 1.22 mmol, 1.00 eq.)로부터 노란색 고체 (360 mg, 82%)로 얻었다. LC/MS (컬럼:Shim-pack XR-ODS,3.0\*50 mm,2.2um; 이동상 A:물/0.05% TFA,이동상 B:ACN/0.05% TFA; 흐름 속도: 1.0 mL/min; 그래디언트:5%B 내지 100%B, 2.2min 내, 1.0 min 유지됨; 254nm): [M+H]<sup>+</sup> Cac.326.0; 발견됨 326.0.

[0480] **중간체 46: (1S,6R)-6-아미노-2,2-디플루오로시클로헥산-1-올**

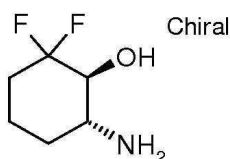
[0481] 단계 1: 2,2-디플루오로-6-[(1R)-1-페닐에틸]아미노}시클로헥산-1-올



[0482]

[0483] DCM (12 mL) 중 (1R)-1-페닐에탄-1-아민 (2.375 g, 18.62 mmol, 1.30 eq., 95%)의 용액을 0℃까지 냉각시키고, 질소 대기하에서 트리메틸알루미늄 (11 mL, 1.20 eq., 톨루엔 중2M)으로 처리하였다. 1h 동안 교반한 후 DCM (50 mL) 중 (1R,6R)-2,2-디플루오로-7-옥사비시클로[4.1.0]헵탄 (라세믹, 상대적 입체 화학, 2.260 g, 14.32 mmol, 1.00 eq.)의 용액을 첨가하였다. 얻어진 용액을 RT에서 2일 동안 교반하였다. 반응은 이후 NH<sub>4</sub>Cl aq.을 첨가하여 종결되었다. 수상층은 디클로로메탄으로 추출되고, 조합된 유기층은 염류로 세척되고, 무수 소듐 설페이트로 건조되고, 여과 및 진공하에서 농축되었다. 실리카 (MTBE/석유 에테르, 1:10) 상의 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, 상기 표제 화합물(1차 용리 아이소머)을 백색 고체 (1.36 g, 33%)로 얻었다.

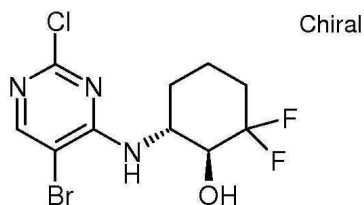
[0484] 단계 2: (1S,6R)-6-아미노-2,2-디플루오로시클로헥산-1-올



[0485]

[0486] MeOH(30 mL) 중 (1S,6R)-2,2-디플루오로-6-[(1R)-1-페닐에틸]아미노}시클로헥산-1-올(1.360 g, 4.79 mmol, 1.00 eq.)의 용액을 질소로 탈기하고, 탄소/팔라듐(1.701 g, 9.59 mmol, 2.00 eq., 60%)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 이후 질소 대기(1 atm) 하에 놓고, RT에서 0/N에서 교반하였다. 상기 혼합물은 셀라이트 패드를 통해 여과되고, 농축되어, 상기 표제 화합물을 백색 고체 (765 mg, 95%)로 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (300MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>,ppm) 3.40-3.30 (m,1H), 2.73 (m,1H), 2.05 (m,1H), 1.90-1.39 (m,4H), 1.34-1.17 (m,1H).

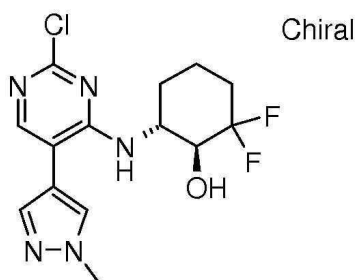
[0487] **중간체 47: (1S,6R)-6-[(5-브로모-2-클로로피리미딘-4-일)아미노]-2,2-디플루오로시클로헥산-1-올**



[0488]

[0489] 상기 표제 화합물은 중간체 39에 대해 설명된 방법에 따라, (1S,6R)-6-아미노-2,2-디플루오로시클로헥산-1-올 (200 mg, 1.19 mmol, 1.00 eq.)으로부터, 노란색 고체 (451 mg, 87%)로 얻었다.

[0490] **중간체 48: (1S,6R)-6-[[2-클로로-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일]아미노]-2,2-디플루오로시클로헥산-1-올**

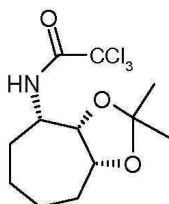


[0491]

[0492] 상기 표제 화합물은 중간체 40에 대해 설명된 방법에 따라, (1S,6R)-6-[(5-브로모-2-클로로피리미딘-4-일)아미노]-2,2-디플루오로시클로헥산-1-올(451 mg, 1.04 mmol, 1.00 eq.)으로부터, 노란색 고체 (208 mg, 58%)로 얻었다.

[0493] **중간체 49: (3aS,4S,8aR)-2,2-디메틸-옥타히드로시클로헵타[d][1,3]디옥솔-4-아민 히드로클로라이드 (라세믹-상대적 입체 화학).**

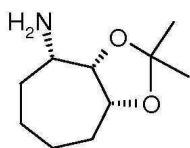
[0494] 단계 1: 2,2,2-트리클로로-N-[(1S,2S,3R)-2,3-디히드록시시클로헵틸]아세트아미드 (라세믹 - 상대적 입체 화학)



[0495]

[0496] 아세톤 (1 mL) 중 2,2,2-트리클로로-N-[(1S,2S,3R)-2,3-디히드록시시클로헵틸]아세트아미드 (라세믹- 상대적 입체 화학, 다음 문헌에 설명된 것처럼 제조됨: JOC, 2002, p 7946-7956, 10 mg, 0.03 mmol, 1.00 eq.), 2,2-디메톡시프로판 (7 mg, 0.06 mmol, 2.06 eq.) 및 TsOH (0.5 mg, 0.09 eq.)의 용액은 RT에서 16h 동안 교반되었다. 상기 반응 혼합물은 이후 감압하에서 농축되고, 상기 잔사는 DCM 내에 재용해되었다. 유기층을 sat. NaHCO<sub>3</sub>, 염류로 세척하고, 무수 마그네슘 설페이트로 건조하고, 여과 및 농축하여, 상기 표제 화합물을 얻고, 다음 단계에서 직접적으로 사용되었다.

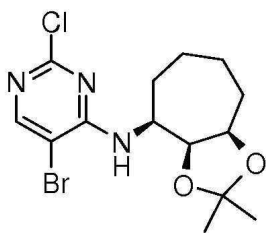
[0497] 단계 2: (3aS,4S,8aR)-2,2-디메틸-옥타히드로시클로헵타[d][1,3]디옥솔-4-아민 히드로클로라이드 (라세믹- 상대적 입체 화학).



[0498]

[0499] NaBH<sub>4</sub> (71 mg, 1.78 mmol, 5.04 eq.)을, 0℃에서 유지된 에탄올(10mL) 중 N-[(3aS,4S,8aR)-2,2-디메틸-옥타히드로시클로헵타[d][1,3]디옥솔-4-일]-2,2,2-트리클로로아세트아미드 (라세믹, 130 mg, 0.35 mmol, 1.00 eq.)의 용액에 나누어 첨가하였다. 얻어진 용액은 이후 40℃에서 16h 동안 교반되었다. 반응은 염화수소(1M)의 용액을 첨가하여 종결되었다. 혼합물은 마지막으로 감압하에 농축되어, 상기 표제 화합물을 백색고체 (140 mg)로 얻었다.

[0500] **중간체 50: N-[(3aS,4S,8aR)-2,2-디메틸-옥타히드로시클로헵타[d][1,3]디옥솔-4-일]-5-브로모-2-클로로피리미딘-4-아민 (라세믹 - 상대적 입체 화학)**



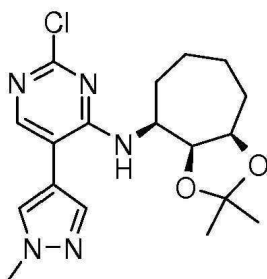
[0501]

[0502]

상기 표제 화합물은, 중간체 39에 대해 설명된 방법에 따라, (3aS,4S,8aR)-2,2-디메틸-옥타히드로시클로헵타[d][1,3]디옥솔-4-아민 히드로클로라이드 (라세믹, 185 mg, 0.90 mmol, 0.79 eq.)으로부터, 오프-백색 고체 (210 mg, 44%)로 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) 8.11 (s, 1H), 6.01 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.49 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.23 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 2.22 - 1.90 (m, 2H), 1.73 (dd, J = 11.4, 5.8 Hz, 3H), 1.54 (s, 6H), 1.37 (s, 3H).

[0503]

**중간체 51:** N-[(3aS,4S,8aR)-2,2-디메틸-옥타히드로시클로헵타[d][1,3]디옥솔-4-일]-2-클로로-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-아민 (라세믹 - 상대적 입체 화학)



[0504]

[0505]

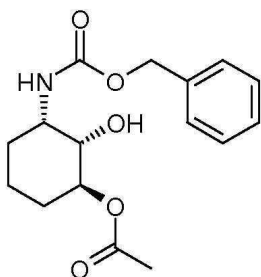
상기 표제 화합물은, 중간체 40에 대해 설명된 방법에 따라, N-[(3aS,4S,8aR)-2,2-디메틸-옥타히드로시클로헵타[d][1,3]디옥솔-4-일]-5-브로모-2-클로로피리미딘-4-아민(라세믹, 240 mg, 0.57 mmol, 1.00 eq.)으로부터, 노란색 오일 (185 mg, 77%)로 얻었다. LC/MS (컬럼:Shim-pack XR-ODS, 3.0\*50 mm, 2.2μm; 이동상 A:물/0.05% TFA, 이동상 B: ACN/0.05% TFA; 흐름 속도: 1.0 mL/min; 그래디언트:5%B 내지 100%B, 2.2min 내, 1.0 min 유지됨; 254nm): (순도) 87.3 %; [M+H]<sup>+</sup> Cac.378.2; 발견됨 378.2.

[0506]

**중간체 52:** (1S,2S,3S)-3-아미노-2-(4-메톡시페닐)시클로헥실 아세테이트 (라세믹 -상대적 입체 화학)

[0507]

단계 1: (1S,2S,3S)-3-((벤즈일옥시)카보닐)아미노-2-히드록시시클로헥실 아세테이트 (라세믹 -상대적 입체 화학)



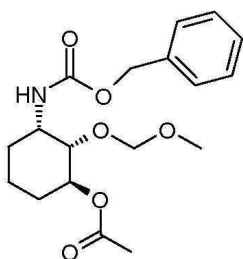
[0508]

[0509]

벤질 N-[(1S,2S,6R)-7-옥사비시클로[4.1.0]헵탄-2-일]카바메이트 (다음에서 설명된 것처럼 얻어짐: Org.Lett., 2003, p4955-4957, 350 mg, 1.27 mmol, 1.00 eq., NaOAc (214 mg, 2.56 mmol, 2.01 eq.) 및 아세트산 (5 mL)의 혼합물은, 100°C에서 30min 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 이후 RT까지 냉각되고, 60mL의 물로 희석되었다. pH는 소듐 바이카보네이트 용액을 첨가하여 7로 조정되었다. 얻어진 용액은 DCM (3x)으로 추출되었다. 조합된 유기층들은 염류로 세척되고, 소듐 설페이트로 건조되고, 여과 및 진공하에서 농축되어, 상기 표제 화합물을 오프-백색 고체 (300 mg, 69%)로 얻었다. LC/MS (컬럼:Shim-pack XR-ODS, 3.0\*50 mm, 2.2μm; 이동상 A:물/0.05% TFA, 이동상 B: ACN/0.05% TFA; 흐름 속도: 1.0 mL/min; 그래디언트:5%B 내지 100%B, 2.2min 내, 1.0 min 유지됨; 254nm): [M+Na]<sup>+</sup>+23 Cac.330.0; 발견됨 330.0.



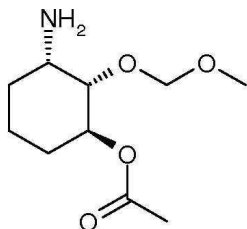
[0510] 단계 2: (1S,2S,3S)-3-[[[(벤즈일옥시)카보닐]아미노]-2-(메톡시메톡시)시클로헥실 아세테이트 (라세믹 -상대적 입체 화학)



[0511]

[0512] DMF (15 mL) 중 (1S,2S,3S)-3-[[[(벤즈일옥시)카보닐]아미노]-2-히드록시시클로헥실 아세테이트(250 mg, 0.73 mmol, 1.00 eq.), DIEA (194 mg, 1.47 mmol, 2.01 eq.) 및 클로로(메톡시)메탄(91 mg, 1.11 mmol, 1.51 eq.)의 용액은 질소 대기하에서 70℃에서 3h 동안 교반되었다. 반응은 이후 sat. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 용액을 첨가하여 종결되었다. 이것은 이후 DCM (3x)으로 추출되었다. 조합된 유기층들은 염류로 세척되고, 마그네슘 설페이트로 건조되고, 여과 및 농축되었다. 실리카 (EtOAc/PE, 1:6) 상의 플래쉬 크로마토그래피로 정제되어, 상기 표제 화합물을 노란색 고체 (270 mg, 94%)로 얻었다. LC/MS : . [M+H]<sup>+</sup> Cac.352.1; 발견됨 352.1

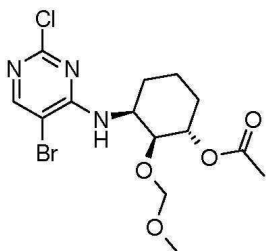
[0513] 단계 3: (1S,2S,3S)-3-아미노-2-(메톡시메톡시)시클로헥실 아세테이트 (라세믹 -상대적 입체 화학)



[0514]

[0515] 상기 표제 화합물은, 중간체 43, 단계 2에 대해 설명된 방법에 따라, (1S,2S,3S)-3-[[[(벤즈일옥시)카보닐]아미노]-2-(메톡시메톡시)시클로헥실 아세테이트 (250 mg, 0.64 mmol, 1.00 eq.)을 무색 오일 (150 mg, 97%)로 얻었다. LC/MS: [M+H]<sup>+</sup> Calc.218.2; 발견됨 218.2.

[0516] 중간체 53: (1S,2S,3S)-3-[(5-브로모-2-클로로피리미딘-4-일)아미노]-2-(메톡시메톡시)시클로헥실 아세테이트 (상대적 입체 화학, 라세믹)

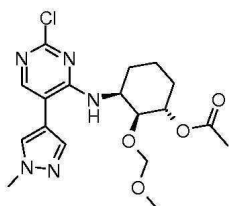


[0517]

[0518] 상기 표제 화합물은 실시예 39에 대해 설명된 방법에 따라, (1S,2S,3S)-3-아미노-2-(메톡시메톡시)시클로헥실 아세테이트 (중간체 52, 라세믹, 370 mg, 1.53 mmol, 1.00 eq.)으로부터, 노란색 고체 (560 mg, 80%)로 얻었다. MS: *m/z* = 408.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0519] 중간체 54: (1S,2S,3S)-3-[[2-클로로-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일]아미노]-2-(메톡시메톡시)시클로헥실 아세테이트 ((상대적 입체 화학, 라세믹)





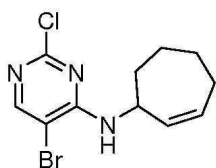
[0520]

[0521]

상기 표제 화합물은, 실시예 40에 대해 설명된 방법에 따라, (1S,2S,3S)-3-[(5-브로모-2-클로로피리미딘-4-일)아미노]-2-(메톡시메톡시)시클로헥실 아세테이트 (중간체 53, 라세믹, 560 mg, 1.23 mmol, 1.00 eq.)으로부터, 노란색 고체 (330 mg, 59%)로 얻었다.

[0522]

**중간체 55: 5-브로모-2-클로로-N-(시클로헥트-2-엔-1-일)피리미딘-4-아민**



[0523]

[0524]

상기 표제 화합물은 중간체 39에 대해 설명된 방법에 따라, 시클로헥트-2-엔-1-아민 (650 mg, 2.92 mmol, 1.02 eq.)으로부터, 노란색 오일 (460 mg, 48%)로 얻었다. LC/MS: [M+H]<sup>+</sup> Calc.302.0; 발견됨 302.0

[0525]

**중간체 56: 2-클로로-N-(시클로헥트-2-엔-1-일)-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-아민**



[0526]

[0527]

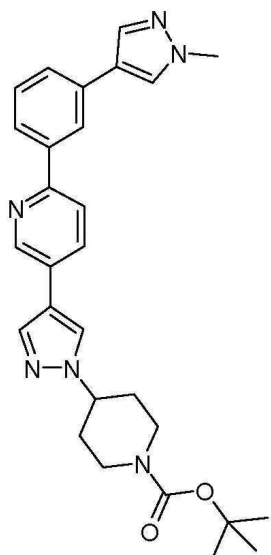
상기 표제 화합물은, 중간체 40에 대해 설명된 방법에 따라, 5-브로모-2-클로로-N-(시클로헥트-2-엔-1-일)피리미딘-4-아민 (중간체 55, 450 mg, 1.34 mmol, 1.00 eq.)으로부터, 노란색 오일 (100 mg, 22%)로 얻었다. LC/MS: [M+H]<sup>+</sup> Calc.304.1; 발견됨 304.0

[0528]

**실시예 1: 2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-5-(1-피페리딘-4-일-1H-피라졸-4-일)-피리딘 히드로클로라이드**

[0529]

단계 1: tert-부틸 4-(4-{6-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐]피리딘-3-일}-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-카복실레이트



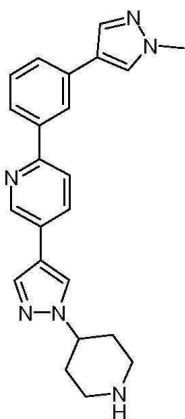
[0530]

[0531]

*tert*-부틸 4-4-[6-(3-요오도페닐)피리딘-3-일]-1H-피라졸-1-일피페리딘-1-카복실레이트 (215 mg; 0.41 mmol; 1.00 eq.), 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-피라졸 (84 mg; 0.41 mmol; 1.00 eq.), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (23 mg; 0.02 mmol; 0.05 eq.) 및 포타슘 카보네이트 (168 mg; 1.22 mmol; 3.0 eq.)이 용해된 디옥산 (3.2 mL) 및 물 (1.61 mL)의 혼합물이 120℃에서 30분 동안 MW로 밀봉된 튜브 내에서 가열되었다. 상기 반응 혼합물은 이후 EtOAc로 희석되고, 물로 세척되었다. 상기 유기층은 EtOAc로 역추출되고, 조합된 유기층은 MgSO<sub>4</sub>으로 건조되고, 여과 및 농축되었다. 실리카 (EtOAc: 헵탄, 50 내지 100%의 그라디언트) 상의 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, 상기 표제 화합물을 노란색 검(110 mg; 56 %)으로 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.94 (dd, J = 2.0 Hz, 1.0 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.26-8.05 (m, 2H), 8.07-8.05 (m, 3H), 7.96 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.93 (ddd, J = 7.9 Hz, 2.0 Hz, 1.0 Hz, 1H), 7.61 (ddd, J = 7.9 Hz, 2.0 Hz, 1.0 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.46-4.35 (m, 1H), 4.09 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.94 (m, 2H), 2.09-2.04 (m, 2H), 1.89-1.75 (m, 2H), 1.43 (s, 9H). LC/MS: 485.6 (M+1).

[0532]

단계 2: 2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-5-(1-피페리딘-4-일-1H-피라졸-4-일)-피리딘 히드로클로라이드



[0533]

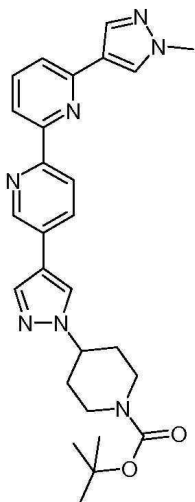
[0534]

*tert*-부틸 4-(4-6-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐]피리딘-3-일-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-카복실레이트 (110 mg; 0.23 mmol; 1.00 eq.) 및 염화수소 (디옥산 중 0.85 mL의 4N 용액; 3.40 mmol; 15 eq.)가 용해된 DCM (1.1 mL) 및 MeOH (1.10 mL)의 용액을 RT에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물은 여과되어 제거되고, 얻어진 고체를 DCM으로 세척하였다. 자동 분취(autopreparative) LC/MS으로 정제하여, 상기 표제 화합물을 노란색 분말 (65 mg; 67 %)로 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.35-9.26 (m, 1H), 9.13-9.06 (m, 1H), 9.05 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.45 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.36 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.32-8.29 (m, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.03 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.96-7.92 (m, 1H), 7.73 (dt, J = 7.8 Hz, 1.0 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.61-4.51 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.42-3.38 (m, 2H), 3.16-3.06 (m, 2H), 2.29-2.14 (m, 4H);

HPLC: (254nm) 100 %; Rt (min) 2.02. LC/ MS: 385.5 (M+1).

[0535] 실시예 2: 6'-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-5-(1-피페리딘-4-일-1H-피라졸-4-일)-[2,2']비피리디닐

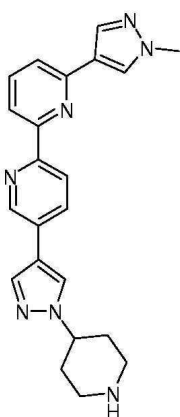
[0536] 단계 1: 4-{4-[6'-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[2,2']비피리디닐-5-일]-피라졸-1-일}-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르



[0537]

[0538] 1,2-디메톡시-에탄 (2.2 mL) 중 4-[4-(6'-클로로-[2,2']비피리디닐-5-일)-피라졸-1-일]-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 (130 mg; 0.30 mmol; 1.0 eq.), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (21 mg; 0.03 mmol; 0.10 eq.), PPh<sub>3</sub> (15.5 mg; 0.06 mmol; 0.20 eq.), 세슘 플루오라이드(134.7 mg; 0.89 mmol; 3.00 eq.) 및 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보로란-2-일)-1H-피라졸 (92 mg; 0.44 mmol; 1.50 eq.)의 혼합물을 100℃에서 밤새 밀봉된 바이알 내에서 가열하였다. 상기 혼합물은 이후 셀라이트 패드를 통하여 여과되었다. 수상은 DCM으로 추출되었고, 조합된 유기상들은 물로 세척되고, MgSO<sub>4</sub>으로 건조되고, 여과 및 농축되었다. 실리카 (EtOAc: 헵탄, 80:20) 상의 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, 상기 표제 화합물(104 mg, 72%)을 얻었다. LC/MS: 486.3 (M+1).

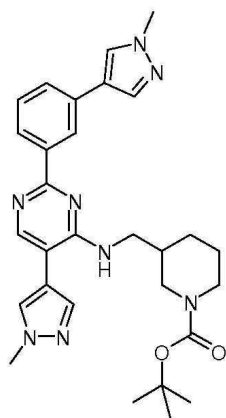
[0539] 단계 2: 6'-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-5-(1-피페리딘-4-일-1H-피라졸-4-일)-[2,2']비피리디닐



[0540]

[0541] 상기 표제 화합물은 실시예 1, 단계 2에 대해 설명된 방법에 따라, 4-{4-[6'-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[2,2']비피리디닐-5-일]-피라졸-1-일}-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 (100 mg; 0.21 mmol; 1.00 eq.)로부터, 베이지색 고체 (10 mg, 13%)로 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.97 (d, J= 1.7 Hz, 1H), 8.52 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 8.46-8.43 (m, 2H), 8.32 (bs, 1H), 8.17-8.10 (m, 4H), 7.89 (t, J= 8.0 Hz, 1H), 7.67 (dd, J= 8.0 Hz, 1.0 Hz, 1H), 4.41-4.28 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.23-3.19 (m, 2H), 2.86-2.73 (m, 2H), 2.13-1.89 (m, 4H). HPLC: (254nm) 98 %; Rt (min) 1.61. LC/MS: 386.4 (M+1).

[0542] 실시예 3: 3-({5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-피리미딘-4-일아미노}-메틸)-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르



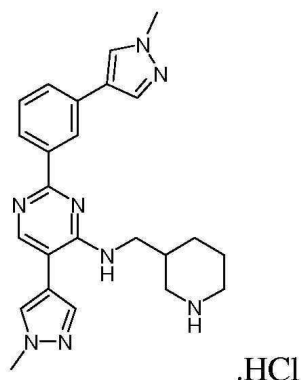
[0543]

[0544]

탈기된 디옥산 (1.1 mL) 중 3-([2-클로로-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-피리미딘-4-일아미노]-메틸)-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 (94 mg; 0.23 mmol; 1.00 eq.), Pd(PPh<sub>3</sub>)Cl<sub>2</sub> (3.2 mg; 0.01 mmol; 0.02 eq.), 포타슘 카보네이트 (0.15 mL의 2 M aq. 용액), 1-메틸-4-[3-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보로란-2-일)-페닐]-1H-피라졸 (다음에 설명된 것처럼 제조됨: WO 2014008992; 79 mg; 0.28 mmol; 1.20 eq.)의 혼합물을 20min 동안 150°C에서 MW로 밀봉된 바이알 내에서 가열하였다. 이것은 이후 셀라이트 패드를 통해 여과되고 감압하에서 농축되었다. 실리카 (EtOAc:헥산, 1 내지 100%의 그라디언트, 이후 MeOH:DCM, 0 내지 20%의 그라디언트) 상의 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, 상기 표제 화합물을 노란색 거품(48 mg, 34%)으로 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.53 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.27 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.64 - 7.53 (app m, 2H), 7.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.86 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.04 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.94 - 2.80 (t, 1H), 2.72 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 1.95 - 1.76 (app m, 3H), 1.71 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 1.64 - 1.50 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.23 (td, J = 13.9, 13.4, 8.0 Hz, 1H); HPLC: (254nm) 95.8 %; RT (min) 3.629; LC/MS: 429.4 (M+1).

[0545]

실시예 4: {5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-피리미딘-4-일}-피페리딘-3-일메틸-아민 히드로클로라이드



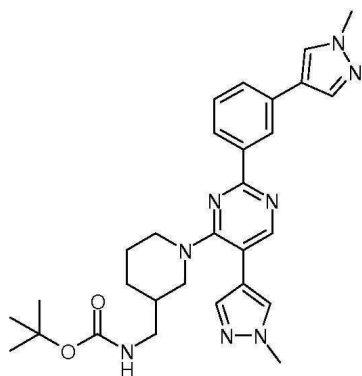
[0546]

[0547]

메탄올 (3.00 mL) 중 3-([5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-피리미딘-4-일아미노]-메틸)-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 (34 mg; 0.06 mmol; 1.0 eq.) 및 염화수소 (Et<sub>2</sub>O 중 1.0 mL의 2M 용액; 0.2 mmol; 3.3 eq.)의 용액을 30min 동안 RT에서 교반하였다. 반응 혼합물은 5 x 10 mL Et<sub>2</sub>O으로 공동-증발되고, 감압하에서 건조되어, 상기 표제 화합물을 백색 고체(26 mg, 81 %)로 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ 8.61 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.01 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.74 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.74 (m, 1H), 4.28 (brs, 1H), 4.15 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 3.21 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 3.07 - 2.83 (m, 2H), 2.19 (brs, 1H), 2.05 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.84 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.50 (m, 1H). HPLC: (254nm) 100%; RT (min) 2.29. LCMS: 429.2 (M+1).

[0548]

실시예 5: (1-{5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-피리미딘-4-일}-피페리딘-3-일메틸)-카바믹산 tert-부틸 에스테르



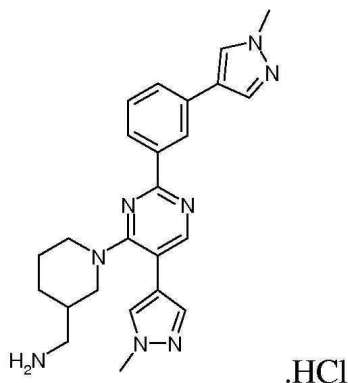
[0549]

[0550]

탈기된 디옥산 (3.3 mL) 중 {1-[2-클로로-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-피리미딘-4-일]-피페리딘-3-일메틸}-카바믹산 tert-부틸 에스테르 (285 mg; 0.70 mmol; 1.00 eq.), Pd(PPh<sub>3</sub>)Cl<sub>2</sub> (98 mg; 0.14 mmol; 0.20 eq.), 1-메틸-4-[3-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보로란-2-일)-페닐]-1H-피라졸(다음에 설명된 것처럼 제조됨: WO 2014008992; 238 mg, 0.84 mmol, 1.2 eq.) 및 포타슘 카보네이트 (물 중 0.2 mL의 2M 용액)의 혼합물을 80min 동안 150℃에서 밀봉된 바이알 내에서 가열하였다. 이것은 이후 셀라이트 패드를 통해 여과되고 감압하에서 농축되었다. 실리카 (EtOAc:헥산, 0 내지 100%의 그라디언트, 이후 MeOH:DCM 0 내지 20%의 그라디언트)의 플래쉬 크로마토그래피로 정제하고, 이어서 분취용 HPLC으로 2차 정제하여, 상기 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.54 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.29 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.72 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.57 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.56 (brs, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.94 (d, J = 3.0 Hz, 2H), 3.06 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.94 - 2.85 (t, 2H), 2.74 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 2.35 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 1.87 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.00 (t, J = 7.6 Hz, 1H). HPLC: (254nm) 97.9 %; RT (min) 3.48; LC/MS: 529.3 (M+1).

[0551]

실시예 6: C-(1-{5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-피리미딘-4-일}-피페리딘-3-일)-메틸아민 히드로클로라이드



[0552]

[0553]

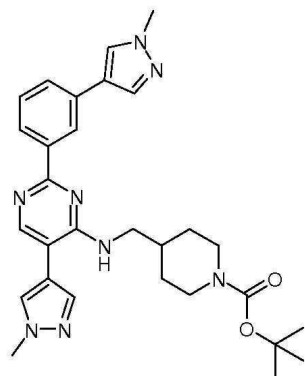
상기 표제 화합물은 실시예 4에 대해 설명된 방법을 따라, (1-{5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-피리미딘-4-일}-피페리딘-3-일메틸)-카바믹산 tert-부틸 에스테르 (78 mg; 0.15 mmol; 1.00 eq.)으로부터 노란색 분말 (30 mg, 30%)로 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ 8.38 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.10 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.95 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.68 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.73 (brs, 1H), 4.25 (brs, 1H), 4.15 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 3.23 (m, 2H), 3.08 - 2.84 (m, 2H), 2.21 (m, 1H), 2.05 (brs, 1H), 1.84 (brs, 1H), 1.68 (brs, 1H), 1.51 (brs, 1H), 1.32 (m, 1H). HPLC: (254nm) 94.6%; RT (min) 2.231; LC/MS: 429.3 (M+1). HPLC: (254nm) 94.6%; RT (min) 2.23; LC/MS: 429.3 (M+1).

[0554]

실시예 7: {5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-피리미딘-4-일}-피페리딘-4-일메틸-아민

[0555]

단계 1: 4-({5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-피리미딘-4-일아미노}-메틸)-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르



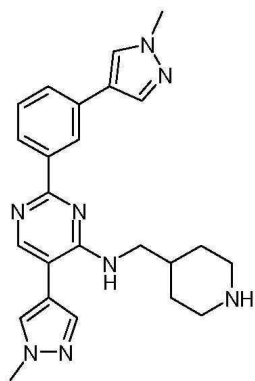
[0556]

[0557]

상기 표제 화합물은 실시예 3에 대해 설명된 방법에 따라, 4-([2-클로로-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-피리미딘-4-일아미노]-메틸)-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 (125 mg; 0.31 mmol; 1.00 eq.) 및 1-메틸-4-[3-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]다옥사보로란-2-일)-페닐]-1H-피라졸 (105 mg; 0.37 mmol; 1.20 eq.)으로부터, 노란색 거품(87 mg, 48%)으로 얻었다. LC/MS: 529.4 (M+1).

[0558]

단계 2: {5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-피리미딘-4-일}-피페리딘-4-일메틸-아민 히드로클로라이드



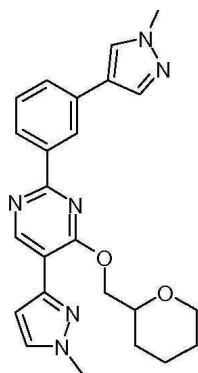
[0559]

[0560]

MeOH (3.00 mL) 중 4-({5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-피리미딘-4-일아미노}-메틸)-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 (84 mg; 0.16 mmol; 1.00 eq.) 및 염화수소 (Et<sub>2</sub>O 중 3.0 mL의 2M 용액; 0.16 mmol; 1.00 eq.)의 용액을 RT에서 30 min 동안 교반되었다. 상기 반응 혼합물은 5 x 10 mL Et<sub>2</sub>O 과 함께 공동 증발되고, 감압하에서 건조되어, 상기 표제 화합물을 노란색 오일 (68 mg, 정량적)로 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ 8.48 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.13 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.95 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.68 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.77 - 4.54 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 3.21 (t, J = 12.6 Hz, 2H), 2.91 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.19 - 2.00 (m, 1H), 2.00 - 1.84 (m, 2H), 1.57 - 1.37 (m, 2H); HPLC: (254nm) 98.3%; RT (min) 2.21; LC/MS: 429.3 (M+1).

[0561]

실시예 8: 5-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-4-(테트라히드로-피란-2-일메톡시)-피리미딘



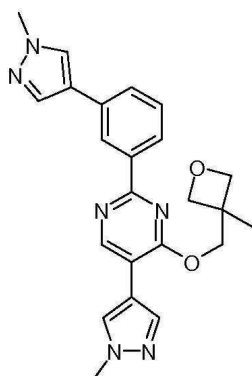
[0562]

[0563]

상기 표제 화합물은 실시예 3에 대해 설명된 방법에 따라, 2-클로로-5-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-4-(테트라히드로-피란-2-일메톡시)-피리미딘 (209 mg; 0.68 mmol; 1.00 eq.) 및 1-메틸-4-[3-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보로란-2-일)-페닐]-1H-피라졸 (다음에 설명된 것처럼 제조됨: WO 2014008992; 231 mg; 0.81 mmol; 1.20 eq.)으로부터, 베이지색분말 (38 mg, 12%)로 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.23 (s, 1H), 8.58 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.33 (dt, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.59 (dt, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.94 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.88 (m, 1H), 3.61 - 3.47 (m, 2H), 1.87 - 1.76 (m, 2H), 1.64 - 1.52 (m, 4H); UPLC: (254nm) 93%; RT (min) 3.9; LC/MS: 431.2 (M+1).

[0564]

실시예 9: 4-(3-메틸-옥세탄-3-일메톡시)-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-피리미딘



[0565]

[0566]

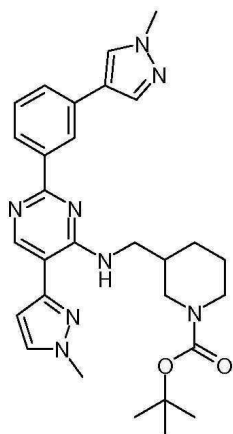
상기 표제 화합물은, 실시예 3에 대해 설명된 방법에 따라, 2-클로로-4-(3-메틸-옥세탄-3-일메톡시)-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-피리미딘 (151 mg; 0.51 mmol; 1.00 eq.), 및 1-메틸-4-[3-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보로란-2-일)-페닐]-1H-피라졸 (다음에 설명된 것처럼 제조됨: WO 2014008992; 175 mg; 0.62 mmol; 1.20 eq.)으로부터, 백색 고체 (165 mg, 44%)로 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ 8.87 (s, 1H), 8.55 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.25 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.67 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.83 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.70 (s, 2H), 4.59 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 1.51 (s, 3H); UPLC: (254nm) 100%; RT (min) 3.27; LC/MS: 417.2 (M+1).

[0567]

실시예 10: {5-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-피리미딘-4-일}-피페리딘-3-일메틸-아민

[0568]

단계 1: 3-({5-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-피리미딘-4-일아미노}-메틸)-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르



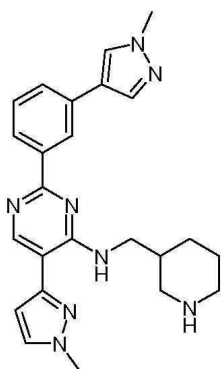
[0569]

[0570]

상기 표제 화합물은, 실시예 3 대해 설명된 방법에 따라, 3-{[2-클로로-5-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-피리미딘-4-일아미노]-메틸}-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 (261 mg; 0.64 mmol; 1.00 eq.) 및 1-메틸-4-[3-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보로란-2-일)-페닐]-1H-피라졸 (219 mg; 0.77 mmol; 1.20 eq.)으로부터, 베이지색 고체 (19 mg, 55%)로 얻었다. LC/MS: 529.4 (M+1).

[0571]

단계 2: {5-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-피리미딘-4-일}-피페리딘-3-일메틸-아민 히드로클로라이드



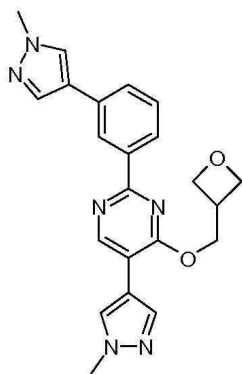
[0572]

[0573]

상기 표제 화합물은, 실시예 4에 대해 설명된 방법에 따라, 3-({5-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-피리미딘-4-일아미노}-메틸)-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 (15 mg; 0.03 mmol; 1.00 eq.)으로부터, 백색 고체 (10 mg, 80 %)로 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ 8.71 (s, 1H), 8.47 - 8.40 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.13 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.95 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.87 - 7.81 (m, 1H), 7.69 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.08 - 6.99 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 3.61 - 3.48 (d, 2H), 2.96 (q, J = 13.5, 12.4 Hz, 2H), 2.42 (brs, 2H), 2.08 (dd, J = 25.8, 14.3 Hz, 2H), 1.84 (t, J = 13.1 Hz, 2H), 1.64 - 1.42 (m, 2H), 1.20 (s, 1H); HPLC: (254nm) 100%; RT (min) 2.462. LC/MS: calc.: 429.2 (M+1).



[0574] 실시예 11: 5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-4-(옥세탄-3-일메톡시)-피리미딘

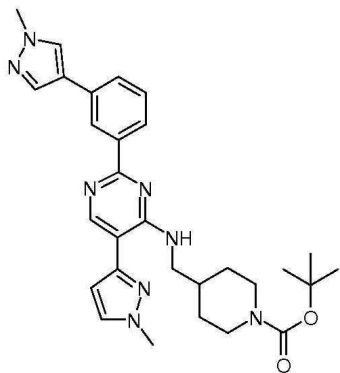


[0575]

[0576] 상기 표제 화합물은 실시예 3에 대해 설명된 방법에 따라, 2-클로로-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-(옥세탄-3-일메톡시)-피리미딘 (55 mg; 0.20 mmol; 1.00 eq.) 및 1-메틸-4-[3-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보로란-2-일)-페닐]-1H-피라졸 (67 mg; 0.24 mmol; 1.20 eq.)으로부터, 백색고체 (13 mg, 16%)로 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.83 (s, 1H), 8.56 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 5.06 - 4.96 (m, 2H), 4.88 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.75 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.99 (s, 6H), 3.59 (qt, J = 5.5 Hz, 1H); UPLC (H<sub>2</sub>O TFA 0.1%- ACN TFA 0.1%; 그래디언트 8 min TFA): (254nm) 80%; RT (min) 2.97; LC/MS: 403.2 (M+1).

[0577] 실시예 12: {5-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-피리미딘-4-일}-피페리딘-4-일메틸-아민

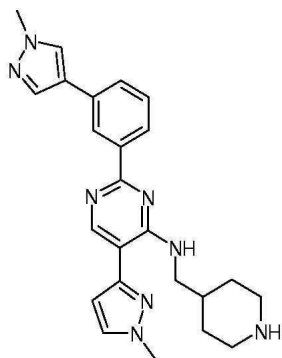
[0578] 단계 1: 4-({5-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-피리미딘-4-일아미노}-메틸)-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르



[0579]

[0580] 상기 표제 화합물은, 실시예 3에 대해 설명된 방법에 따라, 4-([2-클로로-5-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-피리미딘-4-일아미노]-메틸)-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 (541 mg; 1.33 mmol; 1.00 eq.) 및 1-메틸-4-[3-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보로란-2-일)-페닐]-1H-피라졸 (453 mg; 1.60 mmol; 1.20 eq.)으로부터, 베이지색 고체 (53 mg mg, 7%)로 얻었다. LC/MS: 529.3 (M+1).

[0581] 단계 2: {5-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-피리미딘-4-일}-피페리딘-4-일메틸-아민



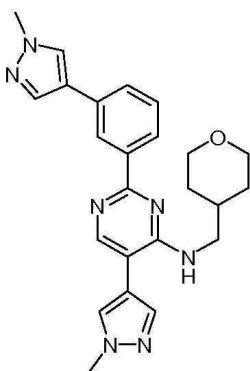
[0582]

[0583]

상기 표제 화합물은, 실시예 4에 대해 설명된 방법에 따라, 4-({5-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-피리미딘-4-일아미노}-메틸)-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 (52 mg; 0.10 mmol; 1.00 eq.)로부터, 베이지색 고체 (40 mg, 94%)로 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ 8.69 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.95 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.68 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 4.00 (d, J = 3.2 Hz, 3H), 3.52 - 3.44 (m, 2H), 3.12 - 3.00 (m, 2H), 2.35 - 2.21 (m, 1H), 2.14 (d, J = 14.4 Hz, 2H), 1.75 - 1.54 (m, 2H), 1.20 (t, J = 7.0 Hz, 2H); UPLC: (254nm) 100%; RT (min) 1.9; LC/MS: 429.3 (M+1).

[0584]

실시예 13: {5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-피리미딘-4-일)-(테트라히드로-피란-4-일메틸)-아민



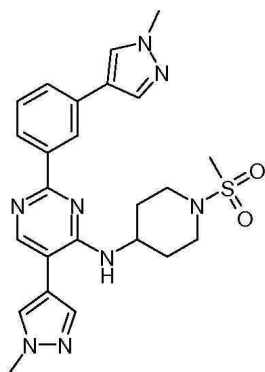
[0585]

[0586]

상기 표제 화합물은, 실시예 3에 대해 설명된 방법에 따라, [2-클로로-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-피리미딘-4-일)-(테트라히드로-피란-4-일메틸)-아민 (206 mg; 0.67 mmol; 1.00 eq.) 및 1-메틸-4-[3-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보로란-2-일)-페닐]-1H-피라졸 (228 mg; 0.80 mmol; 1.20 eq.)로부터, 베이지색고체 (93 mg, 32%)로 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.54 - 8.49 (m, 1H), 8.25 (m, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.63 - 7.59 (m, 1H), 7.49 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 5.39 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 5.12 (brs, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.58 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.42 (t, J = 11.8 Hz, 2H), 2.00 (m, 1H), 1.77 - 1.65 (m, 2H), 1.46 (m, 2H); UPLC (H<sub>2</sub>O TFA 0.1%- ACN TFA 0.1%; 그래디언트 8 min TFA): (254nm) 100%; RT (min) 2.39; LC/MS: 430.2 (M+1).

[0587]

실시예 14: (1-메탄술포닐-피페리딘-4-일)-{5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-피리미딘-4-일)-아민



[0588]

[0589]

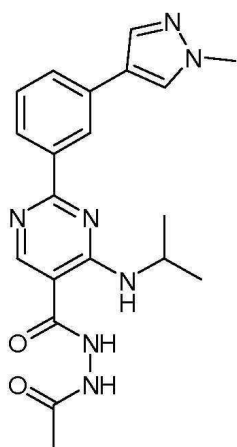
상기 표제 화합물은, 실시예 3에 대해 설명된 방법에 따라, [2-클로로-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-피리미딘-4-일]-(1-메탄술포닐-피페리딘-4-일)-아민 (870 mg; 2.35 mmol; 1.00 eq) 및 1-메틸-4-[3-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보로란-2-일)-페닐]-1H-피라졸 (780 mg; 2.82 mmol; 1.20 eq.)으로부터, 백색고체 (600 mg, 52%)로 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.51 (brs, 1H), 8.26 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.21 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.60 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.49 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.36 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 3.88 (d, J = 11.9, 2H), 3.06 - 2.91 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.29 (m, 2H), 1.67 (m, 2H); UPLC (H<sub>2</sub>O TFA 0.1%- ACN TFA 0.1%; 그라디언트 8 min TFA): (254nm) 100%; RT (min) 2.17; LC/MS: 493.2 (M+1).

[0590]

**실시예 15: 이소프로필-[2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-5-(5-메틸-[1,3,4]티아디아졸-2-일)-피리미딘-4-일]-아민**

[0591]

단계 1: 4-이소프로필아미노-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-피리미딘-5-카복실산 N'-아세틸-히드라이드



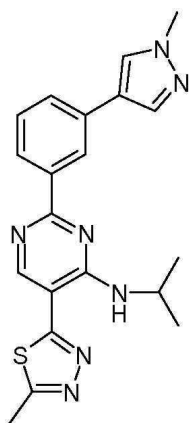
[0592]

[0593]

아세틸 클로라이드(0.04 mL; 0.53 mmol; 1.05 eq.)을, 0°C에서 유지된 DCM (4.5 mL) 중 4-이소프로필아미노-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-피리미딘-5-카복실산 히드라이드 (180 mg; 0.50 mmol; 1.00 eq.) 및 TEA (0.2 mL, 1.51 mmol; 3.00 eq.)의 용액에 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온까지 가온하고, 30min 동안 교반하였다. 이것은 이후 포화된 NaHCO<sub>3</sub> 용액으로 중결되고, DCM으로 추출되었다. 유기층은 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>으로 건조되고, 여과 및 농축되었다. 실리카 (DCM: MeOH) 상의 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, 상기 표제 화합물을 노란색 검(160 mg, 74%)으로 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.44 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.50-8.49 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.19 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.50-4.42 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.28 (d, J = 6.52 Hz, 6H). HPLC (254nm) 90 %; Rt 2.88 min; LC/MS: 394.2 (M+H).

[0594]

단계 2: 이소프로필-[2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-5-(5-메틸-[1,3,4]티아디아졸-2-일)-피리미딘-4-일]-아민



[0595]

[0596]

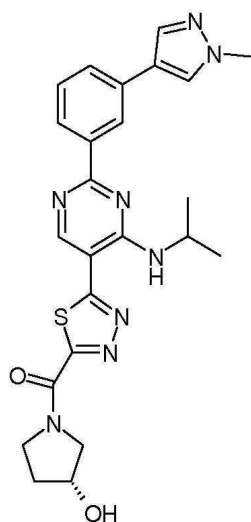
THF (8.0 mL) 중 2,4-Bis-(4-메톡시-페닐)-[1,3,2,4]디티아디포스페탄 2,4-디설파이드 (311 mg; 0.75 mmol; 2.00 eq.) 및 4-이소프로필아미노-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-피리미딘-5-카복실산 N'-아세틸-히드라지드 (160 mg; 0.37 mmol; 1.00 eq.)의 용액을 2h 동안 가열 환류하였다. 이것을 이후 에틸 아세테이트로 희석하고, 10% NaHCO<sub>3</sub> 용액으로 세척하였다. 유기층이 분리되고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>으로 건조되고, 여과 및 농축되었다. 실리카 (DCM/MeOH) 상의 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 상기 표제 화합물을 노란색 고체 (80mg, 52%)로 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8.85 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.72 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.62-4.57 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 1.37 (d, J = 6.48 Hz, 6H). HPLC: (254 nm) 94 %; Rt 3.58 min. LC/MS: 392.3 (M+H).

[0597]

[0598]

실시예 16: ((R)-3-히드록시-피롤리딘-1-일)-(5-{4-이소프로필아미노-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-피리미딘-5-일}-[1,3,4]티아디아졸-2-일)-메탄올

Chiral



[0599]

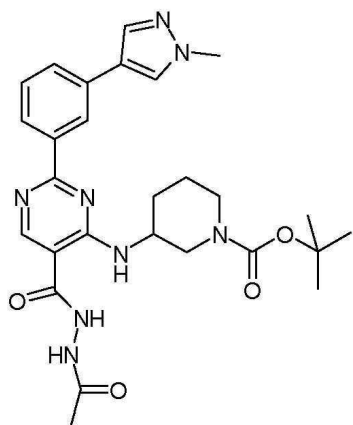
[0600]

0℃에서 Bis(트리메틸 알루미늄)-1,4-디아자 비시클로(2.2.2)옥탄 첨가물 (78 mg; 0.30 mmol; 1.00 eq.), 이어서 (R)-피롤리딘-3-올 (32 mg; 0.36 mmol; 1.20 eq.)을, THF (3.00 mL) 중 5-{4-이소프로필아미노-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-피리미딘-5-일}-[1,3,4]티아디아졸-2-카복실산 에틸 에스테르 (150 mg; 0.30 mmol; 1.00 eq.)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 밀봉된 튜브 내에서 8h 동안 가열 환류하였다. 이것은 RT로 냉각되고, 에틸 아세테이트로 희석되고, 1.5 N HCl 용액으로 세척되었다. 유기층이 분리되고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>으로 건조되고, 여과 및 농축되었다. 실리카 (DCM/MeOH) 상의 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, 상기 표제 화합물을 노란색 고체 (80 mg, 51%)로 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8.96 (s, 1H), 8.88 (d, J = 7.20

Hz, 1H), 8.55 (t, J = 1.52 Hz, 1H), 8.23 (t, J = 7.04 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 0.56 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 7.84 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 7.72 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 3.48 Hz, 1H), 4.66-4.61 (m, 1H), 4.38 (d, J = 24.84 Hz, 1H), 4.21 (d, J = 8.92 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.72-3.51 (m, 2H), 2.05-1.86 (m, 2H), 1.40-1.22 (m, 6H). HPLC: (254nm) 95 %; Rt 3.53 min. LC/MS: 491.2 (M+H).

[0601] 실시예 17: [2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-5-(5-메틸-[1,3,4]티아디아졸-2-일)-피리미딘-4-일]-피페리딘-3-일-아민 히드로클로라이드

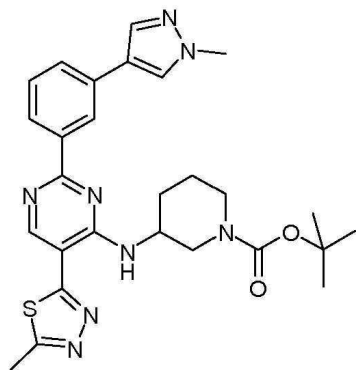
[0602] 단계 1: 3-{5-(N'-아세틸-히드라지노카보닐)-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-피리미딘-4-일아미노}-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르



[0603]

[0604] 상기 표제 화합물은, 실시예 15, 단계 1에 대해 설명된 방법에 따라, 3-{5-히드라지노카보닐-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-피리미딘-4-일아미노}-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 (600 mg; 1.18 mmol; 1.00 eq.)으로부터, 노란색 고체(500 mg, 70%)로 얻었다. HPLC (컬럼: XBridge C8, 3.5 $\mu$ m, 4.6 x 50 mm): (254nm) 81 %; Rt 3.5 min; LC/MS: 535.2 (M+H).

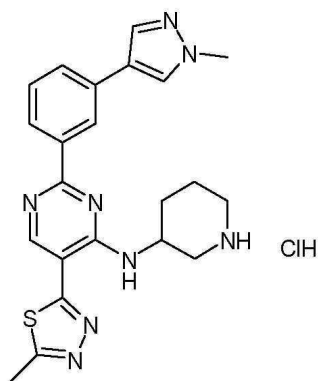
[0605] 단계 2: 3-[2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-5-(5-메틸-[1,3,4]티아디아졸-2-일)-피리미딘-4-일아미노]-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르



[0606]

[0607] 상기 표제 화합물은, 실시예 15, 단계 2에 대해 설명된 방법에 따라, 3-{5-(N'-아세틸-히드라지노카보닐)-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-피리미딘-4-일아미노}-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 (500 mg; 0.83 mmol; 1.00 eq.)으로부터, 노란색 고체 (350 mg; 71.2 %)로 얻었다. HPLC: (254nm) 74 %; Rt 4.21 min; LC/MS: 533.3(M+H).

[0608] 단계 3: [2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-5-(5-메틸-[1,3,4]티아디아졸-2-일)-피리미딘-4-일]-피페리딘-3-일-아민 히드로클로라이드



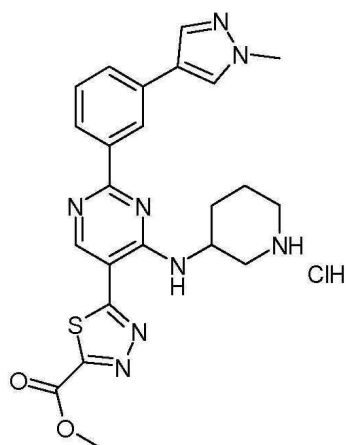
[0609]

[0610]

디옥산 (0.5 mL) 중 3-[2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-5-(5-메틸-[1,3,4]티아디아졸-2-일)-피리미딘-4-일아미노]-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 (100 mg; 0.14 mmol; 1.00 eq.) 및 염화수소 (디옥산 중 1 mL의 4M 용액)의 용액을 4h 동안 RT에서 교반하였다. 상기 반응 혼합물은 이후 감압하에서 농축되었고, 침전물이 여과되어 나왔고, 디에틸 에테르 (20 mL)으로 세척하고, 건조하여, 상기 표제 화합물을 백색 고체 (20 mg, 29%)로 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9.06 (d, J = 7.12 Hz, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.54 (t, J = 1.56 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 7.92 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.74-7.72 (m, 1H), 7.51 (t, J = 7.72 Hz, 1H), 4.60-4.50 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.99-2.93 (m, 1H), 2.90-2.82 (m, 1H), 2.81-2.80 (m, 4H), 2.30-2.00 (m, 1H), 1.82-1.73 (m, 3H). HPLC: (254nm) 91 %; Rt 2.6 min. LC/MS: 433.3 (M+H).

[0611]

실시예 18: 5-[2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-4-(피페리딘-3-일아미노)-피리미딘-5-일]-[1,3,4]티아디아졸-2-카복실산 메틸 에스테르 히드로클로라이드



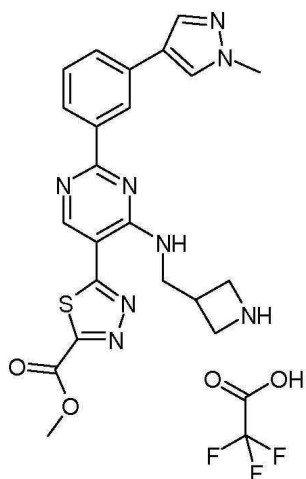
[0612]

[0613]

디옥산 (5 mL) 중 3-{5-(5-메톡시카보닐-[1,3,4]티아디아졸-2-일)-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-피리미딘-4-일아미노}-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 (100 mg; 0.17 mmol; 1.00 eq.) 및 염화수소 (디옥산 중 2 mL의 4M 용액)의 용액을 RT에서 4h 동안 교반하였다. 반응 혼합물은 이후 감압하에서 농축되어, 분취용 HPLC을 정제하여, 상기 표제 화합물을 노란색 고체 (45 mg, 51%)로 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9.08 (s, 1H), 8.91 (d, J = 7.20 Hz, 1H), 8.7-8.8 (brs, 2H), 8.57 (s, 1H), 8.31 (d, J = 7.88 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.77 (d, J = 7.96 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 7.72 Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.32-3.29 (m, 1H), 3.18-3.16 (m, 1H), 2.98-2.95 (m, 1H), 2.17-2.15 (m, 1H), 2.01-1.98 (m, 1H), 1.89-1.84 (m, 2H). HPLC: (254nm) 98 %; Rt 3.01 min; LC/MS: 477.2 (M+H).

[0614]

실시예 19: 5-[4-[(아제티딘-3-일메틸)-아미노]-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-피리미딘-5-일]-[1,3,4]티아디아졸-2-카복실산 메틸 에스테르 트리플루오로아세트레이트



[0615]

[0616]

트리플루오로아세트산 (1.00 mL)을, 0℃에서 유지된 DCM (5 mL) 중 5-{4-[(1-tert-부톡시카보닐-아제티딘-3-일 메틸)-아미노]-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-피리미딘-5-일}-[1,3,4]티아디아졸-2-카복실산 메틸 에스테르 (100 mg; 0.17 mmol; 1.00 eq.)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물은 이후 RT로 가온되고 2h 동안 교반되었다. 이것은 감압하에서 농축되었고, 분취용 HPLC로 정제되어, 상기 표제 화합물을 노란색 고체 (20 mg; 20 %)로 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.09 (t, J = 5.84 Hz, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.54 (s, 2H), 8.43 (s, 1H), 8.27 (d, J = 8.00 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.12 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 7.76 Hz, 1H), 4.03-3.94 (m, 9H), 3.90 (s, 3H), 3.36-3.29 (m, 1H). HPLC: (254nm) 93 %; Rt 2.76 min. LC/MS: 463.3 (M+H).

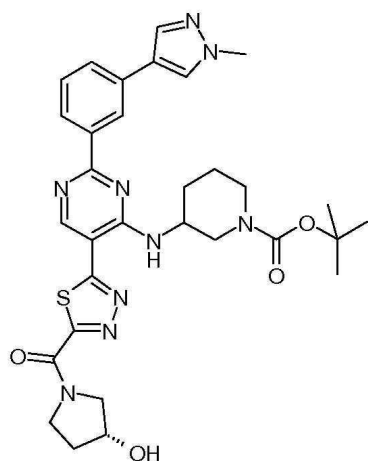
[0617]

**실시예 20:**  
((R)-3-히드록시-피롤리딘-1-일)-(5-[2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-4-(피페리딘-3-일아미노)-피리미딘-5-일]-[1,3,4]티아디아졸-2-일)-메탄올 히드로클로라이드

[0618]

단계 1:  
3-{5-[5-((R)-3-히드록시-피롤리딘-1-카보닐)-[1,3,4]티아디아졸-2-일]-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-피리미딘-4-일아미노}-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르

Chiral



[0619]

[0620]

상기 표제 화합물은, 실시예 16, 단계 1에 대해 설명된 방법에 따라, 3-{5-[5-(5-에톡시카보닐-[1,3,4]티아디아졸-2-일)-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-피리미딘-4-일아미노]-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 (150 mg; 0.24 mmol; 1.00 eq.) 및 (R)-피롤리딘-3-올 (32.22 mg; 0.36 mmol; 1.50 eq.)으로부터, 노란색 고체 (100 mg, 63%)로 얻었다.

[0621]

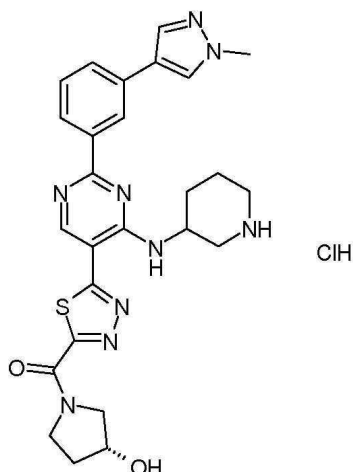
HPLC: (254nm) 94 %; Rt 4.07 min; LC/MS: 632.2 (M+H).

[0622]

단계 2 : ((R)-3-히드록시-피롤리딘-1-일)-(5-[2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-4-(피페리딘-3-일아미노)-

피리미딘-5-일]-[1,3,4]티아디아졸-2-일}-메타논 히드로클로라이드

Chiral



[0623]

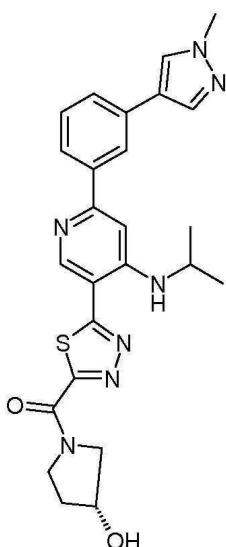
[0624]

상기 표제 화합물은, 실시예 18, 단계 1에 대해 설명된 방법에 따라, 3-{5-[5-((R)-3-히드록시-피롤리딘-1-카보닐)-[1,3,4]티아디아졸-2-일]-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-피리미딘-4-일아미노}-피페리딘-1-카복실산 *tert*-부틸 에스테르 (100 mg; 0.15 mmol; 1.00 eq.)로부터, 노란색 고체 (20 mg, 23%)로 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.04 (s, 1H), 8.96 (d, J = 7.24 Hz, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.56 (s, 1H), 8.31 (d, J = 7.84 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.12 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 7.80 Hz, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.42-4.36 (m, 1H), 4.22-4.17 (m, 1H), 4.01-3.99 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.61-3.60 (m, 2H), 3.32-3.29 (m, 1H), 3.19-3.17 (m, 1H), 2.97 (s, 1H), 2.17-2.16 (m, 1H), 1.98-1.96 (m, 2H), 1.88-1.84 (m, 2H). HPLC (XBridge C8 (50X4.6)mm, 3.5μm; A:10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> in H<sub>2</sub>O, B:ACN;): (254nm) 98 %; Rt 4.55 min. LC/MS: 532.1 (M+H).

[0625]

실시예 21: ((R)-3-히드록시-피롤리딘-1-일)-(5-{4-이소프로필아미노-6-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-피리딘-3-일}-[1,3,4]티아디아졸-2-일)-메타논

Chiral



[0626]

[0627]

디옥산 (4 mL) 및 물 (0.4 mL) 중 1-메틸-4-[3-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보로란-2-일)-페닐]-1H-피라졸 (250 mg; 0.88 mmol; 1.00 eq.), [5-(6-클로로-4-이소프로필아미노-피리딘-3-일)-[1,3,4]티아디아졸-2-일]-((R)-3-히드록시-피롤리딘-1-일)-메타논 (324 mg; 0.88 mmol; 1.00 eq.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (365 mg; 2.64 mmol; 3.00 eq.) 및 *trans*-디클로로bis(트리시클로헥실포스핀)팔라듐(II) (6.49 mg; 0.01 mmol; 0.01 eq.)의 혼합물은 탈

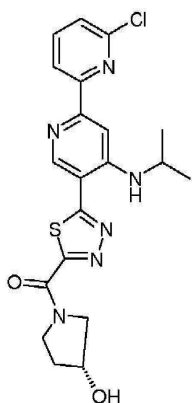


기되고, 0.5 시간 동안 100℃에서 가열되었다. 완결되면, 반응은 여과되고 유기층은 농축되고, 헥산 중 10-100% 에틸 아세테이트의 그래디언트로 실리카 상의 플래쉬 크로마토그래피로 정제되어, 상기 표제 화합물을 베이지색 고체(115 mg, 27%)로 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.81 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.28 - 8.21 (m, 2H), 7.99 - 7.92 (m, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.36 (s, 1H), 3.94 - 3.87 (m, 3H), 5.75 (s, 1H), 5.07 (d, 1H), 4.39 (d, 1H), 4.24 (m, 2H), 4.09 - 3.97 (m, 2H), 3.73 - 3.50 (m, 2H), 1.34 (d, 6H). HPLC: (254nm) 96.6 %; Rt (min) 3.09. LC/ MS: 490.2.

[0628] 실시예 22: ((R)-3-히드록시-피롤리딘-1-일)-{5-[4-이소프로필아미노-6'-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[2,2']비피리딘-5-일]-[1,3,4]티아디아졸-2-일}-메탄올

[0629] 단계 1: [5-(6'-클로로-4-이소프로필아미노-[2,2']비피리딘-5-일)-[1,3,4]티아디아졸-2-일]-((R)-3-히드록시-피롤리딘-1-일)-메탄올

Chiral

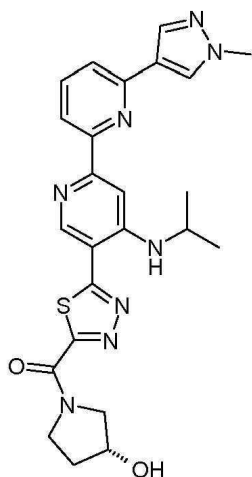


[0630]

[0631] 2-클로로-6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보로란-2-일)-피리딘 (332.71 mg; 1.39 mmol; 1.00 eq.), [5-(6-클로로-4-이소프로필아미노-피리딘-3-일)-[1,3,4]티아디아졸-2-일]-((R)-3-히드록시-피롤리딘-1-일)-메탄올 (511.00 mg; 1.39 mmol; 1.00 eq.), 물 (0.4mL) 중 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (575.94 mg; 4.17 mmol; 3.00 eq.) 및 디옥산 (4 mL) 중 trans-디클로로bis(트리시클로헥실포스핀)팔라듐(II) (10.25 mg; 0.01 mmol; 0.01 eq.)의 혼합물을 몇분 동안 탈기하고 0.5 시간 동안 100℃에서 가열되었다. 완결되면, 반응물을 여과하고 유기층은 농축되고, 헥산 중 10-100% 에틸아세테이트의 그래디언트를 갖는 실리카 상의 플래쉬 크로마토그래피로 정제되어, 상기 표제 화합물(175 mg; 15.8 %)을 베이지색 고체로 얻었다.

[0632] 단계 2: ((R)-3-히드록시-피롤리딘-1-일)-{5-[4-이소프로필아미노-6'-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[2,2']비피리딘-5-일]-[1,3,4]티아디아졸-2-일}-메탄올

Chiral



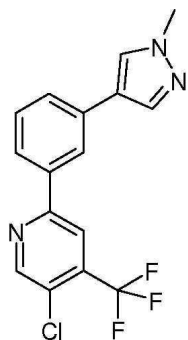
[0633]

[0634] [5-(6'-클로로-4-이소프로필아미노-[2,2']비피리딘-5-일)-[1,3,4]티아디아졸-2-일]-((R)-3-히드록시-피롤리

딘-1-일)-메탄논 (85 mg; 0.11 mmol; 1.00 eq.)을 DMF (4.00 mL; 51.44 mmol; 481.41 eq.)에 용해시켰다. 이후, 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보로란-2-일)-1H-피라졸 (33.35 mg; 0.16 mmol; 1.50 eq.)을 한번에 첨가하고, 물 (0.40 mL; 22.20 mmol; 207.74 eq.) 중 NaHCO<sub>3</sub> (10.77 mg; 0.13 mmol; 1.20 eq.)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물은 질소 가스로 탈기되고, Bis(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드 (0.38 mg; 0.00 mmol; 0.01 eq.)가 첨가되었다. 반응 혼합물은 80℃에서 밤새 교반되었다. 반응 혼합물은 RT까지 냉각되고, 200 mL 물로 희석되고, 에틸 아세테이트 (3x80mL)로 추출되었다. 조합된 유기상은 물 (2x75 mL) 및 염류(1x75mL)로 세척되고; Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>으로 건조되고, 여과 및 농축되어, 금색 오일이 되고, 분취용 HPLC로 정제되어, 상기 표제 화합물을 숨털상 노란색 고체 (32.1 mg, 61.2 %)로 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.73 (s, 1H), 8.84 (s, 2H), 8.42 (s, 3H), 8.26 - 8.19 (m, 3H), 8.16 (d, 4H), 8.00 (s, 3H), 7.98 - 7.90 (m, 3H), 7.75 (d, 3H), 5.09 (s, 3H), 4.43 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.22 (d, 6H), 4.06 (t, 5H), 3.99 - 3.92 (m, 9H), 3.75 - 3.51 (m, 6H), 1.99 (dd, 5H), 1.47 - 1.36 (m, 17H). HPLC: (254nm) 100 %; Rt (min) 2.25. LC/ MS: 491.4.

[0635] 실시예 23: 2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-5-[1-(테트라히드로-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일]-4-트리플루오로메틸-피리딘

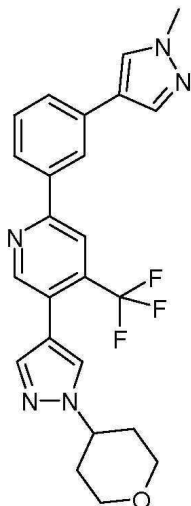
[0636] 단계 1: 5-클로로-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-4-트리플루오로메틸-피리딘



[0637]

[0638] 디옥산 (10.00 mL) 및 물 (1 mL) 중 2-브로모-5-클로로-4-트리플루오로메틸-피리딘 (0.23 mL; 1.92 mmol; 1.00 eq.), 1-메틸-4-[3-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보로란-2-일)-페닐]-1H-피라졸 (573 mg; 2.02 mmol; 1.05 eq.), Tetrakis(트리페닐포스핀)팔라듐 (11 mg; 0.01 mmol; 0.01 eq.) 및 포타슘 카보네이트 (0.32 g; 2.30 mmol; 1.20 eq.)의 혼합물을 90℃에서 밤새 밀봉된 튜브 내에서 교반하였다. 이것은 이후 감압하에서 농축되었고, 실리카 (EtOAc: 헥산, 10 내지 50%의 그라디언트)상의 플래쉬 크로마토그래피로 정제되어, 상기 표제 화합물을 노란색 고체 (285 mg, 42%)로 얻었다; LC/ MS: 338.1 (M+1).

[0639] 단계 2: 2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-5-[1-(테트라히드로-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일]-4-트리플루오로메틸-피리딘

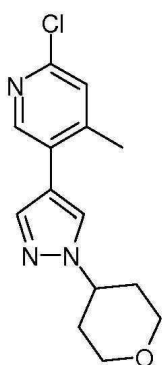


[0640]

[0641] 디옥산(1 mL) 및 물(0.1 mL) 중 5-클로로-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-4-트리플루오로메틸-피리딘 (40 mg; 0.12 mmol; 1.00 eq.), 1-(테트라히드로-피란-4-일)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보로란-2-일)-1H-피라졸 (35 mg; 0.12 mmol; 1.05 eq.), Tetrakis(트리페닐포스핀)팔라듐 (0.68 mg; 0.0006 mmol; 0.01 eq.) 및 포타슘 카보네이트 (0.02 g; 0.14 mmol; 1.20 eq.)의 혼합물은 150℃에서 밀봉된 바이알 내에서 밤새 교반되었다. 이것은 이후 감압하에서 농축되고, 실리카(헥산: EtOAc, 80:20 내지 100:0의 그라디언트, EtOAc: MeOH, 100 내지 80%) 상의 플래쉬 크로마토그래피로 정제하고, 이후 분취용 HPLC로 정제하여, 상기 표제 화합물을 백색 고체 (35mg, 62%)로 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.94 (s, 1H), 8.32 (d, J = 15.7 Hz, 3H), 8.20 (s, 1H), 8.06 - 7.99 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.70 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.53 (td, J = 10.2, 5.1 Hz, 1H), 4.00 (dt, J = 13.6, 2.7 Hz, 2H), 3.91 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 3.50 (td, J = 11.2, 3.8 Hz, 2H), 2.04 (dtd, J = 12.0, 6.7, 5.2, 2.2 Hz, 4H). ; HPLC: 99.8% (254 nm); Rt (min) 4.45; LC/ MS: 454.2 (M+1).

[0642] 실시예 24: 4-메틸-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-5-[1-(테트라히드로-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일]-피리딘

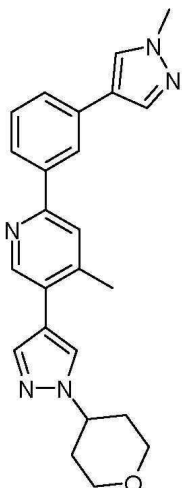
[0643] 단계 1: 2-클로로-4-메틸-5-[1-(테트라히드로-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일]-피리딘



[0644]

[0645] 디옥산(5.00 mL) 및 물(0.50 mL) 중 5-브로모-2-클로로-4-메틸-피리딘 (200 mg; 0.97 mmol; 1.00 eq.), 1-(테트라히드로-피란-4-일)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보로란-2-일)-1H-피라졸 (283 mg; 1.02 mmol; 1.05 eq.), [1,1'-bis(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II), 디클로로메탄 (1:1) (158 mg; 0.19 mmol; 0.20 eq.)과의 복합체, 세슘 카보네이트 (947 mg; 2.91 mmol; 3.00 eq.)의 혼합물은 90℃에서 밤새 밀봉된 바이알 내에서 교반되었다. 이것은 이후 감압하에서 농축되었고, 실리카 (헥산: EtOAc, 그라디언트, 80 내지 20%) 상의 플래쉬 크로마토그래피로 정제되어, 상기 표제 화합물을 노란색 고체 (170 mg, 63%)로 얻었다. LC/MS: 278.1 (M+1).

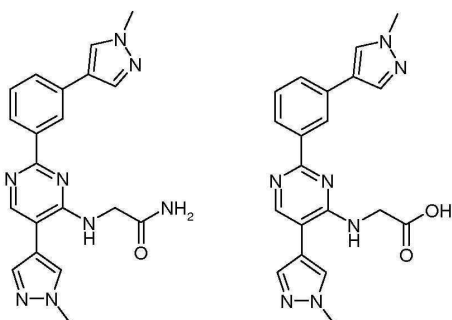
[0646] 단계 2 : 4-메틸-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-5-[1-(테트라히드로-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일]-피리딘



[0647]

[0648] 2-클로로-4-메틸-5-[1-(테트라히드로-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일]-피리딘 (50 mg; 0.18 mmol; 1.00 eq.), 1-메틸-4-[3-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보로란-2-일)-페닐]-1H-피라졸 (54 mg; 0.19 mmol; 1.05 eq.), [1,1'-bis(디페닐포스포노)페로센]디클로로팔라듐(II), 디클로로메탄 (1:1) (0.74 mg; 0.0006 mmol; 0.01 eq.)과의 복합체, 세슘 카보네이트 (90 mg; 0.27 mmol; 1.50 eq.)이 용해된 디옥산 (2 mL) 및 물 (0.20 mL)의 혼합물은 120℃에서 밀봉된 바이알 내에서 밤새 교반되었다. 이것은 감압하에서 농축되고, KPNH (헥산:EtOAc, 70 내지 20%의 그라디언트) 상의 플래쉬 크로마토그래피로, 이후 분취용 HPLC로 정제되어, 표제 화합물을 백색 고체 (15 mg, 21%)로 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.69 (s, 1H), 8.30 - 8.21 (m, 4H), 7.99 - 7.86 (m, 5H), 7.61 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.47 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.49 (p, J = 8.4, 7.6 Hz, 1H), 4.04 - 3.97 (m, 3H), 3.90 (d, J = 1.3 Hz, 3H), 3.55 - 3.46 (m, 3H), 2.04 (td, J = 10.6, 9.2, 3.7 Hz, 5H). ; HPLC: 91 % (254 nm); LC/MS: 400.2 (M+1).

[0649] 실시예 25 및 26: 2-{5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-피리미딘-4-일아미노}-아세트아미드 포르메이트 및 {5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-피리미딘-4-일아미노}-아세트산 포르메이트



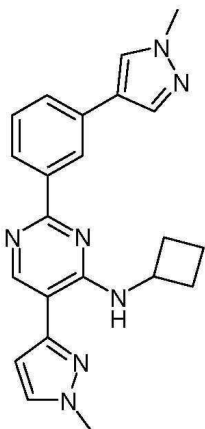
[0650]

[0651] 2-[2-클로로-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-피리미딘-4-일아미노]-아세트아미드 (50 mg; 0.19 mmol; 1.00 eq.), 1-메틸-4-[3-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보로란-2-일)-페닐]-1H-피라졸 (80 mg; 0.28 mmol; 1.50 eq.), [1,1'-bis(디페닐포스포노)페로센]디클로로팔라듐(II).CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mg; 0.02 mmol; 0.10 eq.) 및 세슘 카보네이트 (91.6 mg; 0.28 mmol; 1.50 eq.)가 용해된 디옥산 (2 mL) 및 물(0.20 mL)의 혼합물은, 120℃에서 밤새 교반되었다. 상기 반응 혼합물은 감압하에서 농축되고, KPNH (EtOAc: MeOH 1 내지 100%의 그라디언트) 상의 플래쉬 크로마토그래피로 정제되어, 표제 화합물을 혼합물로 얻었다. 상기 2개 혼합물은 분취용 HPLC에 의해 분리되었다.

[0652] 첫번째 용리 분획물 (실시예 25, 2-{5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-피리미딘-4-일아미노}-아세트아미드 포르메이트): 백색 고체 (9 mg, 11%): <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.55 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.42 (s, 0H), 8.28 (s, 1H), 8.23 - 8.15 (m, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.66 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.45 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.93 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.03 - 3.88 (m, 8H); HPLC: 98.8 % (254 nm); LC/MS: 389.2 (M+H).

[0653] 두번째 용리 분획물 (실시예 26, 5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-피리미딘-4-일아미노}-아세트 포르메이트): 백색 고체 (12 mg, 14.7%): <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.51 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.20 - 8.14 (m, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 6.52 (s, 0H), 4.08 (s, 2H), 3.92 (d, J = 15.5 Hz, 4H). ; HPLC: 98.6 % (254 nm); LC/MS: 390.2 (M+1)

[0654] 실시예 27: 시클로부틸-{5-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-피리미딘-4-일}-아민

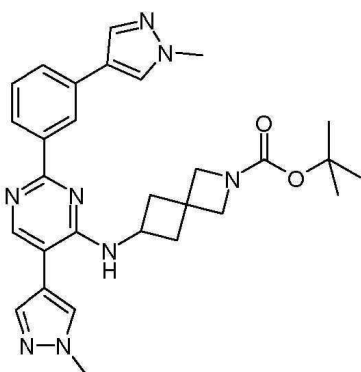


[0655]

[0656] [2-클로로-5-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-피리미딘-4-일]-시클로부틸-아민 (60 mg; 0.23 mmol; 1.00 eq.), 1-메틸-4-[3-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보로란-2-일)-페닐]-1H-피라졸 (97 mg; 0.34 mmol; 1.50 eq.), [1,1'-bis(디페닐포스포노)페로센] 디클로로팔라듐(II).CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (18 mg; 0.02 mmol; 0.10 eq.) 및 세슘 카보네이트 (111 mg; 0.34 mmol; 1.50 eq.)가 용해된 디옥산 (2.00 mL) 및 물 (0.20 mL)의 혼합물은, 밀봉된 바이알 내에서 120℃에서 밤새 교반되었다. 상기 반응 혼합물은 이후 감압하에서 농축되었고, KPNH (EtOAc: 헥산, 그라디언트 40 내지 70%) 상의 플래쉬 크로마토그래피로 정제되고, 이후 분취용 HPLC로 2차 정제되어, 표제 화합물을 백색고체 (17 mg, 17%)로 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.21 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.53 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.27 - 8.12 (m, 2H), 7.98 - 7.87 (m, 2H), 7.74 (dt, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.81 (h, J = 8.0 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 34.9 Hz, 6H), 2.18 - 2.05 (m, 2H), 1.96 - 1.81 (m, 2H); HPLC: 98.0 % (254 nm); LC/MS: 386.2 (M+H).

[0657] 실시예 28: 2-아미노메틸-2-(2-{5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-피리미딘-4-일아미노}-에틸)-프로판-1,3-디올

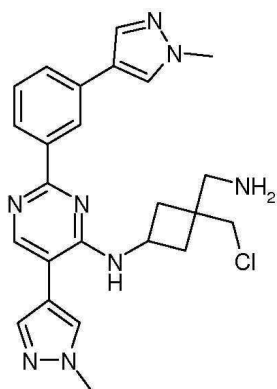
[0658] 단계 1: 6-{5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-피리미딘-4-일아미노}-2-아자-스피로[3.3]헵탄-2-카복실산 tert-부틸 에스테르



[0659]

[0660] 6-[2-클로로-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-피리미딘-4-일아미노]-2-아자-스피로[3.3]헵탄-2-카복실산 tert-부틸 에스테르 (190 mg; 0.47 mmol; 1.00 eq.), 1-메틸-4-[3-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보로란-2-일)-페닐]-1H-피라졸 (160 mg; 0.56 mmol; 1.20 eq.), [1,1'-bis(디페닐포스포노)페로센]디클로로팔라듐(II).CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (38 mg; 0.05 mmol; 0.10 eq.), 세슘 카보네이트 (229 mg; 0.70 mmol; 1.50 eq.)가 용해된 디옥산 (3.00 mL) 및 물 (0.30 mL)의 혼합물은, 밀봉된 튜브 내에서 120℃에서 밤새 교반되었다. 상기 혼합물은 이후 감압하에서 농축되고, 실리카 (MeOH: EtOAc, 그라디언트 0:100 내지 20:80) 상의 플래쉬 크로마토그래피로 정제되어, 상기 표제 화합물을 노란색 고체 (156 mg, 63%)로 얻었다. LC/MS: 527.3 (M+H).

[0661] 단계 2: 2-아미노메틸-2-(2-{5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-피리미딘-4-일아미노}-에틸)-프로판-1,3-디올



[0662]

[0663]

염화수소 (Et<sub>2</sub>O 중 2M 용액 0.71 Ml; 1.42 mmol; 5.00 eq.)를, 메탄올 (3.00 mL) 중 6-{5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-피리미딘-4-일아미노}-2-아자-스피로[3.3]헵탄-2-카복실산 tert-부틸 에스테르 (150 mg; 0.28 mmol; 1.00 eq.)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물은 이후 실온에서 밤새 교반되었다.

[0664]

반응 혼합물의 LCMS 분석은, 반응이 완전하지만 주된 생성물은 링-개방 부산물인 것으로 나타났다는 것을 가리킨다. 반응 혼합물은 감압하에서 농축되고, 분취용 HPLC로 정제되어 상기 표제 화합물을, 백색고체 (13 mg, 10%)로 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.53 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.25 - 8.15 (m, 3H), 8.06 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.66 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.73 (m, 1H), 3.99 - 3.86 (m, 7H), 2.67 (s, 2H), 2.35 - 2.27 (m, 2H), 2.05 - 1.96 (m, 2H). ; HPLC: 97.0 % (254 nm); LC/MS: 463.3 (M+H).

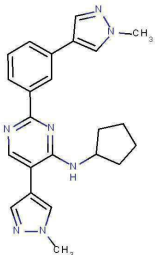
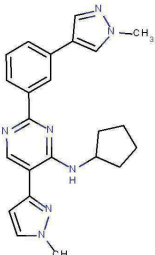
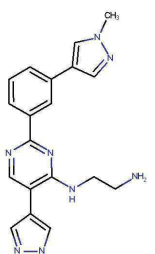
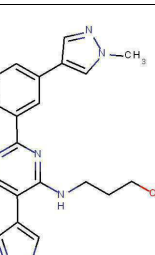
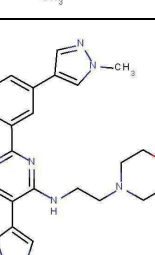
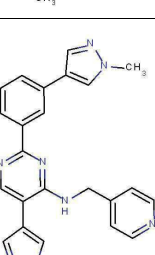
[0665]

이하 화합물은 다음 표 1의 유사한 경로 및 프로토콜에 따라 제조되었다:


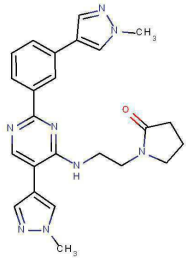
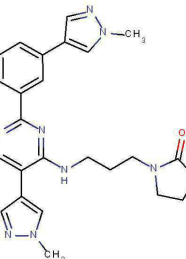
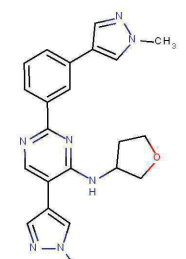
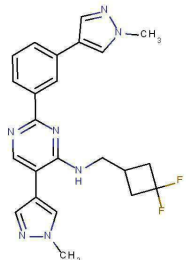
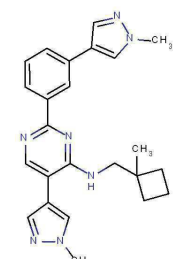
표 1

[0666]


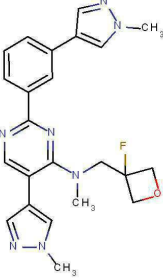
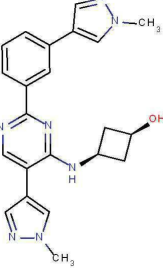
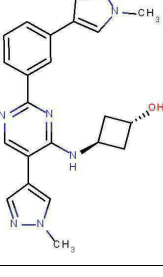

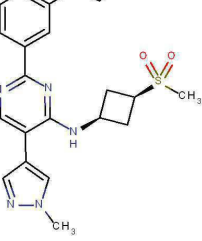
구조	실시예	분석
	29	백색 고체.HPLC(컬럼): (254nm) 98 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 372.2. <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.14 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.61 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.99 - 7.87 (m, 2H), 7.77 (dt, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 23.6 Hz, 6H), 3.26 (tq, J = 7.5, 3.9 Hz, 1H), 0.98 (td, J = 7.0, 4.9 Hz, 2H), 0.75 - 0.68 (m, 2H).
	30	백색 고체.HPLC(컬럼): (254nm) 97 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 372.2. <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.56 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.28 - 8.17 (m, 3H), 8.01 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.74 - 7.64 (m, 2H), 7.47 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 3.90 (s, 5H), 3.01 (tq, J = 7.2, 3.7 Hz, 1H), 0.82 (td, J = 7.0, 4.7 Hz, 2H), 0.69 - 0.63 (m, 2H).
	31	백색 고체.HPLC(컬럼): (254nm) 99 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 386.2. <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.49 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.23 - 8.16 (m, 3H), 8.06 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.66 (dt, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.72 (h, J = 8.0 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 10.2 Hz, 6H), 2.36 (ddt, J = 14.6, 10.5, 5.2 Hz, 2H), 2.16 (pd, J = 9.5, 5.4 Hz, 2H), 1.83 - 1.71 (m, 2H).

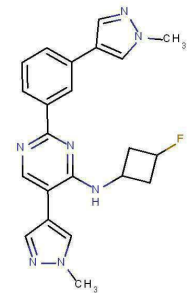
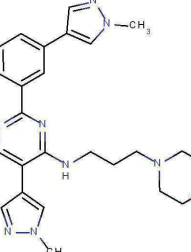
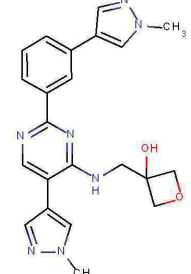
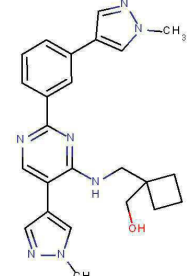
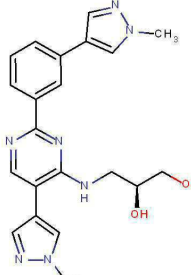
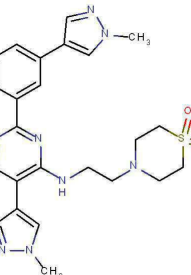
	32	<p>백색 고체.HPLC(컬럼): (254nm) 99 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 400.2.1H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> 8.50 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.23 – 8.17 (m, 3H), 8.04 (s, 1H), 7.87 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.66 (dt, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.56 (h, J = 7.0 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 9.6 Hz, 6H), 2.09 (dt, J = 7.7, 4.5 Hz, 2H), 1.76 – 1.59 (m, 7H).</p>
	33	<p>백색 고체.HPLC(컬럼): (254nm) 99 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 400.3.1H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> 8.73 (d, J = 30.3 Hz, 2H), 8.54 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 8.26 – 8.17 (m, 2H), 7.88 (dd, J = 4.5, 1.6 Hz, 2H), 7.67 (dt, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.63 (h, J = 6.5 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 19.6 Hz, 6H), 2.24 – 2.12 (m, 2H), 1.84 – 1.57 (m, 4H).</p>
	34	<p>노란색 고체.HPLC(컬럼): (254nm) 98 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 375.3.1H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> 8.66 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.43 – 8.03 (m, 9H), 7.88 (d, J = 16.6 Hz, 2H), 7.60 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 13.7 Hz, 7H), 3.18 (h, J = 6.3 Hz, 2H).</p>
	35	<p>백색 고체.HPLC(컬럼): (254nm) 100 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 390.2.1H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> 8.53 (s, 1H), 8.20 (t, J = 6.4 Hz, 3H), 8.04 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.79 – 7.62 (m, 2H), 7.47 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.75 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 8.9 Hz, 6H), 3.60 (dq, J = 21.8, 5.8, 5.2 Hz, 4H), 1.84 (p, J = 6.5 Hz, 2H).</p>
	36	<p>백색 고체.HPLC(컬럼): (254nm) 100 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 445.3.1H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> 8.51 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.26 – 8.15 (m, 3H), 8.05 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.47 (td, J = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 6.63 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.92 (dd, J = 13.9, 1.2 Hz, 6H), 3.67 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 3.62 – 3.55 (m, 4H), 2.60 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.48 (d, J = 4.7 Hz, 3H).</p>
	37	<p>오프-백색 고체.HPLC(컬럼): (254nm) 100 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 423.2.1H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> 8.54 – 8.44 (m, 2H), 8.27 (dd, J = 7.0, 1.4 Hz, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.01 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.85 – 7.77 (m, 2H), 7.64 – 7.58 (m, 1H), 7.48 – 7.36 (m, 4H), 4.73 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.93 (dd, J = 17.4, 1.2 Hz, 6H).</p>

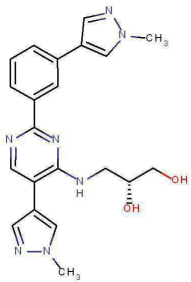
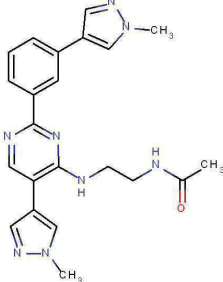
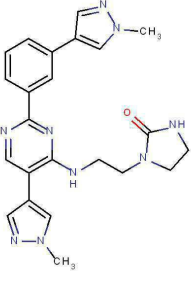
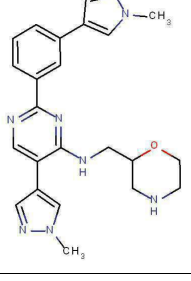
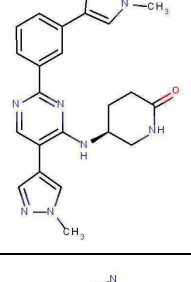
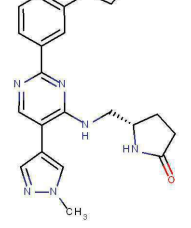


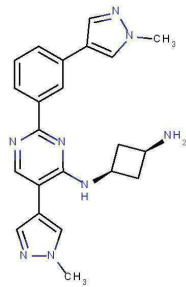
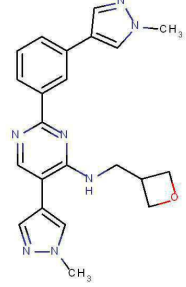
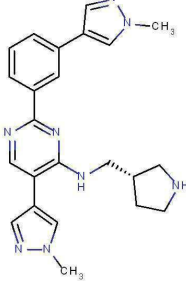
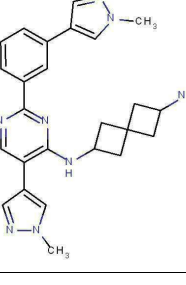
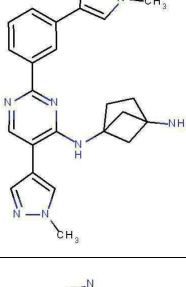
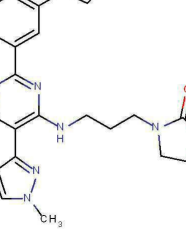
	38	<p>백색 고체.HPLC(컬럼): (254nm) 100 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 445.2.1H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> 8.52 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.27 – 8.19 (m, 3H), 8.01 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.69 – 7.64 (m, 1H), 7.46 (td, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 6.82 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.17 (dd, J = 8.9, 6.9 Hz, 2H), 3.91 (dd, J = 11.4, 1.3 Hz, 6H), 3.70 (ddd, J = 23.0, 10.5, 6.8 Hz, 4H), 3.49 (t, J = 6.2 Hz, 2H).</p>
	39	<p>백색 고체.HPLC(컬럼): (254nm) 100 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 443.2.1H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> 8.54 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.26 – 8.19 (m, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.69 – 7.64 (m, 1H), 7.49 – 7.43 (m, 1H), 6.76 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.91 (dd, J = 9.1, 1.3 Hz, 6H), 3.71 (q, J = 6.1 Hz, 2H), 3.48 (dt, J = 13.4, 6.6 Hz, 4H), 2.15 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 1.82 (p, J = 7.7 Hz, 2H).</p>
	40	<p>백색 고체.HPLC(컬럼): (254nm) 100 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 457.3.1H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> 8.52 – 8.46 (m, 1H), 8.26 – 8.15 (m, 3H), 8.09 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.69 – 7.63 (m, 1H), 7.47 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.72 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.91 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 6H), 3.52 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 3.37 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.23 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 1.88 (dp, J = 20.8, 7.2 Hz, 4H).</p>
	41	<p>백색 고체.HPLC(컬럼): (254nm) 100 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 402.2.1H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> 8.50 (q, J = 1.5 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.67 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.52 – 7.45 (m, 1H), 6.47 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.77 (h, J = 5.6 Hz, 1H), 4.11 – 4.04 (m, 1H), 3.91 (dd, J = 9.0, 1.1 Hz, 7H), 3.78 (td, J = 8.3, 6.6 Hz, 1H), 3.69 (dd, J = 8.8, 4.7 Hz, 1H), 2.29 (ddd, J = 15.1, 13.5, 7.5 Hz, 1H), 2.11 – 2.01 (m, 1H).</p>
	42	<p>백색 고체.HPLC(컬럼): (254nm) 100 %; (NMR looks 100%). LC/MS(컬럼): (M+H) 436.2.1H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> 8.50 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.23 – 8.16 (m, 3H), 8.02 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.69 – 7.64 (m, 1H), 7.47 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.89 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.91 (dd, J = 12.9, 1.2 Hz, 6H), 3.70 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.74 – 2.57 (m, 3H).</p>
	43	<p>백색 고체.HPLC(컬럼): (254nm) 100 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 414.3.1H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> 8.55 – 8.48 (m, 1H), 8.25 – 8.14 (m, 3H), 8.03 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.65 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.47 (td, J = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 6.57 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 3.92 (dd, J = 14.4, 1.2 Hz, 6H), 3.64 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 2.06 (dt, J = 9.8, 7.6 Hz, 2H), 1.87 (p, J = 7.5 Hz, 2H), 1.65 (q, J = 8.3, 7.8 Hz, 2H), 1.18 (d, J = 1.2 Hz, 3H).</p>

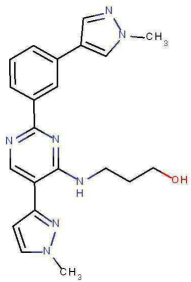

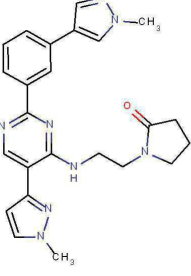
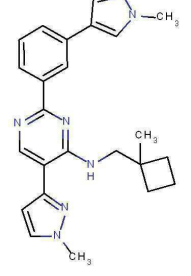
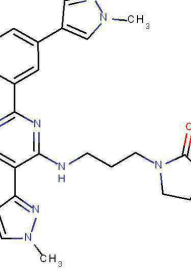
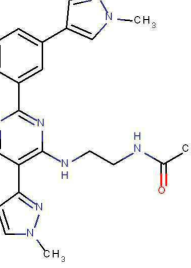


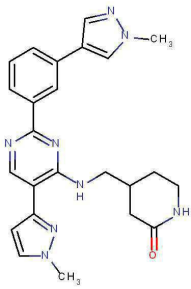
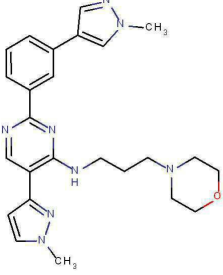
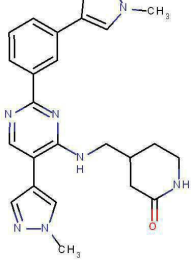
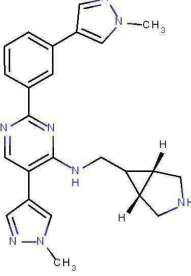
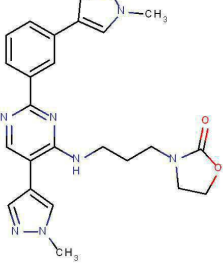
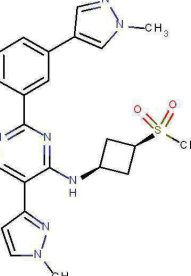
	44	<p>백색 고체.HPLC(컬럼): (254nm) 100 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 429.2.1H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> 8.49 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.26 – 8.14 (m, 3H), 8.08 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.69 – 7.62 (m, 1H), 7.47 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 5.91 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.20 (qd, J = 8.5, 7.8, 4.5 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 17.0 Hz, 6H), 2.91 (p, J = 4.8 Hz, 1H), 1.89 (dtd, J = 13.2, 9.8, 9.2, 3.8 Hz, 2H), 1.76 – 1.60 (m, 4H), 1.45 (dp, J = 15.2, 6.2, 5.2 Hz, 2H).</p>
	45	<p>백색 고체.HPLC(컬럼): (254nm) 100 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 434.2.1H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> 8.53 (s, 1H), 8.37 – 8.32 (m, 1H), 8.25 – 8.18 (m, 2H), 7.96 – 7.89 (m, 2H), 7.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.62 – 7.57 (m, 1H), 7.53 – 7.46 (m, 1H), 4.71 (td, J = 23.2, 8.3 Hz, 4H), 4.34 (d, J = 21.9 Hz, 2H), 3.96 – 3.86 (m, 6H), 2.91 – 2.82 (m, 3H).</p>
	46	<p>백색 고체.HPLC(컬럼): (254nm) 95 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 402.2.1H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> 8.50 (s, 1H), 8.26 – 8.14 (m, 3H), 8.09 – 8.03 (m, 1H), 7.91 – 7.85 (m, 1H), 7.78 – 7.72 (m, 1H), 7.66 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.48 (ddd, J = 9.1, 5.3, 2.1 Hz, 1H), 6.60 (dd, J = 6.1, 2.3 Hz, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.74 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 4.39 – 4.29 (m, 1H), 3.98 – 3.84 (m, 5H), 2.45 – 2.36 (m, 2H), 2.29 (td, J = 9.4, 8.9, 3.8 Hz, 2H).</p>
	47	<p>백색 고체.HPLC(컬럼): (254nm) 98 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 402.2.1H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> 8.50 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.25 – 8.15 (m, 3H), 8.05 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.69 – 7.62 (m, 1H), 7.47 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.17 (h, J = 7.9 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 9.7 Hz, 7H), 2.76 – 2.66 (m, 2H), 2.07 – 1.96 (m, 2H).</p>
	48	<p>백색 고체.HPLC(컬럼): (254nm) 96 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 422.2.1H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> 8.53 – 8.45 (m, 1H), 8.28 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.70 – 7.64 (m, 1H), 7.49 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.55 (hept, J = 7.3 Hz, 1H), 3.92 (dd, J = 13.0, 1.3 Hz, 5H), 3.10 – 2.81 (m, 4H).</p>
	49	<p>백색 고체.HPLC(컬럼): (254nm) 100 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 464.2.1H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> 8.50 (s, 1H), 8.28 – 8.16 (m, 3H), 8.07 – 8.01 (m, 1H), 7.94 – 7.89 (m, 1H), 7.77 – 7.72 (m, 1H), 7.67 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.48 (ddd, J = 7.9, 4.7, 1.7 Hz, 1H), 6.99 – 6.92 (m, 1H), 4.69 (hept, J = 8.4, 7.7 Hz, 1H), 3.96 – 3.81 (m, 7H), 2.96 – 2.87 (m, 3H), 2.72 (q, J = 8.8 Hz, 2H), 2.49 – 2.42 (m, 2H).</p>

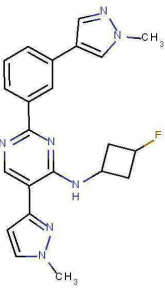
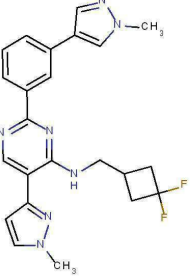
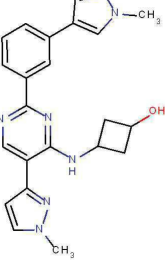
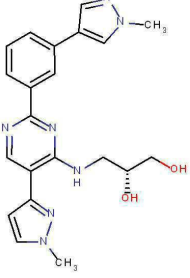
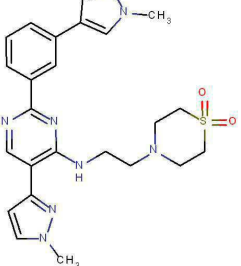
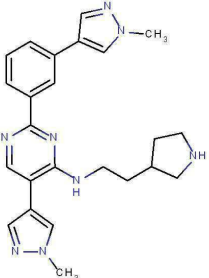
	50	<p>백색 고체.HPLC(컬럼): (254nm) 100 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 404.2.1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) <math>\delta</math> 8.49 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.27 – 8.15 (m, 3H), 8.06 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.70 – 7.63 (m, 1H), 7.48 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 6.82 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.42 – 5.35 (m, OH), 5.25 (td, J = 6.1, 3.1 Hz, OH), 5.06 (p, J = 6.8 Hz, OH), 4.96 – 4.82 (m, 1H), 4.28 (q, J = 8.0 Hz, OH), 3.96 – 3.87 (m, 6H), 2.85 (pd, J = 6.8, 3.3 Hz, 1H), 2.61 (dddd, J = 17.3, 12.9, 9.1, 4.9 Hz, 2H), 2.49 – 2.36 (m, 1H).</p>
	51	<p>백색 고체.HPLC(컬럼): (254nm) 99 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 459.3.1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) <math>\delta</math> 8.49 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 8.24 – 8.13 (m, 3H), 8.04 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.70 – 7.62 (m, 1H), 7.47 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.77 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 9.3 Hz, 6H), 3.64 – 3.46 (m, 6H), 2.37 (dt, J = 20.1, 5.7 Hz, 6H), 1.81 (h, J = 6.9 Hz, 2H).</p>
	52	<p>백색 고체.HPLC(컬럼): (254nm) 97 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 418.2.1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) <math>\delta</math> 8.53 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.28 – 8.15 (m, 3H), 8.07 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.72 – 7.64 (m, 1H), 7.48 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.63 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.60 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.47 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.01 – 3.85 (m, 8H).</p>
	53	<p>백색 고체.HPLC(컬럼): (254nm) 100 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 430.3.1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) <math>\delta</math> 8.52 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.26 – 8.16 (m, 3H), 8.01 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.69 – 7.63 (m, 1H), 7.48 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.76 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 3.91 (d, J = 9.2 Hz, 7H), 3.75 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.52 (s, 2H), 1.96 – 1.76 (m, 6H).</p>
	54	<p>백색 고체.HPLC(컬럼): (254nm) 96.1%. LC/MS(컬럼): (M+H) 406.1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) <math>\delta</math> 8.53 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.25 – 8.16 (m, 3H), 8.06 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.70 – 7.63 (m, 1H), 7.47 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.53 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.97 – 4.89 (m, 1H), 4.79 – 4.71 (m, 1H), 3.97 – 3.76 (m, 7H), 3.45 (h, J = 5.4 Hz, 3H).</p>
	55	<p>오프-백색 고체.HPLC(컬럼): (254nm) 97 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 493.2.1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) <math>\delta</math> 8.50 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.25 – 8.15 (m, 3H), 8.05 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.69 – 7.63 (m, 1H), 7.48 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.69 – 6.60 (m, 1H), 3.92 (d, J = 12.1 Hz, 6H), 3.67 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 3.04 (d, J = 2.8 Hz, 8H), 2.80 (t, J = 6.7 Hz, 2H).</p>

	56	<p>백색 고체.HPLC(컬럼): (254nm) 91 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 406.9.1H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.53 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.26 – 8.16 (m, 3H), 8.09 – 8.03 (m, 1H), 7.93 – 7.88 (m, 1H), 7.79 – 7.73 (m, 1H), 7.66 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.50 – 7.42 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.80 – 6.45 (m, 2H), 4.96 – 4.89 (m, 1H), 4.79 – 4.71 (m, 1H), 3.98 – 3.76 (m, 8H), 3.45 (q, J = 7.2 Hz, 3H).</p>
	57	<p>백색 고체.HPLC(컬럼): (254nm) 97 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 417.85.1H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.54 (s, 1H), 8.36 – 8.29 (m, 1H), 8.25 – 8.18 (m, 2H), 8.08 – 8.00 (m, 2H), 7.97 – 7.91 (m, 1H), 7.78 – 7.73 (m, 1H), 7.66 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.45 (ddd, J = 9.0, 5.4, 2.2 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 3.95 – 3.86 (m, 6H), 3.62 (dt, J = 6.7, 3.7 Hz, 2H), 3.41 – 3.35 (m, 2H), 1.84 – 1.78 (m, 3H).</p>
	58	<p>노란색 고체.HPLC(컬럼): (254nm) 82 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 444.9.1H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.53 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.29 – 8.18 (m, 3H), 8.06 – 8.01 (m, 1H), 7.92 – 7.88 (m, 1H), 7.77 – 7.71 (m, 1H), 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.46 (ddd, J = 9.4, 5.5, 1.8 Hz, 1H), 6.71 (q, J = 5.0, 4.4 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 3.94 – 3.86 (m, 6H), 3.71 – 3.62 (m, 2H), 3.51 – 3.44 (m, 2H), 3.41 – 3.35 (m, 2H), 3.22 – 3.15 (m, 2H).</p>
	59	<p>오프-백색 고체.HPLC(컬럼): (254nm) 95 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 431.85.1H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.51 (s, 1H), 8.25 – 8.13 (m, 3H), 8.06 – 8.00 (m, 1H), 7.90 – 7.85 (m, 1H), 7.76 – 7.70 (m, 1H), 7.66 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.48 (ddd, J = 9.3, 5.4, 1.7 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 3.95 – 3.84 (m, 6H), 3.79 – 3.68 (m, 2H), 3.66 – 3.57 (m, 1H), 3.47 (ddd, J = 24.3, 11.9, 6.9 Hz, 2H), 2.88 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 2.64 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 2.47 – 2.41 (m, 1H).</p>
	60	<p>밝은 갈색 고체.HPLC(컬럼): (254nm) 94 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 429.3.</p>
	61	<p>밝은 갈색 고체.HPLC(컬럼): (254nm) 96 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 429.3.</p>

	62	<p>백색 고체 .HPLC(컬럼): (254nm) 96 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 402.3. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.48 (s, 1H), 8.23 – 8.15 (m, 3H), 8.05 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.65 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.26 (h, J = 8.1 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 11.8 Hz, 6H), 3.11 (q, J = 7.9 Hz, 1H), 2.69 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 1.82 – 1.73 (m, 2H).</p>
	63	<p>갈색 고체 .HPLC(컬럼): (254nm) 98 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 403.3. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.50 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.24 – 8.14 (m, 3H), 8.02 (s, 1H), 7.88 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.47 (td, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 6.93 – 6.85 (m, 1H), 4.68 (td, J = 6.7, 5.7, 1.6 Hz, 2H), 4.47 (td, J = 5.9, 1.6 Hz, 2H), 3.95 – 3.81 (m, 8H), 3.42 – 3.35 (m, 1H).</p>
	64	<p>갈색 고체 .HPLC(컬럼): (254nm) 94 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 415.3.</p>
	65	<p>백색 고체 .HPLC(컬럼): (254nm) 95 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 441.3.</p>
	66	<p>오프-백색 고체 .HPLC(컬럼): (254nm) 97 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 427.3. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.53 (s, 1H), 8.24 – 8.12 (m, 3H), 8.02 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.75 – 7.62 (m, 2H), 7.50 (dt, J = 9.9, 5.0 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.71 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 3.91 (t, J = 3.2 Hz, 6H), 2.06 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 1.94 – 1.86 (m, 2H), 1.74 – 1.60 (m, 4H).</p>
	67	<p>백색 고체 .HPLC(컬럼): (254nm) 99 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 459.3. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.81 – 8.67 (m, 2H), 8.53 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.26 – 8.17 (m, 2H), 7.93 – 7.85 (m, 2H), 7.68 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.52 – 7.45 (m, 1H), 6.95 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.27 – 4.18 (m, 2H), 3.99 – 3.87 (m, 6H), 3.78 – 3.69 (m, 2H), 3.62 – 3.54 (m, 2H), 1.99 – 1.90 (m, 2H).</p>

	68	<p>백색 고체.HPLC(컬럼): (254nm) 98 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 390.2. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.78 - 8.64 (m, 2H), 8.55 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.93 - 7.84 (m, 2H), 7.67 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 1H), 6.94 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.70 - 4.63 (m, 1H), 3.98 - 3.88 (m, 6H), 3.82 - 3.72 (m, 2H), 3.65 - 3.58 (m, 2H), 1.92 - 1.83 (m, 2H).</p>
	69	<p>오프-백색 고체.HPLC(컬럼): (254nm) 100 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 445.3. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.86 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.27 - 8.18 (m, 2H), 7.93 - 7.85 (m, 2H), 7.67 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.48 (td, J = 7.9, 2.4 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.01 - 3.96 (m, 3H), 3.92 - 3.88 (m, 3H), 3.86 - 3.79 (m, 2H), 3.66 (t, J = 4.1 Hz, 4H), 2.70 - 2.63 (m, 2H).</p>
	70	<p>백색 고체.HPLC(컬럼): (254nm) 99 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 443.3.</p>
	71	<p>백색 고체.HPLC(컬럼): (254nm) 99 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 414.3.</p>
	72	<p>백색 고체.HPLC(컬럼): (254nm) 100 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 457.3.</p>
	73	<p>백색 고체.HPLC(컬럼): (254nm) 99 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 417.3.</p>

	74	분홍색 고체 .HPLC(컬럼): (254nm) 100 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 443.3.
	75	회색 고체 .HPLC(컬럼): (254nm) 89 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 459.3.
	76	갈색 고체 .HPLC(컬럼): (254nm) 97 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 443.3.
	77	백색 고체 .HPLC(컬럼): (254nm) 97 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 427.3.
	78	백색 고체 .HPLC(컬럼): (254nm) 99 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 459.3. <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.44 - 8.39 (m, 1H), 8.16 - 8.08 (m, 3H), 7.98 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.58 (ddd, J = 7.7, 1.9, 1.2 Hz, 1H), 7.42 - 7.37 (m, 1H), 6.64 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.19 - 4.13 (m, 2H), 3.83 (d, J = 8.8 Hz, 6H), 3.53 - 3.46 (m, 4H), 3.22 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.83 (p, J = 7.0 Hz, 2H).
	79	백색 고체 .HPLC(컬럼): (254nm) 99 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 464.3.

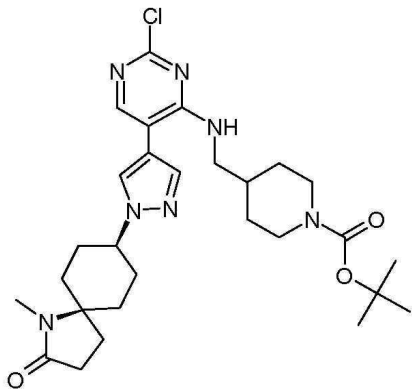
	80	백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 98 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 404.2.
	81	백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 99 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 436.3.
	82	백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 99 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 402.2.
	83	백색 고체. HPLC: (254nm) 91 %. LC/MS: (M+H) 406.2.
	84	백색 고체. HPLC: (254nm) 97.5 %. LC/MS: (M+H) 493.
	85	백색 고체. HPLC: (254nm) 90 %. LC/MS: (M+H) 429.3.

[0667]

실시예

86:

1-메틸-8-(4-{2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-4-[(피페리딘-4-일메틸)-아미노]-피리미딘-5-일}-피라졸-1-일)-1-아자-스피로[4.5]데칸-2-온 히드로클로라이드 단계 1: 4-(2-클로로-5-[1-(1-메틸-2-옥소-1-아자-스피로[4.5]dec-8-일)-1H-피라졸-4-일]-피리미딘-4-일아미노)-메틸)-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르



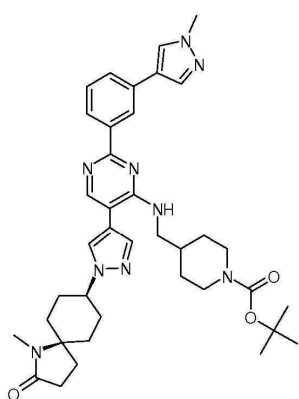
[0668]

[0669]

8-(4-브로모-피라졸-1-일)-1-메틸-1-아자-스피로[4.5]데칸-2-온 (410 mg; 1.31 mmol; 1.00 eq.), 4,4,5,5,4',4',5',5'-옥타메틸-[2,2']bi[[1,3,2]디옥사보로란yl] (366 mg; 1.44 mmol; 1.10 eq.), 포타슘 아세테이트 (193 mg; 1.97 mmol; 1.50 eq.) 및  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (9mg; 0.01 mmol; 0.01 eq.)가 용해된 디옥산 (7.50 mL)의 혼합물은, N<sub>2</sub> 대기하에서 22h 동안 100℃에서 교반되었다. 반응 혼합물은 실온까지 냉각되고, 원래 첨가된 시약 함량 x 0.5(브로마이트 sm 제외됨)으로 처리되고, 29h 동안 100℃에서 교반되었다. 이것은 실온까지 냉각되고, 디옥산 (2mL) 중 4-[(5-브로모-2-클로로-피리미딘-4-일아미노)-메틸]-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 (586 mg; 1.44 mmol; 1.10 eq.) 및 물(2.50mL) 중  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (544 mg; 3.94 mmol; 3.00 eq.)가 첨가되었다. 질소를 5min 동안 용액 내로 버블링하였고,  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (9 mg; 0.01 mmol; 0.01 eq.)을 첨가하고, 혼합물을 90℃에서 밤새 교반되었다. 실온까지 냉각하고, EtOAc (10mL) 및 물 (2mL)으로 희석하였다. 수층을 제거하고, 유기층은 여과 및 농축되었다. 실리카 (EtOAc:헥산, 그라디언트 20 내지 70%, 이후 MeOH:DCM, 10:90) 상의 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, 상기 표제 화합물을 황금색 거품(390 mg, 32%)으로 얻었다. LC/MS: 559 (M+H).

[0670]

단계 2: 메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-피리미딘-4-일아미노)-메틸)-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르



[0671]

[0672]

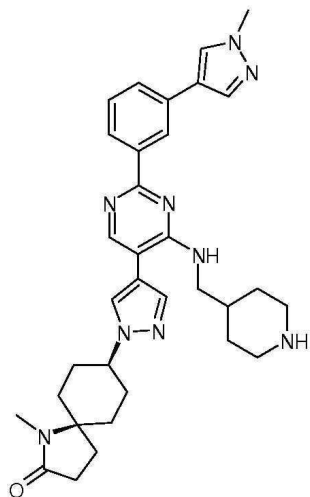
디옥산 (6.0mL) 중 4-(2-클로로-5-[1-(1-메틸-2-옥소-1-아자-스피로[4.5]dec-8-일)-1H-피라졸-4-일]-피리미딘-4-일아미노)-메틸)-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 (390 mg; 0.42 mmol; 1.00 eq.), 1-메틸-4-[3-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보로란-2-일)-페닐]-1H-피라졸 (179 mg; 0.63 mmol; 1.50 eq.), 및 [1,1'-bis(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) . $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (34 mg; 0.04 mmol; 0.10 eq.) 및 세슘 카보네이트 (629  $\mu\text{l}$ ; 1.26 mmol; 3.00 eq.)는 질소 대기하에서 100℃에서 밤새 교반되었다. 반응 혼합물은 이후 실온까지 냉각되었고, EtOAc (10 mL) 및 물 (3 mL)으로 희석되었다. 유기층이 분리되고, 셀라이트를 통해 여과되고, 감압



하에서 농축되었다. 플래쉬 크로마토그래피 (EtOAc, 100% 이후 MeOH:DCM, 그라디언트 0 내지 10%)로 정제하여, 상기 표제 화합물을 금색 오일 (229 mg, 80%)로 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.50 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.18 (d, 2H), 8.12 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.47 (t, 1H), 6.76 (t, 1H), 4.27 (m, 1H), 4.02 - 3.91 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.47 (t, 2H), 2.71 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.28 (t, 2H), 2.14 (d, 2H), 2.10 - 1.86 (m, 6H), 1.73 (d, 2H), 1.55 (d, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.13 (qd, 2H). LC/ MS: 680 (M+1).

[0673]

단계 3: 1-메틸-8-(4-{2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-4-[(피페리딘-4-일메틸)-아미노]-피리미딘-5-일}-피라졸-1-일)-1-아자-스피로[4.5]데칸-2-온 히드로클로라이드



.HCl

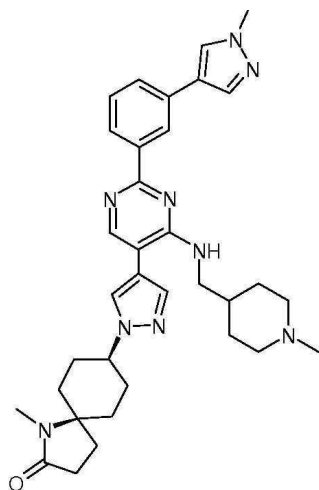
[0674]

[0675]

염화수소 ( $\text{Et}_2\text{O}$  중 2M 용액 0.71ml; 1.42 mmol; 5.00 eq.)를, MeOH(3mL) 중 4-({5-[1-(1-메틸-2-옥소-1-아자-스피로[4.5]dec-8-일)-1H-피라졸-4-일]-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-피리미딘-4-일아미노}-메틸)-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 (225 mg; 0.33 mmol; 1.00 eq.)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물은 실온에서 2h 동안 교반되었다. 이것은 이후  $\text{Et}_2\text{O}$ 으로 희석되고, 여과되었다. 상기 고체는 높은 진공하에서 건조되어, 상기 표제 화합물을 백색 고체 (180 mg, 79%)로 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.93 (brs, 2H), 8.68 (s, 1H), 8.64 (m, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.65 (t, 1H), 4.32 (m, 1H), 3.64 (t, 2H), 3.28 (d, 2H), 2.93 - 2.77 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.28 (t, 2H), 2.20 - 1.91 (m, 9H), 1.91 - 1.80 (d, 2H), 1.57 (m, 4H). LC/ MS: 580 (M+1).

[0676]

실시예 87: 1-메틸-8-(4-{4-[(1-메틸-피페리딘-4-일메틸)-아미노]-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-피리미딘-5-일}-피라졸-1-일)-1-아자-스피로[4.5]데칸-2-온



[0677]

[0678]

요오도메탄 (은으로 안정화됨,  $5\mu\text{l}$ ; 79.81  $\mu\text{mol}$ ; 1.10 eq.)을 1-메틸-8-(4-{2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-

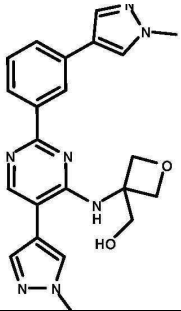
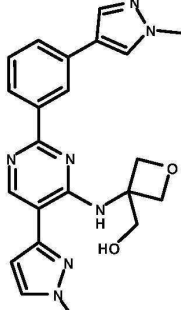
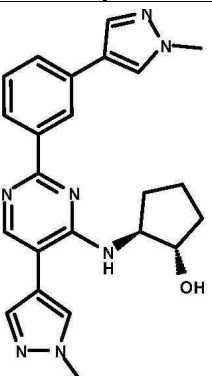
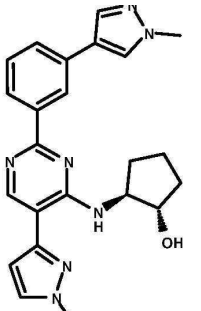
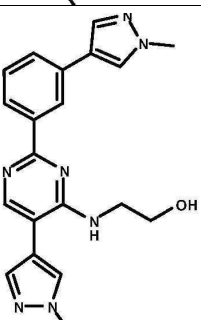
페닐]-4-[(피페리딘-4-일메틸)-아미노]-피리미딘-5-일]-피라졸-1-일)-1-아자-스피로[4.5]데칸-2-온 히드로클로라이드 (3) (50 mg; 0.07 mmol; 1.00 eq.) 및 TEA (40  $\mu$ l; 0.29 mmol; 4.00 eq.)이 용해된 N,N-디메틸포름아미드 (3.0 mL)의 용액에 적가하였다. 맑은 용액을 RT에서 교반하고, 감압하에서 농축하고, prep HPLC ((C-18 (10 $\mu$ m), 30x150mm, 0.1% NH<sub>4</sub>OH 수정된 이동상 (A = 물, B = ACN), 방법 25 내지 75% CAN, 25min 동안, 60mL/min으로)으로 정제하여, 상기 표제 화합물을 백색 고체 (8 mg, 17%)로 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.49 (t, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.16 (d, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.66 - 7.61 (m, 1H), 7.46 (t, 1H), 6.73 (t, 1H), 4.31 - 4.19 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.44 (t, 2H), 2.75 (d, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.26 (t, 2H), 2.11 (s, 5H), 2.05 - 1.88 (m, 6H), 1.85 - 1.72 (m, 3H), 1.68 (d, 2H), 1.52 (d, 2H), 1.27 (m, 2H) ; LC/ MS: 594 (M+1).

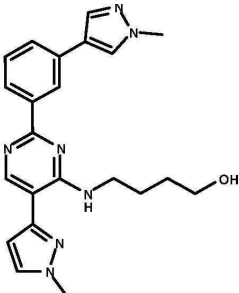
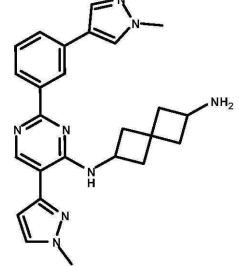
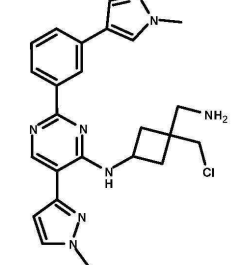
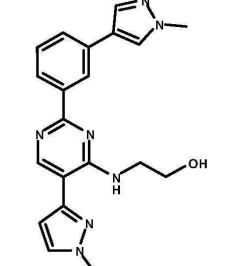
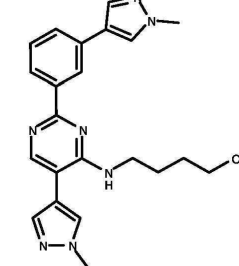
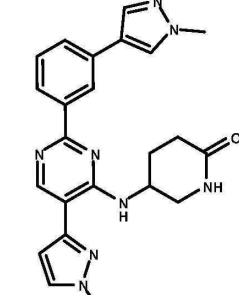
[0679] 이하 화합물들은 다음 유사한 경로 및 프로토콜에 따라 제조되었다:


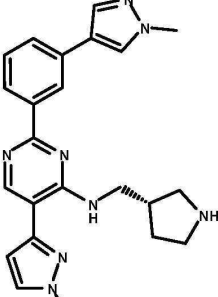
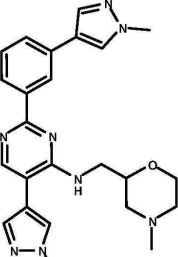
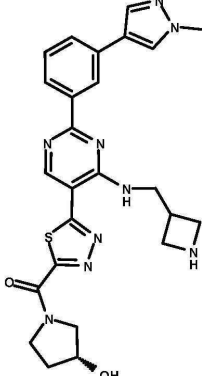
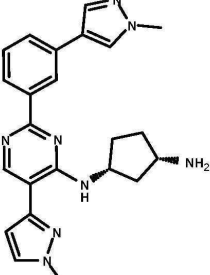
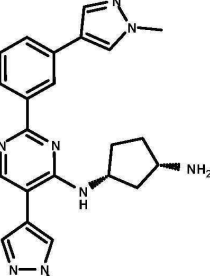
표 2

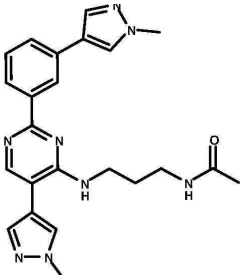
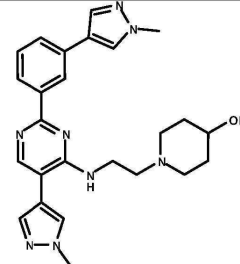
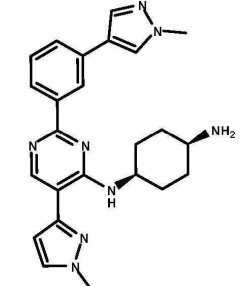
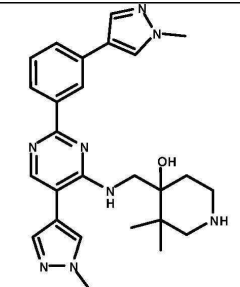
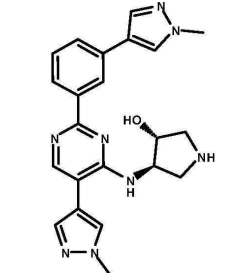
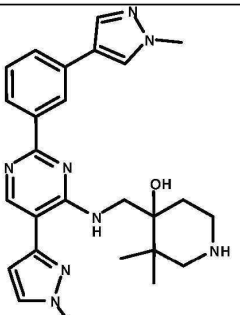
[0680]

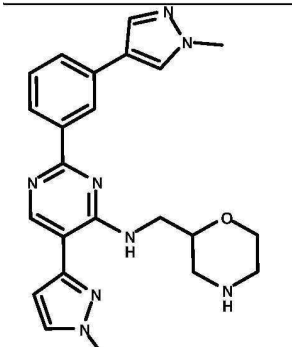
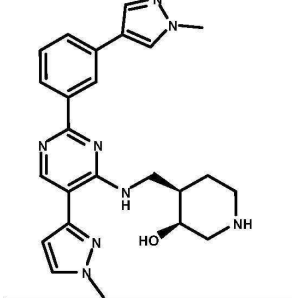
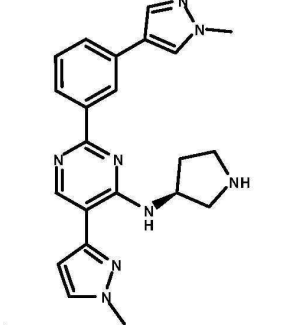
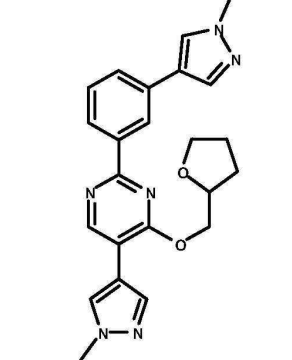
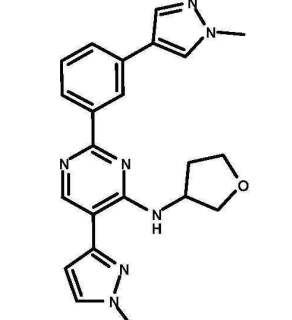
구조	실시예	분석
	88	갈색 고체. HPLC: (254nm) 80 %. LC/MS: (M+H) 403.8.
	89	갈색 고체. HPLC: (254nm) 91 %. LC/MS: (M+H) 389.8.
	90	백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 100 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 422.7.
	91	백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 99 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 445.7.

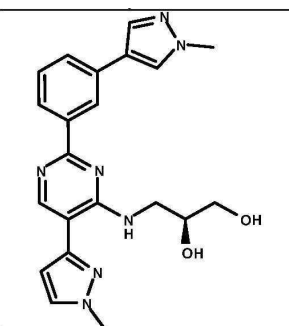
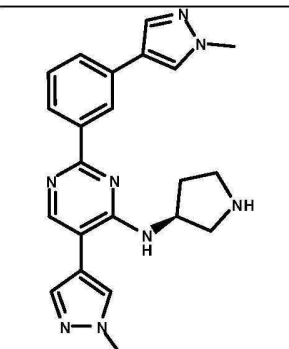
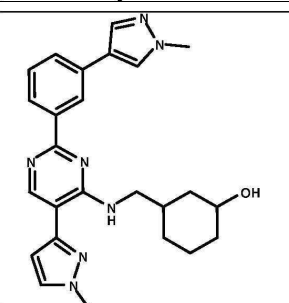
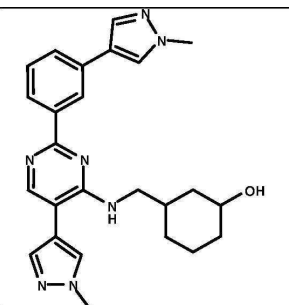
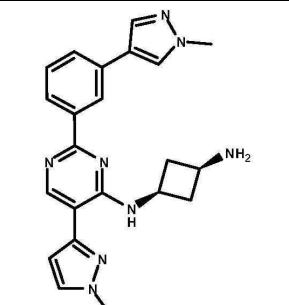
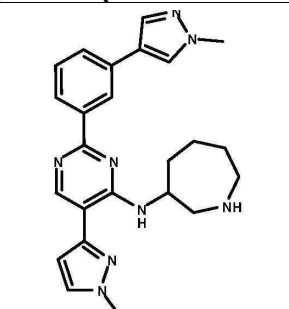
	92	노란색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 98 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 418.8.
	93	오프-백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 97 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 417.75.
	94	백색 고체. 라세믹. 트랜스 아이소머. HPLC(컬럼): (254nm) 99 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 416.8.
	95	백색 고체. 라세믹 - 트랜스 아이소머. HPLC(컬럼): (254nm) 98 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 416.75.
	96	HPLC(컬럼): (254nm) 99 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 376.75.

	97	백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 99 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 404.75.
	98	백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 95 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 440.75.
	99	백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 98 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 464.75.
	100	백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 99 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 376.25.
	101	노란색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 95 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 404.3.
	102	hite 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 92 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 429.3.

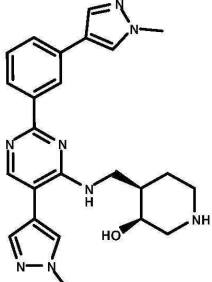
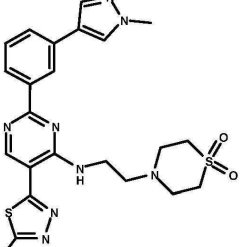
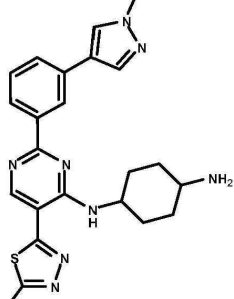
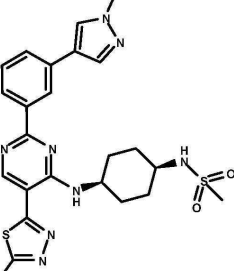
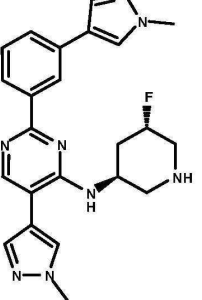
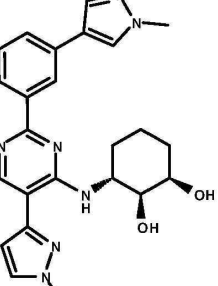
	103	HPLC(컬럼): (254nm) 99 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 429.3.
	104	오프-백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 94 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 415.3.
	105	갈색 고체. HPLC: (254nm) 98.7 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 445.3.
	106	흐린 노란색 고체. HPLC(Xbridge): (percent area) 93.8 %. LC/MS(컬럼): (M+H)518.2.1H NMR (400 MHz, MeOD): 8.90 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.29 (d, J = 7.84 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.75 (d, J = 9.48 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 7.76 Hz, 1H), 4.57-4.53 (m, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.22-4.11 (m, 7H), 3.97 (s, 3H), 3.86-3.83 (m, 2H), 3.75-3.74 (m, 1H), 3.65-3.53 (m, 1H), 3.32-3.31 (m, 1H), 2.14-2.11 (m, 3H).
	107	백색 고체. 라세믹 - 시스 아이소머. HPLC(컬럼): (254nm) 96 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 415.3
	108	백색 고체. 라세믹. 시스 아이소머. HPLC(컬럼): (254nm) 93.4 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 415.3.

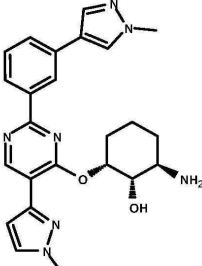
	109	백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 100 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 431.3.
	110	백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 96 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 459.5
	111	백색 고체. 시스 아이소머. HPLC(컬럼): (254nm) 100 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 429.3.
	112	백색 고체. HPLC(컬럼): (percent area) 100 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 473.4.
	113	백색 고체. 라세믹. 시스 아이소머. HPLC(컬럼): (254nm) 100 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 417.3.
	114	백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 98 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 473.35.

	115	백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 100 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 431.3.
	116	백색 고체. 라세믹. 시스 아이소머. HPLC(컬럼): (254nm) 97 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 445.3.
	117	백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 92 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 401.3.
	118	갈색 고체. HPLC(컬럼 UPLC): 91 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 417.4
	119	백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 99 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 402.3.

	120	백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 97 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 406.3.
	121	백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 91 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 401.3.
	122	오프-백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 100 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 444.3.
	123	오프-백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 100 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 444.3.
	124	백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 96 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 401.3.
	125	백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 98 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 429.3.

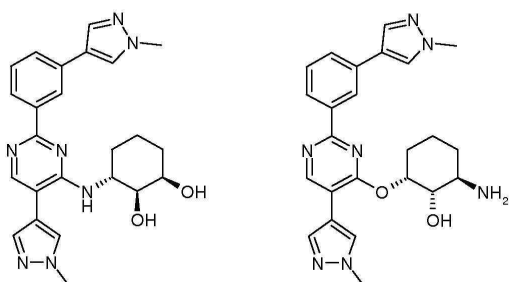


	126	백색 고체. 라세믹. 시스 아이소머. HPLC(컬럼): (254nm) 99 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 445.3.
	127	오프 백색 고체. HPLC(Xbridge): (254nm) 94.1 %. LC/MS (컬럼): (M+H) 511.0. 400 MHz, DMSO-d6: 9.34-9.32 (m, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.25-8.21 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.72 (d, J = 7.68 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.72 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.87-3.87 (m, 2H), 3.32 (m, 4H), 3.12-3.06 (m, 4H), 2.86 (t, J = 6.16 Hz, 2H), 2.50-2.49 (m, 3H), 2.45 (s, 1H)
	128	오프 백색 고체. HPLC(Xbridge): (254nm) 93.1 %. LC/MS (컬럼): (M+H) 447.0. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.92 (d, J = 6.80 Hz, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.22-8.21 (m, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.74 (d, J = 7.96 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 7.80 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.07 (d, J = 10.08 Hz, 2H), 1.71-0.00 (m, 1H), 1.63-1.51 (m, 4H), 1.36-0.00 (m, 4H), 1.16-1.14 (m, 1H)
	129	오프 백색 고체. HPLC(컬럼): (Xbrdge) 98.8 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 525.2. 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.14 (d, J = 7.20 Hz, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.21-8.24 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.73 (d, J = 7.60 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 8.00 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 6.80 Hz, 1H), 4.45-4.48 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.34-3.35 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.82 (s, 3H).
	130	백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 97 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 433.3.
	131	갈색 고체. 라세믹. HPLC(컬럼): (254nm) 95 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 446.3.

	132	갈색 고체. 라세믹. HPLC(컬럼): (254nm) 93 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 446.3.
---	-----	---

[0681]

실시예 133 및 134: (1R,2S,3R)-3-{5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-피리미딘-4-일아미노}-시클로헥산-1,2-디올 및 (1S,2R,6R)-2-아미노-6-{5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-피리미딘-4-일옥시}-시클로헥사놀 (라세믹 - 상대적 입체배치)



[0682]

[0683]

(1S, 2R, 3S) 및 (1R,2S,3R)-3-[2-클로로-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-피리미딘-4-일아미노]-시클로헥산-1,2-디올 (390 mg; 1.20 mmol; 1.00 eq.), 1-메틸-4-[3-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보로란-2-일)-페닐]-1H-피라졸 (411 mg; 1.45 mmol; 1.20 eq.), [1,1'-bis(디페닐포스포노)페로센]디클로로팔라듐(II).CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (98 mg; 0.12 mmol; 0.10 eq.) 및 세슘 카보네이트 (589 mg; 1.81 mmol; 1.50 eq.)가 용해된 디옥산 (4 mL) 및 물(0.4 mL)의 라세믹 혼합물의 현탁액은 밀봉된 튜브 내에서 120℃에서 밤새 교반되었다. 반응 혼합물은 이후 RT까지 냉각되고, 셀라이트 패드를 통해 여과되고, 농축된 후 prep-HPLC (H<sub>2</sub>O 중 0.1% NH<sub>4</sub>OH 중 23-25% CH<sub>3</sub>CN)으로 정제되어, 상기 표제 화합물(175 mg, 36%)을, 라세믹 혼합물로서 (1S, 2R, 3R) 및 (1R,2S,3R)-3-{5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-피리미딘-4-일아미노}-시클로헥산-1,2-디올 (175.00 mg; 0.39 mmol)을 백색 고체로 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.53 (s, 1H), 8.23 - 8.15 (m, 3H), 8.07 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.66 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 6.06 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.52 - 4.48 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.63 - 3.56 (m, 1H), 2.21 - 2.11 (m, 1H), 1.77 (m, 2H), 1.48 - 1.26 (m, 3H). LC/MS446.2 (M+H).

[0684]

(1S, 2R, 3R) 및 (1S,2R,6R)-2-아미노-6-{5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-피리미딘-4-일옥시}-시클로헥사놀 (O-알킬화 부산물)의 라세믹 혼합물을 포함하는 제2 분획물이 백색 고체(24mg)로 분리되었다.

[0685]

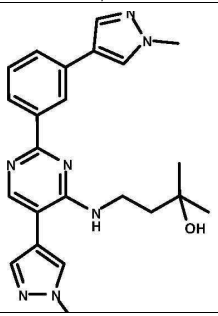
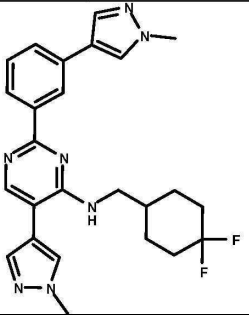
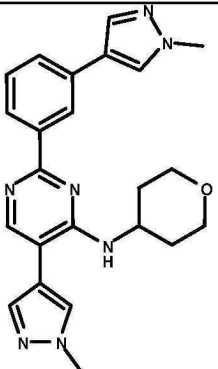
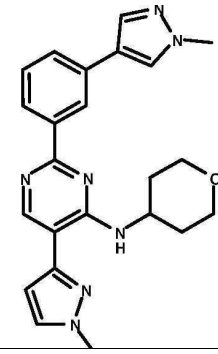
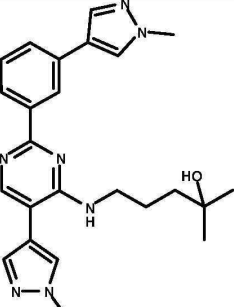
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.49 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.20 - 8.14 (m, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.65 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.07 - 4.84 (m, 2H), 4.40 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.74 (m, 2H), 1.64 (m, 4H), 1.52 (s, 1H), 1.31 (s, 1H). LC/MS: 446.3 (M+H).

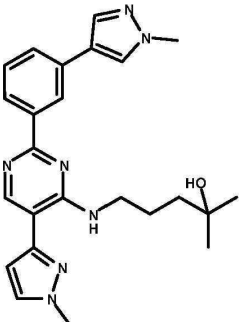
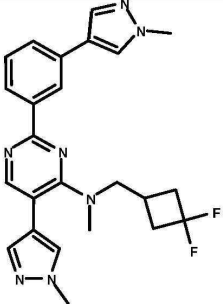
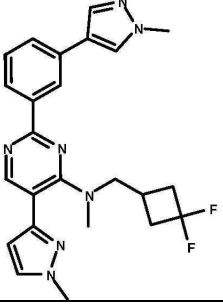
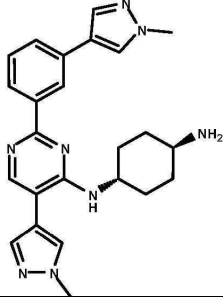
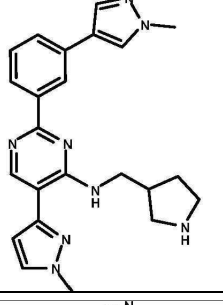
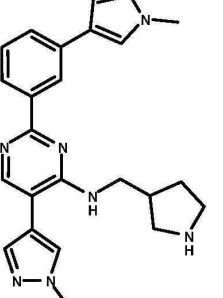
[0686]

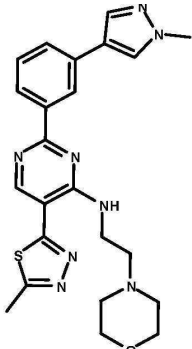
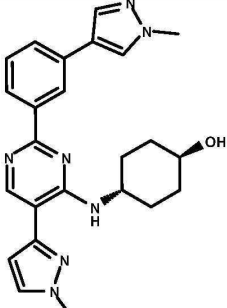
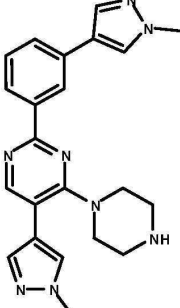
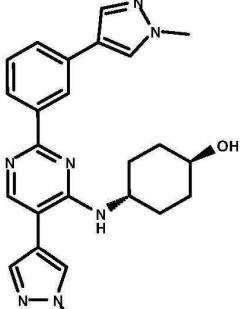
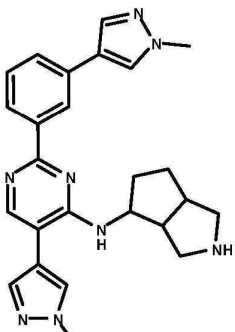
이하 화합물들은 다음 유사한 경로 및 프로토콜을 따라 제조되었다:

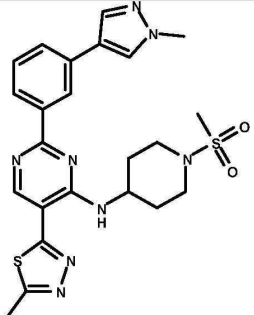
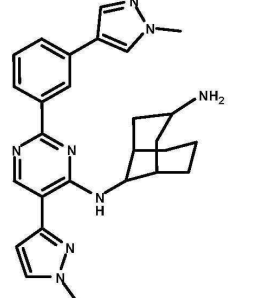
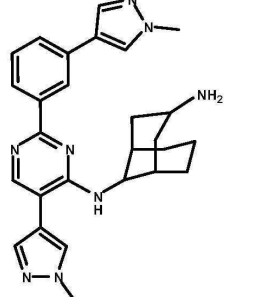
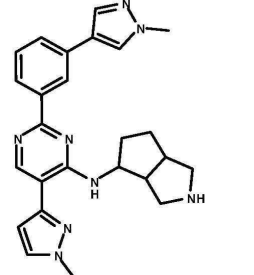
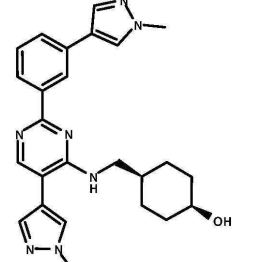
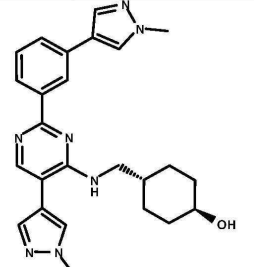
표 3

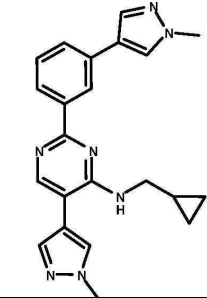
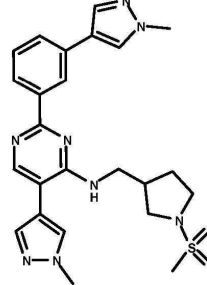
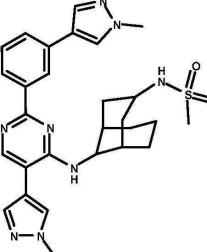
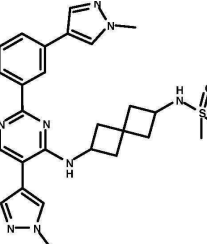
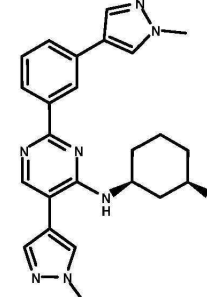
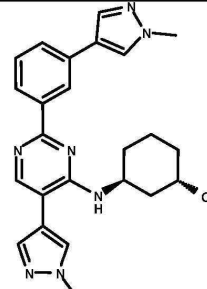
[0687]

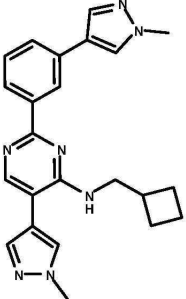
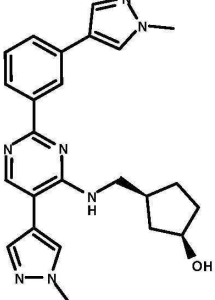
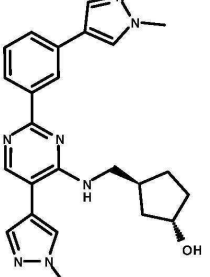
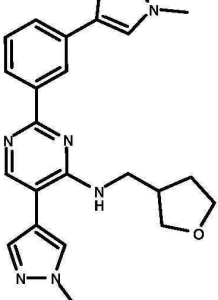
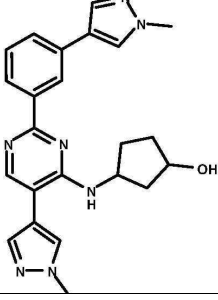
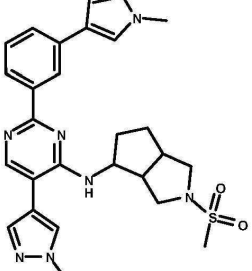
구조	실시예	분석
	135	백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 99 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 418.3.
	136	백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 100 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 464.3.
	137	백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 96 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 416.3.
	138	백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 95 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 416.3.
	139	백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 99 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 432.3.

	140	백색 고체 HPLC(컬럼): (254nm) 100 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 432.3.
	141	백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 95 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 450.3.
	142	백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 99 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 450.3.
	143	백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 93 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 429.3.
	144	백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 91 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 415.3.
	145	백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 100 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 415.3.

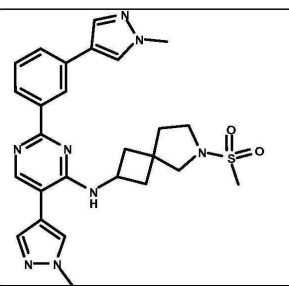
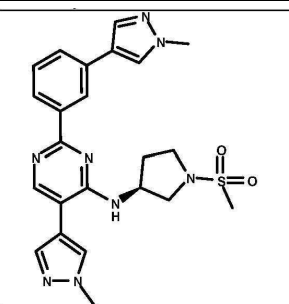
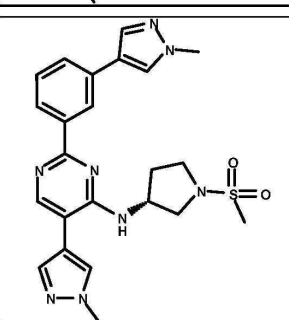
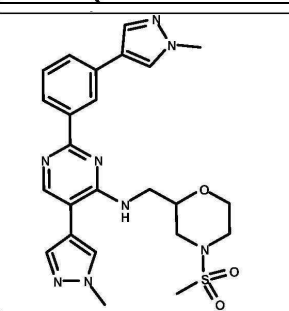
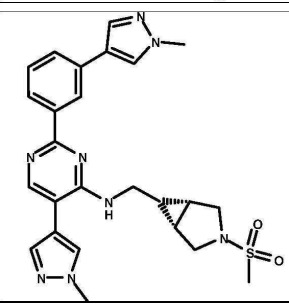
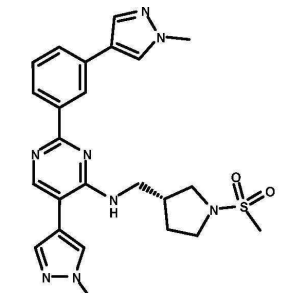
	146	<p>오프 백색 고체. HPLC(X-Bridge): (254nm) 98.8 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 463.3. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): ppm 9.29 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.25-8.21 (m, 2H), 7.92-7.90 (m, 1H), 7.81-7.71 (m, 1H), 7.51 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.89-3.80 (m, 5H), 3.62-3.59 (m, 4H), 3.58-3.48 (m, 1H), 3.31-3.21 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.66-2.49 (m, 3H).</p>
	147	<p>백색 고체. 오프 백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 98 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 430.4.</p>
	148	<p>백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 97 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 401.2.</p>
	149	<p>백색 고체. 트랜스 아이소머. HPLC: (254nm) 90 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 430.1. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.51 (s, 1H), 8.19 (ddd, J = 13.7, 6.8, 4.1 Hz, 3H), 8.03 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.88 - 7.84 (m, 1H), 7.76 - 7.71 (m, 1H), 7.66 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.51 - 7.46 (m, 1H), 6.08 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.58 (t, J = 3.1 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 3.94 - 3.89 (m, 6H), 3.45 (s, 1H), 2.02 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.91 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 1.42 (dq, J = 41.7, 12.5 Hz, 4H).</p>
	150	<p>백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 98 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 441.3.</p>

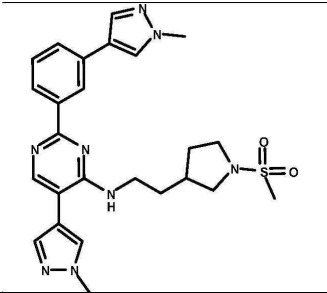
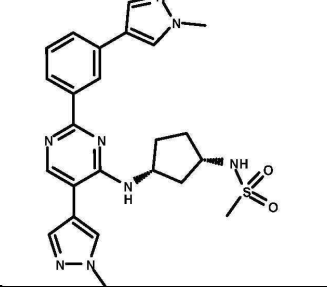
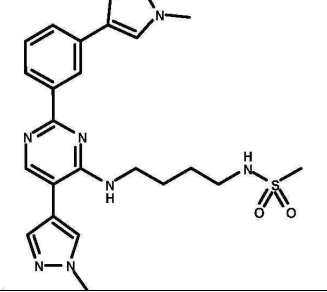
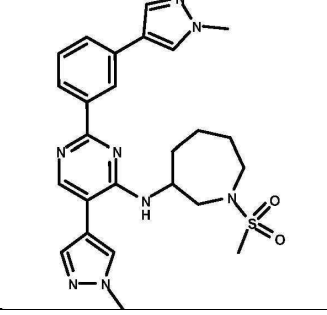
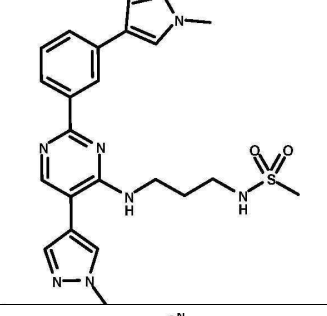
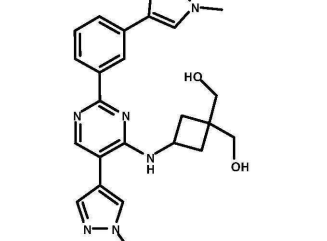
	151	<p>흐린 노란색 고체. HPLC(Xbridge): (254nm) 91.3 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 511.2.</p>
	152	<p>백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 83 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 469.3.</p>
	153	<p>백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 99 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 469.3.</p>
	154	<p>백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 95 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 441.3.</p>
	155	<p>백색 고체. 트랜스 아이소머. HPLC(컬럼): (254nm) 95 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 444.3.</p>
	156	<p>백색 고체. 시스 아이소머. HPLC(컬럼): (254nm) 99 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 444.3. Cis-아이소머</p>

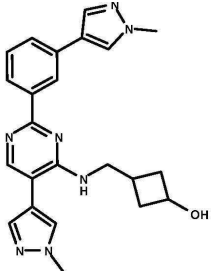
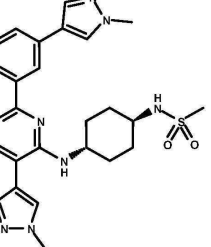
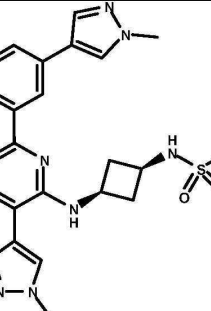
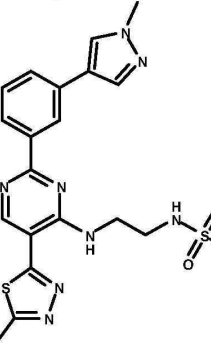
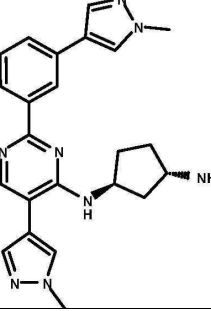
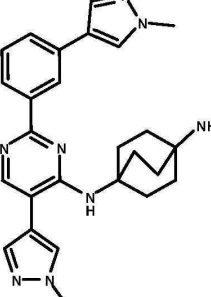
	157	백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 99 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 386.2.
	158	백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 93 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 493.2.
	159	백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 95 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 547.3.
	160	백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 97 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 519.3.
	161	백색 고체. 라세믹. 시스 아이소머. HPLC(컬럼): (254nm) 94 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 430.3.
	162	백색 고체. 라세믹. 트랜스 아이소머. HPLC(컬럼): (254nm) 90 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 430.3.

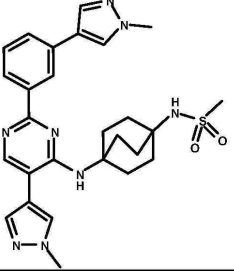
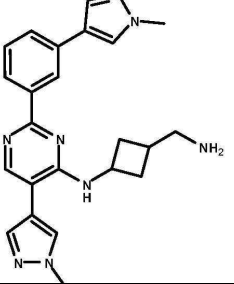
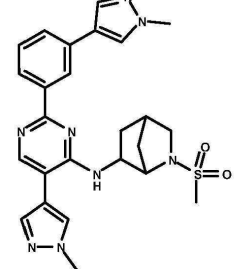
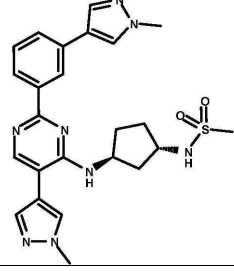
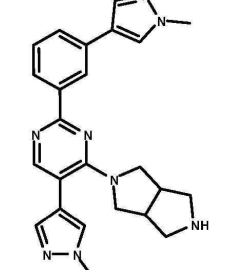
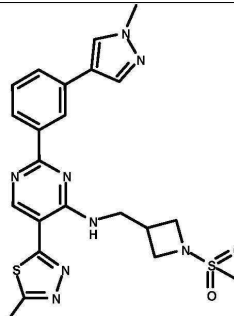
	163	백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 97 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 400.2.
	164	백색 고체. 라세믹. 시스 아이소머. HPLC(컬럼): (254nm) 99 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 430.3.
	165	백색 고체. 라세믹. 트랜스 아이소머. HPLC(컬럼): (254nm) 99 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 430.3.
	166	백색 고체. 라세믹. HPLC(컬럼): (254nm) 93 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 416.2.
	167	라세믹 - HPLC(컬럼): (254nm) 100 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 416.2.
	168	백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 96 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 519.3.

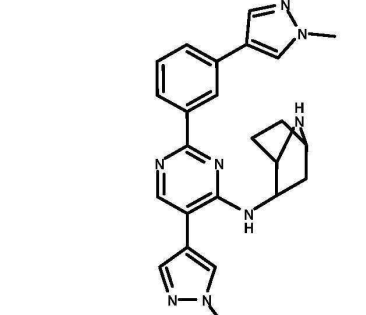
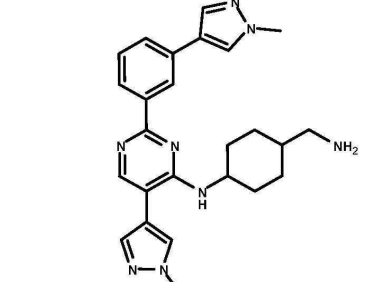


	169	백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 96 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 519.3.
	170	백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 98 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 479.2.
	171	백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 95 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 479.2.
	172	백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 95 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 509.25.
	173	백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 96 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 505.3.
	174	백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 91 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 493.25.

	175	백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 94 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 507.3.
	176	백색 고체. 라세믹. 시스 아이소머. HPLC(컬럼): (254nm) 94 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 493.25.
	177	백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 96 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 481.3.
	178	백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 94 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 507.35.
	179	백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 97 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 467.3.
	180	노란색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 89 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 446.4.

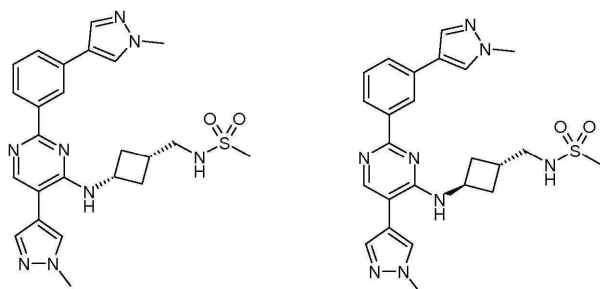
	181	백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 98 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 416.2.
	182	백색 고체. 트랜스 아이소머. HPLC(컬럼): (254nm) 96 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 507.3.
	183	백색 고체. Cis-아이소머. HPLC(컬럼): (254nm) 95 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 479.2.
	184	오프 백색 고체. HPLC (Xbridge): (254nm) 93.4 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 471.0. <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz): 9.07 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.55-8.55 (m, 1H), 8.26 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.89 (s, 4H), 2.91 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.49 (s, 3H).
	185	백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 97 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 415.25. <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) d 8.52 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 8.04 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.66 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.74 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.44 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 1.88 (m, 3H), 1.47 (m, 2H).
	186	백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 97 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 455.3. <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) d 8.51 (s, 1H), 8.17 (dd, J = 15.6, 9.5 Hz, 3H), 8.07 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.67 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 5.38 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 2.19 (m, 6H), 1.63 (m, 6H), 1.31 (s, 2H).

	187	<p>백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 97 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 533.3. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.50 (s, 1H), 8.24 – 8.04 (m, 4H), 7.87 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.68 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.44 (s, 1H), 3.92 (s, 6H), 2.97 (s, 3H), 2.29 – 2.17 (m, 6H), 2.07 – 1.93 (m, 6H).</p>
	188	<p>백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 100 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 415.3. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.51 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 8.19 (m, 3H), 8.06 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.75 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.60 (dd, J = 17.6, 6.7 Hz, 1H), 4.68 (m, 0.3H), 4.55 (m, 0.7H), 3.93 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.00 (m, 0.3H), 2.74 (m, 0.7H), 2.58 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 2.47 – 2.40 (m, 1H), 2.28 – 1.99 (m, 2.7H), 1.78 (m, 1.3H).</p>
	189	<p>백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 99 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 505.3. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.50 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.66 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.66 (ddt, J = 10.7, 6.7, 3.3 Hz, 1H), 4.22 (s, 1H), 3.90 (s, 6H), 3.10 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.65 (s, 1H), 2.35 – 2.27 (m, 1H), 2.09 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 1.82 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 1.72 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 1.19 (dt, J = 13.4, 3.2 Hz, 1H).</p>
	190	<p>백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 96 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 493.25. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.51 (s, 1H), 8.21 (m, 3H), 8.04 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.67 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.39 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.73 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.84 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.23 (m, 1H), 2.04 (m, 3H), 1.61 (m, 2H).</p>
	191	<p>오프 백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 97 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 427.3. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.49 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.23 – 8.14 (m, 3H), 7.89 (d, J = 10.1 Hz, 2H), 7.67 (dt, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.47 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 3.1 Hz, 6H), 3.61 (m, 7m, 2H), 3.24 (m, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.71 (m, 2H), 2.59 (m, 2H).</p>
	192	<p>백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 95.3 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 497.0. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9.12 (t, J = 5.60 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.26 (d, J = 8.00 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.75 (d, J = 7.20 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 7.60 Hz, 1H), 4.04 (t, J = 6.40 Hz, 2H), 3.97 (t, J = 8.40 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.81 (t, J = 6.00 Hz, 2H), 3.07-3.12 (m, 1H), 2.98 (s, 3H).</p>

	193	백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 100 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 427.3.
	194	백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 97 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 443.3. <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.49 (s, 1H), 8.25 – 8.13 (m, 3H), 8.05 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.65 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 5.95 (m, 1H), 4.34 – 4.22 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 2.96 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 1.86 – 1.34 (m, 10H)

[0688]

실시예 195 및 196: Cis 및 Trans N-(3-{5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-피리미딘-4-일아미노}-시클로부틸메틸)-메탄술폰아미드



[0689]

[0690]

메탄술폰닐 클로라이드 (0.07 ml; 0.93 mmol; 1.20 eq.)를, DMF(3ml) 중 (3-아미노메틸-시클로부틸)-{5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-피리미딘-4-일}-아민 히드로클로라이드 (350 mg; 0.78 mmol; 1.00 eq.) 및 TEA (0.22 mL; 1.55 mmol; 2.00 eq.)의 용액에 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이것은 이후 감압하에서 농축되었고, 분취용 HPLC (H<sub>2</sub>O 중 0.1% NH<sub>4</sub>OH 중 25-28% CH<sub>3</sub>CN)으로 정제하여, 상기 표제 화합물을 시스 및 트랜스 아이소머로 얻었다:

[0691]

첫번째 용리 아이소머: 노란색 고체 (17 mg). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.50 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.25 – 8.16 (m, 3H), 8.07 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.67 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.17 – 7.06 (m, 1H), 6.66 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.77 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.17 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.29 (m, 5H). LC/MS: 493.3 (M+H).

[0692]

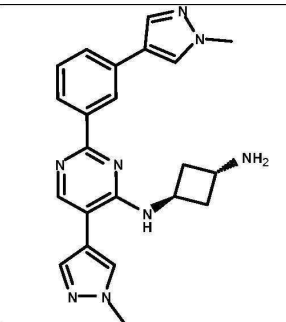
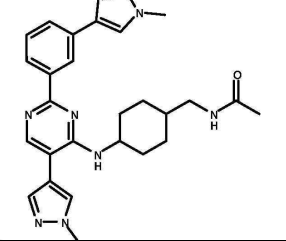
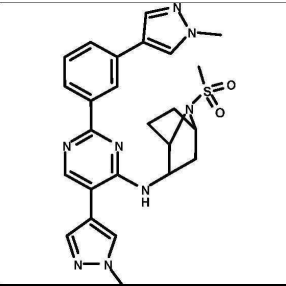
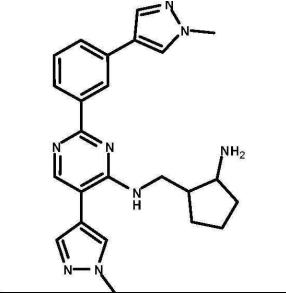
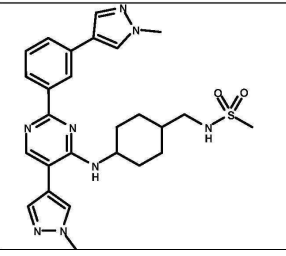
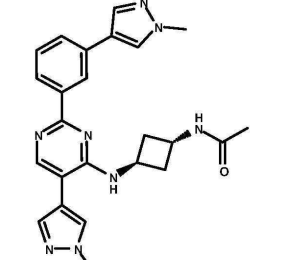
두번째 용리 아이소머: 백색 고체 (17 mg). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.49 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.25 – 8.16 (m, 3H), 8.05 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.66 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.98 (brs, 1H), 6.63 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.61 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.02 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.31 – 2.14 (m, 1H), 1.90 – 1.79 (m, 2H). LC/MS: 493.3 (M+H).

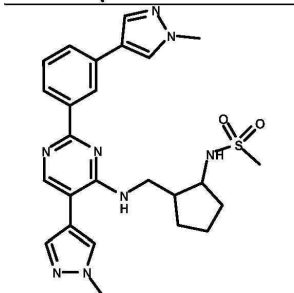
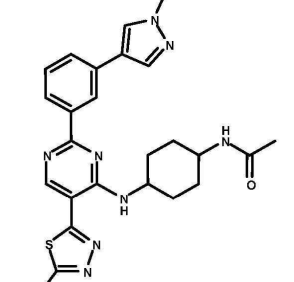
[0693]

이하 화합물들은 다음 유사한 경로 및 프로토콜에 따라 제조되었다.

표 4

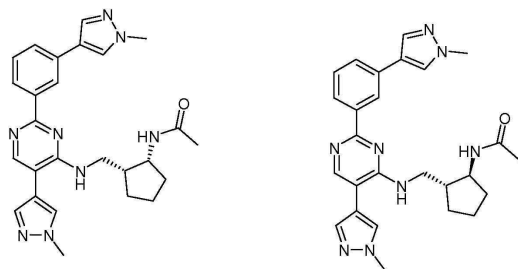
[0694]

구조	실시예	분석
	197	백색 고체. 트랜스 아이소머. HPLC: (254nm) 99 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 401.3. <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.51 (s, 1H), 8.25 – 8.15 (m, 3H), 8.06 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.66 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.55 (m, 1H), 4.77 (m, 1H), 3.92(s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.55 (s, 1H), 2.35 (m, 2H), 2.19 – 2.06 (m, 2H)
	198	백색 고체. HPLC: (254nm) 100 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 485.4. <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.49 (s, 1H), 8.25 – 8.13 (m, 3H), 8.06 (s, 1H), 7.88 – 7.75 (m, 3H), 7.66 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.01 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.32 – 4.23 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.07 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.82 (s, 3H), 1.74 – 1.55 (m, 7H), 1.41 (m, 2H)
	199	백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 99 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 505.3. <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.53 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.27 – 8.18 (m, 3H), 8.05 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.77 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 4.52 (dd, J = 11.1, 5.2 Hz, 1H), 4.22 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.16 (s, , 3H), 2.32 (m, 1H), 1.85 (m, 2H), 1.75 – 1.61 (m, 3H)
	200	백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 100 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 429.3
	201	백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 100 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 521.3. <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.49 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.25 – 8.14 (m, 3H), 8.06 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.66 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.01 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.33 – 4.23 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 2.99 – 2.88 (m, 5H), 1.84 – 1.59 (m, 7H), 1.48 (m, 2H)
	202	노란색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 100 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 443.3. <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.51 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.25 – 8.16 (m, 3H), 8.07 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.67 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 2.47 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 2.33 (m, 2H), 1.86 (s, 3H).

	203	<p>백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 100 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 507.3. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.55 - 8.47 (m, 1H), 8.20 (m, 3H), 8.04 (s, 1H), 7.91 - 7.85 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.66 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 6.65 (t, 6.0 Hz, 0.5H), 6.55 (t, J = 6 Hz, 0.5H), 3.94 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.86 - 3.63 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 2.97 - 2.83 (m, 3H), 2.31 (m, 1H), 2.05 - 1.36 (m, 6H).</p>
	205	<p>오프 백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 96.1 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 489.2. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9.27 (d, J = 6.80 Hz, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.94 (d, J = 7.20 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.75 (d, J = 7.60 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 7.60 Hz, 1H), 4.56-4.56 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.80-3.82 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 1.91-1.95 (m, 4H), 1.83 (s, 3H), 1.74 (m, 2H), 1.60 (m, 2H).</p>

[0695]

실시예 206 및 207: N-[(Cis)-2-((5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-피리미딘-4-일아미노)-메틸)-시클로펜틸]-아세트아미드 및 N-[(Trans)-2-((5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-피리미딘-4-일아미노)-메틸)-시클로펜틸]-아세트아미드



[0696]

[0697]

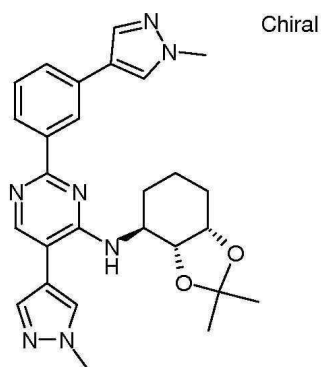
아세트일 클로라이드 (0.01 ml; 0.13 mmol; 1.20 eq.)는, (2-아미노-시클로펜틸메틸)-{5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-피리미딘-4-일}-아민 히드로클로라이드 (50 mg; 0.11 mmol; 1.00 eq.) 및 TEA (0.03 ml; 0.22 mmol; 2.00 eq.)이 용해된 DMF (2 mL)의 용액에 첨가되었다. 반응 혼합물은 RT에서 밤새 교반되었다. 이것은 이후 감압하에서 농축되고, 분취용 HPLC (H<sub>2</sub>O 중 0.1% NH<sub>4</sub>OH 중 25-28 % CH<sub>3</sub>CN)으로 정제되어, 표제 화합물을 시스 및 트랜스 아이소머로 얻었다: 첫번째 용리 아이소머: 노란색 고체 (15 mg). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.50 (s, 1H), 8.20 (m, 3H), 8.08 (s, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.46 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.73 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.86 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 2.11 (mz, 1H), 1.89 (m, 4H), 1.85 (s, 3H), 1.62 (m 2H), 1.44 (m, 2H). LC/MS: 471.2 (M+H). 두번째 용리 아이소머: 노란색 고체 (11 mg). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.51 (s, 1H), 8.20 (m, 3H), 8.11 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.66 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.75 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.86 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 1.87 (s, 3H), 1.81 - 1.71 (m, 3H), 1.60 - 1.49 (m, 2H), 1.41 (m, 1H). LC/MS: 471.2 (M+H).

[0698]

실시예 208: (1S,2R,3S)-3-((5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-피리미딘-4-일아미노)-시클로헥산-1,2-디올

[0699]

단계 1: ((3aR,4S,7aS)-2,2-디메틸-헥사히드로-벤조[1,3]디옥솔-4-일)-{5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-피리미딘-4-일}-아민



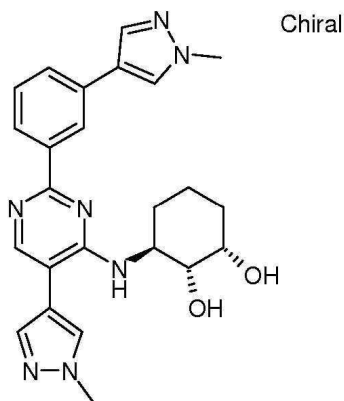
[0700]

[0701]

상기 표제 화합물은, 실시예 28에 대해 설명된 방법에 따라, 2-[(3aR,4S,7aS)-2,2-디메틸헥사히드로-1,3-벤조디옥솔-4-일]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온으로부터 제조되었다 (다음에 설명된 것처럼 제조됨: WO 2010017051). LC/MS: 486.3 (M+H).

[0702]

단계 2: (1S,2R,3S)-3-{5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-피리미딘-4-일아미노}-시클로헥산-1,2-디올



[0703]

[0704]

염화수소 (1.24 ml; 2.47 mmol; 5.00 eq.) (Et<sub>2</sub>O 중 2.0 M 용액)를, 메탄올 (3.0 mL) 중 ((3aR,4S,7aS)-2,2-디메틸-헥사히드로-벤조[1,3]디옥솔-4-일)-{5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-피리미딘-4-일}-아민 (240 mg; 0.49 mmol; 1.00 eq.)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물은 rt에서 밤새 교반되었다. 이것은 이후 감압하에서 농축되고, prep-HPLC (H<sub>2</sub>O 중 0.1% NH<sub>4</sub>OH 중 20-24 % CH<sub>3</sub>CN)을 사용하여 정제되어, 상기 표제 화합물을 백색고체 (180 mg; 82%)로 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.53 (s, 1H), 8.24 - 8.14 (m, 3H), 8.07 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.66 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.06 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.73 - 4.35 (m, 3H), 3.92 (m, 7H), 3.59 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 2.20 - 2.11 (m, 1H), 1.77 (m, 2H), 1.37 (m, 3H). LC/MS: 446.2 (M+H).

[0705]

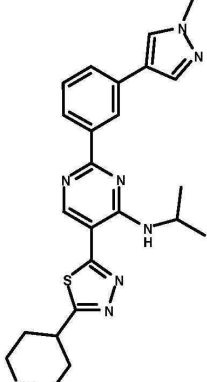
이하 화합물들은 다음 유사한 경로 및 프로토콜에 따라 제조되었다:

## 표 5

[0706]

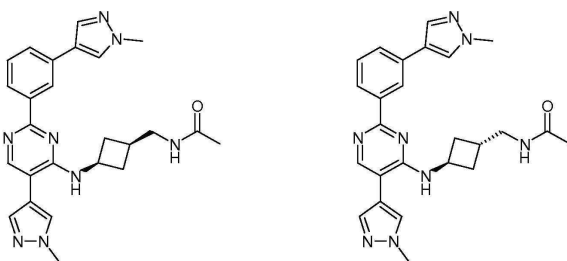
구조	실시예	분석
	209	<p>오프 백색 고체. 순수한 트랜스 아이소머. HPLC(컬럼): (254nm) 94.9 %, LC/MS: (M+H) 551.0. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.96 (d, J = 7.60 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.59 (t, J = 1.60 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 5.20 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.62 (d, J = 1.60 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.60 Hz, 1H), 4.35-4.39 (m, 1H), 4.17 (d, J = 7.60 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.48-3.49 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.49-2.49 (m, 1H), 2.34 (m, 2H), 2.28 (m, 2H), 1.58 (m, 3H), 1.24 (m, 2H), 1.05 (m, 2H).</p>



	210	<p>오프 백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm): 93.4 %. LC/MS: (M+H) 461.2. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.89 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.55-8.56 (m, 3H), 8.25 (d, J = 8.00 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.75 (d, J = 7.60 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 7.60 Hz, 1H), 4.62-4.65 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.62-3.70 (m, 1H), 3.40 (m, 2H), 3.10 (t, J = 11.20 Hz, 2H), 2.29 (d, J = 11.60 Hz, 1H), 1.98-2.01 (m, 2H), 1.37 (m, 6H).</p>
---	-----	---

[0707]

실시예 211 및 212: Cis 및 Trans N-(3-{5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-피리미딘-4-일아미노}-시클로부틸메틸)-아세트아미드



[0708]

[0709]

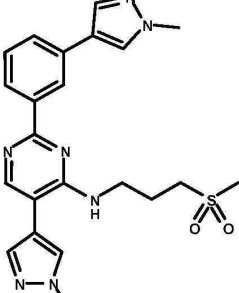
표제 화합물은, 실시예 208 및 209에 대해 설명된 방법에 따라, (3-아미노메틸-시클로부틸)-(5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-피리미딘-4-일)-아민 히드로클로라이드 (2개 아이소머들의 혼합물)으로부터 얻어졌다. 첫번째 용리 아이소머: 백색 고체 (47 mg). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.50 (s, 1H), 8.24 - 8.15 (m, 3H), 8.06 (s, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.67 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.47 (td, J = 7.8, 2.0 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.79 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.28 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.33 - 2.14 (m, 5H), 1.85 (s, 3H). LC/MS: 457.3 (M+H). 두번째 용리 아이소머: 백색 고체 (25 mg). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.50 (s, 1H), 8.18-8.22 (m, 3H), 8.05 (2, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.66 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 8 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.55 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.13 (m, 2H), 2.45 (m, 2H), 2.17 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.77 (s, 3H). LC/MS: 457.3 (M+H).

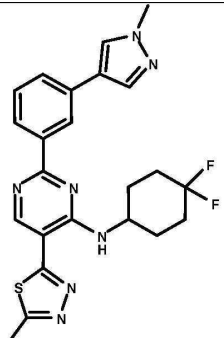
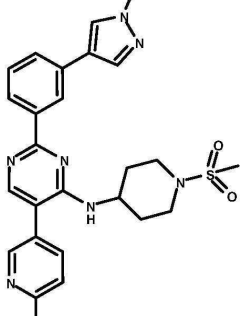
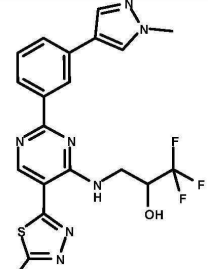
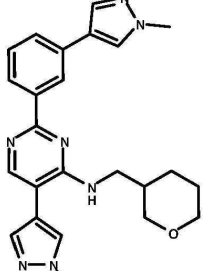
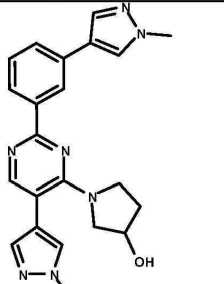
[0710]

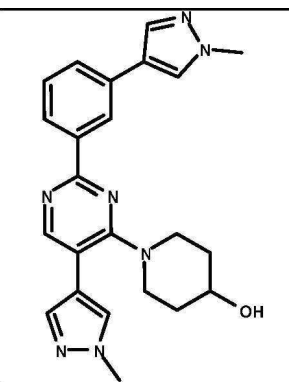
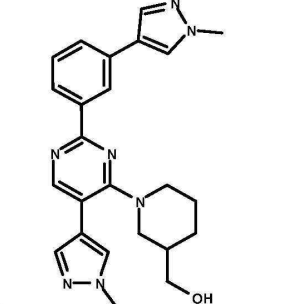
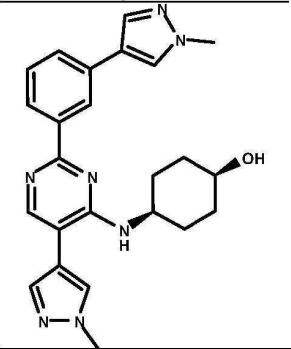
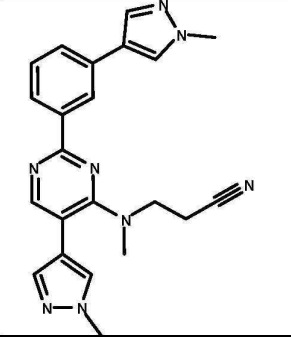
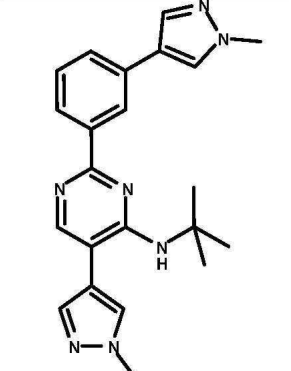
이하 화합물들은 다음 유사한 경로 및 프로토콜을 따라 제조되었다:

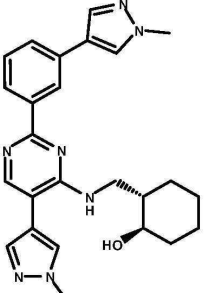
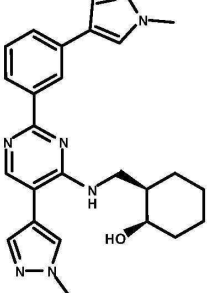
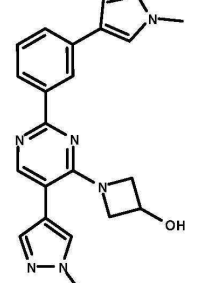
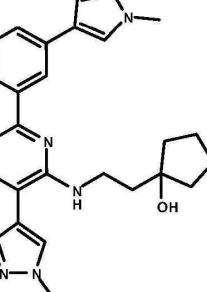
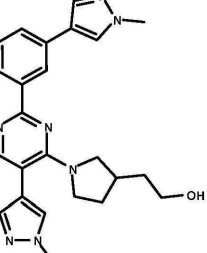
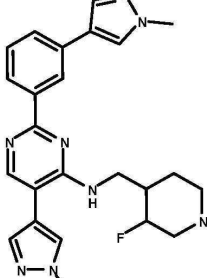
## 표 6

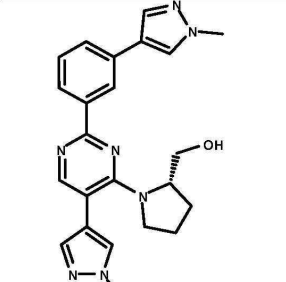
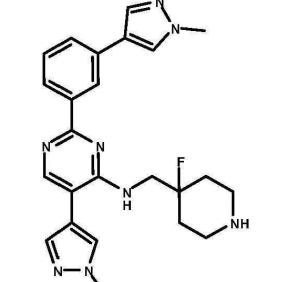
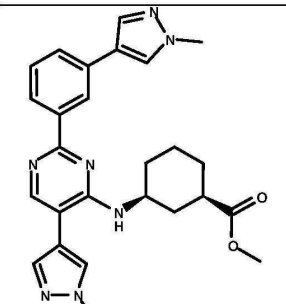
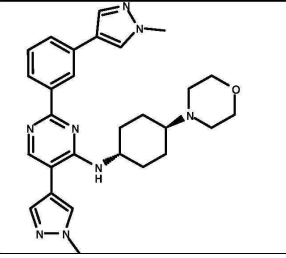
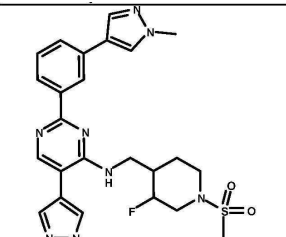
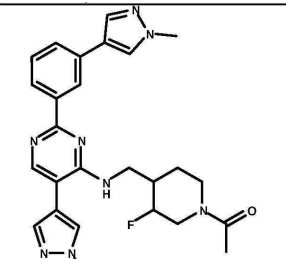
[0711]

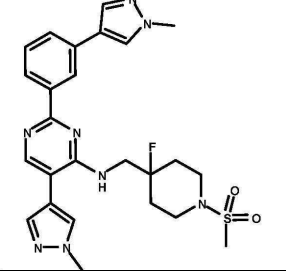
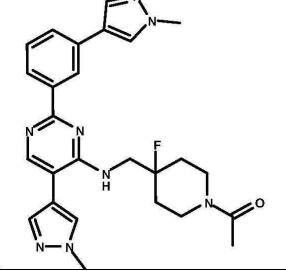
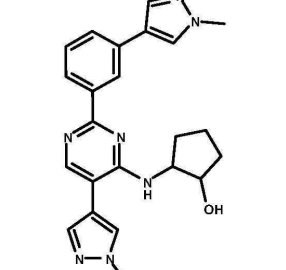
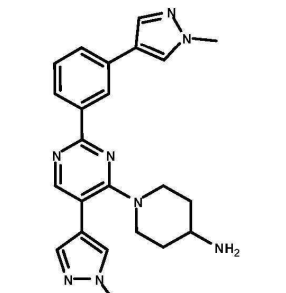
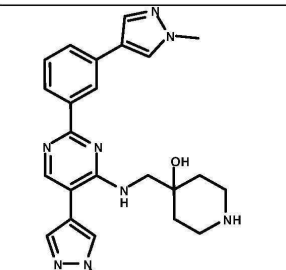
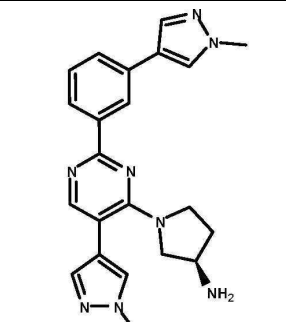
구조	실시예	분석
	213	<p>백색 고체. HPLC: (254nm) 97 %. LC/MS : (M+H) 452.2. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.50 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.25 - 8.17 (m, 3H), 8.08 - 8.02 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.76 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 1H), 6.82 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.67 (m, 2H), 3.24 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.13 (m, 2H).</p>

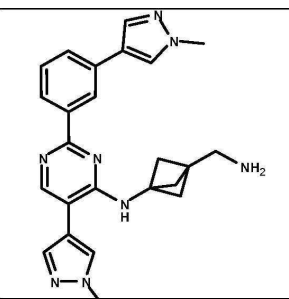
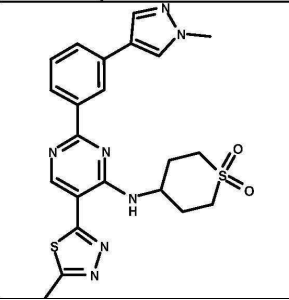
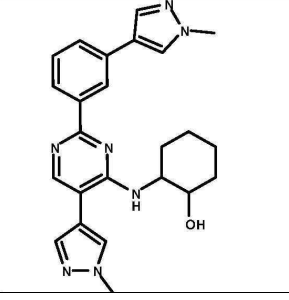
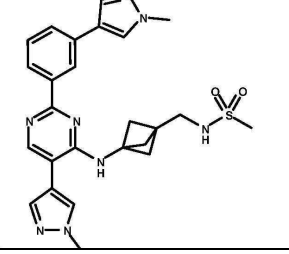
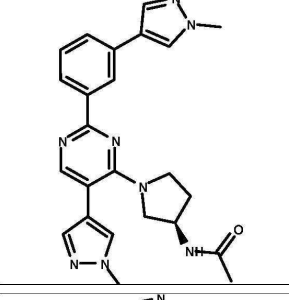
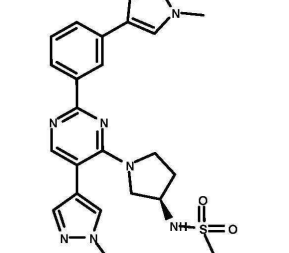
	214	<p>노란색 고체. HPLC: (254nm) 92.6%. LC/MS : (M+H) 468.0. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9.01 (d, J = 7.20 Hz, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.57 (t, J = 1.60 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 7.60 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.00 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 7.60 Hz, 1H), 4.51-4.53 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.11-2.22 (m, 6H), 1.76-1.79 (m, 2H).</p>
	215	<p>백색 고체. HPLC: (254nm) 95.6%. LC/MS : (M+H) 504.2. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): ppm 8.56-8.51 (m, 2H), 8.21-8.19 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.81-7.78 (m, 1H), 7.70-7.68 (m, 1H), 7.50-7.46 (m, 1H), 7.40-7.38 (m, 1H), 6.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.33-4.29 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.63-3.60 (m, 2H), 2.98-2.91 (m, 5H), 2.55 (s, 3H), 2.04-2.01 (m, 2H), 1.72-1.63 (m, 2H).</p>
	216	<p>흐린 노란색 고체. HPLC: (254nm) 95.7%. LC/MS : (M+H) 462.0.</p>
	217	<p>백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 95 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 430.3. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) d 8.51 (s, 1H), 8.23 - 8.13 (m, 3H), 8.02 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.66 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.40 (m, 1H), 6.76 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.95 - 3.81 (m, 7H), 3.73 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.47 - 3.35 (m, 3H), 3.23 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 2.12 - 2.02 (m, 1H), 1.90 - 1.82 (m, 1H), 1.68 - 1.60 (m, 1H), 1.54 - 1.28 (m, 2H).</p>
	218	<p>백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 90.5 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 402.2. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) d 8.53 - 8.47 (m, 1H), 8.22 - 8.11 (m, 3H), 7.86 (d, J = 22.3 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.53 - 7.44 (m, 2H), 4.90 (s, 1H), 4.28 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 1.8 Hz, 6H), 3.58 (q, J = 9.4, 8.7 Hz, 1H), 3.52 - 3.42 (m, 2H), 3.16 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 1.96 - 1.78 (m, 2H).</p>

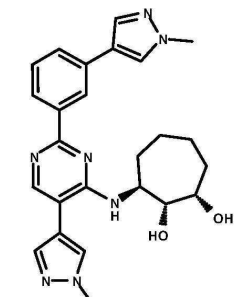
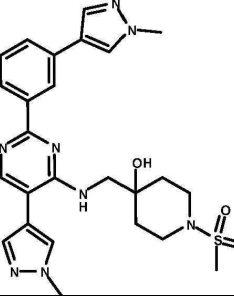
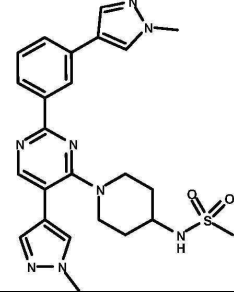
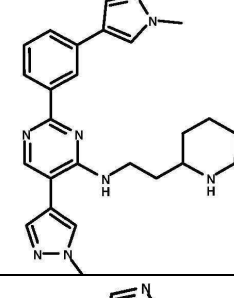
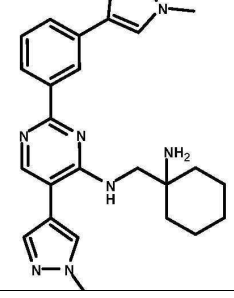
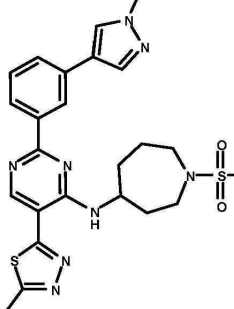
	219	<p>hite 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 99 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 416.25. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.46 (d, J = 24.2 Hz, 2H), 8.23 – 8.15 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.67 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 3.91 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 3.80 – 3.67 (m, 3H), 3.06 (t, J = 11.5 Hz, 2H), 1.87 – 1.75 (m, 2H), 1.47 (m, 2H).</p>
	220	<p>백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 96 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 430.3.</p>
	221	<p>백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 98 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 430.3. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.24 – 8.14 (m, 3H), 8.07 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.47 (td, J = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 5.98 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.45 – 4.38 (m, 1H), 4.17 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.91 (m, 6H), 3.82 – 3.76 (m, 1H), 1.87 (m, 2H), 1.77 – 1.60 (m, 6H).</p>
	222	<p>백색 고체. HPLC: (254nm) 93 %. LC/MS : (M+H) 399.3.. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.50 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.23 – 8.17 (m, 2H), 7.93 (d, J = 14.0 Hz, 2H), 7.71 – 7.64 (m, 2H), 7.49 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 8.0 Hz, 8H), 2.94 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.86 (s, 3H).</p>
	223	<p>백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 99 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 388.3. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.50 (s, 1H), 8.22 – 8.06 (m, 4H), 7.85 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.66 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 5.57 (s, 1H), 3.91 (d, J = 9.6 Hz, 6H), 1.56 (s, 9H).</p>

	224	<p>hite 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 99 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 444.3. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.55 (s, 1H), 8.26 – 8.15 (m, 3H), 8.02 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.46 (td, J = 7.8, 2.0 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 5.09 (s, 1H), 3.912 (2, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.61 (m, 2H), 3.26 (dd, J = 10.7, 4.8 Hz, 1H), 1.91 – 1.75 (m, 2H), 1.69 – 1.57 (m, 3H), 1.26 – 1.02 (m, 4H).</p>
	225	<p>백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 88 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 444.2. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.50 (s, 1H), 8.17 (m, 3H), 8.02 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.65 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.78 – 6.70 (m, 1H), 4.57 (s, 1H), 3.92 (2, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.86 (s, 1H), 3.52 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 1.93 – 1.83 (m, 1H), 1.74 – 1.32 (m, 7H), 1.28 – 1.17 (m, 1H).</p>
	226	<p>오프-백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 93 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 388.1. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.49 (s, 1H), 8.22 – 8.16 (m, 3H), 7.90 – 7.86 (m, 2H), 7.67 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.50 – 7.45 (m, 1H), 5.60 (s, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.15 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 3.93 (s, 3), 3.86 (s, 3H), 3.70 (dd, J = 9.8, 4.3 Hz, 2H).</p>
	227	<p>오프-백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 99 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 444.2. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.53 (s, 1H), 8.23 – 8.16 (m, 3H), 8.03 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.65 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 8.5, 6.8 Hz, 1H), 6.86 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.44 (s, 1H), 3.91 (2, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.70 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.69 (m, 4H), 1.56 (m, 4H).</p>
	228	<p>오프-백색 고체. HPLC: (254nm) 97.7%. LC/MS : (M+H) 430.2. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.50 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 8.12 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.47 (td, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 4.45 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.89 (2, 3H), 3.58 – 3.52 (m, 1H), 3.41 (dt, J = 21.5, 7.9 Hz, 4H), 3.04 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.55 – 1.43 (m, 3H).</p>
	229	<p>hite 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 98 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 447.2. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.50 (s, 1H), 8.23 – 8.14 (m, 3H), 8.03 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.65 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.77 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 48 Hz, 1), 3.92 (2, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.63 (dt, J = 13.4, 6.5 Hz, 1H), 3.47 (dt, J = 12.8, 6.2 Hz, 1H), 3.10 (t, J = 12.9 Hz, 1H), 2.95 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 2.71 – 2.56 (m, 1H), 2.44 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 2.24 – 2.06 (m, 1H), 1.91 (s, 1H), 1.54 – 1.39 (m, 2H).</p>

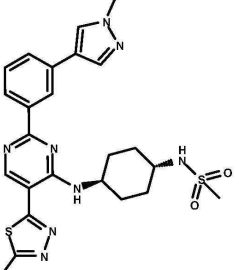
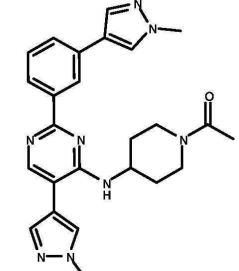
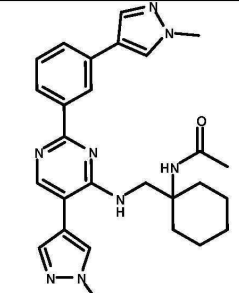
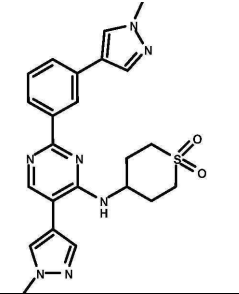
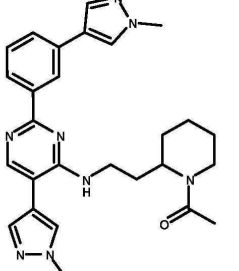
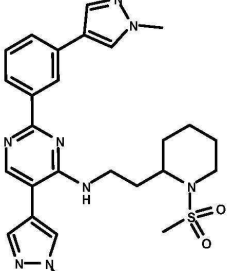
	230	<p>hite 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 97 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 416.2. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.52 (s, 1H), 8.22 – 8.15 (m, 3H), 7.90 (s, 1H), 7.84 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.47 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.53 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.79 – 3.73 (m, 1H), 3.57 (dd, J = 10.6, 6.6 Hz, 1H), 3.20 – 3.13 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 1.91 (m, 3H), 1.72 – 1.60 (m, 1H).</p>
	231	<p>오프-백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 98 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 447.2. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.51 (s, 1H), 8.26 – 8.16 (m, 3H), 8.05 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.75 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 8.5, 6.9 Hz, 1H), 6.59 – 6.50 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.84 (m, 2H), 2.83 – 2.65 (m, 4H), 1.77 – 1.58 (m, 4H).</p>
	232	<p>백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 98 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 472.2. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.50 (s, 1H), 8.24 – 8.14 (m, 3H), 8.05 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.66 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.26 – 4.16 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 2.62 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.04 – 1.81 (m, 3H), 1.61 – 1.22 (m, 5H).</p>
	233	<p>갈색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 93 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 499.2.</p>
	234	<p>백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 97 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 525.2.</p>
	235	<p>백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 96 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 489.2.</p>

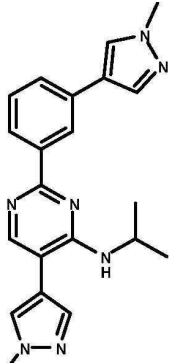
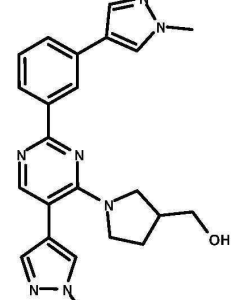
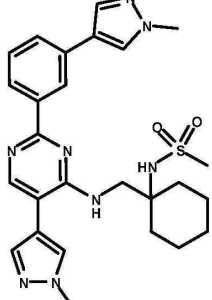
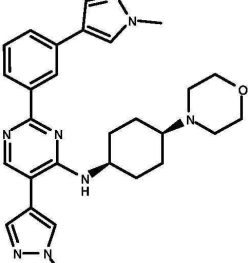
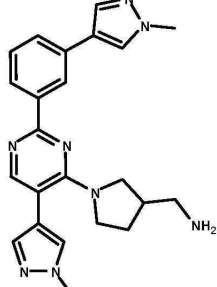
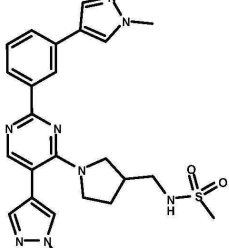
	236	<p>백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 98 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 525.2. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.50 (s, 1H), 8.27 – 8.16 (m, 3H), 8.05 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.51 – 7.45 (m, 1H), 6.68 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.96 – 3.85 (m, 8H), 3.50 (m, 2H), 2.98 – 2.85 (m, 5H), 2.00 – 1.80 (m, 4H).</p>
	237	<p>백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 96 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 489.2.</p>
	238	<p>백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 100 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 416.2. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.54 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.24 – 8.16 (m, 3H), 8.06 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.76 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.29 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 2.25 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.70 (m, 2H), 1.56 (m, 2H).</p>
	239	<p>백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 98 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 415.2. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.49 (s, 1H), 8.43 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.19 (m, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.67 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 3.91 (m, 8H), 2.90 (m, 2H), 2.82 – 2.73 (m, 1H), 1.75 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.32 (m, 2H).</p>
	240	<p>백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 95 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 445.2. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.51 (s, 1H), 8.19 (m, 3H), 8.07 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.66 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.28 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.70 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.63 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.85 – 2.60 (m, 4H), 1.54 – 1.39 (m, 4H).</p>
	241	<p>백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 99 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 401.15.</p>

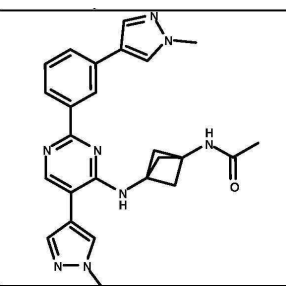
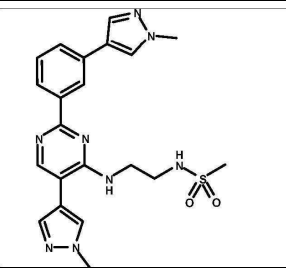
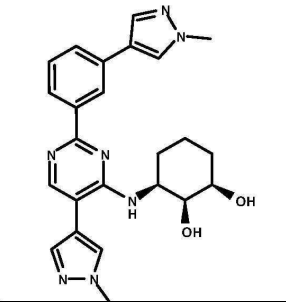
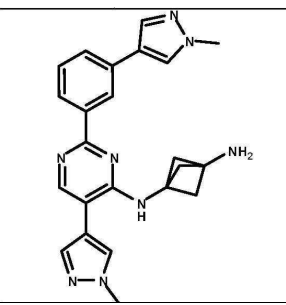
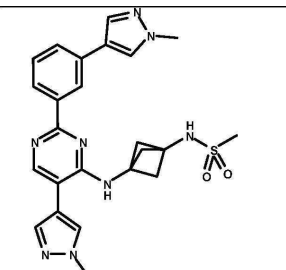
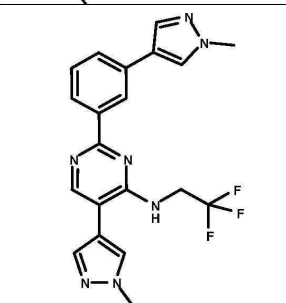
	242	<p>백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 98 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 427.2. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.56 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 8.25 – 8.12 (m, 3H), 8.00 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.49 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 3.95 – 3.86 (m, 6H), 2.77 (s, 2H), 2.11 (s, 6H).</p>
	243	<p>오프 백색 고체. HPLC: (254nm) 94.6 %. LC/MS: (M+H) 482.2. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.99 (d, J = 7.20 Hz, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.31 (d, J = 8.00 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.75 (d, J = 7.60 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 7.60 Hz, 1H), 4.68-4.69 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.51-3.57 (m, 2H), 3.17-3.21 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.50-2.50 (m, 2H).</p>
	244	<p>백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 98 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 430.2. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.51 (s, 1H), 8.24 – 8.14 (m, 3H), 8.09 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.66 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.11 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.86 – 4.78 (m, 1H), 3.92 (m, 7H), 3.64 – 3.52 (m, 1H), 2.30 – 2.20 (m, 1H), 2.00 – 1.91 (m, 1H), 1.77 – 1.67 (m, 2H), 1.44 – 1.23 (m, 4H).</p>
	245	<p>백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 86 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 505.2. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.52 (s, 1H), 8.24 – 8.14 (m, 3H), 8.01 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.71 – 7.67 (m, 2H), 7.53 – 7.48 (m, 1H), 7.08 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.25 – 3.22 (m, 2H), 2.95 – 2.89 (m, 3H), 2.17 (d, J = 2.1 Hz, 6H).</p>
	246	<p>백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 97 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 443.2. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.51 (s, 1H), 8.23 – 8.14 (m, 3H), 8.07 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.48 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.24 (m, 1H), 3.91(s, 3H), 3.89 (2, 3H), 3.51 (m, 3H), 3.23 – 3.17 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.80 (s, 3H), 1.77 (s, 1H).</p>
	247	<p>백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 97 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 479.1. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.51 (s, 1H), 8.23 – 8.16 (m, 3H), 7.88 (dd, J = 15.1, 2.1 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.48 (td, J = 7.8, 2.0 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 3.90 (m, 7H), 3.62 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.17 – 2.09 (m, 1H), 1.89 (m, 1H).</p>

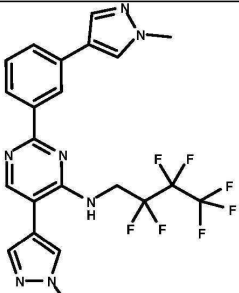
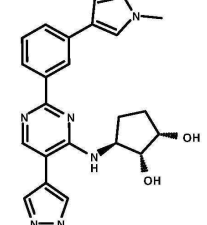
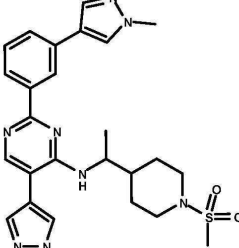
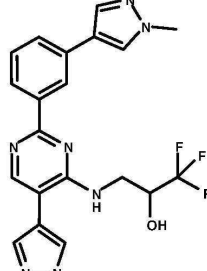
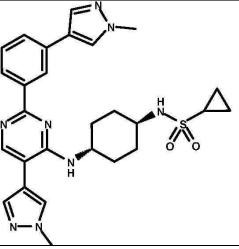
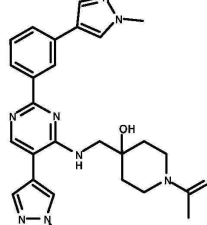
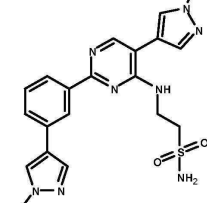
	248	백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 98 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 460.2.
	249	백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 95 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 523.2
	250	백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 89 %. LC/MS: (M+H) 493.2. <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.52 – 8.44 (m, 2H), 8.24 – 8.16 (m, 2H), 8.09 – 8.04 (m, 1H), 7.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.81 – 7.75 (m, 1H), 7.68 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.53 – 7.46 (m, 1H), 3.95 – 3.86 (m, 8H), 3.42 (m, 7.9 Hz, 1H), 3.05 – 2.91 (m, 5H), 1.91 (m, 2H), 1.55 (m, 2H).
	251	백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 94 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 443.2.
	252	백색 고체. HPLC: (254nm) 97 %. LC/MS: (M+H) 443.2. <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.52 (s, 1H), 8.20 (m, 3H), 8.08 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.90 – 7.85 (m, 1H), 7.81 – 7.76 (m, 1H), 7.66 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.48 (tt, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.55 – 3.47 (m, 2H), 1.62 – 1.28 (m, 12H).
	253	오프 백색 고체. HPLC: (254nm) 98.1%. LC/MS: (M+H) 525.3. <sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): 9.06 (d, J = 7.20 Hz, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.26 (d, J = 7.60 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.00 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 7.60 Hz, 1H), 4.56-4.56 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.47-3.48 (m, 3H), 3.36-3.46 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.27-2.28 (m, 1H), 2.10-2.12 (m, 1H), 1.89-1.91 (m, 4H).

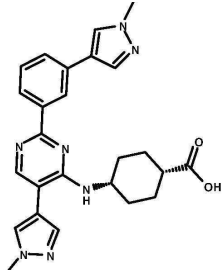
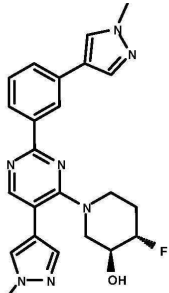
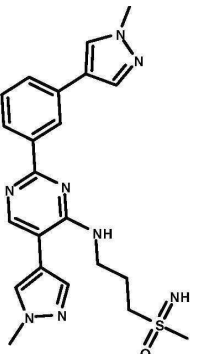


	254	<p>오프 백색 고체. HPLC: (254nm) 96.7%. LC/MS: (M+H) 525.0. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, 아세톤): 9.10 (d, J = 7.60 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.70 (t, J = 1.60 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 5.20 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.74 (d, J = 5.20 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 8.00 Hz, 1H), 4.38-4.39 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.80 (s, 1H), 3.45-3.46 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.38 (m, 2H), 2.24 (m, 2 H), 2.08 (s, 3H), 1.63-1.74 (m, 4H).</p>
	255	<p>백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 94 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 457.2. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) d 8.50 (s, 1H), 8.26 - 8.15 (m, 3H), 8.05 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.66 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 20.1, 7.5 Hz, 1H), 4.39 (m, 2H), 3.91 (m, 7H), 3.25 (m 1H), 2.84 (m, 1H), 2.12 - 1.84 (m, 5H), 1.71 - 1.47 (m, 2H).</p>
	256	<p>노란색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 91 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 485.2. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) d 8.59 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.21 (q, J = 3.5 Hz, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.66 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.48 - 7.38 (m, 2H), 6.64 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 3.91 (m, 8H), 2.17 - 2.09 (m, 2H), 1.82 (s, 3H), 1.57 - 1.39 (m, 7H), 1.26 (m, 1H).</p>
	257	<p>백색 고체. HPLC: (254nm) 99.5%. LC/MS: (M+H) 464.2. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.51 (s, 1H), 8.26 - 8.22 (m, 3H), 8.07 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.67 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.55 - 4.54 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.50 - 3.42 (m, 2H), 3.17 - 3.14 (m, 2H), 2.26 - 2.23 (m, 4H).</p>
	258	<p>밝은 갈색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 86 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 485.2.</p>
	259	<p>백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 92 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 521.1. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) d 8.50 (s, 1H), 8.25 - 8.16 (m, 3H), 8.07 - 8.02 (m, 1H), 7.92 - 7.86 (m, 1H), 7.78 - 7.71 (m, 1H), 7.66 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.46 (ddd, J = 9.2, 5.2, 1.8 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.06 - 3.97 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.75 - 3.56 (m, 2H), 3.45 (m, 1H), 3.11 - 2.92 (m, 4H), 2.14 - 2.03 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.73 - 1.38 (m, 6H).</p>

	260	<p>밝은 노란색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 97.7 %.</p>
	261	<p>백색 고체. HPLC: (254nm) 99 %. LC/MS: (M+H) 416.2. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.49 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.13 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.66 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.54 - 3.20(m, 6H), 2.28 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.65 (m, 1H).</p>
	262	<p>백색 고체. HPLC: (254nm) 94 %. LC/MS: (M+H) 521.1. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) d 8.54 (s, 1H), 8.28 - 8.24 (m, 1H), 8.20 (m, 2H), 8.11 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.91 - 7.87 (m, 1H), 7.80 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.30 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 3.97 - 3.88 (m, 8H), 3.06 - 3.02 (m, 3H), 1.86 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 1.59 (m, 6H), 1.47 - 1.34 (m, 2H).</p>
	263	<p>갈색 고체 HPLC(컬럼): (254nm) 96 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 499.2.</p>
	264	<p>백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 95 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 415.2.</p>
	265	<p>백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 95 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 493.1. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.51 (s, 1H), 8.24 - 8.10 (m, 3H), 7.90 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.67 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.55 - 7.43 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 3.90 (brs, 6H), 3.55 (m, 1H), 3.39 m, 2H), 3.23 (m, 1H), 2.99 (m, 2H), 2.89 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 2.33 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.65 (m, 1H).</p>

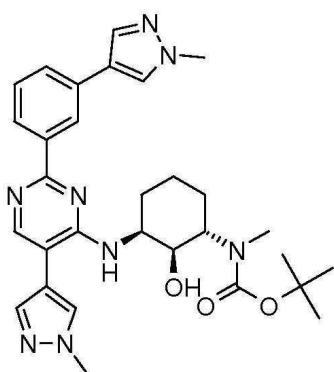
	266	<p>백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 91 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 455.2. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.58 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 8.35 (s, 1H), 8.25 – 8.15 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.48 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.49 – 2.37 (m, 6H), 1.85 (d, J = 2.1 Hz, 3H).</p>
	267	<p>오프-백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 99 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 453.1. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.51 (s, 1H), 8.26 – 8.17 (m, 3H), 8.06 (s, 1H), 7.94 – 7.88 (m, 1H), 7.79 – 7.73 (m, 1H), 7.66 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.29 – 3.23 (m, 2H), 7.49 – 7.43 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.74 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 3.94 – 3.86 (m, 6H), 3.68 (m, 2H), 2.92 – 2.88 (m, 3H).</p>
	268	<p>백색 고체 HPLC(컬럼): (254nm) 86 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 446.1.</p>
	269	<p>백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 81 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 413.1.</p>
	270	<p>백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 87 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 491.1.</p>
	271	<p>백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 100 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 414.1. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.52 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.38 – 8.31 (m, 1H), 8.23 – 8.16 (m, 2H), 8.06 – 8.01 (m, 1H), 7.91 – 7.84 (m, 1H), 7.79 – 7.72 (m, 1H), 7.68 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.21 – 7.11 (m, 1H), 4.44 – 4.31 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.90 (s, 3H).</p>

	272	백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 100 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 514.
	273	백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 98 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 432.1.
	274	백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 96 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 521.1. <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.48 (s, 1H), 8.18 (m, 3H), 8.02 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.90 – 7.84 (m, 1H), 7.75 – 7.70 (m, 1H), 7.66 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.48 (m, 1H), 6.20 – 6.14 (m, 1H), 4.41 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.61 (t, J = 11.0 Hz, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.69 – 2.59 (m, 2H), 1.83 (m, 3H), 1.41 – 1.22 (m, 5H).
	275	백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 96 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 444.1. <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.51 (s, 1H), 8.32 – 8.26 (m, 1H), 8.18 (m, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.51 – 7.44 (m, 1H), 6.82 (brs, 1H), 6.49 (brs, 1H), 4.52 – 4.42 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.55 (m, 1H).
	276	노란색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 99 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 533.1. <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.50 (s, 1H), 8.25 – 8.13 (m, 3H), 8.03 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.76 – 7.72 (m, 1H), 7.66 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.11 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.17 – 6.10 (m, 1H), 4.09 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.16 (m, 1H), 2.62 – 2.55 (m, 1H), 2.04 (m, 4H), 1.50 (m, 4H), 1.01 – 0.87 (m, 4H).
	277	백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 95 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 487.2. <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.50 (s, 1H), 8.30 – 8.02 (m, 4H), 7.89 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.67 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.42 (m, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.14 – 3.82 (m, 7H), 3.73 – 3.56 (m, 3H), 3.01 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.64 – 1.43 (m, 4H).
	278	백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 99.2 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 439.3. <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.56 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.24–8.21 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (s, 2H), 6.91 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.99–3.94 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.40 (t, J = 7.60 Hz, 2H).

	279	오프 백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 98.4 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 458.0. 400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): 8.49 (s, 1H), 8.20 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.66 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.79 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.21 - 4.19 (m, 1H), 3.93 - 3.90 (m, 6H), 2.00 (s, 1H), 1.87 - 1.85 (m, 2H), 1.75 - 1.71 (m, 4H), 1.58 - 1.53 (m, 2H).
	280	HPLC(컬럼): (254nm) 99 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 434.4.
	282	백색 고체. HPLC(컬럼): (254nm) 97.8 %. LC/MS(컬럼): (M+H) 451.2. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): 8.49 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.24-8.18 (m, 3H), 8.06 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.67-7.65 (m, 1H), 7.46 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.75 (t, J = 127.6 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.69-3.64 (m, 3H), 3.29 (s, 1H), 3.16 (t, J = 6.80 Hz, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.70 (s, 1H), 2.20-2.11 (m, 3H), 1.93-1.89 (m, 1H).

[0712] 실시예 281: (1R,2S,6S)-2-메틸아미노-6-{5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-피리미딘-4-일아미노}-시클로헥사놀 (라세믹 - 상대적 입체배치)

[0713] 단계 1: tert-부틸 N-[(1S,2S,3S)-2-히드록시-3-{{5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]피리미딘-4-일}아미노}시클로헥실]-N-메틸카바메이트 (라세믹 상대적 입체배치)



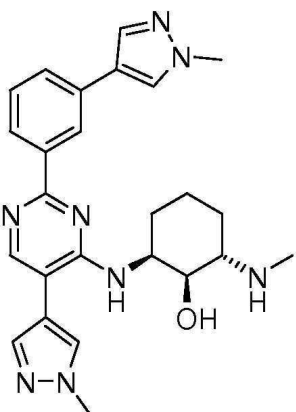
[0714]

[0715] tert-부틸 N-[(1S,2S,3S)-3-[[2-클로로-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일]아미노]-2-히드록시시클로헥실]-N-메틸카바메이트 (중간체 40, 라세믹, 상대적 입체배치, 420 mg, 0.87 mmol, 1.00 equiv, 90%), 1-메틸-4-[3-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]-1H-피라졸 (440 mg, 1.30 mmol, 1.50 equiv, 84%), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (62 mg, 0.09 mmol, 0.10 equiv, 98%) 및 포타슘 카보네이트 (245 mg, 1.74 mmol, 2.01 equiv, 98%)이 용해된 디옥산 (10 mL) 및 물 (1 mL)의 혼합물은 질소로 탈기되고, 150℃에서 30min 동안 MW 내에서 가열되었다. 얻어진 혼합물은 진공하에서 농축되고, 실리카 (MeOH/DCM, 1:5) 상의 플래쉬 크로마토그래피로 정제되어, 상기 표제 화합물을 노란색 고체 (390 mg, 73%)로 얻었다. LC/MS (컬럼:Shim-pack XR-ODS,3.0\*50 mm, 2.2 μm; 이동상 A:물/0.05% TFA,이동상 B: ACN/0.05% TFA; 흐름 속도: 1.0 mL/min; 그래디언트: 5%B 내지

100%B, 3.6 min 동안, 1.0 min 유지; 254nm): (순도) 90 %; [M+H]<sup>+</sup> Cac.559.3; 발견됨 559.3.

[0716]

단계 2: (1R,2S,6S)-2-{[5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐]피리미딘-4-일]아미노}-6-(메틸아미노)시클로헥산-1-올 (라세믹 상대적 입체배치)



[0717]

[0718]

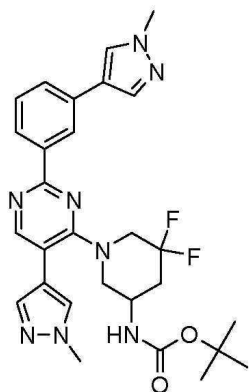
tert-부틸 N-[(1S,2S,3S)-2-히드록시-3-{[5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐]피리미딘-4-일]아미노}시클로헥실]-N-메틸카바메이트 (50 mg, 0.08 mmol, 1.00 equiv, 90%) 및 conc.HCl (0.5 mL, 6.01 mmol, 74 eq., 36.5%)가 용해된 MeOH (2 mL)의 용액은 25℃에서 5h 동안 교반되었다. 상기 용액의 pH는 소듐 바이카보네이트로 7로 조절되었고, 얻어진 혼합물은 진공하에서 농축되었다. 잔사는 10 mL의 DCM 내에 용해되었고, 상기 고체가 여과되어 나오고, 얻어진 혼합물은 진공하에서 농축되었다. HPLC로 조 생성물(25mg)을 정제하여 상기 표제 화합물을 노란색 고체 (5 mg, 15%)로 얻었다. m.p.: 88-92℃. LC/MS (컬럼:Shim-pack XR-ODS, 2.0\*50 mm, 1.6 um; 이동상 A:물/0.05% TFA, 이동상 B: ACN/0.05% TFA; 흐름 속도: 0.7 mL/min; 그래디언트: 5%B 내지 100%B, 2.1 min 동안, 0.5 min 유지됨; 220nm): (순도) 98 %; [M+H]<sup>+</sup> Cac.459.3; 발견됨 459.3. <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 8.52 (t, J=1.7Hz, 1H), 8.24-8.12 (m, 3H), 8.06 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.71-7.60 (m, 1H), 7.47 (t, J=7.7Hz, 1H), 5.84 (d, J=7.7Hz, 1H), 5.07 (d, J=4.4Hz, 1H), 4.55 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.75 (q, J=3.9Hz, 1H), 2.60 (d, J=3.8Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.69 (m, 5H), 1.41 (m, 2H).

[0719]

실시예 283 및 284: (R)-5,5-디플루오로-1-{5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐]피리미딘-4-일}-피페리딘-3-일아민 및 (S)-5,5-디플루오로-1-{5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐]피리미딘-4-일}-피페리딘-3-일아민

[0720]

단계 1: tert-부틸 N-{5,5-디플루오로-1-[5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐]피리미딘-4-일]피페리딘-3-일}카바메이트

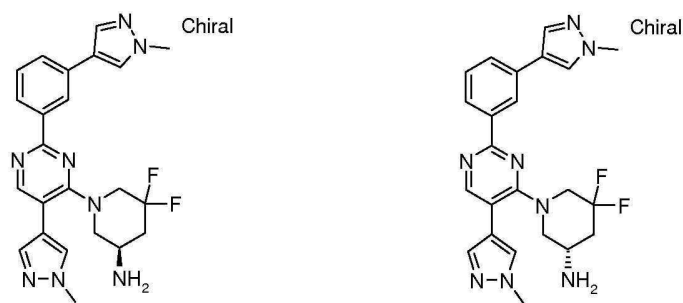


[0721]

[0722]

상기 표제 화합물은, 실시예 281, 단계 1에 대해 설명된 방법에 따라, tert-부틸 N-[1-[2-클로로-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일]-5,5-디플루오로피페리딘-3-일]카바메이트 (중간체 42, 220 mg, 0.46 mmol, 1.00 eq.)로부터 백색고체 (135 mg, 44%).로 얻었다 LC/MS (컬럼:Shim-pack XR-ODS, 2.0\*50 mm, 1.6 um; 이동상 A:물/0.05% TFA, 이동상 B: ACN/0.05% TFA; 흐름 속도: 0.7 mL/min; 그래디언트: 5% B 내지 100%B 2.1min 동안, 0.5 min 유지됨; 220nm): (순도) 83.7 %; [M+H]<sup>+</sup> Cac.551.4; 발견됨 551.4.

[0723] 단계 2: (3R) 및 (3S)-5,5-디플루오로-1-[5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐]피리미딘-4-일]피페리딘-3-아민



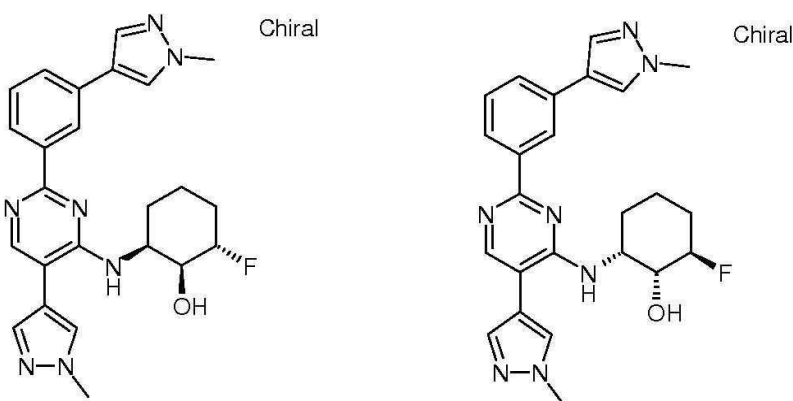
[0724]

[0725] 트리플루오로아세트산 (1 mL, 13.46 mmol, 70.85 equiv)을, 0℃에서 유지된 디클로로메탄 (4 mL) 중 tert-부틸 N-[5,5-디플루오로-1-[5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐]피리미딘-4-일]피페리딘-3-일]카바메이트 (125 mg, 0.19 mmol, 1.00 eq.)의 용액에 적가하였다. 얻어진 용액을 25℃에서 2h 동안 교반 하였다. 이것은 이후 진공하에서 농축되고, Prep-HPLC (XBridge C18)으로 정제되어, 상기 표제 화합물을 라세믹 혼합물(30 mg)로 얻었다. 상기 2개 엔안티오머는 이후 키랄 prep-HPLC (Lux 5u 셀룰로오스-4, AXIA Packed, 100.0% MeOH, 0.1%DEA)으로 분리되었다.

[0726] 첫번째 용리 엔안티오머: 백색 고체 (14.4 mg, 16%). M.p.: 70-73℃. LC/MS (컬럼: Shim-pack XR-ODS, 2.0\*50 mm, 1.6 μm; 이동상 A: 물/0.05% TFA, 이동상 B: ACN/0.05% TFA; 흐름 속도: 0.7 mL/min; 그래디언트: 5% B 내지 100% B, 2.1min 동안, 유지 0.5 min; 220 nm): (순도) 97.5 %; [M+H]<sup>+</sup> Cac.451.3; found 451.3. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO, ppm): 8.49 (m, 2H), 8.21-8.18 (m, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.68-7.66 (m, 1H), 7.49-7.45 (m, 1H), 4.10-4.08 (m, 1H), 3.94-3.85 (m, 7H), 3.35 (s, 1H), 3.30-3.17 (m, 1H), 2.69-2.63 (m, 1H), 2.49-2.47 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 1.83-1.72 (m, 1H).

[0727] 두번째 용리 엔안티오머: 백색 고체 (15 mg, 17%). LC/MS (컬럼: Shim-pack XR-ODS, 2.0\*50 mm, 1.6 μm; 이동상 A: 물/0.05% TFA, 이동상 B: ACN/0.05% TFA; 흐름 속도: 0.7 mL/min; 그래디언트: 5%B 내지 100%B, 2.1min 동안, 0.5 min 유지; 220nm): (순도) 97.8 %; [M+H]<sup>+</sup> Cac.451.3; 발견됨 451.3.

[0728] 실시예 285 및 286: (1S,2S,6S)-2-플루오로-6-{5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-피리미딘-4-일아미노}-시클로헥사놀 및 (1R,2R,6R)-2-플루오로-6-{5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-피리미딘-4-일아미노}-시클로헥사놀



[0729]

[0730] 상기 표제 화합물들의 라세믹 혼합물들은, 실시예 287에 대해 설명된 방법에 따라, (1S,2S,6S)-2-[[2-클로로-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일]아미노]-6-플루오로시클로헥산-1-올 (중간체 45, 상대적 입체 화학, 라세믹, 360 mg, 0.99 mmol, 1.00 eq.)으로부터 얻어졌다. 정제는 prep-HPLC [SHIMADZU: 컬럼: XBridge BEH130 Prep C18 OBD 컬럼, 19 x 150mm, 5 mm, 13 nm; 이동상: 물 (10 mmol/L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) 및 에탄올 (55% 내지 67%, 12 min 동안); 검출기: UV 254nm]으로 수행되고, 상기 표제 화합물이 백색고체 (200 mg, 43%)로 얻어졌다. m.p: 176-180℃. HPLC (UV 254nm): 94.57% 순도. MS: m/z = 448.2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): δ

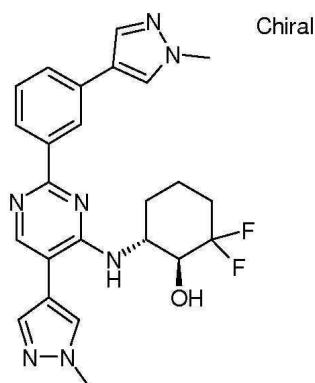
8.51 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.17-8.14 (m, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.67-7.65 (m, 1H), 7.50-7.44 (m, 1H), 5.91 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 5.55 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 4.87-4.65 (m, 1H), 4.52-4.42 (m, 1H), 4.07-4.02 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 1.85-1.55 (m, 6H).

[0731] 이 라세믹 혼합물은 키랄-prep-HPLC [컬럼: Repaired 키랄 ADH, 21.2 x 250mm, 5mm; 이동상: 헥산 및 에탄올 (hold 30% 에탄올 in 25 min); 검출기: UV 254/220nm]으로 정제되었다.

[0732] 첫번째 용리 엔안티오머: (1S,2S,6S)-2-플루오로-6-[[5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐]피리미딘-4-일]아미노]시클로헥산-1-올 (추정된 입체 화학): 백색 고체 (40 mg). m.p: 144-148°C. HPLC (UV 254nm): 98.26% 순도. 키랄 순도: e.e.% > 99.99%.

[0733] 두번째 용리 엔안티오머: (1R,2R,6R)-2-플루오로-6-[[5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐]피리미딘-4-일]아미노]시클로헥산-1-올 (추정된 입체 화학): 백색 고체, 40 mg (9%). M.p: 200-202°C. HPLC (UV 254nm): 99.25% 순도. 키랄 순도: e.e.% > 99.99%.

[0734] 실시예 287: (1S,6R)-2,2-디플루오로-6-{5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-피리미딘-4-일아미노}-시클로헥사놀



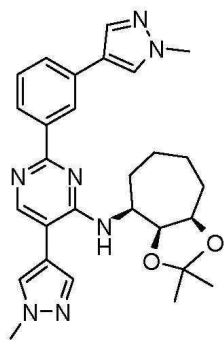
[0735]

[0736] (1S,6R)-6-[[2-클로로-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일]아미노]-2,2-디플루오로시클로헥산-1-올 (중간체 46, 50 mg, 0.12 mmol, 1.00 eq.), 1-메틸-4-[3-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]-1H-피라졸 (53 mg, 0.18 mmol, 1.45 eq.), Pd(PCy<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (11 mg, 0.01 mmol, 0.12 eq.) 및 K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (62 mg, 0.28 mmol, 2.27 eq.)이 용해된 디옥산 (2 mL) 및 물 (0.5 mL)의 혼합물은, 밀봉된 튜브 내에서 질소 대기하에서 100°C에서 3h 동안 가열되었다. 얻어진 혼합물들은 이후 진공하에서 농축되었다. 잔사는 DCM으로 희석되었다. 수상은 분리되고, DCM으로 2번 추출되었다. 모아진 유기상은 염류로 세척되고, 마그네슘 설페이트로 건조되고, 여과 및 농축되었다. Prep-HPLC (XBridge BEH130 Prep C18 OBD 컬럼)으로 정제하여, 상기 표제 화합물을 백색고체 (35 mg, 61%)로 얻었다. LC/MS (컬럼: Shim-pack XR-ODS, 2.0\*50 mm, 1.6 μm; 이동상 A: 물/0.05% TFA, 이동상 B: ACN/0.05% TFA; 흐름 속도: 0.7 mL/min; 그래디언트: 5%B 내지 100%B, 2.1min 동안, 유지됨 0.5 min; 220nm): (순도) 99.9%; [M+H]<sup>+</sup> Calc. 466.3; 발견됨 466.3. <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 8.48 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.13 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.65 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.48 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 6.36 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 5.62 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 4.31 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 2.13 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.53 (m, 2H).

[0737] 실시예 288 및 289: (1R,2S,3S)-3-{5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-피리미딘-4-일아미노}-시클로헥탄-1,2-디올 및 (1S,2R,3R)-3-{5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-피리미딘-4-일아미노}-시클로헥탄-1,2-디올

[0738] 단계 1: N-[(3aS,4S,8aR)-2,2-디메틸-옥타히드로시클로헥타[d][1,3]디옥솔-4-일]-2-클로로-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-아민 (라세믹 - 상대적 입체 화학)





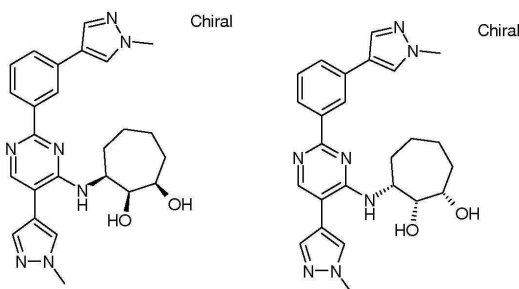
[0739]

[0740]

상기 표제 화합물은, 실시예 287에 대해 설명된 방법에 따라, N-[(3aS,4S,8aR)-2,2-디메틸-옥타히드로시클로헵타[d][1,3]디옥솔-4-일]-2-클로로-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-아민 (중간체 51, 180 mg, 0.43 mmol, 1.00 eq.)으로부터, 노란색 오일 (220 mg, 92%)로 얻었다. LC/MS (컬럼:Shim-pack XR-ODS,2.0\*50 mm,1.6 um; 이동상 A:물/0.05% TFA,이동상 B: ACN/0.05% TFA; 흐름 속도: 0.7 mL/min; 그래디언트:5%B 내지 100%B, 2.1min 동안, 유지됨 0.5 min; 220nm): (순도) 90.0 %; [M+H]<sup>+</sup> Cac.500.3; 발견됨 500.0.

[0741]

단계 2: (1R,2S,3S)-3-{5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-피리미딘-4-일아미노}-시클로헵탄-1,2-디올 및 (1S,2R,3R)-3-{5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-피리미딘-4-일아미노}-시클로헵탄-1,2-디올



[0742]

[0743]

MeOH(1ml) 중 conc. HCl (0.75 mL, 24.68 mmol, 62 eq.)을, 0℃에서 유지된 MeOH(2ml) 중 N-[(3aS,4S,8aR)-2,2-디메틸-옥타히드로시클로헵타[d][1,3]디옥솔-4-일]-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐]피리미딘-4-아민 (220 mg, 0.40 mmol, 1.00 eq.)의 용액에 적가하였다. 얻어진 용액은 RT에서 16h 동안 교반되었다. 용액의 pH의 값은 암모니아를 첨가하여 8로 조절되었다. 반응 혼합물은 진공하에서 농축되고, 플래쉬 크로마토그래피(H<sub>2</sub>O:MeOH, 1:1)로 정제되어, 상기 표제 화합물을 라세믹 혼합물(130 mg)로 얻었다. 2개 엔안티오머들은 키랄-Prep-HPLC (키랄pak IC, MeOH)으로 분리되었다.

[0744]

첫번째 용리 아이소머: 50 mg (31%). m.p.: 176-178 °C. LC/MS (컬럼:Shim-pack XR-ODS,2.0\*50 mm,1.6 um; 이동상 A:물/0.05% TFA,이동상 B: ACN/0.05% TFA; 흐름 속도: 0.7 mL/min; 그래디언트: 5%B 내지 100%B, 2.1min 동안, 유지됨 0.5 min; 220nm): (순도) 99.1 %; [M+H]<sup>+</sup> Cac.460.2; 발견됨 460.0. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) 8.50 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.56 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 7.45 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.00 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.62 - 4.42 (m, 1H), 4.12 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.10 - 4.01 (m, 1H), 3.97 (d, J = 8.0 Hz, 5H), 2.21 - 2.01 (m, 1H), 1.93 (q, J = 9.8, 9.1 Hz, 1H), 1.86 - 1.76 (m, 3H), 1.69 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.63 - 1.45 (m, 2H).

[0745]

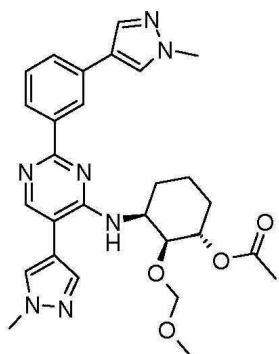
두번째 용리 아이소머: 59 mg (31%). m.p.: 176-178°C. LC/MS (컬럼:Shim-pack XR-ODS,2.0\*50 mm,1.6 um; 이동상 A:물/0.05% TFA,이동상 B: ACN/0.05% TFA; 흐름 속도: 0.7 mL/min; 그래디언트: 5%B 내지 100%B, 2.1min 동안, 유지됨 0.5 min; 220nm): (순도) 98.6 %; [M+H]<sup>+</sup> Cac.460.2; 발견됨 460.0.

[0746]

실시예 290: (1S,2R,6S)-2-플루오로-6-{5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-피리미딘-4-일아미노}-시클로헥사놀 (라세믹 - 상대적 입체배치)

[0747]

단계 1: (1S,2S,3S)-2-(메톡시메톡시)-3-[[5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐]피리미딘-4-일]아미노]시클로헥실 아세테이트 (라세믹 - 상대적 입체 화학)



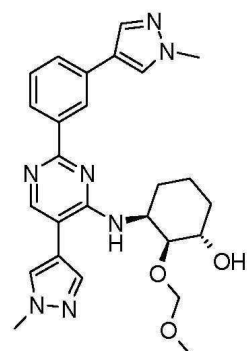
[0748]

[0749]

상기 표제 화합물은, 실시예 287에 대해 설명된 방법에 따라, (1S,2S,3S)-3-[[2-클로로-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일]아미노]-2-(메톡시메톡시)시클로헥실 아세테이트 (중간체 54, 라세믹, 330 mg, 0.72 mmol, 1.00 eq.)로부터, 노란색 고체 (480 mg, 100%)로 얻었다. MS:  $m/z = 532.5$   $[M+H]^+$ .

[0750]

단계 2: (1S,2S,3S)-2-(메톡시메톡시)-3-[[5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐]피리미딘-4-일]아미노]시클로헥산-1-올 (라세믹 - 상대적 입체 화학)



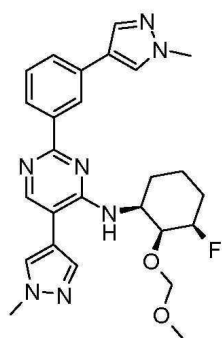
[0751]

[0752]

(1S,2S,3S)-2-(메톡시메톡시)-3-[[5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐]피리미딘-4-일]아미노]시클로헥실 아세테이트 (라세믹, 480 mg, 0.81 mmol, 1.00 eq.) 및 소듐 히드록사이드 (100 mg, 2.45 mmol, 3.02 eq.)이 용해된 THF (10 mL) 및 물 (2 mL)의 용액을 25°C에서 2h 동안 교반하였다. 이것은 이후 감압하에서 농축되고, 물 (20 mL)로 희석되었다. 얻어진 혼합물은 DCM (3x10 mL)으로 추출되었다. 조합된 유기층들은 염류로 세척되고, 무수  $Na_2SO_4$ 로 건조되고, 여과 및 진공하에서 농축되었다. 실리카 (MeOH/DCM, 1:100 내지 1:25) 상의 플래쉬 크로마토그래피로 정제되어, 상기 표제 화합물을 갈색 고체 (340 mg, 77%)로 얻었다. MS:  $m/z = 490.4$   $[M+H]^+$ .

[0753]

단계 3: N-[(1S,2S,3R)-3-플루오로-2-(메톡시메톡시)시클로헥실]-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐]피리미딘-4-아민 (라세믹 - 상대적 입체 화학)



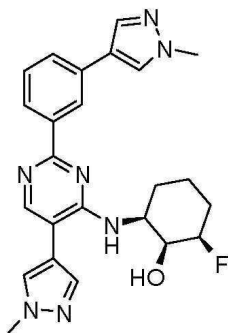
[0754]

[0755]

(1S,2S,3S)-2-(메톡시메톡시)-3-[[5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐]피리미딘-4-일]아미노]시클로헥산-1-올 (라세믹, 340 mg, 0.56 mmol, 1.00 eq., 80% 순도)이 용해된 디클로로메탄 (1

mL)의 용액은, 질소 대기하에서 0℃에서 유지된 DCM (10 mL) 중 XtalFluor-E (195 mg, 0.83 mmol, 1.50 equiv, 98% 순도)의 용액에 적가하였다. TEA.3HF (147 mg, 0.89 mmol, 1.61 equiv, 98% 순도)은, 0℃에서 얻어진 혼합물에 적가되었다. 반응 혼합물은 RT까지 가온되었고 추가 1h 동안 교반되었다. 이것은 이후 20 mL의 H<sub>2</sub>O를 첨가하여 종결되고, DCM (3x10 mL)으로 추출되었다. 조합된 유기층들은 염류(1 mL)로 세척되고, 무수 소듐 설페이트로 건조되고, 여과 및 농축되었다. 실리카 (MeOH/DCM, 1:100 내지 1:20)의 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, 상기 표제 화합물을 노란색 고체 (144 mg, 47%)로 얻었다. MS:  $m/z$  = 492.4  $[M+H]^+$ .

[0756] 단계 4: (1S,2R,6S)-2-플루오로-6-[[5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐]피리미딘-4-일]아미노]시클로헥산-1-올 (라세믹 - 상대적 입체 화학)

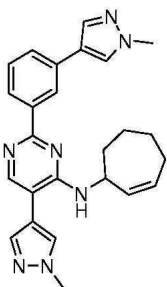


[0757]

[0758] HCl (g)이 용해된 디옥산 (2 mL)의 포화된 용액은, N-[(1S,2S,3R)-3-플루오로-2-(메톡시메톡시)시클로헥실]-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐]피리미딘-4-아민 (라세믹, 139 mg, 0.28 mmol, 1.00 eq.)이 용해된 디옥산 (2 mL)의 용액에 첨가되었다. 반응 혼합물은 25℃에서 2h 동안 교반되었다. 상기 용액의 pH 값은 포화된 소듐 바이카보네이트 (aq.)로 7로 조절되었고, 얻어진 혼합물은 진공하에서 농축되었다. 잔사는 10 mL의 DCM으로 희석되었다. 상기 고체는 여과되어 나왔다. 여액은 진공하에서 농축되었고, 조 생성물 (100 mg)은, prep-HPLC [SHIMADZU: 컬럼: XBridge BEH130 Prep C18 OBD 컬럼, 19 x 150mm, 5mm, 13nm; 이동상: 물 (10 mmol/L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) 및 ACN (35% 내지 41%, 10 min 동안); 검출기: UV 254nm]으로 정제되어, 상기 표제 화합물을 백색고체 (73 mg, 56%)로 얻었다. m.p.: 116-120℃. HPLC (UV 254nm): 97.85% 순도. MS:  $m/z$  = 448.3  $[M+H]^+$ . <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm): δ 8.51 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.17-8.14 (m, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.69-7.63 (m, 1H), 7.50-7.43 (m, 1H), 5.90 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 5.54 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 1H), 4.87-4.67 (m, 1H), 4.52-4.42 (m, 1H), 4.06-4.02 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 1.82-1.56 (m, 6H).

[0759] 실시예 291: (1R,2S,7S)-2-메틸아미노-7-{5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐]-피리미딘-4-일아미노}-시클로헥탄올 (라세믹 - 상대적 입체 배치)

[0760] 단계 1: N-(시클로헥트-2-엔-1-일)-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐]피리미딘-4-아민



[0761]

[0762] 상기 표제 화합물은, 실시예 287에 대해 설명된 방법에 따라, 2-클로로-N-(시클로헥트-2-엔-1-일)-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-아민 (중간체 56, 12 mg, 0.04 mmol, 1.00 eq.)으로부터, 노란색 오일 (10 mg, 59%)로 얻었다. LC/MS:  $[M+H]^+$  Cac. 426.2; found 426.0.

[0763] 단계 2: 5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐]-N-[(1S,7R)-8-옥사비시클로

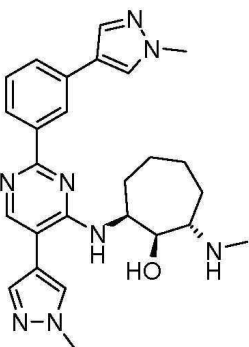
[5.1.0]octan-2-일]피리미딘-4-아민 (라세믹 - 상대적 입체 화학)

[0764]

[0765] mCPBA (156 mg, 0.86 mmol, 3.12 eq.)은, DCM(8ml) 중 질소 대기하에서 0℃로 유지된 N-(시클로헥트-2-엔-1-일)-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐]피리미딘-4-아민 (130 mg, 0.27 mmol, 1.00 eq.)의 용액에 덩어리로 나누어 첨가하였다. 소듐 바이카보네이트 (78 mg, 0.88 mmol, 3.21 eq.)가 첨가되었고, 얻어진 용액은 20℃에서 6h 동안 교반되었다. DCM으로 희석한 후, 혼합물은 이후 소듐 카보네이트 aq. 및 염류로 세척되었다. 유기층은 무수 소듐 설페이트로 건조되고, 여과 및 농축되었다. 실리카 (DCM:MeOH, 20:1) 상의 플래쉬 크로마토그래피로 정제되어, 상기 표제 화합물을 노란색 오일 (70 mg, 46%)로 얻었다. LC/MS: [M+H]<sup>+</sup> Cac.442.2;found 442.0

[0766]

단계 3: (1R,2S,7S)-2-[[5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐]피리미딘-4-일]아미노]-7-(메틸아미노)시클로헥탄-1-올 (라세믹 - 상대적 입체 화학)



[0767]

[0768] CH<sub>3</sub>NH<sub>2</sub> (310 mg, 9.98 mmol)이 용해된 MeOH (5 mL)의 용액이, 5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐]-N-[(1S,2S,7R)-8-옥사비시클로[5.1.0]octan-2-일]피리미딘-4-아민 (라세믹, 65 mg, 0.13 mmol, 1.00 equiv, 85% 순도) 위에 첨가되었다. 얻어진 반응 혼합물은 80℃에서 36h 동안 교반되었다. 이것은 이후 진공하에서 농축되었고, 조 생성물(50 mg)은, prep-HPLC [SHIMADZU: 컬럼: XBridge BEH130 Prep C18 OBD 컬럼, 19 x 150mm, 5mm, 13nm; 이동상: 물 (10 mmol/L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) 및 ACN (27% 내지 34%, 8 min 동안); 검출기: UV 254nm]으로 정제되어, 상기 표제 화합물(10 mg, 16% yield)을 오프-백색 고체로 얻었다. m.p. 120-122℃. HPLC (UV 254nm): 96.53% 순도. MS:  $m/z = 473.2$  [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*, ppm): δ 8.46 (s, 1H), 8.21 - 8.17 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.58-7.53 (m, 1H), 7.48-7.42 (m, 1H), 5.93 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.53 (brs., 1H), 4.13-4.09 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.00-2.92 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.01 - 1.92 (m, 2H), 1.85 - 1.74 (m, 5H), 1.51 - 1.40 (m, 1H).

[0769]

실시예 292: 효소적 분석

[0770]

IRAK1 효소적 분석

[0771]

IRAK1은 인간 정제된 재조합 효소(His-TEV-IRAK1 (194-712))이다. 이 분석에서, IRAK-1가 ATP를 가수분해하고 자가인산화한다. IRAK-1 억제제의 측정은, 스트랩타비딘 코팅된 384well FlashPlate (PerkinElmer #SMP410A) 에서 수행되었다.

[0772]

His-TEV-IRAK-1 (15ng/well), ATP (1 μM, [33P]ATP 0.25 μCi/well) 및 화합물이 용해된 DMSO (농도 범위, 20 μM 내지 1nM) 또는 대조군 (2%DMSO)이 분석 완충제(Hepes pH7.0 50mM, 지방산 없음 BSA 0.1%, 디티오프레이톨

DTT 2mM, MgCl<sub>2</sub> 10mM, EGTA 0.5mM, Triton-X-100 0.01%) 내에서 30℃에서 3 시간 동안 배양되었다.

[0773] 키나아제 반응은, EDTA 첨가로 종결되었다. 상층액은 버려지고, 플레이트는 150 mM NaCl으로 3번 세척되었고, 방사능이 이후 Microbeta Trilux reader로 측정되었다.

[0774] IRAK4 효소적 분석

[0775] IRAK4은 인간 순수한 재조합 효소 (His-TEV-IRAK1 (194-712)이다. IRAK4는 ATP를 가수분해하고, 자가 인산화하고, 세린/트레오닌 유전적 펩티드 기질(STK: 61ST1BLC, CisBio International based in Bagnols/Ceze FR)를 인산화한다.

[0776] IRAK-4 저해의 측정은, 스트렙타비딘 코팅된 384well FlashPlate (PerkinElmer #SMP410A) 내에서 수행되었다. His-TEV-IRAK4 (20ng/well), ATP (2 μM, [<sup>33</sup>P]ATP 0.25 μCi/well), STK1-비오틴 펩티드 (300nM) 및 화합물이 용해된 DMSO (농도의 범위, 20 μM 내지 1nM) 또는 대조군(2%DMSO)은 분석 완충제(Hepes pH7.0 50mM, 지방산 없는 BSA 0.1%, 디티오프레이틀 DTT 2mM, MgCl<sub>2</sub> 10mM, EGTA 0.5mM, Tween-20 0.01%, MnCl<sub>2</sub> 5mM) 내에서 30℃에서 3 시간 동안 배양되었다.

[0777] 키나아제 반응은 EDTA의 첨가로 종결되었다. 상층액은 버려지고, 플레이트는 150 mM NaCl으로 3번 세척되었고, 방사능은 이후 Microbeta Trilux reader에서 측정되었다.

[0778] 인간 PBMCs에서 TLR7 유도된 IL-6

[0779] 인간 PBMC 분석은, 인간 모노 핵 세포들(PBMC's) 내에서 TLR7 유도된 IL-6 분비에 대한 IRAK1 및 IRAK4 소분자 억제제의 활성을 모니터링하기 위한 기능적 분석법들 중 하나로서 사용되었다. 인간 PBMCs는 사용된 건강한 자원자로부터 얻어진 버피코트(buffy coat)(백혈구 및 혈소판이 풍부한 전체 혈액)로부터 제조되었고, 신선하거나 냉동된 것들을 분석 매체(RPMI+2%P/S/L-glu+10% HI-FBS) 내에 플레이트팅하고, DMSO/매체 중 화합물 (농도의 범위, 25uM 내지 .4nM) 또는 대조군(0.25% DMSO)으로 분석 매체 내에서 37℃에서 30min 동안 사전 처리되었다. IRAK1 및 IRAK4 억제제로 사전 처리에 이어서, PBMC's는 TLR7 특이적 리간드 (2uM)로 밤새 (16-18 hrs) 37℃에서 자극되었다. 배양 후, 상층액을 384 well PE AlphaPlate-384 (6005350)로 이동하고, IL-6은 Perkin Elmer IL-6 Alpha LISA kit (AL223C)을 사용하여 정량화된다. 플레이트들은 Alpha Technology®을 갖는 Envision® plate reader로 해독되었다.

[0780] 결과는 이하에 주어졌다.

[0781] \* IC<sub>50</sub> > 5 μM

[0782] \*\* IC<sub>50</sub> 범위, 1 μM - 5 μM

[0783] \*\*\* IC<sub>50</sub> 범위, 0.1 μM - 1.0 μM

[0784] \*\*\*\* IC<sub>50</sub> < 0.1 μM

[0785] NT 시험하지 않음

표 7

[0786]

화합물	IRAK1 IC <sub>50</sub>	IRAK4 IC <sub>50</sub>	hPBMC's (IC <sub>50</sub> ) 내에서 TLR7 유도된 IL-6 분비
1	*	***	**
2	**	***	NT
3	**	*	NT
4	**	**	NT
5	**	*	NT
6	*	**	NT
7	***	***	**
8	*	**	NT
9	**	***	**
10	***	***	**
11	*	***	**

12	*	*	NT
13	***	***	**
14	****	****	NT
15	***	****	***
16	***	****	***
17	*	****	***
18	*	****	***
19	*	***	**
20	***	**	***
21	**	****	**
22	***	****	***
23	*	**	NT
24	*	**	NT
25	*	**	NT
26	*	*	NT
27	**	***	NT
28	****	****	***
29	**	***	NT
30	***	***	NT
31	***	***	NT
32	***	****	**
33	**	**	NT
34	*	**	NT
35	***	***	**
36	**	***	***
37	**	***	**
38	**	***	*
39	*	**	NT
40	*	**	NT
41	***	***	**
42	***	***	***
43	***	***	**
44	***	****	***
45	**	***	**
46	***	***	*
47	**	***	*
48	***	***	*
49	***	***	*
50	***	***	**
51	*	**	NT
52	***	****	**
53	***	****	**
54	***	***	**
55	***	****	**
56	*	****	**
57	***	***	*
58	**	**	NT
59	*	***	NT
60	**	***	**
61	*	***	NT
62	**	***	**
63	***	****	**
64	**	***	NT
65	***	****	***
66	****	****	***
67	*	***	NT
68	**	***	NT
69	*	***	NT

70	***	**	NT
71	*	*	NT
72	*	**	NT
73	**	**	NT
74	**	***	NT
75	*	*	NT
76	**	***	*
77	*	***	**
78	**	***	NT
79	***	***	NT
80	*	***	NT
81	**	***	*
82	**	***	NT
83	**	***	***
84	**	***	*
85	*	***	**
86	**	****	*
87	**	****	**
88	*	***	NT
89	*	**	NT
90	*	*	NT
91	*	*	NT
92	*	*	NT
93	***	****	***
94	***	****	**
95	*	****	NT
96	**	****	NT
97	***	****	**
98	**	***	NT
99	***	****	***
100	**	***	NT
101	**	****	***
102	**	***	NT
103	**	****	NT
104	**	***	NT
105	*	***	NT
106	*	****	NT
107	***	***	***
108	***	****	***
109	*	***	NT
110	*	**	NT
111	***	****	NT
112	**	***	**
113	***	****	**
114	**	***	NT
115	*	***	***
116	*	***	NT
117	*	***	NT
118	**	****	**
119	**	***	*
120	***	***	NT
121	*	***	NT
122	*	***	NT
123	***	****	***
124	*	***	NT
125	*	***	***
126	*	***	NT
127	*	****	***

128	***	*****	***
129	***	*****	***
130	**	***	NT
131	**	*****	**
132	***	*****	***
133	***	*****	***
134	*****	*****	*****
135	***	*****	***
136	***	*****	**
137	***	*****	***
138	**	*****	**
139	***	***	NT
140	**	***	NT
141	**	***	**
142	*	**	NT
143	***	*****	***
144	*	***	NT
145	*	***	NT
146	*	*****	**
147	*	*****	NT
148	*	***	NT
149	***	*****	***
150	*	***	NT
151	***	*****	***
152	***	*****	***
153	***	*****	***
154	*	***	NT
155	*	*****	NT
156	***	*****	***
157	***	*****	NT
158	***	*****	NT
159	*	*****	NT
160	***	*****	NT
161	*****	*****	***
162	***	*****	***
163	***	*****	NT
164	**	*****	NT
165	***	*****	NT
166	***	*****	NT
167	**	*****	**
168	*	*****	NT
169	***	*****	*
170	***	*****	**
171	*****	*****	**
172	***	*****	NT
173	*	***	NT
174	***	*****	NT
175	***	***	NT
176	**	*****	NT
177	***	*****	NT
178	***	***	NT
179	***	*****	**
180	***	*****	NT
181	***	*****	**
182	*****	*****	***
183	***	*****	**
184	***	*****	***
185	**	*****	**



186	****	****	***
187	****	****	***
188	****	****	**
189	*	*	NT
190	****	****	**
191	*	***	NT
192	**	****	NT
193	*	***	NT
194	***	****	***
195	****	****	**
196	***	***	**
197	*	***	NT
198	**	****	NT
199	***	****	***
200	**	***	NT
201	**	****	NT
202	**	***	NT
203	**	***	NT
204	***	****	***
205	***	****	NT
206	*	***	NT
207			NT
208	***	****	***
209	****	****	***
210	***	****	***
211	***	***	**
212	*	***	NT
213	****	****	***
214	*	****	**
215	***	****	***
216	***	****	***
217	***	****	**
218	**	***	NT
219	***	****	**
220	***	****	NT
221	***	****	***
222	***	***	NT
223	***	****	NT
224	**	****	NT
225	***	****	***
226	*	***	NT
227	***	****	NT
228	*	**	NT
229	*	***	NT
230	*	**	NT
231	*	**	NT
232	***	****	NT
233	***	****	***
234	**	****	NT
235	**	***	NT
236	**	***	NT
237	**	***	NT
238	***	****	***
239	***	***	***
240	*	***	NT
241	**	***	NT
242	***	****	***
243	**	****	***

244	***	*****	***
245	*****	*****	***
246	*	**	NT
247	**	***	NT
248	***	*****	***
249	**	***	NT
250	**	***	NT
251	*	**	NT
252	***	*****	NT
253	*****	*****	***
254	*****	*****	*****
255	***	***	NT
256	**	*****	**
257	***	*****	**
258	*	***	NT
259	*	***	NT
260	***	***	**
261	**	***	NT
262	***	*****	**
263	*	**	NT
264	*	**	NT
265	***	*****	*
266	*****	*****	***
267	***	*****	***
268	*****	*****	*****
269	***	*****	***
270	*****	*****	*****
271	***	*****	**
272	***	*****	**
273	***	*****	***
274	*	***	NT
275	***	*****	***
276	*****	*****	***
277	*	***	NT
278	*****	*****	***
279	*	***	*
280	***	*****	**
281	*	*****	**
282	**	***	*
283	**	**	**
284	**	*****	***
285	***	*****	***
286	***	*****	***
287	***	*****	**
288	*****	*****	*****
289	*	*****	***
290			NT
291			NT

[0787] 실시예 293. 약제학적 제제

[0788] (A) 주사 바이알: 이중 증류된 물 3L 중 본 발명에 따른 활성 성분 100g 및 디소듐 수소포스페이트 5g의 용액은 2N 염산을 사용하여 pH 6.5로 조절되고, 멸균 여과되고, 주사 바이알 내로 이송되고, 멸균 조건하에서 동결건조되고 멸균 조건하에서 밀봉되었다. 각 주사 바이알은 5mg의 활성 성분을 포함한다.

[0789] (B) 좌약: 본 발명에 따른 활성 성분 20g이 100 g의 콩 레시틴 및 1400 g의 코코아 버터와 함께 용융되고, 몰드 내로 부어지고, 냉각되었다. 각 좌약은 20 mg의 활성 성분을 포함한다.

- [0790] (C) 용액: 용액은 940ml의 이중 증류된 물 중 1 g의 본 발명에 따른 활성 성분, 9.38 g의  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ , 28.48 g의  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$  및 0.1 g의 벤즈알코늄 클로라이드로부터 제조된다. 상기 pH는 6.8로 조절되고, 용액은 1 L로까지 제조되고, 방사선 조사로 멸균되었다. 이 용액은 눈 점약의 형태로 사용될 수 있다.
- [0791] (D) 연고: 500 mg의 본 발명에 따른 활성 성분이 99.5 g의 바셀린을 무균 조건하에서 혼합된다.
- [0792] (E) 정제: 1 kg의 본 발명에 따른 활성 성분, 4 kg의 락토오스, 1.2 kg의 감자 전분, 0.2 kg의 탈크 및 0.1 kg의 마그네슘 스테아레이트의 혼합물은, 가압되어 종래 방법으로 정제를 제공하며, 각 정제는 10mg의 활성 성분을 포함하게 한다.
- [0793] (F) 코팅된 정제: 정제들은 실시예 E와 유사하게 가압하고, 이어서 종래 방법으로 수크로오스, 감자 전분, 탈크, 트래거캔스 겔 및 염료의 코팅층으로 코팅된다.
- [0794] (G) 캡슐: 2 kg의 본 발명에 따른 활성 성분은 경질 젤라틴 캡슐 내로 종래 방법으로 도입되고, 각 캡슐은 20mg의 활성 성분을 포함하게 한다.
- [0795] (H) 앰플: 60L의 이중 증류된 물 중 본 발명에 따른 활성 성분 1kg의 용액은 멸균 여과되고, 앰플 내로 이송되고, 멸균 조건 하에서 냉동 건조되고, 멸균 조건하에서 멸균된다. 각 앰플은 10mg의 활성 성분을 포함한다.
- [0796] (I) 흡입 스프레이: 14 g의 본 발명에 따른 활성 성분은, 10 L의 등장성 NaCl 용액 내에 용해되고, 상기 용액은 펌프 장치를 갖는 상업적으로 이용가능한 스프레이 용기 내에 이송된다. 상기 용액은 입 또는 코 안으로 스프레이될 수 있다. 한번 스프레이 샷(약 0.1 ml)은 약 0.14 mg의 용량에 대응한다.
- [0797] 본 발명의 수 많은 실시예들이 여기 설명되어 있지만, 기초 실시예는 본 발명의 화합물 및 방법을 이용하는 다른 실시예를 제공하기 위하여 변경될 수 있다는 것이 명백하다. 그러므로, 본 발명의 범위는 실시예의 방법으로 제시되었던 특정 실시예 보다는 첨가된 청구범위에 의해 정의되는 것이다.