



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2017년10월26일

(11) 등록번호 10-1790255

(24) 등록일자 2017년10월19일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/04 (2006.01) *A61K 31/437* (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) *A61K 31/527* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) *C07D 487/04* (2006.01)
C07D 487/10 (2006.01) *C07D 519/00* (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2012-7019343
- (22) 출원일자(국제) 2010년12월17일
 심사청구일자 2015년12월14일
- (85) 번역문제출일자 2012년07월20일
- (65) 공개번호 10-2012-0124417
- (43) 공개일자 2012년11월13일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2010/061146
- (87) 국제공개번호 WO 2011/079051
 국제공개일자 2011년06월30일
- (30) 우선권주장
 61/289,969 2009년12월23일 미국(US)
 61/386,964 2010년09월27일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문현
 WO2001009134 A1
 EP1880993 A1

전체 청구항 수 : 총 22 항

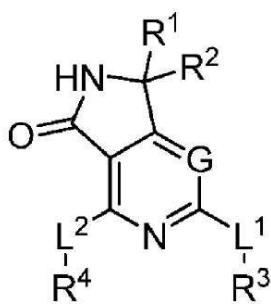
심사관 : 김병숙

(54) 발명의 명칭 SYK 억제제로서의 융합된 헤테로방향족 피롤리디논

(57) 요약

화학식 1의 화합물들, 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염들(식 중, G, L¹, L², R¹, R², R³ 및 R⁴는 명세서에 정의되어 있음)이 개시되어 있다. 이 개시 내용은 또한 화학식 1의 화합물들을 제조하는 방법 및 재료, 이들을 함유하는 약제학적 조성물, 및 류마티스관절염, 혈액학적 악성종양, 상피암(즉, 암종) 및 SYK의 억제를 보이는 기타 장애, 질환 및 병태를 비롯한, 면역 체계 및 염증과 연루된 장애, 질환 및 병태를 치료하기 위한 이들의 용도에 관한 것이다.

[화학식 1]



(72) 발명자

램 베티

미국 캘리포니아 92121 샌디에고 사이언스 센터 드
라이브 10410 타케다 샌디에고 인코포레이티드

니에 제

미국 캘리포니아 92121 샌디에고 사이언스 센터 드
라이브 10410 타케다 샌디에고 인코포레이티드

스미쓰 크리스토퍼

미국 캘리포니아 92121 샌디에고 사이언스 센터 드
라이브 10410 타케다 샌디에고 인코포레이티드

타카하시 마사시

미국 캘리포니아 92121 샌디에고 사이언스 센터 드
라이브 10410 타케다 샌디에고 인코포레이티드

동 킁

미국 캘리포니아 92121 샌디에고 사이언스 센터 드
라이브 10410 타케다 샌디에고 인코포레이티드

페어 빅토리아

미국 캘리포니아 92121 샌디에고 사이언스 센터 드
라이브 10410 타케다 샌디에고 인코포레이티드

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 1의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염:

[화학식 1]



식 중,

G 는 $C(R^5)$ 이고;

L^1 및 L^2 는 각각 독립적으로 $-NH-$ 및 하나의 결합으로부터 선택되며;

R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 수소, 할로, 및 C_{1-3} 알킬로부터 선택되고;

R^3 는, 각각 할로, 옥소, $-CN$, R^6 및 R^7 으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환기로 치환 또는 비치환된, 2 -아미노- C_{2-6} 알크-1-일, 2 -아미노- C_{3-8} 사이클로알크-1-일, 및 3 -아미노테트라하이드로- $2H$ -피란-4-일로부터 선택되며;

R^4 는 페닐 및 C_{1-9} 헤테로아릴로부터 선택되는데, 상기 페닐은 할로, $-CN$, R^6 및 R^7 으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환기로 치환 또는 비치환되고, 상기 C_{1-9} 헤테로아릴은 각각 할로, $-CN$, R^6 및 R^7 으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환 또는 비치환된 피롤릴, 퓨라닐, 티에닐, 피라졸릴, 이미다졸릴, 이속자졸릴, 옥사졸릴, 아이소티아졸릴 및 티아졸릴로부터 선택되고;

R^5 는 수소, 할로, $-CN$, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, 및 R^{10} 으로부터 선택되는데, 상기 알킬 및 알케닐 부분은 각각 옥소로 치환 또는 비치환되고;

각각의 R^6 는 독립적으로 $-OR^8$, $-N(R^8)R^9$, $-C(O)R^8$, $-C(O)N(R^8)R^9$, 및 $-S(O)_nR^8$ 로부터 선택되며;

각각의 R^7 은, 각각 할로 및 R^{10} 으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환기로 치환 또는 비치환된, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬- $(CH_2)_m$, 및 C_{6-14} 아릴- $(CH_2)_m$ 으로부터 독립적으로 선택되고;

각각의 R^8 및 R^9 은, 수소, 및 R^{10} 으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환기로 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

각각의 R^{10} 은 독립적으로 $-OR^{11}$ 및 $-N(R^{11})R^{12}$ 로부터 선택되고;

각각의 R^{11} 및 R^{12} 는 독립적으로 수소 및 C_{1-6} 알킬로부터 선택되며;

각각의 n 은 독립적으로 0, 1 및 2로부터 선택되고;

각각의 m 은 독립적으로 0, 1, 2, 3 및 4로부터 선택된다.

청구항 2

제1항에 있어서, L^1 은 $-NH-$ 인 것인, 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 3

제1항에 있어서, L^2 는 하나의 결합인 것인, 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 4

제1항에 있어서, R^1 및 R^2 는 모두 수소인 것인, 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 5

제1항에 있어서, R^3 가, 할로, 옥소, $-CN$, R^6 및 R^7 으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환기로 치환 또는 비치환된, 2-아미노-사이클로헥스-1-일인 것인, 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 6

제1항에 있어서, R^3 는 할로, 옥소, $-CN$, R^6 및 R^7 으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환기로 치환 또는 비치환된 3-아미노테트라하이드로-2H-페란-4-일인 것인, 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 7

제1항에 있어서, R^4 는 페닐 및 C_{1-9} 헤테로아릴로부터 선택되는데, 상기 페닐은 할로, $-CN$, R^6 및 R^7 으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환기로 치환 또는 비치환되고, 상기 C_{1-9} 헤�테로아릴은 각각 할로, $-CN$, R^6 및 R^7 으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환 또는 비치환된 퍼롤릴, 퓨라닐, 티에닐, 퍼라졸릴, 이미다졸릴, 이속자졸릴, 옥사졸릴, 아이소티아졸릴 및 티아졸릴로부터 선택된 것인, 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 8

제7항에 있어서, R^4 는, 각각 할로, $-CN$, R^6 및 R^7 으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환 또는 비치환된, 퍼롤릴, 퓨라닐, 티에닐, 퍼라졸릴, 이미다졸릴, 아이소옥사졸릴, 옥사졸릴, 아이소티아졸릴 및 티아졸릴로부터 선택된 것인, 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 9

제8항에 있어서, R^4 는, 할로, $-CN$, R^6 및 R^7 으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환 또는 비치환된 퍼라졸-4-일인 것인, 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 10

제9항에 있어서, R^4 는 메틸, 에틸, 사이클로프로필 또는 C_{1-2} 할로알킬로 치환된 퍼라졸-4-일인 것인, 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 11

제1항에 있어서, R^5 는 수소 및 할로로부터 선택된 것인, 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 12

제1항에 있어서, 이하의 화합물들로부터 선택된 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염:

6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-4-(m-톨릴아미노)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온;

6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-4-(4-플루오로-3-메틸페닐아미노)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온;
 6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-7-플루오로-4-(m-톨릴아미노)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온;
 6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-4-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온;
 6-((3R,4R)-3-아미노테트라하이드로-2H-페란-4-일아미노)-4-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온;
 6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-7-플루오로-4-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온;
 6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-7-클로로-4-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온;
 6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-4-(3-(메틸설포닐)페닐아미노)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온;
 6-((1R,2S)-2-아미노사이클로펜틸아미노)-4-(3-(메틸설포닐)페닐아미노)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온;
 (R)-4-메틸-2-(4-(3-(메틸설포닐)페닐아미노)-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)펜타아마이드;
 (R)-4-메틸-2-(4-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)펜타아마이드;
 6-((1S,2R)-2-아미노사이클로헥실아미노)-7-플루오로-4-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온;
 (R)-6-(2-아미노-3-에톡시프로필아미노)-4-(m-톨릴아미노)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온;
 (R)-6-(2-아미노-3-에톡시프로필아미노)-7-플루오로-4-(m-톨릴아미노)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온;
 6-(2-아미노-3,3-트라이플루오로프로필아미노)-4-(m-톨릴아미노)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온;
 (R)-4-메틸-2-(3-옥소-4-(m-톨릴아미노)-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)펜타아마이드;
 6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-4-(1-에틸-1H-페라졸-4-일)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온;
 6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-4-(1-에틸-1H-페라졸-4-일)-7-플루오로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온;
 6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-4-(1-사이클로프로필-1H-페라졸-4-일)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온;
 6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-4-(1-(다이플루오로메틸)-1H-페라졸-4-일)-7-플루오로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온;
 6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-4-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-7-플루오로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온;
 시스-6-(2-아미노사이클로헥실아미노)-7-플루오로-4-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온;
 6-((3R,4R)-3-아미노테트라하이드로-2H-페란-4-일아미노)-7-플루오로-4-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온;
 6-(시스-2-아미노-4,4-다이플루오로사이클로펜틸아미노)-7-플루오로-4-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온;
 6-(시스-2-아미노-3,3-다이플루오로사이클로헥실아미노)-7-플루오로-4-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온;
 6-(시스-2-아미노-3,3-다이플루오로사이클로헥실아미노)-4-(1-(다이플루오로메틸)-1H-페라졸-4-일)-7-플루오로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온;

6-(시스-2-아미노-3,3-다이플루오로사이클로헥실아미노)-4-(1-사이클로프로필-1H-페라졸-4-일)-7-플루오로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온;

(R)-2-(7-플루오로-4-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)-4-메틸펜탄아마이드;

(R)-2-(4-(1-(다이플루오로메틸)-1H-페라졸-4-일)-7-플루오로-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)-4-메틸펜탄아마이드;

(R)-2-(4-(1-사이클로프로필-1H-페라졸-4-일)-7-플루오로-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)-4-메틸펜탄아마이드;

6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-7-클로로-4-(m-톨릴아미노)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온;

6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-3-옥소-4-(m-톨릴아미노)-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-7-카보나이트릴;

(R)-6-(2-아미노-3-메톡시프로필아미노)-4-(m-톨릴아미노)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온;

(R)-6-(2-아미노-3-메톡시프로필아미노)-3-옥소-4-(m-톨릴아미노)-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-7-카보나이트릴;

(R)-6-(2-아미노-3-메톡시프로필아미노)-7-플루오로-4-(m-톨릴아미노)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온;

7-아크릴로일-6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-4-(m-톨릴아미노)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온;

6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-7-아이오도-4-(m-톨릴아미노)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온;

6-(시스-2-아미노-3,3-다이플루오로사이클로헥실아미노)-4-(m-톨릴아미노)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온;

6-((3R,4R)-3-아미노테트라하이드로-2H-페란-4-일아미노)-4-(m-톨릴아미노)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온;

6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-7-메틸-4-(m-톨릴아미노)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온;

6-((3R,4R)-3-아미노테트라하이드로-2H-페란-4-일아미노)-7-플루오로-4-(m-톨릴아미노)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온;

6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-7-메틸-4-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온;

(R)-6-(2-아미노-3-메톡시프로필아미노)-4-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온;

6-((3R,4R)-3-아미노테트라하이드로-2H-페란-4-일아미노)-4-(1-(다이플루오로메틸)-1H-페라졸-4-일)-7-플루오로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온;

6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-7-플루오로-4-(1-아이소프로필-1H-페라졸-4-일)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온;

6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-7-브로모-4-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온;

(R)-6-(2-아미노-3-메톡시프로필아미노)-7-플루오로-4-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온;

6-((3R,4R)-3-아미노테트라하이드로-2H-페란-4-일아미노)-7-플루오로-4-(티오펜-3-일)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온;

6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-7-플루오로-4-(4-메틸티오펜-2-일)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온;

6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-7-플루오로-4-(티오펜-3-일)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온;

(R)-2-(7-플루오로-4-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)-N,4-다이메틸펜탄아마이드;

6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-7-플루오로-4-(5-메틸티오펜-2-일)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온;

(R)-2-(7-플루오로-4-(4-메틸티오펜-2-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)-4-메틸펜탄아마이드;

(R)-2-(7-플루오로-3-옥소-4-(티오펜-3-일)-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)-4-메틸펜탄아마이드;

(R)-2-(7-플루오로-4-(5-메틸티오펜-2-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)-4-메틸펜탄아마이드;

6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-4-(2-아미노티아졸-5-일)-7-플루오로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온;

(R)-2-(7-플루오로-4-(퓨란-2-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)-4-메틸펜탄아마이드;

(R)-2-(7-플루오로-4-(퓨란-3-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)-4-메틸펜탄아마이드;

(R)-2-(7-플루오로-4-(5-메틸퓨란-2-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)-4-메틸펜탄아마이드;

(R)-2-(4-(5-사이아노티오펜-2-일)-7-플루오로-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)-4-메틸펜탄아마이드;

(R)-2-(4-(4-사이아노티오펜-2-일)-7-플루오로-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)-4-메틸펜탄아마이드;

(R)-2-(7-플루오로-3-옥소-4-(티아졸-5-일)-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)-4-메틸펜탄아마이드;

(R)-2-(7-플루오로-4-(아이소티아졸-5-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)-4-메틸펜탄아마이드;

6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-7-플루오로-1,1-다이메틸-4-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온;

((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-7-플루오로-4-(1-메틸-1H-페라졸-3-일)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온;

6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-7-플루오로-4-(2-메틸티아졸-5-일)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온;

6-((3R,4R)-3-아미노테트라하이드로-2H-페란-4-일아미노)-7-플루오로-4-(5-메틸티오펜-2-일)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온;

6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-7-플루오로-1-메틸-4-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온;

(R)-2-(7-플루오로-3-옥소-4-(티오펜-2-일)-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)-4-메틸펜탄아마이드;

6-((3R,4R)-3-아미노테트라하이드로-2H-페란-4-일아미노)-7-플루오로-4-(티오펜-2-일)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온;

6-((3R,4R)-3-아미노테트라하이드로-2H-페란-4-일아미노)-7-플루오로-4-(티아졸-5-일)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온;

6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-7-플루오로-4-(티오펜-2-일)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온;
 6-((3R,4R)-3-아미노테트라하이드로-2H-페란-4-일아미노)-7-플루오로-4-(4-(트라이플루오로메틸)-1H-이미다졸-1-일)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온;
 6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-7-플루오로-4-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온;
 6-((3R,4R)-3-아미노테트라하이드로-2H-페란-4-일아미노)-7-플루오로-4-(3-메틸아이소티아졸-5-일)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온;
 6-((3R,4R)-3-아미노테트라하이드로-2H-페란-4-일아미노)-7-플루오로-4-(2-메틸티아졸-5-일)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온;
 (R)-2-(7-플루오로-4-(2-메틸티아졸-5-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)-4-메틸펜탄아마이드;
 6-((3R,4R)-3-아미노테트라하이드로-2H-페란-4-일아미노)-4-(5-클로로티오펜-2-일)-7-플루오로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온;
 6-((3R,4R)-3-아미노테트라하이드로-2H-페란-4-일아미노)-4-(1-사이클로프로필-1H-페라졸-4-일)-7-플루오로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온; 및
 상기 화합물들 중 어느 하나의 입체이성질체.

청구항 13

제1항에 있어서, 6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-7-플루오로-4-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 14

제1항에 있어서, 6-((1S,2R)-2-아미노사이클로헥실아미노)-7-플루오로-4-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 15

제1항에 있어서, 6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-4-(1-(다이플루오로메틸)-1H-페라졸-4-일)-7-플루오로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 16

제1항에 있어서, 시스-6-(2-아미노사이클로헥실아미노)-7-플루오로-4-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 17

제1항에 있어서, 6-((3R,4R)-3-아미노테트라하이드로-2H-페란-4-일아미노)-4-(1-(다이플루오로메틸)-1H-페라졸-4-일)-7-플루오로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 18

제1항에 있어서, 6-((3R,4R)-3-아미노테트라하이드로-2H-페란-4-일아미노)-7-플루오로-4-(3-메틸아이소티아졸-5-일)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 규정된 바와 같은 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염; 및
 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는,

알레르기 비염, 알레르기 천식, 아토피 피부염, 류마티스관절염, 다발 경화증, 전신 홍반 루푸스, 건선, 면역 혈소판감소증, 염증성 장 질환, 만성 폐쇄 폐질환, 혈전증, 혈액학적 악성종양 및 상피암으로부터 선택된

질환 혹은 병태를 치료하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 20

제19항에 있어서, 상기 혈액학적 약성종양은 급성 골수성 백혈병, B-세포 만성 림프구성 백혈병, B-세포 림프종 및 T-세포 림프종으로부터 선택된 것인, 약제학적 조성물.

청구항 21

제19항에 있어서, 상기 상피암은 폐암, 췌장암 및 결장암으로부터 선택되는 것인, 약제학적 조성물.

청구항 22

제19항에 있어서, 적어도 1종의 부가적인 약리학적 활성체를 더 포함하는 것인, 약제학적 조성물.

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 융합된 헤테로방향족 피롤리디논 화합물, 이들을 함유하는 약제학적 조성물, 및 류마티스관절염을 비롯한, 면역 체계 및 염증과 연루된 장애 및 병태(condition)를 치료하기 위한 상기 화합물의 용도에 관한 것이다. 상기 헤테로방향족 피롤리디논은 비장 티로신 키나제의 억제제이다.

배경 기술

[0002] 비장 티로신 키나제(spleen tyrosine 키나제: SYK)는 72 kDa 비수용체(non-수용체) 세포질 티로신 키나제이다. SYK는 제타-관련 단백질-70(zeta-associated 단백질-70: ZAP-70)과 유사한 1차 아미노산 서열을 지니고, 또한 수용체-매개 신호 전달에 연루된다. SYK의 N-말단 영역은 두 Src-상동성 2(Src-homology 2: SH2) 영역을 포함하며, 이들은 많은 면역수용체 복합체의 세포질 신호전달 영역들에서 발견되는 이인산화된(diphosphorylated) 면역수용체 티로신-기반 활성화 모티프(immuno수용체 tyrosine-based activation motif: ITAM)에 결합된다. C-말단은 촉매 영역을 포함하고, 또한 수용체-유발 SYK 활성화 및 다른 하류 신호 전파를 담당하는 수개의 촉매 루프 자기 인산화 부위를 포함한다. SYK는 림프구(B 세포, T 세포 및 NK 세포), 과립구(호염기구, 호중구 및 호산구), 단핵구s, 대식세포s, 수지상 세포(dendritic cell) 및 비만 세포를 비롯한, 적응성 및 선천성 면역에 연루된 많은 세포 유형으로 표현된다. SYK는 상기도 계통 내의 기도 상피 및 섬유모세포를 비롯한, 기타 세포 유형으로 표현된다. 이에 대해서는, 예를 들어, 문헌들[Martin Turner et al., *Immunology Today* (2000) 21(3):148-54; 및 Michael P. Sanderson et al., *Inflammation & Allergy - Drug Targets* (2009) 8:87-95]을 참조할 수 있다.

[0003] 많은 세포 유형의 ITAM-의존적 신호전달 및 그의 발현에서의 SYK의 역할은 SYK 활성을 억제하는 화합물들이 면역 체계 및 염증과 연루된 장애를 치료하는데 유용할 수 있음을 시사한다. 이러한 장애는 제1형 과민성 반응(알레르기 비염, 알레르기 천식 및 아토피 피부염); 자가면역 질환(류마티스관절염, 다발 경화증, 전신 홍반 루

푸스, 건선 및 면역혈소판감소증(면역혈소판증); 및 폐의 염증(만성 폐쇄 폐질환)을 포함한다. 이에 대해서는, 예를 들어, 문헌들[Brian R. Wong et al, Expert Opin. Investig. Drugs (2004) 13(7):743-62; Sanderson et al. (2009); Jane Denyer & Vipul Patel, Drug News Perspective (2009) 22(3): 146-50; Esteban S. Masuda & Jochen Schmitz, Pulmonary Pharmacology & Therapeutics (2008) 21 :461-67; Malini Bajpai et al., Expert Opin. Investig. Drugs (2008) 17(5):641-59; 및 Anna Podolanczuk et al, Blood (2009) 113:3154-60]을 참조할 수 있다. 기타 장애로는 급성 골수성 백혈병, B-세포 만성 림프구성 백혈병, B-세포 림프종(예컨대, 외투세포 림프종), 및 T-세포 림프종(예컨대, 말초성 T-세포 림프종) 등과 같은 혈액학적 악성종양뿐만 아니라; 폐암, 췌장암 및 결장암 등의 상피암을 들 수 있다. 이에 대해서는, 예를 들어, 문헌들[Cynthia K. Hahn et al, Cancer Cell (2009) 16:281-294; D. H. Chu et al, Immunol. Rev. (1998) 165: 167-180; A. L. Feldman et al, Leukemia (2008) 22: 1139-43; A. Rinaldi et al, Br. J. Haematol. (2006) 132:303-316; B. Streubel et al, Leukemia (2006) 20:313-18; Maike Buchner et al, Cancer Research (2009) 69(13):5424-32; A. D. Baudot et al, Oncogene (2009) 28:3261-73; 및 Anurag Singh et al, Cancer Cell (2009) 15:489-500]을 참조할 수 있다.

[0004] 각종 SYK 억제제는 간행된 특허 출원들에 기재되어 있다. 이에 대해서는, 예를 들어, 특허공보들[EP 1184376 A1; WO 01/83485 A1; WO 03/057695 A1; WO 2006/129100 A1; WO 01/09134 A1; WO 03/063794 A1; WO 2005/012294 A1; WO 2004/087699 A2; WO 2009/026107 A1; WO2009136995 A2; 및 WO2009/145856 A1]을 참조할 수 있다.

발명의 내용

[0005] 본 발명은 6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]피리미딘-5-온, 1H-피롤로[3,4-c]피리딘-3(2H)-온, 및 이들의 약제학적으로 허용가능한 복합체, 염, 용매화물 및 수화물을 비롯한 융합된 혜테로방향족 피롤리디논 유도체를 제공한다. 본 발명은 또한 혜테로방향족 피롤리디논 유도체를 함유하는 약제학적 조성물, 및 류마티스관절염을 비롯한 염증 및 면역 체계와 연루된 장애 및 병태를 치료하기 위한 혜테로방향족 피롤리디논 유도체의 용도를 제공한다.

[0006] 본 발명의 일 양상은 화학식 1의 화합물을 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

화학식 1



[0007]

[0008] 식 중,

[0009] G는 N 및 C(R⁵)로부터 선택되고;

[0010] L¹ 및 L²는 각각 독립적으로 -NH- 및 하나의 결합으로부터 선택되며;

[0011] R¹ 및 R²는 각각 독립적으로 수소, 할로, C₁₋₃ 알킬 및 C₁₋₃ 할로알킬로부터 선택되거나, 또는 R¹과 R²는, 이들이 부착되는 원자와 함께, C₃₋₆ 사이클로알킬을 형성하고;

[0012] R³는, 각각 할로, 옥소, -NO₂, -CN, R⁶ 및 R⁷으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환기로 임의선택적으로 치환된, C₂₋₆ 알킬, C₃₋₈ 사이클로알킬, C₂₋₅ 혜테로사이클릴 및 C₁₋₉ 혜테로아릴로부터 선택되며;

[0013] R⁴는, 각각 할로, 옥소, -NO₂, -CN, R⁶ 및 R⁷으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환기로 임의선택적으로

치환된, C_{3-8} 사이클로알킬, C_{2-5} 헤테로사이클릴, C_{6-14} 아릴 및 C_{1-9} 헤테로아릴로부터 선택되고;

[0014] R^5 는 수소, 할로, $-CN$, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, C_{2-5} 헤테로사이클릴, C_{1-5} 헤�테로아릴 및 R^{10} 으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 알케닐, 알키닐 부분은 각각 할로, $-CN$, 옥소 및 R^{10} 으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환기로 임의선택적으로 치환되며, 헤�테로사이클릴 부분은 3 내지 6개의 고리 원자를 지니고, 상기 헤�테로아릴 부분은 5 또는 6개의 고리 원자를 지니며, 상기 헤�테로사이클릴 및 헤�테로아릴 부분은 각각 할로, $-NO_2$, $-CN$, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, C_{1-4} 할로알킬 및 R^{10} 으로부터 선택된 1 내지 4개의 치환기로 임의선택적으로 치환되어 있고;

[0015] 각각의 R^6 는 독립적으로 $-OR^8$, $-N(R^8)R^9$, $-NR^8C(O)R^9$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)N(R^8)R^9$, $-C(O)N(R^8)OR^9$, $-C(O)N(R^8)S(O)_2R^9$, $-N(R^8)S(O)_2R^9$, $-S(O)_nR^8$ 및 $-S(O)_2N(R^8)R^9$ 으로부터 선택되며;

[0016] 각각의 R^7 은, 각각 할로, 옥소, $-NO_2$, $-CN$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬 및 R^{10} 으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환기로 임의선택적으로 치환된, 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-6} 사이클로알킬- $(CH_2)_{m-}$, C_{6-14} 아릴- $(CH_2)_{m-}$, C_{2-5} 헤�테로사이클릴- $(CH_2)_{m-}$ 및 C_{1-9} 헤�테로아릴- $(CH_2)_{m-}$ 으로부터 선택되고;

[0017] 각각의 R^8 및 R^9 은 수소로부터 또는, 할로, 옥소, $-NO_2$, $-CN$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬 및 R^{10} 으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환기로 임의선택적으로 치환된, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-6} 사이클로알킬- $(CH_2)_{m-}$, C_{6-14} 아릴- $(CH_2)_{m-}$, C_{2-5} 헤�테로사이클릴- $(CH_2)_{m-}$ 및 C_{1-9} 헤�테로아릴- $(CH_2)_{m-}$ 으로부터 독립적으로 선택되며;

[0018] 각각의 R^{10} 은 독립적으로 $-OR^{11}$, $-N(R^{11})R^{12}$, $-NR^{11}C(O)R^{12}$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-C(O)N(R^{11})R^{12}$, $-C(O)N(R^{11})OR^{12}$, $-C(O)N(R^{11})S(O)_2R^{12}$, $-NR^{11}S(O)_2R^{12}$, $-S(O)_nR^{11}$ 및 $-S(O)_2N(R^{11})R^{12}$ 로부터 선택되고;

[0019] 각각의 R^{11} 및 R^{12} 는 독립적으로 수소 및 C_{1-6} 알킬로부터 선택되며;

[0020] 각각의 n 은 독립적으로 0, 1 및 2로부터 선택되고;

[0021] 각각의 m 은 독립적으로 0, 1, 2, 3 및 4로부터 선택되며;

[0022] 상기 헤�테로아릴 부분들의 각각은 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤�테로원자를 지니고, 상기 헤�테로사이클릴 부분들의 각각은 포화 혹은 부분 불포화되어 있으며 또한 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 혹은 2개의 헤�테로원자를 지닌다.

[0023] 본 발명의 다른 양상은 이하의 화합물군으로부터 선택된 화합물 및 그들의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

[0024] 2-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-4-(m -톨릴아미노)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]페리미딘-5-온;

[0025] 2-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-4-(3-플루오로페닐아미노)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]페리미딘-5-온;

[0026] 2-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-4-(3-클로로페닐아미노)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]페리미딘-5-온;

[0027] 4-(1H-인다졸-6-일아미노)-2-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]페리미딘-5-온;

[0028] 2-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-4-(3-(트라이플루오로메틸)페닐아미노)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]페리미딘-5-온;

[0029] 시스-2-(2-아미노사이클로헥실아미노)-4-(3-(트라이플루오로메틸)페닐아미노)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]페리미딘-5-온;

- [0030] 2-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-4-(m-톨릴아미노)-6,7-다이하이드로-5H-페롤로[3,4-d]페리미딘-5-온;
- [0031] 2-(4-에틸페페라진-1-일)-4-(m-톨릴아미노)-6,7-다이하이드로-5H-페롤로[3,4-d]페리미딘-5-온;
- [0032] 2-(사이클로헥실아미노)-4-(m-톨릴아미노)-6,7-다이하이드로-5H-페롤로[3,4-d]페리미딘-5-온;
- [0033] 시스-2-(2-하이드록시사이클로헥실아미노)-4-(m-톨릴아미노)-6,7-다이하이드로-5H-페롤로[3,4-d]페리미딘-5-온;
- [0034] 2-(3-아미노페페리딘-1-일)-4-(m-톨릴아미노)-6,7-다이하이드로-5H-페롤로[3,4-d]페리미딘-5-온;
- [0035] 6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-4-(m-톨릴아미노)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온;
- [0036] 2-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-4-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-6,7-다이하이드로-5H-페롤로[3,4-d]페리미딘-5-온;
- [0037] 2-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-4-(1-아이소부틸-1H-페라졸-4-일)-6,7-다이하이드로-5H-페롤로[3,4-d]페리미딘-5-온;
- [0038] 2-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-4-페닐-6,7-다이하이드로-5H-페롤로[3,4-d]페리미딘-5-온;
- [0039] 2-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-4-(벤조[b]티오펜-3-일)-6,7-다이하이드로-5H-페롤로[3,4-d]페리미딘-5-온;
- [0040] 2-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-4-(1-에틸-1H-페라졸-4-일)-6,7-다이하이드로-5H-페롤로[3,4-d]페리미딘-5-온;
- [0041] 2-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-4-(1-벤질-1H-페라졸-4-일)-6,7-다이하이드로-5H-페롤로[3,4-d]페리미딘-5-온;
- [0042] 2-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-4-(아미다조[1,2-a]페리딘-3-일)-6,7-다이하이드로-5H-페롤로[3,4-d]페리미딘-5-온;
- [0043] 2-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-4-(1-프로필-1H-페라졸-4-일)-6,7-다이하이드로-5H-페롤로[3,4-d]페리미딘-5-온;
- [0044] 2-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-4-(1-(2-메톡시에틸)-1H-페라졸-4-일)-6,7-다이하이드로-5H-페롤로[3,4-d]페리미딘-5-온;
- [0045] 4-(1H-인다졸-6-일아미노)-6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온;
- [0046] 6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-4-(4-플루오로-3-메틸페닐아미노)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온;
- [0047] 6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-7-플루오로-4-(m-톨릴아미노)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온;
- [0048] 6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-4-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온;
- [0049] 6-((3R,4R)-3-아미노테트라하이드로-2H-페란-4-일아미노)-4-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온;
- [0050] 6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-7-플루오로-4-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온;
- [0051] 6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-7-클로로-4-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온;
- [0052] 6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-7-플루오로-4-(페라졸로[1,5-a]페리딘-3-일)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온;
- [0053] 2-(2-(아미노메틸)페페리딘-1-일)-4-(m-톨릴아미노)-6,7-다이하이드로-5H-페롤로[3,4-d]페리미딘-5-온;
- [0054] 6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-4-(3-(메틸설포닐)페닐아미노)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온;
- [0055] 6-((1R,2S)-2-아미노사이클로페닐아미노)-4-(3-(메틸설포닐)페닐아미노)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온;
- [0056] (R)-4-메틸-2-(4-(3-(메틸설포닐)페닐아미노)-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)페

타아마이드;

[0057] (R)-4-메틸-2-(4-(1-메틸-1H-파라졸-4-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-파롤로[3,4-c]파리딘-6-일아미노)펜타아마이드;

[0058] 2-((1R,2S)-2-(다이메틸아미노)사이클로헥실아미노)-4-(m-톨릴아미노)-6,7-다이하이드로-5H-파롤로[3,4-d]파리미딘-5-온;

[0059] 2-((1R,2S)-2-(메틸아미노)사이클로헥실아미노)-4-(m-톨릴아미노)-6,7-다이하이드로-5H-파롤로[3,4-d]파리미딘-5-온;

[0060] 2'-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-4'-(m-톨릴아미노)스페로[사이클로프로판-1,7'-파롤로[3,4-d]파리미딘]-5'(6'H)-온;

[0061] 2-(2-아미노에틸아미노)-4-(m-톨릴아미노)-6,7-다이하이드로-5H-파롤로[3,4-d]파리미딘-5-온;

[0062] 2-(2-아미노-2-메틸프로필아미노)-4-(m-톨릴아미노)-6,7-다이하이드로-5H-파롤로[3,4-d]파리미딘-5-온;

[0063] 2-(5-옥소-4-(m-톨릴아미노)-6,7-다이하이드로-5H-파롤로[3,4-d]파리미딘-2-일아미노)아세트아마이드;

[0064] 2-((2-아미노에틸)(메틸)아미노)-4-(m-톨릴아미노)-6,7-다이하이드로-5H-파롤로[3,4-d]파리미딘-5-온;

[0065] 2-(파롤리딘-2-일메틸아미노)-4-(m-톨릴아미노)-6,7-다이하이드로-5H-파롤로[3,4-d]파리미딘-5-온;

[0066] 2-(3-아미노파롤리딘-1-일)-4-(m-톨릴아미노)-6,7-다이하이드로-5H-파롤로[3,4-d]파리미딘-5-온;

[0067] 2-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-4-(1,5-다이메틸-1H-파라졸-4-일)-6,7-다이하이드로-5H-파롤로[3,4-d]파리미딘-5-온;

[0068] 2-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-4-(1H-인돌-2-일)-6,7-다이하이드로-5H-파롤로[3,4-d]파리미딘-5-온;

[0069] 2-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-4-(1H-파라졸-5-일)-6,7-다이하이드로-5H-파롤로[3,4-d]파리미딘-5-온;

[0070] 2-(3-아미노프로필)-4-(m-톨릴아미노)-6,7-다이하이드로-5H-파롤로[3,4-d]파리미딘-5-온;

[0071] 6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-4-(벤조퓨란-3-일)-7-플루오로-1H-파롤로[3,4-c]파리딘-3(2H)-온;

[0072] 6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-7-플루오로-4-(아미다조[1,2-a]파리딘-3-일)-1H-파롤로[3,4-c]파리딘-3(2H)-온;

[0073] 6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-4-(벤조[b]티오펜-3-일)-7-플루오로-1H-파롤로[3,4-c]파리딘-3(2H)-온;

[0074] 6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-7-플루오로-4-(1-메틸-1H-파라졸-4-일)-1H-파롤로[3,4-c]파리딘-3(2H)-온;

[0075] (R)-6-(2-아미노-3-에톡시프로필아미노)-4-(m-톨릴아미노)-1H-파롤로[3,4-c]파리딘-3(2H)-온;

[0076] (R)-6-(2-아미노-3-에톡시프로필아미노)-7-플루오로-4-(m-톨릴아미노)-1H-파롤로[3,4-c]파리딘-3(2H)-온;

[0077] 6-(2-아미노-3,3,3-트라이플루오로프로필아미노)-4-(m-톨릴아미노)-1H-파롤로[3,4-c]파리딘-3(2H)-온;

[0078] (R)-4-메틸-2-(3-옥소-4-(m-톨릴아미노)-2,3-다이하이드로-1H-파롤로[3,4-c]파리딘-6-일아미노)펜타아마이드;

[0079] 6-(시스-4-아미노테트라하이드로퓨란-3-일아미노)-4-(m-톨릴아미노)-1H-파롤로[3,4-c]파리딘-3(2H)-온;

[0080] 6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-4-(1-에틸-1H-파라졸-4-일)-1H-파롤로[3,4-c]파리딘-3(2H)-온;

[0081] 6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-4-(1-에틸-1H-파라졸-4-일)-7-플루오로-1H-파롤로[3,4-c]파리딘-3(2H)-온;

[0082] 6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-4-(1-사이클로프로필-1H-파라졸-4-일)-1H-파롤로[3,4-c]파리딘-3(2H)-온;

[0083] 6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-4-(1-(다이플루오로메틸)-1H-파라졸-4-일)-7-플루오로-1H-파롤로[3,4-

c]파리딘-3(2H)-온;

[0084] 6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-4-(1-사이클로프로필-1H-파라졸-4-일)-7-플루오로-1H-파롤로[3,4-c]파리딘-3(2H)-온;

[0085] 시스-6-(2-아미노사이클로헥실아미노)-7-플루오로-4-(1-메틸-1H-파라졸-4-일)-1H-파롤로[3,4-c]파리딘-3(2H)-온;

[0086] 6-((3R,4R)-3-아미노테트라하이드로-2H-파란-4-일아미노)-7-플루오로-4-(1-메틸-1H-파라졸-4-일)-1H-파롤로[3,4-c]파리딘-3(2H)-온;

[0087] 6-(시스-2-아미노-4,4-다이플루오로사이클로펜틸아미노)-7-플루오로-4-(1-메틸-1H-파라졸-4-일)-1H-파롤로[3,4-c]파리딘-3(2H)-온;

[0088] 6-(시스-2-아미노-3,3-다이플루오로사이클로헥실아미노)-7-플루오로-4-(1-메틸-1H-파라졸-4-일)-1H-파롤로[3,4-c]파리딘-3(2H)-온;

[0089] 6-(시스-2-아미노-3,3-다이플루오로사이클로헥실아미노)-4-(1-(다이플루오로메틸)-1H-파라졸-4-일)-7-플루오로-1H-파롤로[3,4-c]파리딘-3(2H)-온;

[0090] 6-(시스-2-아미노-3,3-다이플루오로사이클로헥실아미노)-4-(1-사이클로프로필-1H-파라졸-4-일)-7-플루오로-1H-파롤로[3,4-c]파리딘-3(2H)-온;

[0091] (R)-2-(7-플루오로-4-(1-메틸-1H-파라졸-4-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-파롤로[3,4-c]파리딘-6-일아미노)-4-메틸펜탄아마이드;

[0092] (R)-2-(4-(1-(다이플루오로메틸)-1H-파라졸-4-일)-7-플루오로-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-파롤로[3,4-c]파리딘-6-일아미노)-4-메틸펜탄아마이드;

[0093] (R)-2-(4-(1-사이클로프로필-1H-파라졸-4-일)-7-플루오로-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-파롤로[3,4-c]파리딘-6-일아미노)-4-메틸펜탄아마이드;

[0094] (R)-2-(4-(벤조퓨란-3-일)-7-플루오로-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-파롤로[3,4-c]파리딘-6-일아미노)-4-메틸펜탄아마이드;

[0095] (R)-2-(7-플루오로-3-옥소-4-(파라졸로[1,5-a]파리딘-3-일)-2,3-다이하이드로-1H-파롤로[3,4-c]파리딘-6-일아미노)-4-메틸펜탄아마이드;

[0096] 6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-7-클로로-4-(m-톨릴아미노)-1H-파롤로[3,4-c]파리딘-3(2H)-온;

[0097] 6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-3-옥소-4-(m-톨릴아미노)-2,3-다이하이드로-1H-파롤로[3,4-c]파리딘-7-카보나이트릴;

[0098] (R)-6-(2-아미노-3-메톡시프로필아미노)-4-(m-톨릴아미노)-1H-파롤로[3,4-c]파리딘-3(2H)-온;

[0099] (R)-6-(2-아미노-3-메톡시프로필아미노)-3-옥소-4-(m-톨릴아미노)-2,3-다이하이드로-1H-파롤로[3,4-c]파리딘-7-카보나이트릴;

[0100] (R)-6-(2-아미노-3-메톡시프로필아미노)-7-플루오로-4-(m-톨릴아미노)-1H-파롤로[3,4-c]파리딘-3(2H)-온;

[0101] 7-아크릴로일-6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-4-(m-톨릴아미노)-1H-파롤로[3,4-c]파리딘-3(2H)-온;

[0102] 6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-7-아이오도-4-(m-톨릴아미노)-1H-파롤로[3,4-c]파리딘-3(2H)-온;

[0103] 6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-7-(1H-파라졸-4-일)-4-(m-톨릴아미노)-1H-파롤로[3,4-c]파리딘-3(2H)-온;

[0104] 6-(시스-2-아미노-3,3-다이플루오로사이클로헥실아미노)-4-(m-톨릴아미노)-1H-파롤로[3,4-c]파리딘-3(2H)-온;

[0105] 6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-7-(1-메틸-1H-파라졸-5-일)-4-(m-톨릴아미노)-1H-파롤로[3,4-c]파리딘-3(2H)-온;

[0106] 6-((3R,4R)-3-아미노테트라하이드로-2H-파란-4-일아미노)-4-(m-톨릴아미노)-1H-파롤로[3,4-c]파리딘-3(2H)-온;

- [0107] 6-((3R,4R)-4-아미노테트라하이드로-2H-페란-3-일아미노)-4-(m-톨릴아미노)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온;
- [0108] tert-뷰틸(1R,2S)-2-(3-옥소-7-페닐-4-(m-톨릴아미노)-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)사이클로헥실카바메이트;
- [0109] 6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-7-메틸-4-(m-톨릴아미노)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온;
- [0110] 6-((3R,4R)-3-아미노테트라하이드로-2H-페란-4-일아미노)-7-플루오로-4-(m-톨릴아미노)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온;
- [0111] 6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-7-메틸-4-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온;
- [0112] (R)-6-(2-아미노-3-메톡시프로필아미노)-4-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온;
- [0113] 6-((3R,4R)-3-아미노테트라하이드로-2H-페란-4-일아미노)-7-플루오로-4-(페라졸로[1,5-a]페리딘-3-일)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온;
- [0114] 6-((3R,4R)-3-아미노테트라하이드로-2H-페란-4-일아미노)-4-(1-(다이플루오로메틸)-1H-페라졸-4-일)-7-플루오로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온;
- [0115] 6-((3R,4R)-3-아미노테트라하이드로-2H-페란-4-일아미노)-4-(벤조퓨란-3-일)-7-플루오로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온;
- [0116] (5)-6-(3-아미노페롤리딘-1-일)-7-플루오로-4-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온;
- [0117] (5)-6-(3-아미노페페리딘-1-일)-7-플루오로-4-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온;
- [0118] 6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-7-플루오로-4-(1-아이소프로필-1H-페라졸-4-일)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온;
- [0119] 7-플루오로-4,6-비스(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온;
- [0120] 6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-7-브로모-4-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온;
- [0121] 2-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-4-(1-(4-플루오로페닐)-1H-페라졸-4-일)-6,7-다이하이드로-5H-페롤로[3,4-d]페리딘-5-온;
- [0122] (R)-6-(2-아미노-3-메톡시프로필아미노)-7-플루오로-4-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온;
- [0123] 6-((3R,4R)-3-아미노테트라하이드로-2H-페란-4-일아미노)-7-플루오로-4-(티오펜-3-일)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온;
- [0124] 6-((3R,4R)-3-아미노테트라하이드로-2H-페란-4-일아미노)-7-플루오로-4-(4-메틸티오펜-2-일)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온;
- [0125] 6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-7-플루오로-4-(4-메틸티오펜-2-일)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온;
- [0126] 6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-7-플루오로-4-(티오펜-3-일)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온;
- [0127] (R)-2-(7-플루오로-4-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)-N,4-다이메틸페탄아마이드;
- [0128] 6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-7-플루오로-4-(5-메틸티오펜-2-일)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온;
- [0129] (R)-2-(7-플루오로-4-(4-메틸티오펜-2-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)-4-메틸페탄아마이드;
- [0130] (R)-2-(7-플루오로-3-옥소-4-(티오펜-3-일)-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)-4-메틸페탄아마이드;

- [0131] (R)-2-(7-플루오로-4-(5-메틸티오펜-2-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)-4-메틸펜탄아마이드;
- [0132] 6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-4-(2-아미노티아졸-5-일)-7-플루오로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온;
- [0133] (R)-2-(7-플루오로-4-(퓨란-2-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)-4-메틸펜탄아마이드;
- [0134] (R)-2-(7-플루오로-4-(퓨란-3-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)-4-메틸펜탄아마이드;
- [0135] (R)-2-(7-플루오로-4-(5-메틸퓨란-2-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)-4-메틸펜탄아마이드;
- [0136] (R)-2-(4-(5-사이아노티오펜-2-일)-7-플루오로-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)-4-메틸펜탄아마이드;
- [0137] (R)-2-(4-(4-사이아노티오펜-2-일)-7-플루오로-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)-4-메틸펜탄아마이드;
- [0138] (R)-2-(7-플루오로-3-옥소-4-(티아졸-5-일)-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)-4-메틸펜탄아마이드;
- [0139] (R)-2-(7-플루오로-4-(아이소티아졸-5-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)-4-메틸펜탄아마이드;
- [0140] 6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-7-플루오로-1,1-다이메틸-4-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온;
- [0141] ((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-7-플루오로-4-(1-메틸-1H-페라졸-3-일)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온;
- [0142] 6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-7-플루오로-4-(2-메틸티아졸-5-일)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온;
- [0143] 6-((3R,4R)-3-아미노테트라하이드로-2H-페란-4-일아미노)-7-플루오로-4-(5-메틸티오펜-2-일)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온;
- [0144] 6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-7-플루오로-1-메틸-4-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온;
- [0145] (R)-2-(7-플루오로-3-옥소-4-(티오펜-2-일)-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)-4-메틸펜탄아마이드;
- [0146] 6-((3R,4R)-3-아미노테트라하이드로-2H-페란-4-일아미노)-7-플루오로-4-(티오펜-2-일)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온;
- [0147] 6-((3R,4R)-3-아미노테트라하이드로-2H-페란-4-일아미노)-7-플루오로-4-(티아졸-5-일)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온;
- [0148] 6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-7-플루오로-4-(티오펜-2-일)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온;
- [0149] 6-((3R,4R)-3-아미노테트라하이드로-2H-페란-4-일아미노)-7-플루오로-4-(4-(트라이플루오로메틸)-1H-이미다졸-1-일)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온;
- [0150] 6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-7-플루오로-4-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온;
- [0151] 6-((3R,4R)-3-아미노테트라하이드로-2H-페란-4-일아미노)-7-플루오로-4-(3-메틸아이소티아졸-5-일)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온;
- [0152] 6-((3R,4R)-3-아미노테트라하이드로-2H-페란-4-일아미노)-7-플루오로-4-(2-메틸티아졸-5-일)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온;

c]페리딘-3(2H)-온;

[0153] (R)-2-(7-플루오로-4-(2-메틸티아졸-5-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)-4-메틸펜탄아마이드;

[0154] 6-((3R,4R)-3-아미노테트라하이드로-2H-페란-4-일아미노)-4-(5-클로로티오펜-2-일)-7-플루오로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온;

[0155] 6-((3R,4R)-3-아미노테트라하이드로-2H-페란-4-일아미노)-4-(1-사이클로프로필-1H-페라졸-4-일)-7-플루오로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온; 및

[0156] 상기 화합물들 중 어느 하나의 입체이성질체 및 그들의 약제학적으로 허용가능한 염.

[0157] 본 발명의 추가의 양상은 상기 정의된 바와 같은 화학식 1의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이전의 단락에 정의된 화합물 군으로부터 선택된 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염; 및 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0158] 본 발명의 추가의 양상은 상기 정의된 바와 같은 화학식 1의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 상기 정의된 화합물군으로부터 선택된 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염으로서의 용도를 제공한다.

[0159] 본 발명의 다른 양상은, SYK 억제제가 나타내는 질환 혹은 병태의 치료를 위한 약제의 제조를 위한, 상기 정의된 바와 같은 화학식 1의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 상기 정의된 화합물군으로부터 선택된 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 용도를 제공한다.

[0160] 본 발명의 또 다른 양상은 억제제가 나타내는 대상체의 질환 혹은 병태를 치료하는 방법을 제공하되, 상기 방법은 유효량의 상기 정의된 바와 같은 화학식 1의 화합물, 또는 상기 정의된 화합물군으로부터 선택된 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0161] 본 발명의 추가의 양상은, 대상체의 질환 혹은 병태를 치료하는 방법을 제공하되, 상기 방법은 유효량의 상기 정의된 바와 같은 화학식 1의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 상기 정의된 화합물군으로부터 선택된 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서, 상기 질환 혹은 병태는 알레르기 비염, 알레르기 천식, 아토피 피부염, 류마티스관절염, 다발 경화증, 전신 홍반 루푸스, 건선, 면역혈소판감소증, 염증성 장 질환, 만성 폐쇄 폐질환, 및 혈전증으로부터 선택된다.

[0162] 본 발명의 다른 양상은, 대상체의 질환 혹은 병태를 치료하는 방법을 제공하되, 상기 방법은 유효량의 상기 정의된 바와 같은 화학식 1의 화합물, 또는 상기 정의된 바와 같은 화합물군으로부터 선택된 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서, 상기 질환 혹은 병태는 혈액학적 악성종양 및 상피암으로부터 선택된다.

[0163] 본 발명의 추가의 양상은 유효량의 상기 정의된 바와 같은 화학식 1의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 상기 정의된 바와 같은 화합물군으로부터 선택된 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염과, 적어도 하나의 추가의 약리학적 활성제의 조합물을 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0164] 달리 표시된 경우를 제외하고, 본 개시내용은 이하에 부여된 정의를 이용한다.

[0165] "치환된"이란, 화학 치환 혹은 부분(예컨대, 알킬기)과 관련하여 이용될 경우, 치환기 혹은 부분의 하나 이상의 수소 원자가 하나 이상의 비수소 원자 혹은 기로 대체되는 것을 의미하되, 단, 원자가 요건은 충족시키며 또한 화학적으로 안정한 화합물이 이 치환으로부터 얻어져야 한다.

[0166] "약" 또는 "대략"이란, 측정가능한 수치 변수와 관련하여 이용될 경우, 변수의 표시된 값 및 표시된 값의 실험 오차내 혹은 표시된 값의 ±10% 이내(어느 것이든 큰 쪽)인 변수의 모든 값을 의미한다.

[0167] "알킬"이란 일반적으로 특정 수의 탄소 원자를 지니는 직쇄 및 분지쇄의 포화 탄화수소기를 의미한다(예컨대, C₁₋₃ 알킬은 1 내지 3개의 탄소 원자를 지니는 알킬기를 의미하고, C₁₋₆ 알킬은 1 내지 6개의 탄소 원자를 지니는 알킬기를 의미한다). 알킬기의 예로는 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-뷰틸, s-뷰틸, n-뷰틸, i-뷰틸, 펜

트-1-일, 펜트-2-일, 펜트-3-일, 3-메틸뷰트-1-일, 3-메틸뷰트-2-일, 2-메틸뷰트-2-일, 2,2,2-트라이메틸에트-1-일, n-헥실 등을 들 수 있다.

[0168] "알크-1-일"이란, 알킬기의 1번 위치에 위치된 탄소 원자를 통해서 모 기(parent group) 혹은 기질에 부착된, 상기 정의된 바와 같은 알킬기를 의미한다.

[0169] "알케닐"이란 일반적으로 특정 수의 탄소 원자를 지니면서 또한 하나 이상의 탄소-탄소 이중결합을 지니는 직쇄 및 분지쇄의 탄화수소기를 의미한다. 알케닐기의 예로는 에테닐, 1-프로펜-1-일, 1-프로펜-2-일, 2-프로펜-1-일, 1-뷰텐-1-일, 1-뷰텐-2-일, 3-뷰텐-1-일, 3-뷰텐-2-일, 2-뷰텐-1-일, 2-뷰텐-2-일, 2-메틸-1-프로펜-1-일, 2-메틸-2-프로펜-1-일, 1,3-뷰타다이엔-1-일, 1,3-뷰타다이엔-2-일 등을 들 수 있다.

[0170] "알키닐"이란 일반적으로 특정 수의 탄소 원자를 지니면서 또한 하나 이상의 삼중 탄소-탄소 결합을 지니는 직쇄 혹은 분지쇄의 탄화수소기를 의미한다. 알키닐기의 예로는 에티닐, 1-프로핀-1-일, 2-프로핀-1-일, 1-뷰틴-1-일, 3-뷰틴-1-일, 3-뷰틴-2-일, 2-뷰틴-1-일 등을 들 수 있다.

[0171] "할로," "할로겐" 및 "할로게노"는 호환적으로 이용될 수 있고, 플루오로, 클로로, 브로모 및 아이오도를 지칭 한다.

[0172] "할로알킬," "할로알케닐" 및 "할로알키닐"이란 각각

[0173] 하나 이상의 할로겐으로 치환된 알킬, 알케닐 및 알키닐기를 의미하며, 여기서 알킬, 알케닐 및 알키닐은 위에서 정의되어 있고, 일반적으로 특정 수의 탄소 원자를 지닌다. 할로알킬기의 예로는 플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 트라이플루오로메틸, 클로로메틸, 다이클로로메틸, 트라이클로로메틸 등을 들 수 있다.

[0174] "사이클로알킬"이란 고리 또는 고리들을 포함하는 일반적으로 특정 수의 탄소 원자를 지니는, 포화 단환식 및 이환식(bicyclic) 탄화수소기를 의미한다(예컨대, C_{3-8} 사이클로알킬이란 고리원으로서 3 내지 8개의 탄소 원자를 지니는 사이클로알킬기를 의미한다). 이환식 탄화수소기는 분리된 고리들(탄소 원자를 지니지 않는 2개의 고리), 스피로고리들(하나의 탄소 원자를 공유하는 2개의 고리), 융합된 고리들(2개의 탄소원자를 공유하며 두 공유 탄소 원자 사이에 결합을 지니는 2개의 고리), 및 가교된 고리들(공통 결합은 아니지만 2개의 탄소 원자를 공유하는 2개의 고리)을 포함한다. 사이클로알킬기는 이러한 부착이 원자가 요건을 위반하지 않는 한 어떠한 고리계에서도 모기에 혹은 기질에 부착될 수 있다. 또, 사이클로알킬기는 이러한 치환이 원자가 요건을 위반하지 않는 한 하나 이상의 비수소 치환기를 포함할 수 있다.

[0175] 단환식 사이클로알킬기의 예로는 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 등을 들 수 있다. 융합된 이환식 사이클로알킬기의 예로는 바이사이클로[2.1.0]펜타닐(즉, 바이사이클로[2.1.0]펜탄-1-일, 바이사이클로[2.1.0]펜탄-2-일 및 바이사이클로[2.1.0]펜탄-5-일), 바이사이클로[3.1.0]헥사닐, 바이사이클로[3.2.0]헵타닐, 바이사이클로[4.1.0]헵타닐, 바이사이클로[3.3.0]옥타닐, 바이사이클로[4.2.0]옥타닐, 바이사이클로[4.3.0]노나닐, 바이사이클로[4.4.0]데카닐 등을 들 수 있다. 가교된 사이클로알킬기의 예로는 include 바이사이클로[2.1.1]헥사닐, 바이사이클로[2.2.1]헵타닐, 바이사이클로[3.1.1]헵타닐, 바이사이클로[2.2.2]옥타닐, 바이사이클로[3.2.1]옥타닐, 바이사이클로[4.1.1]옥타닐, 바이사이클로[3.3.1]노나닐, 바이사이클로[4.2.1]J노나닐, 바이사이클로[3.3.2]데카닐, 바이사이클로[4.2.2]데카닐, 바이사이클로[4.3.1]데카닐, 바이사이클로[3.3.3]운데카닐, 바이사이클로[4.3.2]운데카닐, 바이사이클로[4.3.3]도데카닐 등을 들 수 있다.

[0176] 스피로 사이클로알킬기의 예로는 스피로[3.3]헵타닐, 스피로[2.4]헵타닐, 스피로[3.4]옥타닐, 스피로[2.5]옥타닐, 스피로[3.5]노나닐 등을 들 수 있다. 분리된 이환식 사이클로알킬기의 예로는 바이(사이클로뷰탄), 사이클로뷰탄사이클로펜탄, 바이(사이클로펜탄), 사이클로뷰탄사이클로헥산, 사이클로펜탄사이클로헥산, 바이(사이클로헥산) 등으로부터 유도된 것들을 들 수 있다.

[0177] "사이클로알크-1-일"이란, 사이클로알킬기의 1번 위치에 위치된 탄소 원자를 통해서 모 기 혹은 기질에 부착되는, 위에서 정의된 바와 같은 사이클로알킬기를 의미한다.

[0178] "사이클로알케닐"이란, 고리 또는 고리들을 포함하는 일반적으로 특정 수의 탄소 원자를 지니는, 부분 불포화된 단환식 및 이환식 탄화수소기를 의미한다. 사이클로알킬기와 마찬가지로, 이환식 사이클로알케닐기는 분리된, 융합된 혹은 가교된 고리들을 포함할 수 있다. 마찬가지로, 사이클로알케닐기는 이러한 부착 혹은 치환이 원자가 요건을 위반하지 않는 한 하나 이상의 비수소 치환기를 포함할 수 있고, 어떠한 고리계에서도 모기에 혹은 기질에 부착될 수 있다. 사이클로알케닐기의 예로는, 위에서 기재된 사이클로알킬기들의 부분 불포화 유사체, 예컨대, 사이클로뷰테닐(즉, 사이클로뷰텐-1-일 및 사이클로뷰텐-3-일), 사이클로펜테닐, 사이클로헥세닐, 바이

사이클로[2.2.1]헵트-2-에닐 등을 들 수 있다

[0179] "아릴"이란 고리원으로 포함하는 일반적으로 특정 수의 탄소 원자를 지니는, 적어도 하나의 방향족 고리인 단환식과 다환식 알킬기 양쪽 모두를 지니는 타환식 탄화수소 및 완전 불포화 단환식 방향족 탄화수소를 의미한다 (예컨대, C₆₋₁₄ 아릴이란 고리원으로서 6 내지 14개의 탄소 원자를 지니는 아릴기를 의미한다). 아릴기는 이러한 부착 혹은 치환이 원자가 요건을 위반하지 않는 한 하나 이상의 비수소 치환기를 포함할 수 있고, 어떠한 고리계에서도 모기에 혹은 기질에 부착될 수 있다. 아릴기의 예로는 페닐, 바이페닐, 사이클로뷰타벤제닐, 인데닐, 나프탈레닐, 벤조사이클로헵타닐, 바이페닐레닐, 플루오레닐, 사이클로헵타트라이엔 양이온으로부터 유도된 기 등을 들 수 있다.

[0180] "헵테로사이클" 및 "헵테로사이클릴"은 호환적으로 이용될 수 있고, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헵테로원자와 탄소 원자들로 구성된 고리 원자들을 지니는 포화 혹은 부분 불포화 단환식 혹은 이환식기를 의미한다. 단환식기와 이환식기는 모두 일반적으로 그들의 고리 또는 고리들에 특정 수의 탄소 원자를 지닌다 (예컨대, C₂₋₅ 헵테로사이클릴은 고리원으로서 2 내지 5개의 탄소 원자와 1 내지 4개의 헵테로원자를 지니는 헵테로사이클릴기를 지칭한다). 사이클로알킬기와 마찬가지로, 이환식 헵테로사이클릴기는 분리된 고리, 스피로 고리, 융합된 고리 및 가교된 고리들을 포함할 수 있다. 헵테로사이클릴기는 이러한 부착 혹은 치환이 원자가 요건을 위반하지 않거나 화학적 불안정한 화합물로 되지 않는 한 하나 이상의 비수소 치환기를 포함할 수 있고, 어떠한 고리계에서도 모기에 혹은 기질에 부착될 수 있다. 단환식 헵테로사이클릴기의 예로는 include 옥시라닐, 티아라닐, 아지리디닐(예컨대, 아지리딘-1-일 및 아지리딘-2-일), 옥세타닐, 티아타닐, 아제티디닐, 테트라하이드로퓨라닐, 테트라하이드로티오페네일, 피롤리디닐, 테트라하이드로파라닐, 테트라하이드로티오페라닐, 피페리디닐, 1,4-다이옥사닐, 1,4-옥사티아닐, 몰폴리닐, 1,4-다이티아닐, 피페라지닐, 1,4-아자티아닐, 옥세파닐, 티에파닐, 아제파닐, 1,4-다이옥세파닐, 1,4-옥사티에파닐, 1,4-옥사아제파닐, 1,4-다이티에파닐, 1,4-티아제파닐, 1,4-다이아제파닐, 3,4-다이하이드로-2H-파라닐, 5,6-다이하이드로-2H-파라닐, 2H-파라닐, 1,2,3,4-테트라하이드로파리디닐 및 1,2,5,6-테트라하이드로파리디닐을 들 수 있다

[0181] "헵테로아릴"이란 적어도 하나의 방향족 고리를 지니는 불포화 단환식 방향족기 및 다환식기를 의미하며, 이들 기의 각각은 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헵테로원자와 탄소 원자들로 구성된 고리 원자들을 지닌다.

[0182] 단환식기와 이환식기는 모두 일반적으로 고리원으로서 특정 수의 탄소 원자를 지니고(예컨대, C₁₋₉ 헵테로아릴은 고리원으로서 1 내지 9개의 탄소 원자와 1 내지 4개의 헵테로원자를 지니는 헵테로아릴기를 지칭하고), 또한 위에 열거된 단환식 헵테로사이클들 중 하나가 벤젠 고리에 융합된 임의의 이환식 기를 포함할 수 있다. 헵테로아릴기는 이러한 부착 혹은 치환이 원자가 요건을 위반하지 않거나 화학적 불안정한 화합물로 되지 않는 한 하나 이상의 비수소 치환기를 포함할 수 있고, 어떠한 고리계에서도 모기에 혹은 기질에 부착될 수 있다. 헵테로아릴기의 예로는 단환식 기, 예를 들어, 피롤릴(예컨대, 피롤-1-일, 피롤-2-일 및 피롤-3-일), 퓨라닐, 티오페네일, 피라졸릴, 이미다졸릴, 아이소옥사졸릴, 옥사졸릴, 아이소티아졸릴, 티아졸릴, 1,2,3-트라이아졸릴, 1,3,4-트라이아졸릴, 1-옥사-2,3-다이아졸릴, 1-옥사-2,4-다이아졸릴, 1-옥사-2,5-다이아졸릴, 1-옥사-3,4-다이아졸릴, 1-티아-2,3-다이아졸릴, 1-티아-2,4-다이아졸릴, 1-티아-2,5-다이아졸릴, 1-티아-3,4-다이아졸릴, 테트라졸릴, 피리디닐, 피리미디닐 및 피라지닐을 들 수 있다

[0183] 헵테로아릴기의 예로는 또한 이환식 기, 예컨대, 벤조 퓨라닐, 아이소벤조퓨라닐, 벤조[c]티오페네일, 인돌릴, 3H-인돌릴, 아이소인돌릴, 1H-아이소인돌릴, 인돌리닐, 아이소인돌리닐, 벤즈이미다졸릴, 인다졸릴, 벤조트라이아졸릴, 1H-피롤로[2,3-b]피리디닐, 1H-피롤로[2,3-c]피리디닐, 1H-피롤로[3,2-c]피리디닐, 1H-피롤로[3,2-b]피리디닐, 3H-아미다조[4,5-b]피리디닐, 3H-아미다조[4,5-c]피리디닐, 1H-피라졸로[4,3-b]피리디닐, 1H-피라졸로[4,3-c]피리디닐, 1H-피라졸로[3,4-c]피리디닐, 1H-피라졸로[3,4-b]피리디닐, 7H-퓨리닐, 인돌리지닐, 아미다조[1,2-a]피리디닐, 아미다조[1,5-a]피리디닐, 피라졸로[1,5-a]피리디닐, 피롤로[1,2-3]피리다지닐, 아미다조[1,2-c]피리미디닐, 퀴놀리닐, 아이소퀴놀리닐, 신놀리닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 프탈라지닐, 1,6-나프티리디닐, 1,7-나프티리디닐, 1,8-나프티리디닐, 1,5-나프티리디닐, 2,6-나프티리디닐, 2,7-나프티리디닐, 피리도[3, 2-d]피리미디닐, 피리도[4,3-d]피리미디닐, 피리도 [3, 4-d]피리미디닐, 피리도[2,3-d]피리미디닐, 피리도 [2,3-b]피라지닐, 피리도 [3,4-b]피라지닐, 피리미도 [5,4-]피리미디닐, 피리지노[2,3-b]피라지닐 및 피리미도[4,5-d]피리미디닐을 들 수 있다

[0184] "옥소"란 이중 결합된 산소(=O)를 의미한다.

- [0185] "이탈기"란 치환 반응, 제거 반응 및 부가-제거 반응을 비롯한, 단편화 과정 동안 분자를 떠나는 임의의 기를 의미한다. 이탈기는 이핵성(nucleofugal)일 수 있으며(이때, 해당 기는 이탈기와 분자 간의 결합으로서 이전에 역할하던 전자쌍을 가지고 떠남), 또는 이전자성(electrofugal)(이때 해당 기는 전자의 쌍 없이 떠남)일 수 있다. 이핵성 이탈기의 이탈하는 능력은 그의 염기 강도에 의존하며, 가장 강한 염기가 가장 나쁜 이탈기이다. 통상의 이핵성 이탈기는 질소(예컨대, 다이아조늄염); 알킬설포네이트류(예컨대, 메실레이트), 플루오로알킬설포네이트류(예컨대, 트라이플레이트, 헥사플레이트, 노나플레이트 및 트레실레이트) 및 아릴설포네이트(예컨대, 토실레이트, 브로실레이트, 클로실레이트 및 노실레이트) 등을 비롯한 설포네이트를 포함한다. 그 밖에 카보네이트류, 할라이드 이온, 카복실레이트 음이온, 페놀레이트 이온 및 알콕사이드를 들 수 있다. NH_2 및 OH 등과 같은 일부 보다 강한 염기는 산에 의한 처리에 의해 보다 양호한 이탈기로 될 수 있다. 통상의 이전자성 이탈기로는 프로톤, CO_2 및 금속을 들 수 있다.
- [0186] "상대 거울상이성질체"란 기준 분자의 비중첩 거울상인 분자를 지칭하며, 이는 기준 분자의 입체생성 중심(stereogenic center)을 모두 반전시킴으로써 얻어질 수 있다. 예를 들어, 기준 분자가 S 절대 입체화학 배치 형태를 지닌다면, 상대 거울상이성질체는 R 절대 입체화학 배치형태를 지닌다. 마찬가지로, 기준 분자가 S,S 절대 입체화학 배치형태를 지닌다면, 상대 거울상이성질체는 R,R 입체화학 배치형태를 지니는 등등이다.
- [0187] 주어진 입체화학 배치형태를 지니는 화합물의 "입체이성질체" 및 "입체이성질체"란, 화합물의 상대 거울상이성질체 및 화합물의 기하 이성질체(ZIE)를 비롯한 임의의 부분입체이성질체를 의미한다. 예를 들어, 화합물이 S,R,Z 입체화학 배치형태를 지닌다면, 그의 입체이성질체는 R,S,Z 입체형태를 지니는 그의 상대 거울상이성질체, 및 S,S,Z 입체형태, R,R,Z 입체형태, S,R,E 입체형태, R,S,E 입체형태, S,S,E 입체형태 및 R,R,E 입체형태를 지니는 그의 부분입체이성질체를 포함할 것이다. 화합물의 입체화학 배치형태가 특정되지 않았다면, "입체이성질체"란 화합물의 가능한 입체화학 배치형태들 중 임의의 하나를 의미한다.
- [0188] "실질적으로 순수한 입체이성질체" 및 그의 변이체란 특정 입체화학 배치형태를 지니는 샘플 및 샘플의 적어도 약 95%를 포함하는 것을 의미한다.
- [0189] "순수한 입체이성질체" 및 그의 변이체란 특정 입체화학 배치형태를 지니는 샘플 및 샘플의 적어도 약 99.5%를 포함하는 것을 의미한다.
- [0190] "대상체"란 인간을 비롯한 포유동물을 의미한다.
- [0191] "약제학적으로 허용가능한" 물질이란, 합리적인 유익/유해비에 상응하고 또한 그들의 의도된 용도에 효과적이며, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 등 없이, 대상체의 조직과 접촉하여 사용하는데 적합한 건전한 의료적 판단의 범위 내에 있는 물질을 의미한다.
- [0192] "치료하는"이란 이러한 장애, 질환 혹은 병상의 하나 이상의 증상을 예방하거나 그의 진행을 역전, 경감 혹은 억제시키거나, 또는 이러한 용어가 적용되는 장애, 질환 혹은 병상을 예방하거나 또는 그의 진행을 역전, 경감 혹은 억제시키는 것을 의미한다.
- [0193] "치료"란 바로 위에서 정의된 바와 같은, "치료하는"의 행위를 의미한다.
- [0194] "약물", "약물 물질", "활성 약제학적 성분" 등은 치료를 필요로 하는 대상체를 치료하는데 이용될 수 있는 화합물(예컨대, 화학식 1의 화합물들 및 위에 특별히 명명된 화합물)을 의미한다.
- [0195] 약물의 "치료상 유효량"이란 대상체를 치료하는데 이용될 수 있고 또한 특히 대상체의 연령과 체중 및 투여 경로에 의존할 수 있다.
- [0196] "부형제"란 약물의 생물활성에 영향을 미칠 수 있지만 다르게는 약리학적으로 불활성인 임의의 물질을 의미한다.
- [0197] "약제학적 조성물"이란 1종 이상의 약물 물질과 1종 이상의 부형제와의 조합을 의미한다.
- [0198] "약물 생성물", "약제학적 투약 형태", "투약 형태"(투약 형태), "최종 투약 형태" 등이란, 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여되는 약제학적 조성물을 의미하며, 일반적으로 정제, 캡슐, 분말이나 과립을 함유하는 샤ퟐ, 액상 액제 혹은 혼탁액, 패취, 필름 등의 형태일 수 있다.
- [0199] 이하의 약어가 본 명세서 전체를 통해서 이용된다:
- [0200] Ac(아세틸); ACN(아세토나이트릴); AIBN(아조-비스-아이소뷰티로나이트릴); API(활성 약제학적 성분); aq(수성); Boc(tert-뷰톡시카보닐); BSA(소혈청 알부민); Cbz(카보벤질옥시); dba(다이벤질리덴아세톤); DCC(1,3-다

이사이클로헥실카보다이아이미드); DCM(다이클로로메탄); DIPEA(N,N-다이아이소프로필에틸-아민, 후니그의 염기 (Hunig's Base)); DMA(N,N-다이메틸아세트아마이드); DMAP(4-다이메틸아미노파리딘); DMARD(질환 조정 항류마티스 약물); DME(1,2-다이메톡시에탄); DMF(N,N-다이메틸포름아마이드); DMSO(다이메틸설폭사이드); dppf(1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센); DTT(다이티오톤레이톨); EDA 에톡실화 도데실 알코올, Brj(등록상표)35); EDCI(N-(S-다이메틸아미노프로필)-N'-에틸카보다이아이미드); EDTA(에틸렌다이아민테트라아세트산); ee(거울상이 성질체 과량); eq (당량); Et(에틸); Et3N(트라이에틸-아민); EtOAc(아세트산에틸); EtOH(에탄올); FAM (5-카복시플루오레세인); HATU(2-(3H-[1,2,3]트라이졸로[4,5-b]피리딘-3-일)-1, 1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오포스페이트(V)); HEPES (4-(2-하이드록시에틸)페페라진-1-에탄설폰산); HOAc(아세트산); HOEt(1H-벤조[d][1,2,3]트라이아졸-1-올); IC₅₀(50% 억제에서의 농도); IPA(아이소프로판올); IPAc(아이소프로필아세테이트); IPE(아이소프로필에터); LDA(리튬 다이아이소프로필아마이드); LiHMDS(리튬 비스(트라이메틸실릴)아마이드); mCPBA(m-클로로페록시벤조산); Me(메틸); MeOH(메탄올); MTBE(메틸 tert-부틸에터); MOI(감염 다중도); mp(융점); NaOt-Bu(나트륨 터셔리 뷰록사이드); NBS(N-브로모숙신아미드); NCS(N-클로로숙신아미드); NIS(N-아이오도숙신아미드); PE(석유에터); Ph(페닐); pIC₅₀(-log₁₀(IC₅₀)(여기서, IC₅₀은 몰(M) 단위로 부여됨); Pr(프로필); i-Pr(아이소프로필); PTFE(폴리테트라플루오로에틸렌); RT(실온, 대략 20°C 내지 25°C); SYK (비장티로신 키나제); TCEP(트리스(2-카복시에틸)포스핀); TFA(트라이플루오로아세트산); TFAA(2,2,2-트라이플루오로아세트산 무수물); THF(테트라하이드로퓨란); 및 Tris 완충액(2-아미노-2-하이드록시메틸-프로판-1,3-다이올 완충액).

[0201]

이 개시내용은 위에서 구체적으로 명명된 화합물을 포함하는 화학식 1의 화합물들, 및 그들의 약제학적으로 허용가능한 복합체, 염, 용매화물 및 수화물에 관한 것이다. 이 개시내용은 또한 화학식 1의 화합물들의 재료 및 제조방법, 이들을 함유하는 약제학적 조성물, 및 류마티스관절염을 비롯한 면역 체계 및 염증, 혈액학적 악성종양, 상피암(즉, 암종)과 연루된 장애, 질환 및 병태, 및 SYK의 억제를 보이는 기타 장애, 질환 및 병태를 치료하기 위한 그들의 용도에 관한 것이다.

[0202]

화학식 1의 화합물들은 또한 L¹이 하나의 결합이고 L²가 -NH-이거나; L¹은 -NH-이고 L²는 하나의 결합이거나; L¹과 L²가 모두 결합이거나; 또는 L¹과 L²가 모두 -NH-인 것들을 포함한다.

[0203]

화학식 1의 화합물들은 또한 R¹이 수소이고 R²가 C₁₋₃ 알킬, 특히, 메틸 혹은 에틸이거나; R¹과 R²가 모두 C₁₋₃ 알킬기, 특히 메틸이거나; R¹과 R², 가 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 사이클로프로필기를 형성하거나; 또는 R¹과 R²가 모두 수소 원자인 것들을 포함한다.

[0204]

화학식 1의 화합물들은 또한 L¹이 -NH-이고 L²가 -NH- 또는 하나의 결합이며; G가 N이고; R¹ 및 R²가 모두 수소이며; R³가 할로, 옥소, -NO₂, -CN, R⁶ 및 R⁷으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환기로 임의선택적으로 치환된, 2-아미노-C₃₋₈ 사이클로알크-1-일, 또는 특히 2-아미노-사이클로헥스-1-일인 것들을 포함한다.

[0205]

화학식 1의 화합물들은 또한 L¹이 -NH-이고 L²가 -NH- 또는 하나의 결합이며; G가 N이고; R¹ 및 R²가 모두 수소이며; R³가, 할로, 옥소, -NO₂, -CN, R⁶ 및 R⁷으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 4개 혹은 1 내지 2개의 치환기로 임의선택적으로 치환된, 2-아미노-C₂₋₆ 알크-1-일, 또는 특히 2-아미노에탄-1-일 혹은 2-아미노-2-옥소에탄-1-일인 것들을 포함한다.

[0206]

화학식 1의 화합물들은 추가로 L¹이 -NH-이고 L²가 -NH- 또는 하나의 결합이며; G가 N이고; R¹ 및 R²가 모두 수소이며; R³가, 할로, 옥소, -NO₂, -CN, R⁶ 및 R⁷으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 5개 혹은 1 내지 4개의 치환기로 임의선택적으로 치환된, C₂₋₅ 헤테로사이클릴, 또는 특히 아미노-C₂₋₅ 헤테로사이클릴, 예컨대 3-아미노테트라하이드로-2H-피란-4-일이되, 여기서 헤테로사이클릴 부분은 5 혹은 6개의 고리 원자를 지니는 것들을 포함한다

[0207]

화학식 1의 화합물들은 L¹이 -NH-이고 L²가 -NH- 또는 하나의 결합이며; G가 N이고; R¹ 및 R²가 모두 수소이며;

R^4 가, 할로, 옥소, $-NO_2$, $-CN$, R^6 및 R^7 으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환기로 임의선택적으로 치환된, C_{6-14} 아릴, 또는 특히 폐닐인 것들을 포함한다.

[0208] 화학식 1의 화합물들은 또한 L^1 이 $-NH-$ 이고 L^2 가 $-NH-$ 또는 하나의 결합이며; G가 N이고; R^1 및 R^2 가 모두 수소이며; R^4 가, 할로, 옥소, $-NO_2$, $-CN$, R^6 및 R^7 으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환기로 임의선택적으로 치환된, C_{1-9} 헤테로아릴, 또는 특히 단환식 C_{2-4} 헤�테로아릴인 것들을 포함한다.

[0209] 화학식 1의 화합물들은 또한 L^1 이 $-NH-$ 이고 L^2 가 $-NH-$ 또는 하나의 결합이며; G가 N이고; R^1 및 R^2 가 모두 수소이며; R^4 가, 피롤릴, 퓨라닐, 티오페네일, 피라졸릴, 이미다졸릴, 아이소옥사졸릴, 옥사졸릴, 아이소티아졸릴 및 티아졸릴로부터 선택된 단환식 C_{2-4} 헤�테로아릴, 또는 특히 티오페네일, 피라졸릴, 아이소티아졸릴, 및 티아졸릴로부터 선택되어, 이들 각각은 할로, $-CN$, R^6 및 R^7 으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의선택적으로 치환된 것인 것들을 포함한다.

[0210] 화학식 1의 화합물들은 추가로 L^1 이 $-NH-$ 이고 L^2 가 $-NH-$ 또는 하나의 결합이며; G가 N이고; R^1 및 R^2 가 모두 수소이며; R^4 가, 할로, $-CN$, R^6 및 R^7 으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의선택적으로 치환된, 피라졸 부분(pyrazole moiety)(예컨대, 피라졸-4-일)인 것들을 포함한다.

[0211] 화학식 1의 화합물들은 또한 L^1 이 $-NH-$ 이고 L^2 가 $-NH-$ 또는 하나의 결합이며; G가 $C(R^5)$ 이고; R^1 및 R^2 가 모두 수소이며; R^5 가, 할로, $-NO_2$, $-CN$, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, C_{1-4} 할로알킬 및 R^{10} 으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환기로 임의선택적으로 치환된 C_{1-5} 헤�테로아릴인 것들을 포함한다.

[0212] 화학식 1의 화합물들은 또한 L^1 이 $-NH-$ 이고 L^2 가 $-NH-$ 또는 하나의 결합이며; G가 $C(R^5)$ 이고; R^1 및 R^2 가 모두 수소이며; R^5 가 수소 또는 할로, 또는 특히, 클로로 또는 플루오로인 것들을 포함한다.

[0213] 화학식 1의 화합물들은 또한 L^1 이 $-NH-$ 이고 L^2 가 $-NH-$ 또는 하나의 결합이며; G가 $C(R^5)$ 이고; R^1 및 R^2 가 모두 수소이며; R^3 가, 할로, 옥소, $-NO_2$, $-CN$, R^6 및 R^7 으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환기로 임의선택적으로 치환된, 2-아미노- C_{3-8} 사이클로알크-1-일, 또는 특히 2-아미노-사이클로헥스-1-일인 것들을 포함한다.

[0214] 화학식 1의 화합물들은 또한 L^1 이 $-NH-$ 이고 L^2 가 $-NH-$ 또는 하나의 결합이며; G가 $C(R^5)$ 이고; R^1 및 R^2 가 모두 수소이며; R^3 가, 할로, 옥소, $-NO_2$, $-CN$, R^6 및 R^7 으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 4개 또는 1 내지 2개의 치환기로 임의선택적으로 치환된, 2-아미노- C_{2-6} 알크-1-일, 또는 특히 2-아미노에탄-1-일 혹은 2-아미노-2-옥소에탄-1-일인 것인 것들을 포함한다.

[0215] 화학식 1의 화합물들은 추가로 L^1 이 $-NH-$ 이고 L^2 가 $-NH-$ 또는 하나의 결합이며; G가 $C(R^5)$ 이고; R^1 및 R^2 가 모두 수소이며; R^3 가, 할로, 옥소, $-NO_2$, $-CN$, R^6 및 R^7 으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 5개 또는 1 내지 4개의 치환기로 임의선택적으로 치환된, C_{2-5} 헤테로사이클릴, 또는 특히 3-아미노테트라하이드로-2H-피란-4-일 등과 같은 아미노- C_{2-5} 헤테로사이클릴이고, 여기서 헤�테로사이클릴 부분은 5 혹은 6개의 고리 원자를 지니는 것인 것들을 포함한다.

[0216] 화학식 1의 화합물들은 또한 L^1 이 $-NH-$ 이고 L^2 가 $-NH-$ 또는 하나의 결합이며; G가 $C(R^5)$ 이고; R^1 및 R^2 가 모두 수소이며; R^4 가, 할로, 옥소, $-NO_2$, $-CN$, R^6 및 R^7 으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환기로 임의선택적으로 치환된 C_{6-14} 아릴, 또는 특히 폐닐인 것들을 포함한다.

[0217] 화학식 1의 화합물들은 또한 L^1 이 $-NH-$ 이고 L^2 가 $-NH-$ 또는 하나의 결합이며; G가 $C(R^5)$ 이고; R^1 및 R^2 가 모두

수소이며; R^4 가, 할로, 옥소, $-CN$, R^6 및 R^7 으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개 또는 1내지 4개의 치환기로 임의선택적으로 치환된, C_{1-9} 헤테로아릴, 또는 특히 단환식 C_{2-4} 헤�테로아릴인 것들을 포함한다.

[0218] 화학식 1의 화합물들은 또한 L^1 이 $-NH-$ 이고 L^2 가 $-NH-$ 또는 하나의 결합이며; G가 $C(R^5)$ 이고; R^1 및 R^2 가 모두 수소이며; R^4 가 피롤릴, 퓨라닐, 티오페네일, 피라졸릴, 이미다졸릴, 아이소옥사졸릴, 옥사졸릴, 아이소티아졸릴 및 티아졸릴로부터, 또는 특히 티오페네일, 피라졸릴, 아이소티아졸릴 및 티아졸릴로부터 선택된 단환식 C_{2-4} 헤�테로아릴로부터 선택되되, 이들 각각은 할로, $-CN$, R^6 및 R^7 으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의선택적으로 치환된 것인 것들을 포함한다.

[0219] 화학식 1의 화합물들은 추가로 L^1 이 $-NH-$ 이고 L^2 가 $-NH-$ 또는 하나의 결합이며; G가 $C(R^5)$ 이고; R^1 및 R^2 가 모두 수소이며; R^4 가 할로, $-CN$, R^6 및 R^7 으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의선택적으로 치환된 피라졸 부분(예컨대, 피라졸-4-일)인 것들을 포함한다.

[0220] 화학식 1의 화합물들은 또한 L^1 이 $-NH-$ 이고 L^2 가 $-NH-$ 또는 하나의 결합이며; G가 N이고; R^1 및 R^2 가 모두 수소이며; R^3 가, 할로, 옥소, $-NO_2$, $-CN$, R^6 및 R^7 으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환기로 임의선택적으로 치환된, 2-아미노-C3-8 사이클로알크-1-일, 또는 특히 2-아미노-사이클로헥스-1-일이고; R^4 가, 할로, 옥소, $-CN$, R^6 및 R^7 으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환기로 임의선택적으로 치환된, C_{6-14} 아릴, 또는 특히 폐닐인 것들을 포함한다.

[0221] 화학식 1의 화합물들은 또한 L^1 이 $-NH-$ 이고 L^2 가 $-NH-$ 또는 하나의 결합이며; G가 N이고; R^1 및 R^2 가 모두 수소이며; R^3 가, 할로, 옥소, $-NO_2$, $-CN$, R^6 및 R^7 으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환기로 임의선택적으로 치환된, 2-아미노-C₃₋₈ 사이클로알크-1-일, 또는 특히 2-아미노-사이클로헥스-1-일이고; R^4 가, 할로, 옥소, $-NO_2$, $-CN$, R^6 및 R^7 으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 5개 혹은 1 내지 4개의 치환기로 임의선택적으로 치환된, C_{1-9} 헤�테로아릴, 또는 특히 단환식 C_{2-4} 헤�테로아릴인 것들을 포함한다.

[0222] 화학식 1의 화합물들은 L^1 이 $-NH-$ 이고 L^2 가 $-NH-$ 또는 하나의 결합이며; G가 N이고; R^1 및 R^2 가 모두 수소이며; R^3 가, 할로, 옥소, $-NO_2$, $-CN$, R^6 및 R^7 으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환기로 임의선택적으로 치환된, 2-아미노-C₃₋₈ 사이클로알크-1-일, 또는 특히 2-아미노-사이클로헥스-1-일이고; R^4 가 피롤릴, 퓨라닐, 티오페네일, 피라졸릴, 이미다졸릴, 아이소옥사졸릴, 옥사졸릴, 아이소티아졸릴 및 티아졸릴로부터, 또는 특히 티오페네일, 피라졸릴, 아이소티아졸릴 및 티아졸릴로부터 선택되되, 이들 각각은 할로, $-CN$, R^6 및 R^7 으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의선택적으로 치환된 것인 것들을 포함한다.

[0223] 화학식 1의 화합물들은 추가로 L^1 이 $-NH-$ 이고 L^2 가 $-NH-$ 또는 하나의 결합이며; G가 N이고; R^1 및 R^2 가 모두 수소이며; R^3 가, 할로, 옥소, $-NO_2$, $-CN$, R^6 및 R^7 으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환기로 임의선택적으로 치환된, 2-아미노-C₃₋₈ 사이클로알크-1-일, 또는 특히 2-아미노-사이클로헥스-1-일이고; R^4 가, 할로, $-CN$, R^6 및 R^7 으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의선택적으로 치환된, 피라졸 부분, 예컨대, 피라졸-4-일)인 것들을 포함한다.

[0224] 화학식 1의 화합물들은 또한 L^1 이 $-NH-$ 이고 L^2 가 $-NH-$ 또는 하나의 결합이며; G가 $C(R^5)$ 이고; R^1 및 R^2 가 모두 수소이며; R^3 가, 할로, 옥소, $-NO_2$, $-CN$, R^6 및 R^7 으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환기로 임의선택적으로 치환된, 2-아미노-C₃₋₈ 사이클로알크-1-일, 또는 특히 2-아미노-사이클로헥스-1-일이고; R^4 가, 할로, 옥

소, -CN, R⁶ 및 R⁷으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환기로 임의선택적으로 치환된, C₆₋₁₄ 아릴, 또는 특히 페닐인 것들을 포함한다.

[0225] 화학식 1의 화합물들은 또한 L¹이 -NH-이고 L²가 -NH- 또는 하나의 결합이며; G가 C(R⁵)이고; R¹ 및 R²가 모두 수소이며; R³가, 할로, 옥소, -NO₂, -CN, R⁶ 및 R⁷으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환기로 임의선택적으로 치환된, 2-아미노-C₃₋₈ 사이클로알크-1-일, 또는 특히 2-아미노-사이클로헥스-1-일이고; R⁴가, 할로, 옥소, -CN, R⁶ 및 R⁷으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환기로 임의선택적으로 치환된, C₁₋₉ 헤테로아릴, 또는 특히 단환식 C₂₋₄ 헤테로아릴인 것인 것들을 포함한다.

[0226] 화학식 1의 화합물들은 또한 L¹이 -NH-이고 L²가 -NH- 또는 하나의 결합이며; G가 C(R⁵)이고; R¹ 및 R²가 모두 수소이며; R³가, 할로, 옥소, -NO₂, -CN, R⁶ 및 R⁷으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환기로 임의선택적으로 치환된, 2-아미노-C₃₋₈ 사이클로알크-1-일, 또는 특히 2-아미노-사이클로헥스-1-일이고; R⁴가, 각각 할로, -CN, R⁶ 및 R⁷으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의선택적으로 치환된, 피롤릴, 퓨라닐, 티오페네일, 피라졸릴, 이미다졸릴, 아이소옥사졸릴, 옥사졸릴, 아이소티아졸릴 및 티아졸릴로부터, 또는 특히 티오페네일, 피라졸릴, 아이소티아졸릴 및 티아졸릴로부터 선택된 단환식 C₂₋₄ 헤테로아릴인 것인 것들을 포함한다.

[0227] 화학식 1의 화합물들은 추가로 L¹이 -NH-이고 L²가 -NH- 또는 하나의 결합이며; G가 C(R⁵)이고; R¹ 및 R²가 모두 수소이며; R³가, 할로, 옥소, -NO₂, -CN, R⁶ 및 R⁷으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환기로 임의선택적으로 치환된, 2-아미노-C₃₋₈ 사이클로알크-1-일, 또는 특히 2-아미노-사이클로헥스-1-일이고; R⁴가, 할로, -CN, R⁶ 및 R⁷으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의선택적으로 치환된, 피라졸 부분(예컨대, 피라졸-4-일)인 것인 것들을 포함한다.

[0228] 화학식 1의 화합물들은 L¹이 -NH-이고 L²가 하나의 결합인 상기 실시형태들 중 어느 하나를 포함한다.

[0229] 이와 같이 해서, 화학식 1의 화합물들은 L¹이 -NH-이고 L²가 하나의 결합이며; G가 C(R⁵)이고; R¹ 및 R²가 모두 수소이며; R⁵가 수소 또는 할로, 또는 특히, 클로로 또는 플루오로이며; R³가, 할로, 옥소, -NO₂, -CN, R⁶ 및 R⁷으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환기로 임의선택적으로 치환된, 2-아미노-C₃₋₈ 사이클로알크-1-일, 또는 특히 2-아미노-사이클로헥스-1-일인 것인 것들을 포함한다.

[0230] 화학식 1의 화합물들은 L¹이 -NH-이고 L²가 하나의 결합이며; G가 C(R⁵)이고; R¹ 및 R²가 모두 수소이며; R⁵가 수소 또는 할로, 또는 특히, 클로로 또는 플루오로이고; R³가, 할로, 옥소, -NO₂, -CN, R⁶ 및 R⁷으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5, 1 내지 4개 또는 2 내지 2개의 치환기로 임의선택적으로 치환된, 2-아미노-C₂₋₆ 알크-1-일, 또는 특히 2-아미노에탄-1-일 혹은 2-아미노-2-옥소에탄-1-일인 것인 것들을 포함한다.

[0231] 화학식 1의 화합물들은 L¹이 -NH-이고 L²가 하나의 결합이며; G가 C(R⁵)이고; R¹ 및 R²가 모두 수소이며; R⁵가, 각각 수소 또는 할로, 또는 특히, 클로로 또는 플루오로이고; R³가, 할로, 옥소, -NO₂, -CN, R⁶ 및 R⁷으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환기로 임의선택적으로 치환된, C₂₋₅ 헤테로사이클릴, 또는 특히 3-아미노테트라하이드로-2H-피란-4-일 등과 같은 아미노-C₂₋₅ 헤테로사이클릴이고, 여기서 헤테로사이클릴 부분이 5 또는 6 개의 고리 원자를 지니는 것인 것들을 포함한다.

[0232] 화학식 1의 화합물들은 L¹이 -NH-이고; L²가 하나의 결합이며; G가 C(R⁵)이고; R¹ 및 R²가 모두 수소이며; R⁵가 수소 또는 할로, 또는 특히, 클로로 또는 플루오로이고; R⁴가, 할로, 옥소, -CN, R⁶ 및 R⁷으로부터 독립적으로

선택된 1 내지 5개의 치환기로 임의선택적으로 치환된, C₆₋₁₄ 아릴, 또는 특히 페닐인 것인 것들을 포함한다.

[0233] 화학식 1의 화합물들은 또한 L¹이 -NH-이고; L²가 하나의 결합이며; G가 C(R⁵)이고; R¹ 및 R²가 모두 수소이며; R⁵가 수소 또는 할로, 또는 특히, 클로로 또는 플루오로이고; R⁴가, 할로, 옥소, -CN, R⁶ 및 R⁷으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환기로 임의선택적으로 치환된, C₁₋₉ 헤테로아릴, 또는 특히 단환식 C₂₋₄ 헤테로아릴인 것인 것들을 포함한다.

[0234] 화학식 1의 화합물들은 L¹이 -NH-이고; L²가 하나의 결합이며; G가 C(R⁵)이고; R¹ 및 R²가 모두 수소이며; R⁵가 수소 또는 할로, 또는 특히, 클로로 또는 플루오로이고; R⁴가, 각각 할로, -CN, R⁶ 및 R⁷으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의선택적으로 치환된, 피롤릴, 퓨라닐, 티오페네일, 피라졸릴, 이미다졸릴, 아이소옥사졸릴, 옥사졸릴, 아이소티아졸릴 및 티아졸릴, 또는 특히 티오페네일, 피라졸릴, 아이소티아졸릴 및 티아졸릴로부터 선택된 단환식 C₂₋₄ 헤�테로아릴인 것인 것들을 포함한다.

[0235] 화학식 1의 화합물들은 L¹이 -NH-이고; L²가 하나의 결합이며; G가 C(R⁵)이고; R¹ 및 R²가 모두 수소이며; R⁵가 수소 또는 할로, 또는 특히, 클로로 또는 플루오로이고; R⁴가, 할로, -CN, R⁶ 및 R⁷으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의선택적으로 치환된, 피라졸 부분(예컨대, 피라졸-4-일)인 것들을 포함한다.

[0236] 화학식 1의 화합물들은 L¹이 -NH-이고; L²가 하나의 결합이며; G가 C(R⁵)이고; R¹ 및 R²가 모두 수소이며; R⁵가 수소 또는 할로, 또는 특히, 클로로 또는 플루오로이고; R³가, 할로, 옥소, -NO₂, -CN, R⁶ 및 R⁷으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환기로 임의선택적으로 치환된 2-아미노-C₃₋₈ 사이클로알크-1-일, 또는 특히 2-아미노-사이클로헥스-1-일이며; R⁴가, 할로, 옥소, -CN, R⁶ 및 R⁷으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환기로 임의선택적으로 치환된 C₆₋₁₄ 아릴, 또는 특히 페닐인 것인 것들을 포함한다.

[0237] 화학식 1의 화합물들은 L¹이 -NH-이고; L²가 하나의 결합이며; G가 C(R⁵)이고; R¹ 및 R²가 모두 수소이며; R⁵가 수소 또는 할로, 또는 특히, 클로로 또는 플루오로이고; R³가, 할로, 옥소, -NO₂, -CN, R⁶ 및 R⁷으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환기로 임의선택적으로 치환된, 2-아미노-C₃₋₈ 사이클로알크-1-일, 또는 특히 2-아미노-사이클로헥스-1-일이며; R⁴가, 할로, 옥소, -CN, R⁶ 및 R⁷으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 5개 또는 1 내지 4개의 치환기로 임의선택적으로 치환된, C₁₋₉ 헤테로아릴, 또는 특히 단환식 C₂₋₄ 헤�테로아릴인 것인 것들을 포함한다.

[0238] 화학식 1의 화합물들은 L¹이 -NH-이고; L²가 하나의 결합이며; G가 C(R⁵)이고; R¹ 및 R²가 모두 수소이며; R⁵가 수소 또는 할로, 또는 특히, 클로로 또는 플루오로이고; R³가, 할로, 옥소, -NO₂, -CN, R⁶ 및 R⁷으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환기로 임의선택적으로 치환된, 2-아미노-C₃₋₈ 사이클로알크-1-일, 또는 특히 2-아미노-사이클로헥스-1-일이며; R⁴가, 각각 할로, -CN, R⁶ 및 R⁷으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의선택적으로 치환된, 피롤릴, 퓨라닐, 티오페네일, 피라졸릴, 이미다졸릴, 아이소옥사졸릴, 옥사졸릴, 아이소티아졸릴 및 티아졸릴, 또는 특히 티오페네일, 피라졸릴, 아이소티아졸릴 및 티아졸릴로부터 선택된 단환식 C₂₋₄ 헤�테로아릴인 것인 것들을 포함한다.

[0239] 화학식 1의 화합물들은 L¹이 -NH-이고; L²가 하나의 결합이며; G가 C(R⁵)이고; R¹ 및 R²가 모두 수소이며; R⁵가 수소 또는 할로, 또는 특히, 클로로 또는 플루오로이고; R³가, 할로, 옥소, -NO₂, -CN, R⁶ 및 R⁷으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환기로 임의선택적으로 치환된, 2-아미노-C₃₋₈ 사이클로알크-1-일, 또는 특히 2-아미노-사이클로헥스-1-일이며; R⁴가, 할로, -CN, R⁶ 및 R⁷으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의선택적으로 치환된, 피라졸 부분(예컨대, 피라졸-4-일)인 것인 것들을 포함한다.

[0240] 화학식 1의 화합물들은 또한 R³, R⁴, R⁵, R⁷, R⁸ 및 R⁹ 치환기 중 하나 이 상이 임의선택적 치환기를 지니지 않는

상기 실시형태들 중 어느 하나를 포함한다.

[0241] 화학식 1의 화합물들 및 본 명세서에서 명명된 화합물을 비롯한 화합물을 일컫는 것은 모두, 일반적으로 해당 화합물의 복합물, 염, 용매화물, 수화물 및 액정을 모두 포함한다. 마찬가지로, 화합물을 일컫는 것은 모두 해당 화합물의 복합물, 염, 용매화물, 수화물 및 액정을 모두 포함한다.

[0242] 위에서 구체적으로 명명된 화합물을 포함하는 화학식 1의 화합물들은, 복합물, 염, 용매화물 및 수화물을 형성 할 수 있다. 이들 염은 산 부가염(이산(di-acid)을 포함함) 및 염기 염을 포함한다. 약제학적으로 허용가능한 산 부가염은 염화수소산, 질산, 인산, 황산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 플루오르화수소산, 인산 등의 무기 산으로부터 유래된 비독성 염뿐만 아니라, 지방산 모노- 및 다이카복실산, 페닐-치환된 알칸산, 하이드록시알칸 산, 알칸이산, 방향족 산, 지방족 및 방향족 설폰산 등의 유기산으로부터 유래된 비독성 염을 포함한다. 이러한 염으로는, 아세트산염, 아디프산염, 아스파르트산염, 벤조산염, 베실산염, 중탄산염, 탄산염, 중황산염, 황산염, 봉산염, 캄실산염, 시트르산염, 사이클람산염, 에디실산염, 에실산염, 포름산염, 퓨마르산염, 글루셉트산 염, 글루콘산, 글루쿠론산염, 헥사플루오로인산염, 하이벤즈산염(hibenzate), 하이드로클로라이드/클로라이드, 하이드로브로마이드/브로마이드, 하이드로아이오다이드/아이오다이드, 아세티온산염, 락트산염, 말산염, 말레산 염, 말론산염, 메실산염, 메틸설폰산염, 나프틸산염, 2-납실산염, 니코틴산염, 질산염, 오로트산염, 옥살산염, 팔미트산염, 파모산염, 인산염, 인산수소염, 다이하이드로겐, 인산염, 피로글루탐산, 당산염(saccharate), 스테아르산염, 숙신산염, 타닌산염, 주석산염, 토실산염, 트라이플루오로아세트산염 및 지나포산염(xinofoate) 등을 들 수 있다.

[0243] 약제학적으로 허용가능한 염기 염은, 아민뿐만 아니라, 알칼리 혹은 알칼리 토금속 양이온 등과 같은 금속 양이온을 포함하는 염기로부터 유래된 비독성 염을 포함한다. 적절한 금속 양이온의 예로는 나트륨(Na^+), 칼륨(K^+), 마그네슘(Mg^{2+}), 칼슘(Ca^{2+}), 아연(Zn^{2+}) 및 알루미늄(Al^{3+})을 들 수 있다. 적절한 아민의 예로는, 아르기닌, N,N'-다이벤질에틸렌다이아민, 클로로프로케인, 콜린, 다이에틸아민, 다이에탄올아민, 다이사이클로헥실아민, 에틸렌다이아민, 글라이신, 라이신, N-메틸글루카민, 올라민, 2-아미노-2-하이드록시메틸-프로판-1,3-다이올 및 프로케인을 들 수 있다. 유용한 산 부가 및 염기 염의 논의에 대해서는 문헌[S. M. Berge et al, *J. Pharm. Sci.* (1977) 66: 1-19; see also Stahl and Wermuth, *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use* (2002)]을 참조할 수 있다.

[0244] 약제학적으로 허용가능한 염은 각종 방법을 이용해서 제조될 수 있다. 예를 들어, 화학식 1의 화합물을 적절한 산 혹은 염기와 반응시켜 목적으로 하는 염을 수득할 수 있다. 또, 화학식 1의 화합물의 전구체를 산 혹은 염기와 반응시켜 산- 혹은 염기-불안정성 보호기를 제거하거나 전구체의 락톤 혹은 락탐기를 개환시킬 수 있다. 부가적으로, 화학식 1의 화합물의 염을 적절한 산 혹은 염기와의 처리를 통하여 혹은 이온교환수지와의 접촉을 통하여 다른 염으로 전환시킬 수 있다. 반응 후, 이어서 용액으로부터 석출한다면 여과에 의해 염을 단리시키거나, 또는 증발에 의해 염을 회수할 수 있다. 상기 염의 이온화도는 완전 이온화된 형태로부터 거의 비이온화된 형태까지 다양할 수 있다.

[0245] 화학식 1의 화합물들은 완전 비정질(amorphous)에서 완전 결정성까지에 이르는 고체 상태의 연속체로 존재할 수 있다. "비정질"이란 용어는, 재료가 분자 수준에서 장거리 규칙(long range order)을 결여하고 있으며 온도에 따라서, 고체 또는 액체의 물성을 발휘할 수 있는 상태를 의미한다. 전형적으로, 이러한 재료는 독특한 X-선 회절 패턴을 부여하지 않으며, 고체의 특성을 발휘하면서, 더욱 형식적으로는 액체로서 기재된다. 가열 시, 고체 특성에서 액체 특성의 변화가 일어나며, 이는 전형적으로 2차("유리 전이")인 상태 변화를 특징으로 한다. "결정성"이란 용어는 재료가 분자 수준에서 규칙적으로 정렬된 내부 구조를 지니며 규정된 피크를 지니는 독특한 X-선 회절 패턴을 부여하는 고체 상을 의미한다. 이러한 재료는, 충분히 가열된 경우, 또한 액체의 특성을 발휘할 것이지만, 고체에서 액체로의 변화는 전형적으로 1차("용접")인 상태 변화를 특징으로 한다.

[0246] 화학식 1의 화합물들은 또한 비용매화된 형태와 용매화된 형태로 존재할 수 있다. "용매화"란 용어는 상기 화합물과 1종 이상의 약제학적으로 허용가능한 용매 분자(예컨대, EtOH)를 포함하는 분자 복합체를 기술한다. "수화물"이란 용어는 용매가 물인 용매화물이다. 약제학적으로 허용가능한 용매화물로는 용매가 동위원소적으로 치환될 수 있는 것들(예컨대, D₂O, 아세톤-d₆, DMSO-d₆)을 들 수 있다.

[0247] 유기 화합물의 용매화물 및 수화물에 대한 현재 허용된 분류 시스템은 분리된 부위, 채널 및 금속-이온 배위된 용매화물과 수화물 간에 구별되는 것이다. 이에 대해서는, 예를 들어, 문헌[K. R. Morris (H. G. Brittain ed.) *Polymorphism in Pharmaceutical Solids* (1995)]을 참조할 수 있다. 분리된 부위 용매화물 및 수화물은

용매(예컨대, 물) 분자가 유기 화합물의 분자들을 개입시킴으로써 서로 직접으로부터 분리되어 있는 것이다. 채널 용매화물에 있어서, 용매 분자들은 이들이 다른 용매 분자들에 이웃하는 있는 격자 채널 내에 놓인다. 금속-이온 배위된 용매화물에 있어서, 용매 분자들은 금속 이온에 결합된다.

[0248] 용매 혹은 물이 치밀하게 결합된 경우, 복합체는 습도와 무관한 잘 규정된 화학량론을 지닐 것이다. 그러나, 용매 혹은 물이 약하게 결합된 경우, 채널 용매화물 및 흡수성 화합물에서처럼, 물 혹은 용매 함량은 습도 및 건조 조건에 좌우될 것이다. 이러한 경우에, 비화학량론(non-stoichiometry)이 전형적으로 관찰될 것이다.

[0249] 화학식 1의 화합물들은 해당 화합물(약물) 및 적어도 하나의 다른 성분이 화학량론적 혹은 비화학량론적인 양으로 존재하는 (염 및 용매화물 이외의) 다성분 복합체로서 존재할 수도 있다. 이 유형의 복합체는 포접체(clathrate)(약물-호스트 봉입 복합체) 및 공결정을 포함한다. 후자는 전형적으로 비공유 상호작용을 통해서 함께 결합되는 중성의 분자 구성요소의 결정성 복합체로서 규정되지만, 또한 중성 분자의 염과의 복합체일 수도 있다. 공결정은 용융 결정화에 의해, 용매로부터의 재결정화에 의해, 또는 성분들을 함께 물리적으로 분쇄함으로써 제조될 수 있다. 이에 대해서는, 예를 들어, 문헌[O. Almarsson and M. J. Zaworotko, *Chem. Commun.* (2004) 17: 1889-1896]을 참조할 수 있다. 다성분 복합체의 일반적인 검토에 대해서는, 문헌[J. K. Halebian, *J. Pharm. Sci.* (1975) 64(8): 1269-88]을 참조할 수 있다.

[0250] 화학식 1의 화합물들은, 적절한 조건이 가해지면, 메조형태 상태(메조상 혹은 액정)로 존재할 수 있다. 메조형태 상태는 결정성 상태와 진성 액체 상태(용융 혹은 용액) 사이에 존재한다. 온도의 변화의 결과로서 나타나는 메조형태는 "써모트로픽"(thermotropic)이라 기술되고, 물 혹은 다른 용매 등과 같은 제2성분의 첨가에 기인하는 메조형태는 "유방성"(lyotropic)으로서 기술된다. 유방성 메조상을 형성할 잠재성을 지니는 화합물은, "양친성"(amphiphilic)으로서 기술되며 극성 이온 부분(예컨대, $-COO^-Na^+$, $-COO^-K^+$, $-SO_3^-Na^+$) 또는 극성 비이온성 부분($-N^+N(CH_3)_3$ 등)을 지니는 분자를 포함한다. 이에 대해서는, 예를 들어, 문헌[N. H. Hartshorne and A. Stuart, *Crystals and the Polarizing Microscope* (4th ed, 1970)]을 참조할 수 있다.

[0251] 화학식 1의 화합물들 및 본 명세서에서 명명된 화합물을 비롯하여 화합물들을 일컫는 것은 모두, 일반적으로 모든 다형체 및 그의 결정 습관, 전구체, 대사산물, 입체이성질체 및 호변이성질체뿐만 아니라 그의 동위원소-표지된 화합물을 포함한다.

[0252] "전구체"란, 생체내에서 대사될 경우, 목적으로 하는 약리 활성을 지니는 화합물로 전환될 수 있는 약리학적 활성을 거의 혹은 전혀 지니지 않는 화합물을 의미한다. 전구체는 약리학적으로 활성인 화합물에 존재하는 적절한 작용기를 예를 들어 문헌[H. Bundgaard, *Design of Prodrugs* (1985)]에 기재된 바와 같은 "프로모이어티"(pro-moiety)로 대체함으로써 제조될 수 있다. 전구체의 예로는, 각각 카복실산, 하이드록시 혹은 아미노 작용기를 지니는 화학식 1의 화합물의 에스터, 에터 또는 아마이드 유도체를 포함한다. 전구체의 추가의 논의에 대해서는, 예를 들어, 문헌들[T. Higuchi and V. Stella "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," *ACS Symposium Series* 14 (1975) 및 E. B. Roche ed., *Bioreversible Carriers in Drug Design* (1987)]을 참조할 수 있다.

[0253] "대사산물"이란 약리학적으로 활성인 화합물의 투여 시 생체 내에서 형성된 화합물을 지칭한다. 그 예로는 각각 메틸, 알콕시, 3차 아미노, 2차 아미노, 폐닐 및 아마이드기를 지니는 화학식 1의 화합물의 하이드록시메틸, 하이드록시, 2차 아미노, 1차 아미노, 폐놀 및 카복실산 유도체를 들 수 있다.

[0254] 본 명세서에 기재된 소정의 화합물은 입체이성질체를 지닐 수 있다. 이들 화합물은 단순 거울상이성질체(순수 거울상 화합물)로서 존재할 수 있거나, 또는 샘플 중에 하나의 거울상이성질체의 다른 것에 대한 상대적인 과잉 량에 따라서, 거울상이성질체(풍부 및 라세미 샘플)의 혼합물이 광학 활성을 보일 수 있다. 비중첩가능한 거울상인 이러한 입체이성질체는, 입체생성 축 혹은 하나 이상의 입체생성 중심(즉, 카이럴성)을 지닌다. 다른 화합물은 거울상이 아닌 입체이성질체일 수 있다. 부분입체이성질체로서 공지된 이러한 입체이성질체는, 카이럴 혹은 비카이럴(achiral)(입체생성 중심을 포함하고 있지 않음)일 수 있다. 이들은 알케닐 혹은 환식 기를 함유하는 분자를 포함하므로, 시스/트랜스(또는 Z/E) 입체이성질체가 가능하거나, 또는 2개 이상의 입체생성 중심을 지니는 분자를 포함하며, 이때 단일의 입체생성 중심의 역전은 대응하는 부분입체이성질체를 생성한다. (예컨대, 입체결합, 입체중심 설명자 등을 통해서) 기술되거나 달리 명확한 경우를 제외하고, 본 발명의 범위 및 개시 내용은 일반적으로, 이들은 각각 순수(예컨대, 순수 거울상)하든 혼합물(예컨대, 거울상이성질체적으로 풍부하거나 라세미체)이든지 간에, 기준 화합물 및 그의 입체이성질체를 포함한다.

- [0255] 기하(시스/트랜스) 이성질체는 크로마토그래피 및 분별 결정화 등과 같은 종래의 수법에 의해 분리될 수 있다.
- [0256] 화합물의 거울상이성질체는, 예를 들어, 카이럴 HPLC를 이용해서 라세미체(또는 염 혹은 유도체의 라세미체)의 분할을 통해서 단리되거나 적절한 광학적으로 순수한 전구체로부터 카이럴 합성을 통해서 제조될 수 있다. 대안적으로, 라세미체(혹은 라세미 전구체)는 적절한 거울상이성질체적으로 순수한 화합물(예컨대, 산 혹은 염기)과 반응하여 부분입체이성질체들의 쌍을 수득할 수 있고, 이들은 각각 소위 분별 재결정화 혹은 크로마토그래피를 통해 분리되는 단일 거울상이성질체로 구성된다. 목적으로 하는 거울상이성질체는 이어서 적절한 부분입체이성질체로부터 재생된다. 종종, 목적으로 하는 거울상이성질체는 충분한 양으로 이용가능한 경우(예컨대, 전형적으로 약 85% ee 이상, 몇몇 경우에는 약 90% ee 이상) 적절한 용매(예컨대, ACN) 중에서 재결정에 의해 더욱 풍부해질 수 있다. 입체이성질체를 분리하는 수법의 추가의 논의에 대해서는, 문헌[E. L. Eliel and S. H. Wilen, *Stereochemistry of Organic Compounds* (1994)]을 참조할 수 있다.
- [0257] "호변이성질체"란 낮은 에너지 장벽을 통해서 상호전환가능한 구조 이성질체를 의미한다. 호변이성질체 이성질성(호변이성질성)은 화합물이 예를 들어 이미노, 케토 혹은 옥심 기를 함유하는 양성자 호변이성질체, 또는 화합물이 방향족 부분을 함유하는 원자가 호변이성질성(valence tautomerism)의 형태를 취할 수 있다.
- [0258] 본 명세서에 기재된 화합물은 또한 약제학적으로 허용가능한 동위원소 변이체를 모두 포함하며, 이때 적어도 하나의 원자가 동일한 원자 번호를 지니지만, 통상 자연에서 발견되는 원자 질량과는 다른 원자 질량을 지니는 원자로 대체된다. 화학식 1의 화합물들에 내포하기 위하여 적합한 동위원소로는, 예를 들어, ^2H 및 ^3H 등과 같은 수소의 동위원소; ^{11}C , ^{13}C 및 ^{14}C 등과 같은 탄소의 동위원소; ^{13}N 및 ^{15}N 등과 같은 질소의 동위원소; ^{15}O , ^{17}O 및 ^{18}O 등과 같은 산소의 동위원소; ^{35}S 등과 같은 황의 동위원소; ^{18}F 등과 같은 불소의 동위원소; ^{36}Cl 등과 같은 염소의 동위원소, ^{123}I 및 ^{125}I 등과 같은 요오드의 동위원소를 들 수 있다. 동위원소 변종(예컨대, 중수소, ^2H)의 이용은 보다 큰 대사 안정성, 예를 들어, 생체내 반감기의 증가 혹은 용량 요건의 저감에 기인하는 소정의 치료적 이점을 제공할 수 있다.
- [0259] 또한, 개시된 화합물의 소정의 동위원소 변종은 약물 및/또는 기질 조직 분포 연구에 이용가능한 방사능 동위원소(예컨대, 삼중수소, ^3H , 또는 ^{14}C)를 내포할 수 있다. 양전자 방출 동위원소, 예를 들어, ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O , ^{13}N 에 의한 치환은 기질 수용체 점유를 조사하기 위한 PET(Positron Emission Topography) 연구에서 유용할 수 있다. 동위원소-표지된 화합물은 비표지 시약 대신에 적절한 동위원소 표지된 시약을 이용해서 개시내용의 어딘가 다른 곳에서 기재된 것들과 유사한 방법에 의해 제조될 수 있다.
- [0260] 화학식 1의 화합물들은 이하에 기재된 수법을 이용해서 제조될 수 있다. 반응식 및 실시예의 일부는, 유기 화학 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 공지된, 산화, 환원 등을 비롯한 통상의 반응, 분리 수법(추출, 증발, 석출, 크로마토그래피, 여과, 분쇄, 결정화 등), 및 분석 절차의 상세는 생략할 수 있다. 이러한 반응 및 수법의 상세는 문헌[Richard Larock, *Comprehensive Organic Transformations* (1999)]을 포함하는 많은 논문, Michael B. Smith 등에 의해 편집된 여러 권의 시리즈[*Compendium of Organic Synthetic Methods* (1974 et seq.)]에서 발견될 수 있다. 출발 물질 및 시약은 상업적 공급원으로부터 얻어질 수 있거나, 또는 문헌 방법을 이용해서 제조될 수 있다. 반응식의 일부는 화학 변형에 기인하는 부생성물(예컨대, 에스터의 가수분해로부터의 알코올, 이산의 탈카복실화로부터의 CO_2 등)을 생략할 수 있다. 또한, 몇몇 경우에, 반응 중간체는 단리 혹은 정제 없이 다음 단계에서 이용될 수 있다(즉, 동소에서(*in situ*)).
- [0261] 이하의 반응식 및 실시예의 일부에 있어서, 소정의 화합물은 보호기를 이용해서 제조될 수 있으며, 이는 다른 반응 부위에서 바람직하지 않은 화학 반응을 방지한다. 보호기는 또한 화합물의 용해도를 증가시키거나 다르게는 물성을 변경시키는데 이용될 수 있다. 보호기 전략의 논의에 대해서는, 재료와, 보호기를 설치 및 제거하는 방법, 그리고 아민, 카복실산, 알코올, 케톤, 알데하이드 등을 비롯한 통상의 작용기에 대한 이용가능한 보호기의 편집의 상세에 대해서는, 문헌들[T. W. Greene and P. G. Wuts, *Protecting Groups in Organic Chemistry* (1999) 및 P. Kocienski, *Protective Groups* (2000)]을 참조할 수 있다.
- [0262] 일반적으로, 명세서를 통하여 설명된 화학 변형은, 소정 반응이 과잉량의 하나 이상의 반응물을 이용함으로써 유리할 수 있다고 해도, 실질적으로 화학량론적인 양의 반응물을 이용해서 수행될 수 있다. 또한, 명세서를 통해 개시된 반응물의 다수는 대략 실온(RT) 및 주위 압력에서 수행될 수 있지만, 몇몇 반응은, 반응 속도, 수율 등에 따라서, 상승된 압력에서 시행될 수 있거나 보다 높은 온도(예컨대, 환원 조건) 또는 보다 낮은 온도(예컨대, -78°C 내지 0°C)를 이용할 수 있다. 화학량론 범위, 온도 범위, pH 범위 등에 대한 논의의 임의의 참조는,

"범위"라는 단어를 명확하게 이용하든지 이용하지 않든지 간에, 표시된 종말점을 포함한다.

[0263]

많은 화학적 변형은 또한 반응속도 및 수율에 영향을 미칠 수도 있는 하나 이상의 상용성 용매를 이용할 수 있다. 반응의 속성에 따라서, 1종 이상의 용매는 극성의 양자성 용매(물을 포함함), 극성의 비양자성 용매, 비극성 용매 또는 몇몇 조합일 수 있다. 대표적인 용매로는 포화 지방족 탄화수소(예컨대, n-펜탄, n-헥산, n-헵탄, n-옥탄); 방향족 탄화수소(예컨대, 벤젠, 톨루엔, 자일렌); 할로겐화 탄화수소(예컨대, 염화메틸렌, 클로로포름, 사염화탄소); 지방족 알코올(예컨대, 메탄올, 에탄올, 프로판-1-올, 프로판-2-올, 뷰탄-1-올, 2-메틸-프로판-1-올, 뷰탄-2-올, 2-메틸-프로판-2-올, 펜탄-1-올, 3-메틸-뷰탄-1-올, 헥산-1-올, 2-메톡시-에탄올, 2-에톡시-에탄올, 2-뷰톡시-에탄올, 2-(2-메톡시-에톡시)-에탄올, 2-(2-에톡시-에톡시)-에탄올, 2-(2-뷰톡시-에톡시)-에탄올); 에터(예컨대, 다이에틸 에터, 다이-아이소프로필 에터, 다이뷰틸 에터, 1,2-다이메톡시-에탄, 1,2-다이에톡시-에탄, 1-메톡시-2-(2-메톡시-에톡시)-에탄, 1-에톡시-2-(2-에톡시-에톡시)-에탄, 테트라하이드로퓨란, 1,4-다이옥산); 케톤(예컨대, 아세톤, 메틸 에틸 케톤); 에스터(아세트산메틸, 아세트산에틸); 질소-함유 용매(예컨대, 포름아마이드, N,N-다이메틸포름아마이드, 아세토나이트릴, N-메틸-피롤리돈, 피리딘, 퀴놀린, 나이트로벤젠); 황-함유 용매(예컨대, 이황화탄소, 다이메틸 셀록사이드, 테트라하이드로-티오펜-1,1-다이옥사이드); 및 인-함유 용매(예컨대, 헥사메틸포스포리 트라이아마이드)를 들 수 있다.

[0264]

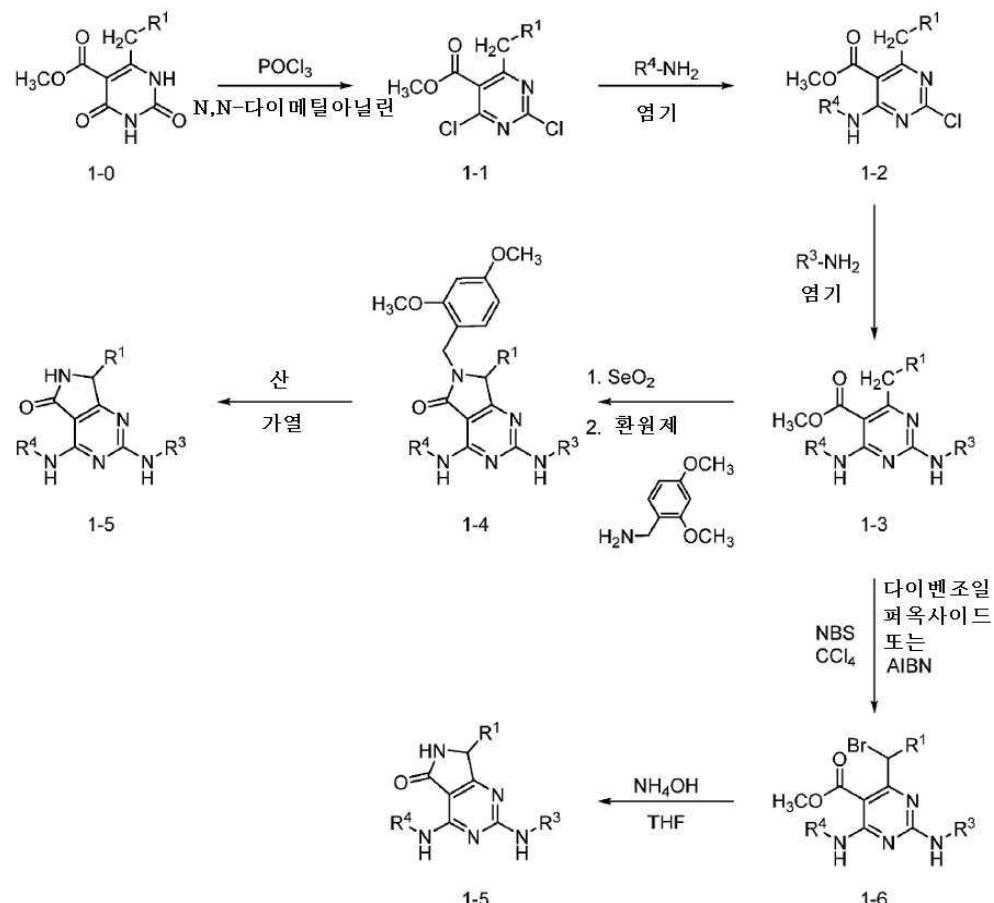
이하의 반응식들에 있어서, 치환 식별자(substituent identifier)(예컨대, R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^8 , R^9 , L^1 및 L^2)는 화학식 1에 대해서 위에서 정의된 바와 같다. 그러나, 초기에 언급된 바와 같이, 출발 물질과 중간체의 일부는 보호기를 포함하며, 이는 최종 생성물 전에 제거된다. 이러한 경우에, 치환 식별자는 화학식 1에서 정의된 부분을 지칭하며 적절한 보호기를 지닌 부분도 지칭한다. 예를 들어, 반응식 중 출발 물질 혹은 중간체는 잠재적으로 반응성 아민을 지니는 부분인 R^3 를 포함할 수 있다. 이러한 경우에, R^3 는 즉 아민에 부착된 Boc 혹은 Cbz기를 지니거나 지니지 않는 부분을 포함할 것이다.

[0265]

반응식 1은 화합물 1-5를 제조하는 방법을 예시한다. 출발 물질 1-0(예컨대, 메틸 6-메틸-2,4-다이옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복실레이트)은, 촉매량의 N,N-다이메틸 아닐린의 존재 하에, 반응성 용매로서 포스포릴 트라이클로라이드를 이용해서 상승된 온도(예컨대, 95-105°C)에서 염화되어, 메틸 피리미딘 카복실레이트 1-1을 제공한다. 중간체 1-1의 2-클로로 및 4-클로로기는 이어서 적절하게 치환된 아민에 의한 처리를 통해서 치환된다. 반응식 1에 나타낸 바와 같이, 2-클로로기는 Et₃N 또는 DIPEA(2 eq) 등과 같은 헌더드 염기(hindered base)의 존재 하에 그리고 극성의 비양자성 유기 용매(예컨대, ACN 또는 THF) 중에서 R^4 -NH₂(예컨대, 치환된 아닐린)와 반응하여 중간체 1-2를 부여한다. 이 반응은 상승된 온도(예컨대, 90°C 또는 환원 조건)에서 수행될 수 있다. 마찬가지 방식에 있어서, 4-클로로기는 R^3 -NH₂와 치환되어 중간체 1-3을 부여한다. 이 제2치환은 헌더드 염기(예컨대, Et₃N 또는 DIPEA)의 존재 하에 극성의 비양자성 유기 용매(예컨대, DMA 또는 DMF) 중 상승된 온도(예컨대, 90°C 또는 환원 조건)에서 수행된다.

[0266]

반응식 1



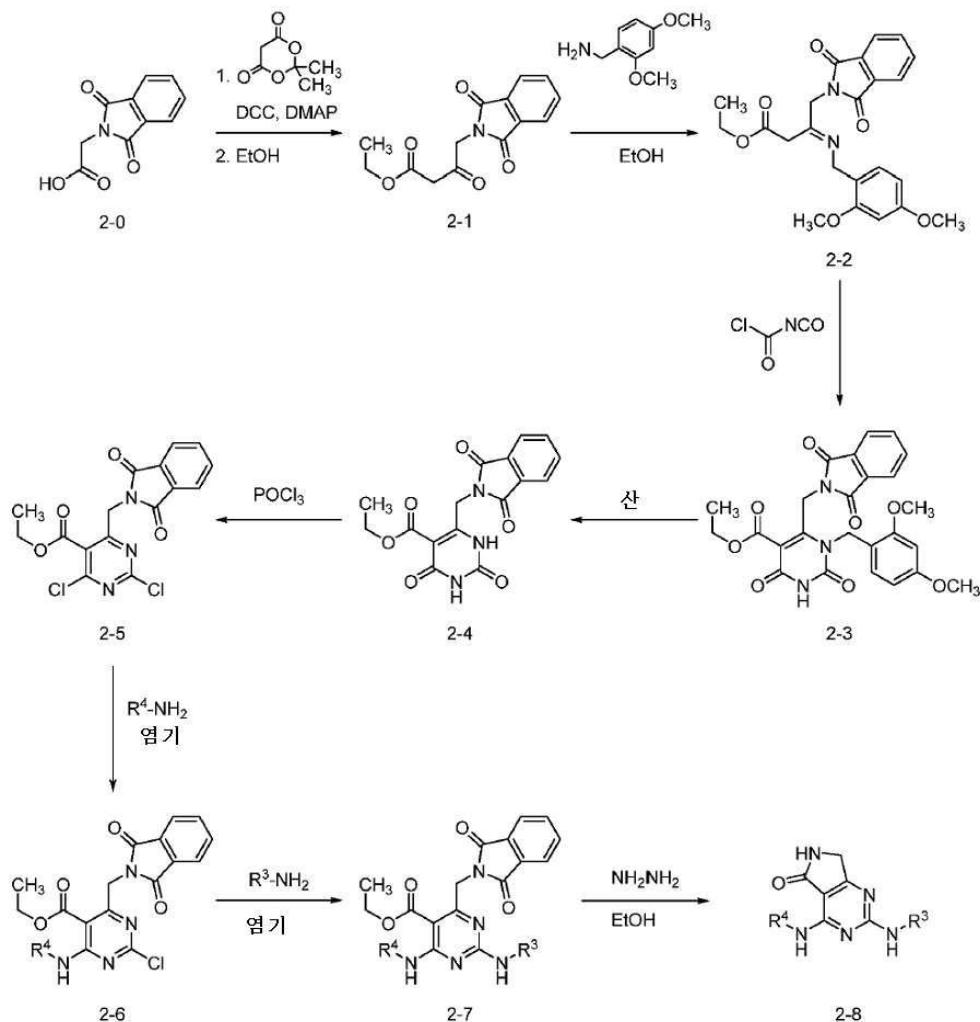
[0267]

[0268]

반응식 1은 중간체 1-3의 고리화를 위한 두 방법을 나타내고 있다. 하나의 방법에 있어서, 중간체 1-3은 환류 조건(예컨대, 약 100°C) 하에 1,4-다이옥산 등의 유기 용매 중에 SeO_2 (2-4 eq)로 산화시켜, 케톤(혹은 알데하이드) 중간체(도시 생략)를 얻었다. MeOH 중 나트륨 사이아노보로하이드라이드(1.5 eq) 또는 나트륨 트라이아세톡시-보로하이드라이드 등과 같은 온화한 환원제의 존재 하에 2,4-다이메톡시벤질아민과의 후속 반응은 환원성 아민화를 통해, 아미노 중간체를 얻었고, 이는 직접 혹은 약 50°C까지의 가열 시 1-4로 고리화된다. 중간체 1-4를 약 60°C에서 산(예컨대, TFA)으로 처리함으로써 4-아미노-2,6-다이메톡시벤질기를 제거할 수 있고, 이에 의해 목적으로 하는 화합물 1-5를 수득한다. 제2방법에서, 중간체 1-3을 CCl_4 중 개시제(예컨대, 디아이벤조일 퍼옥사이드 또는 AIBN)의 존재 하에 NBS 등과 같은 브롬화 시약으로 처리한다. 이 반응 혼합물을 환류시켜 중간체 1-6을 얻고, 이것을 THF 중 암모니아의 공급원(예컨대, 수산화암모늄)으로 처리하여 1-5를 수득한다.

[0269]

반응식 2



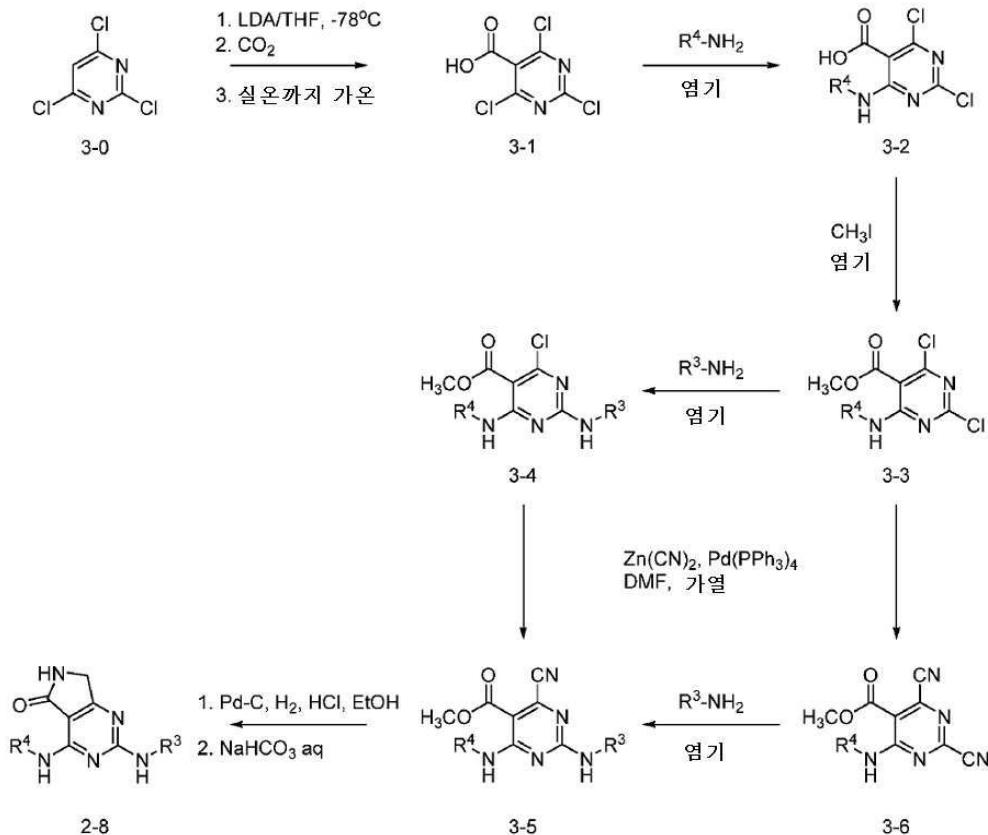
[0270]

[0271]

반응식 2는 화합물 2-8을 제조하는 방법을 제공한다. 출발 물질 2-0(2-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)아세트산)은 DCC(1-1.5 eq), 및 다이클로로메탄 등과 같은 유기 용매 중에서 2,2-다이메틸-1,3-다이옥산-4,6-다이온(1-1.5 eq) 및 4-다이메틸아미노파리딘(1-1.5 eq)과 반응하여 중간체 2-1을 부여한다. 약 50°C에서 EtOH에서 2,4-다이메톡시벤질아민(1 eq)에 의한 2-1의 후속의 처리는, 이민 2-2을 부여하고, 이는 단리되어 유기 용매(예컨대, THF) 중에 재용해되고 나서, 활성화된 카보닐아이소사이아네이트(예컨대, 카본아이소사이아나티딕 클로라이드, 1 eq)로 약 80°C에서 처리되어 중간체 2-3을 부여한다. 산(예컨대, 실온 내지 60°C에서 TFA에 의한 2-3의 처리는 다이메톡시벤질기를 제거하여 중간체 2-4를 부여하며, 이는 이어서 환류 조건(예컨대, 약 100°C) 하에 염소화제(예컨대, POCl₃)와 반응하여 중간체 2-5를 부여한다. 적절하게 치환된 아민(R⁴-NH₂ 및 R³-NH₂)에 의한 두 클로로기의 단계적인 치환은 중간체 2-6 및 2-7을 부여한다. EtOH 중에서 가열(예컨대, 약 65°C에서)하면서 하이드라진 수화물(4-5 eq)에 의한 중간체 2-7의 처리는 화합물 2-8을 부여한다.

[0272]

반응식 3



[0273]

[0274]

반응식 3은 화합물 2-8을 제조하는 다른 방법을 제공한다. 출발 물질 3-0(2,4,6-트라이클로로피리미딘)은 건조 THF 중에서 -78°C 에서 LDA(다이아이소프로필 아민과 $n\text{-BuLi}$ 로부터 신선하게 제조되거나 구입됨) 등과 같은 강염기로 처리된 후, 드라이 아이스에 의해 급랭된다. 이 혼합물을 실온까지 가온시키고 교반하여 중간체 3-1을 부여한다. 헌더드 염기(예컨대, Et_3N 또는 DIPEA, 2 eq) 및 극성의 비양자성 유기 용매(예컨대, DMF)의 존재 하에 적절하게 치환된 아민($\text{R}^4\text{-NH}_2$, 1 eq)에 의한 처리를 통한 클로로기의 치환은 중간체 3-2를 부여한다. MeI (1-1.5 eq) 및 염기(예컨대, 중탄산나트륨, 1.5-3 eq)에 의한 3-2의 후속의 처리에 의해 에스터 3-3을 수득하며, 이는 두 상이한 경로를 통해서 화합물 2-8로 진행할 수 있다. 하나의 경로에서는, 중간체 3-3은 헌더드 염기(예컨대, DIPEA) 및 극성의 비양자성 유기 용매(예컨대, THF)의 존재 하에 적절하게 치환된 아민($\text{R}^3\text{-NH}_2$, 1-1.1 eq)에 의해 처리되어 중간체 3-4와 이성질체를 부여한다. 단리 후, 중간체 3-4는 약 90°C 에서 DMF 중 사이안화아연(0.5-1 eq) 및 촉매량(10%)의 테트라카이스(트라이페닐포스핀) 팔라듐(0)과 반응하여 나이트릴 3-5를 부여한다. EtOH 및 촉매량의 HCl 중에서 탄소 상의 Pd (5-10%)를 이용해서 나이트릴기의 수소화를 통한 아민으로의 환원은 중탄산나트륨으로 처리 시, 2-8을 부여한다.

[0275]

대안적인 경로에서는, 중간체 3-3은, 우선 3-3, 사이안화아연(0.5-1 eq), 테트라카이스(트라이페닐 포스핀)팔라듐(0)(0.1 eq) 및 극성의 비양자성 용매(예컨대, DMF)의 혼합물을 약 120°C 의 마이크로파 오븐에서 약 1시간 가열함으로써 팔라듐-촉매된 사이안화를 통해 나이트릴 3-6으로 전환된다. 단리 후, 중간체 3-6을 극성의 비양자성 용매(예컨대, DMF) 중 및 헌더드 염기(예컨대, DIPEA)의 존재 하에 적절하게 치환된 아민($\text{R}^3\text{-NH}_2$, 1-1.5 eq)과의 반응을 통해서 실온에서 3-5로 전환된다. 위에서 설명된 바와 같이, 3-5의 나이트릴기의 환원 및 후속의 고리화에 의해 화합물 2-8이 수득된다.

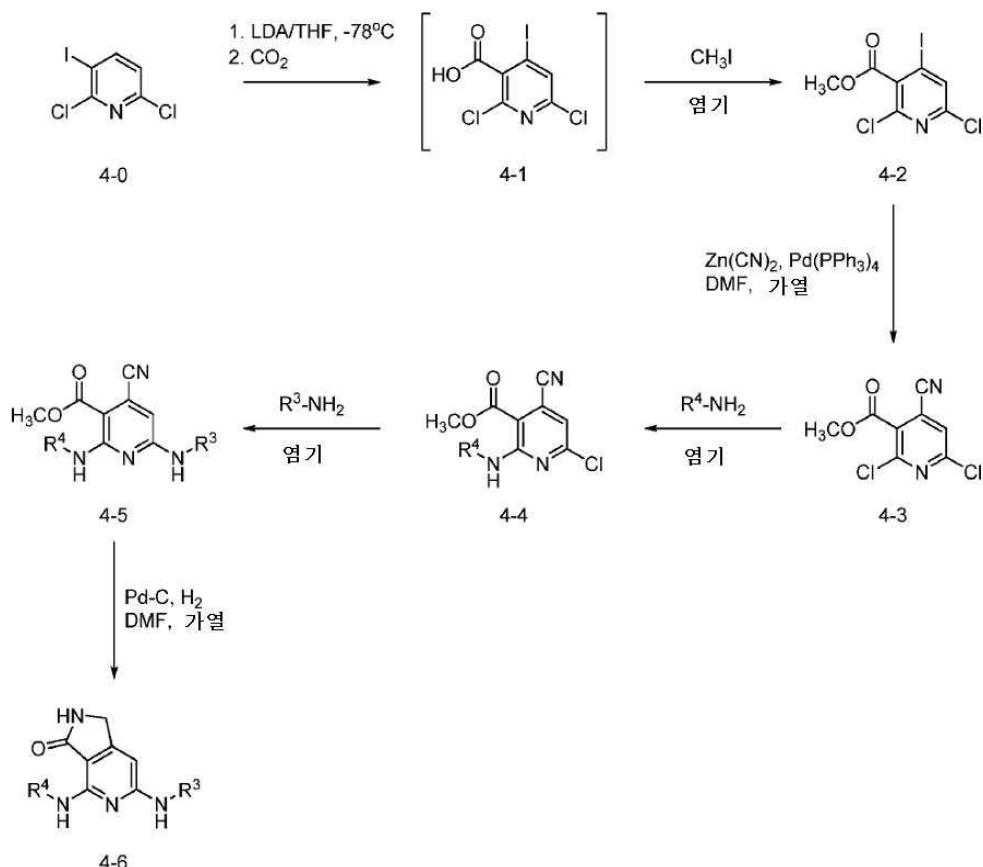
[0276]

반응식 4는 화합물 4-6을 제조하는 방법을 나타내고 있다. -78°C 에서의 THF 중 LDA에 의한 지향된 오쏘-리튬화를 통한 출발 물질 4-0(2,6-다이-할로-3-아이오도피리미딘)의 리튬화에 이어서 드라이 아이스에 의한 급랭에 의해 4-1을 얻고, 이어서 이는 MeI 및 염기(예컨대, 탄산칼륨)를 이용해서 실온에서 에스터화된다. 반응식 3에서와 마찬가지로, 중간체 4-2의 아이오도기는 팔라듐-촉매된 사이안화를 통해 나이트릴기로 전환되어 4-3을 부여

한다. 적절하게 치환된 아민 (R^4-NH_2 및 R^3-NH_2)에 의한 두 클로로기의 단계적 치환은 중간체 4-4 및 4-5를 부여한다. 반응식 3에 표시된 폐환 단계에서와 마찬가지로, 수소화에 이은 고리화에 의해 화합물 4-6이 수득된다.

[0277]

반응식 4

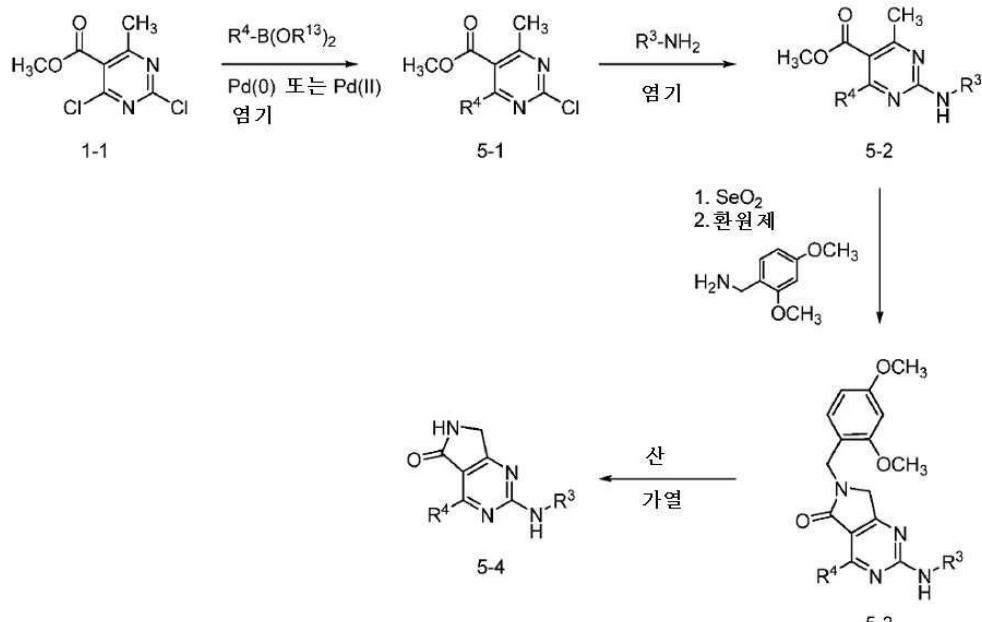


[0278]

[0279] 반응식 5는 화합물 5-4를 제조하는 방법을 나타내고 있다. 출발 물질 1-1(메틸 2,4-다이클로로-6-메틸피리미딘-5-카복실레이트)는 팔라듐 촉매(예컨대, $Pd(PPh_3)_4$, $(PPh_3)_2PdCl_2$, 등), 염기(예컨대, KF 혹은 Na_2CO_3), 및 유기 용매(예컨대, 다이옥산, DMF 등)의 존재 하에 방향족 봉산 혹은 봉산염(예컨대, $R^4-B(O\text{R}^{13})_2$, 여기서 R^4 는 C_{6-14} 아릴 혹은 C_{1-9} 헤테로아릴이고, 예컨대, 각각의 R^{13} 는 H 혹은 C_{1-4} 알킬임)과 반응시킨다. 스즈키형 커플링 (Suzuki-type coupling)이 상승된 온도(예컨대, 약 90°C)에서 수행되어, 중간체 5-1을 부여한다. 클로로기의 적절하게 치환된 아민(R^3-NH_2)에 의해 치환은 중간체 5-2를 부여한다. 반응식 1에서와 마찬가지로, 피리미딘 상의 메틸기는 환원 조건 하에 유기 용매(예컨대, 1,4-다이옥산) 중에서 SeO_2 (2-4 eq)로 산화되어 알데하이드 중간체를 부여하고, 이것은 이어서 $MeOH$ 중 온순한 환원제(예컨대, 약 1.5 eq의 $NaCNBH_3$ 또는 $NaBH(OAc)_3$)의 존재 하에 2,4-다이메톡시벤질아민과 반응하여, 아미노 중간체를 부여하며, 이것은 환원성 아민화를 통해서, 직접 혹은 약 50°C까지 가열 시 5-3으로 고리화된다. 약 60°C에서 중간체 5-3의 산(예컨대, TFA)에 의한 처리는 화합물 5-4를 부여한다.

[0280]

반응식 5



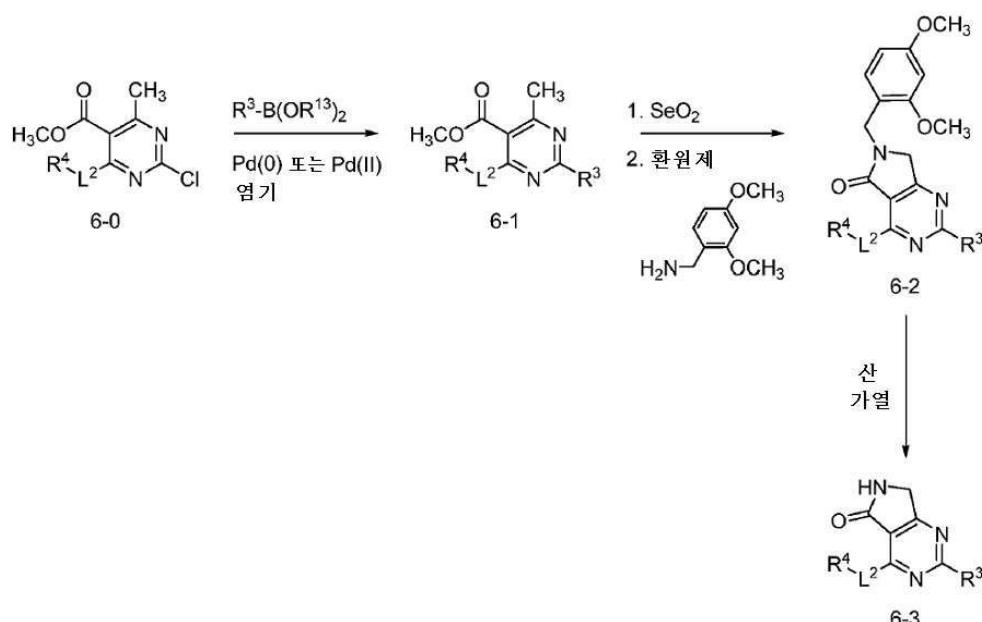
[0281]

[0282]

반응식 6은 화합물 6-3을 제조하는 방법을 나타내고 있다. 전술한 방법을 이용해서 메틸 2,4-다이클로로-6-메틸피리미딘-5-카복실레이트로부터 제조될 수 있는 출발 물질 6-0은, 팔라듐 촉매(예컨대, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$ 등), 염기(예컨대, KF 혹은 Na_2CO_3), 및 유기 용매(예컨대, 다이옥산, DMF , DME , 등)의 존재 하에, 방향족 붕산 혹은 붕산염(예컨대, $\text{R}^3\text{-B}(\text{OR}^{13})_2$, 여기서 13 는 C_{6-14} 아릴 혹은 C_{1-9} 헤테로아릴이고, 예컨대, 각각의 R^{13} 는 H 혹은 C_{1-4} 알킬임)과 반응시킨다. 스스키형 커플링이 상승된 온도(예컨대, 약 90°C)에서 수행되어 중간체 6-1을 부여한다. 피리미딘 상의 메틸기를 환원 조건 하에 유기 용매(예컨대, 1,4-다이옥산) 중에서 SeO_2 (2-4 eq)로 산화시켜 알데하이드 중간체를 부여하고, 이것은 MeOH 중 순한 환원 시약(예컨대, 약 1.5 eq의 NaCNBH_3 혹은 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$)의 존재 하에 2,4-다이메톡시벤질아민과 반응하여 중간체 6-2를 부여한다. 6-2의 약 60°C 에서의 산(예컨대, TFA)에 의한 처리에 의해 화합물 6-3이 수득된다.

[0283]

반응식 6



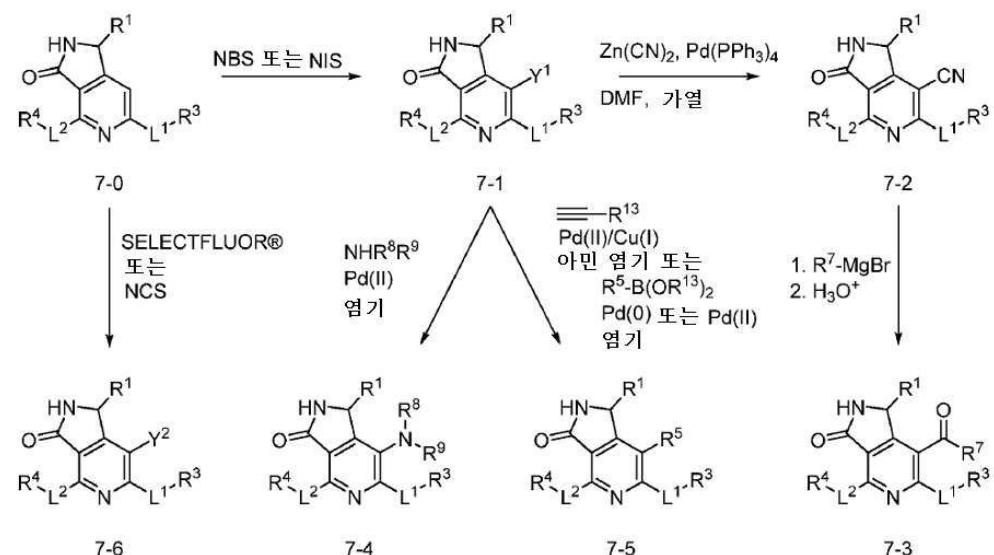
[0284]

[0285]

반응식 7은 화합물 7-2, 7-3, 7-4, 7-5 및 7-6을 제조하는 방법을 나타내고 있다. 전술한 방법을 이용해서 제될 수 있는 출발 물질 7-0은, NBS 혹은 NIS와 반응하여 할로-피리딘 중간체 7-1(Y¹은 Br 또는 I임)를 부여할 수 있다. 반응식 3에서와 마찬가지로, 7-1의 할로기는 팔라듐-촉매된 사이안화를 통해 나이트릴기로 전환되어 7-2를 부여할 수 있다. 화합물 7-2는 그리냐르 시약(R⁷-MgBr)과 이어서 반응하여 이민 중간체(표시 생략)를 부여하며, 이것은 산 가수분해 시, 화합물 7-3을 수득한다. 대안적으로, 할로-피리딘 중간체 7-1은 팔라듐(II) 촉매(예컨대, PdCl₂(dppf)), 화학량론적 양의 염기(예컨대, NaOt-Bu) 및 유기 용매(예컨대, 다이옥산, 틀루엔 등)의 존재 하에, 상승된 온도(예컨대, 약 100°C)에서 NHR⁸R⁹과 반응할 수 있다. 브후발트-하르트비그 커플링(Buchwald-Hartwig coupling)에 의해 헤테로아릴 아민 7-4를 부여한다. 또한, 7-1은 팔라듐(II) 촉매(예컨대, (PPh₃)₂PdCl₂), 구리(I) 공-촉매(예컨대, CuI), 및 아민 염기(예컨대, Et₃N)의 존재 하에, 실온에서, 말단의 알킨(HC≡R¹³, 예컨대, R¹³는 H 혹은 C₁₋₄ 알킬임)과 반응할 수 있다. 소노가시라 커플링(Sonogashira coupling) 후, 알킨 부분의 환원은 R⁵가, 예컨대, C₁₋₅ 알킬인 화합물을 수득한다. 화합물 7-1은, 팔라듐 촉매(예컨대, Pd(PPh₃)₄, (PPh₃)₂PdCl₂, 등), 염기(예컨대, KF 혹은 Na₂CO₃), 및 유기 용매(예컨대, 다이옥산, DMF, 등)의 존재 하에, 방향족 붕산 혹은 붕산염(예컨대, R⁵-B(OR¹³)₂, 여기서 R⁵는 C₁₋₉ 헤테로아릴이고, 예컨대, R¹³는 H 혹은 C₁₋₄ 알킬임)과 반응시킨다. 스스키형 커플링이 상승된 온도(예컨대, 약 90°C)에서 수행되어 R⁵가 C₁₋₉ 헤테로아릴인 7-5를 부여한다.

[0286]

반응식 7



[0287]

[0288]

반응식 7에 표시된 바와 같이, 화합물 7-0은 대안적으로 유기 용매(예컨대, DCM) 혹은 유기 용매들의 혼합물(예컨대, DCM 및 MeOH) 중에서 SELECTFLUOR(등록상표)(1-(클로로메틸)-4-플루오로-1,4-다이아조니아바이사이클로[2.2.2]옥탄 디아테트라플루오로보레이트) 등과 같은 불소화제로 처리되어 플루오로-피리딘 유도체 7-6(Y²는 F)이 부여될 수 있다. 마찬가지로, 7-0은 비양자성 용매(예컨대, DCM) 중에서 NCS 등과 같은 염소화제로 처리되어 클로로-피리딘 유도체 7-6(Y²는 Cl임)을 부여할 수 있다.

[0289]

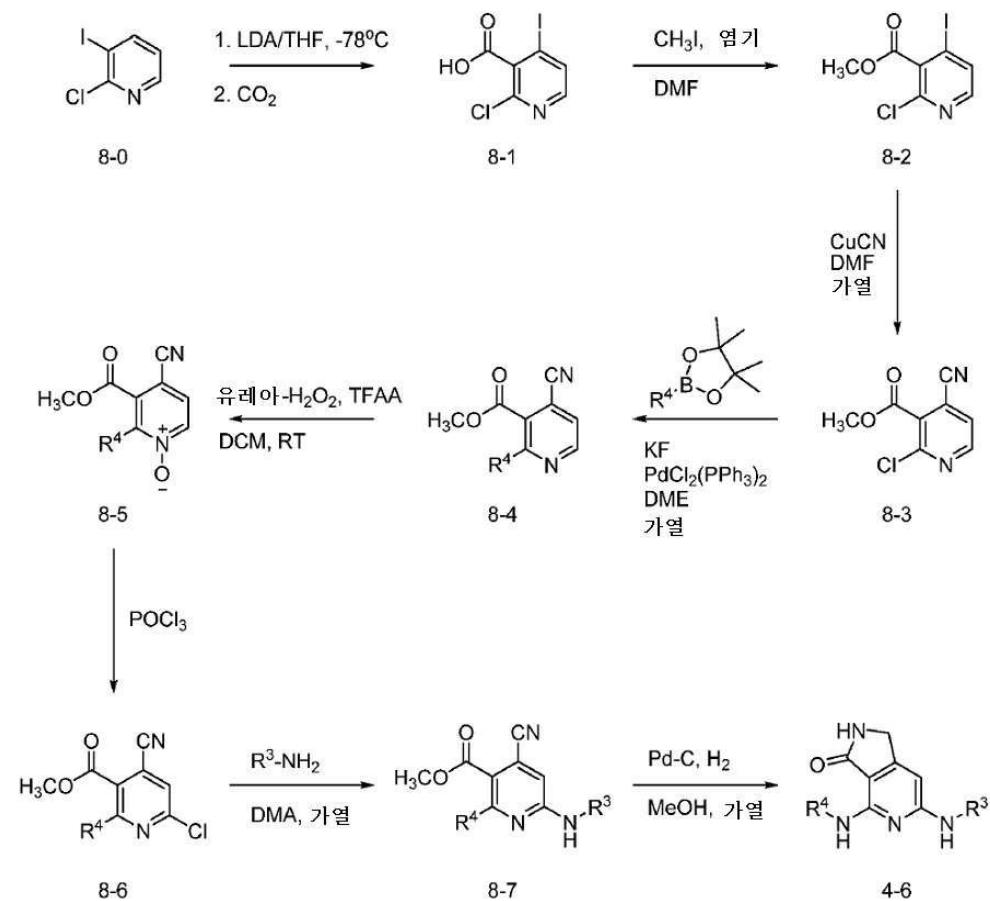
반응식 8은 화합물 4-6을 제조하는 대안적인 방법을 나타내고 있다. 출발 물질 8-0(2-클로로-3-아이오도피리딘)에 -78°C에서 THF 중 LDA에 의한 처리를 통해서 오쏘-지향된 리튬화를 수행한다. 드라이 아이스에 의한 급랭으로 8-1을 부여하고, 이것은 이어서 실온에서 아이오도메탄 및 염기(예컨대, 탄산칼륨)를 이용해서 에스터화된다. 반응식 4에서와 마찬가지로, 중간체 8-2의 아이오도기는 상승된 온도에서 적절한 용매(예컨대, DMF, DMA, 등) 중에서 팔라듐-촉매된 사이안화를 통해서 혹은 사이아노구리 혹은 사이안화아연에 의한 처리를 통해서 나이트릴기로 전환된다. R⁴ 치환기는 스스키 반응을 이용해서 8-3 상에 설치되고, 이것은 중간체 8-4를 부여한다. 과산화수소/유레아 복합체에 의한 처리를 통한 피리딘 부분의 N-산화

는 활성화된 중간체 8-5를 부여하고, 이것은 상승된 온도(예컨대, 90-100°C)에서 옥시염화인과의 반응을 통해서 염소화된다.

[0290] Displacement of the 클로로기 on 8-6 via reaction with an 적절하게 치환된 아민(R^3-NH_2)과의 반응을 통한 8-6 상에의 클로로기의 치환은 중간체 8-7을 부여한다. 팔라듐-촉매된 수소화 및 고리화를 통한 후속 반응에 의해 화합물 4-6을 부여한다.

[0291]

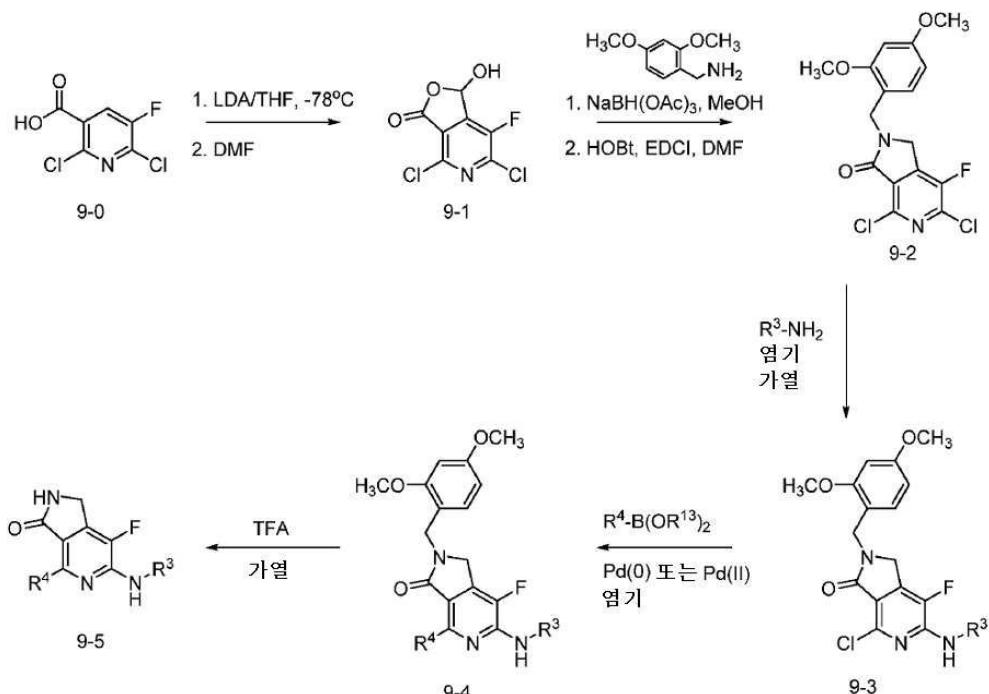
반응식 8



[0292]

[0293]

반응식 9



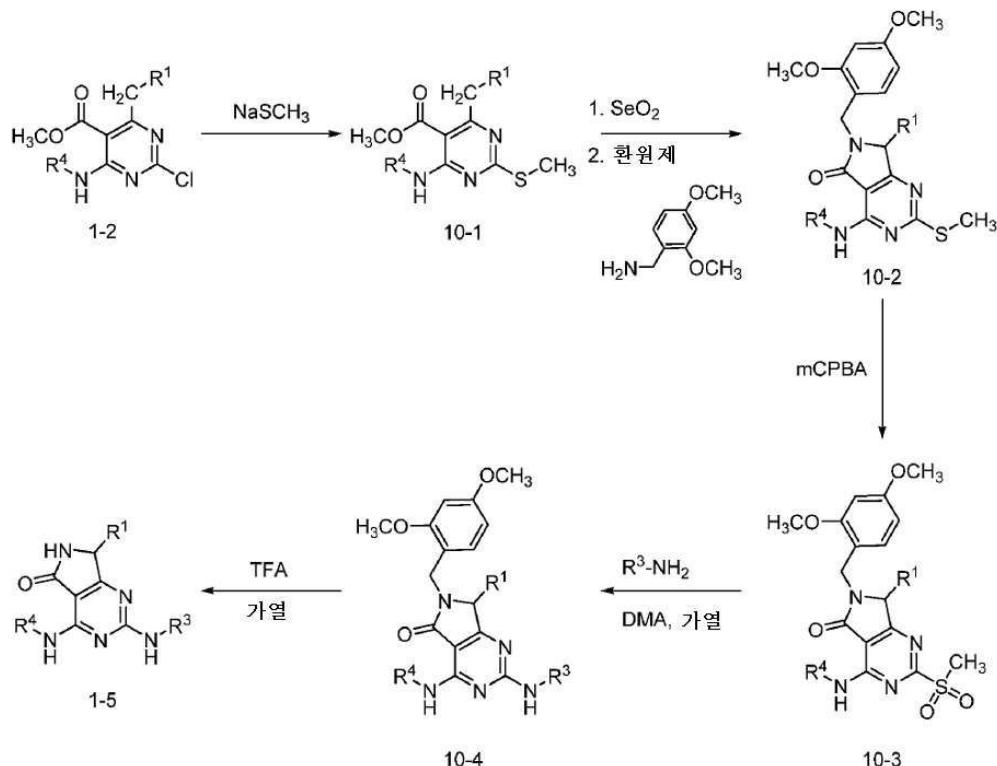
[0294]

[0295]

반응식 9는 화합물 9-5를 제조하는 방법을 나타내고 있다. 출발 물질 9-0(2,6-다이클로로-5-플루오로니코틴산)은 -78°C 에서 LDA에 의한 처리를 통해서 리튬화된다. DMF에 의한 반응중지에 의해 알데하이드 중간체 9-1을 부여하고, 이것은 아민(예컨대, 2,4-다이메톡시페닐)메탄아민) 및 환원 시약(예컨대, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$)과의 반응을 통해 환원성 아민화된다. 얻어진 아미노산(도시 생략)은 아마이드 커플링을 통해 고리화되고, 이것은 적절한 커플링제(예컨대, EDCI, DCC, 등), 촉매(HOBt, DMAP 등) 및 용매(예컨대, DMF, DMSO, ACN, THF, DCM 등)를 이용한다. 이전의 반응식에서와 마찬가지로, 화합물 9-2의 클로로기의 적절한 아민($\text{R}^3\text{-NH}_2$)에 의한 치환은 중간체 9-3를 부여하고, 이것은 이어서, 팔라듐 촉매(예컨대, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$, 등), 염기(예컨대, KF 혹은 Na_2CO_3) 및 유기 용매(예컨대, 다이옥산, DMF 등)의 존재 하에 상승된 온도(예컨대, 약 90°C)에서 방향족 붕산 혹은 붕산염(예컨대, $\text{R}^4\text{-B}(\text{OR}^{13})_2$)과 반응하여 9-4를 부여한다. 스즈키 커플링 후에, 상승된 온도(예컨대, 40-60°C)에서 9-4의 TFA에 의한 처리는 9-5를 생성시킨다.

[0296]

반응식 10



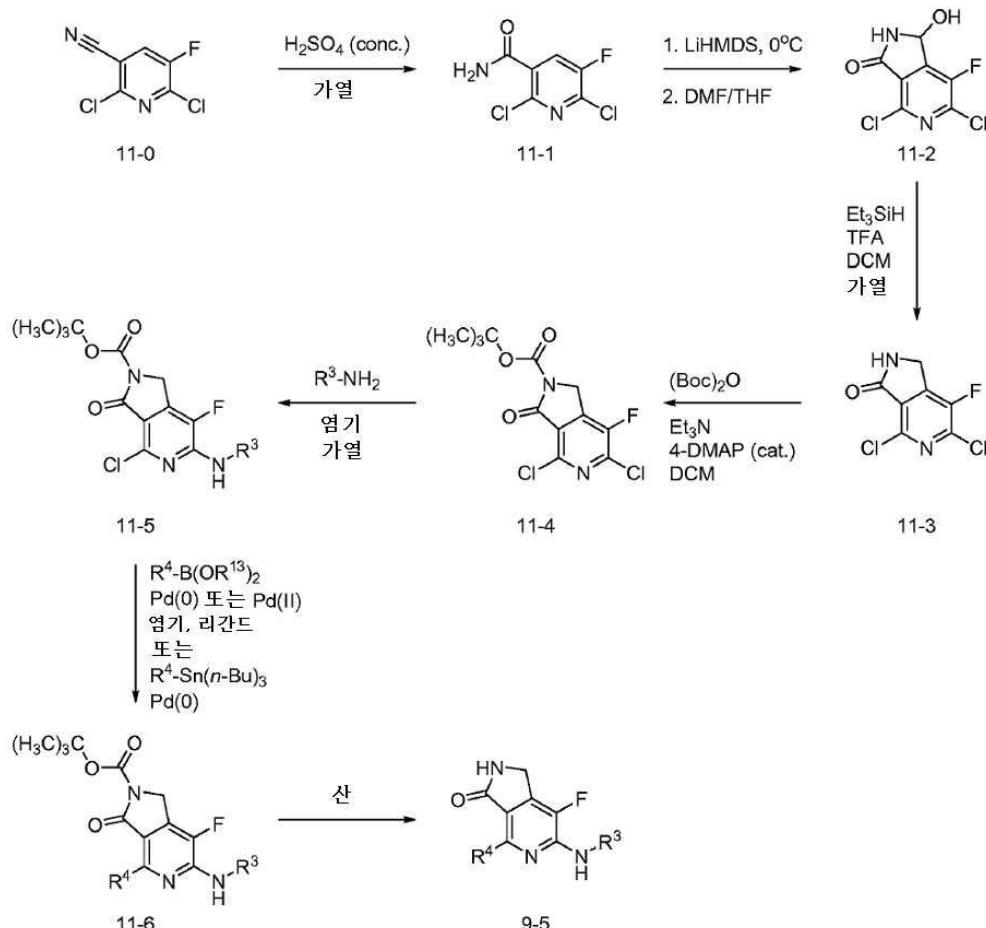
[0297]

[0298]

반응식 10은 화합물 1-5을 제조하는 다른 방법을 나타내고 있다. 화합물 1-2의 클로로기는 먼저 나트륨 메탄티올레이트로 치환되어 10-1을 부여한다. 반응식 1에서와 마찬가지로, 중간체 10-1은 SeO_2 로 산화되어 케톤(또는 알데하이드) 중간체(표시 생략)를 부여하고, 이것은 환원 시약의 존재 하에 2,4-다이메톡시벤질아민과 반응하여, 환원성 아민화를 통해서, 아미노산 중간체를 부여하고, 이는 10-2로 고리화된다. 메틸티오기는 mCPBA(m-클로로페록시벤조산)을 이용해서 메틸설포닐로 전환되고, 이것은 적절한 아민($\text{R}^3\text{-NH}_2$)으로 치환되어 중간체 10-4를 부여한다. 상승된 온도(예컨대, 40-60°C)에서의 산(예컨대, TFA)에 의한 10-4의 처리는 화합물 1-5를 부여한다.

[0299]

반응식 11



[0300]

[0301]

반응식 11은 화합물 9-5의 대안적인 합성을 나타내고 있다. 출발 물질 11-0(2,6-다이클로로-5-플루오로니코티노나이트릴)은 상승된 온도(예컨대, 약 65°C)에서 진한 황산에 의한 처리에 의한 처리에 의해 가수분해되어 아마이드 11-1을 부여하고, 이것은 약 0°C에서 LiHMDS에 의한 처리를 통해 혹은 -78°C에서 THF 중 LDA와의 반응을 통해서 리튬화된다. DMF에 의한 반응중지는 알데하이드 중간체 11-2를 부여하고, 이것은 유기 용매(예컨대, DCM) 중에서의 환원 시약(예컨대, 트라이에틸실란) 및 산(예컨대, TFA)에 의한 처리에 의해 락탐 11-3으로 환원된다. Boc 보호기를 락탐 11-3 상에 설치 후, 화합물 11-4 상의 클로로기를 적절한 아민(R^3-NH_2)과의 반응을 통해 치환하여 중간체 11-5를 부여한다. 이 중간체는, 이어서, 팔라듐 촉매(예컨대, $Pd(PPh_3)_4$, $(PPh_3)_2PdCl_2$, $Pd_2(dba)_3$, 등), 임의선택적 리간드(예컨대, 2-(다이사이클로헥실포스피노)바이페닐), 염기(예컨대, KF 혹은 Na_2CO_3) 및 유기 용매(예컨대, 다이옥산, DMF 등)의 존재 하에 방향족 붕산 혹은 붕산염(예컨대, $R^4-B(OR^{13})_2$)과 반응하여, 화합물 11-6을 부여한다. 스스키 반응을 종래의 가열에 의해 혹은 마이크로파 조사에 의해 상승된 온도(예컨대, 90-160°C)에서 수행한다. 대안적으로, 화합물 11-5는 팔라듐 촉매(예컨대, $Pd(PPh_3)_4$) 및 유기 용매(예컨대, 톨루엔)의 존재 하에 상승된 온도(예컨대, 약 100°C)에서 방향족 주석 시약(예컨대, $R^4-Sn(n-Bu)_3$)과 반응할 수 있다. 스스키 혹은 스틸 커플링(Stille coupling) 후에, 11-6의 실온 이상(예컨대, 약 20-60°C)에서의 산(예컨대, TFA or HCl)에 의한 처리는 9-5를 생성시킨다.

[0302]

위에서 명명된 화합물들을 포함하는 화학식 1의 화합물들, 및 그들의 약제학적으로 허용가능한 복합물, 염, 용매화물 및 수화물은, 적절한 투약 형태 및 투여 경로를 선택하기 위하여 pH에 의한 용해도 및 용액 안정성, 투과성 등의 그들의 생물의약 특성을 위해 평가되어야 한다. 약제학적 용도를 위해 의도된 화합물은 결정성 혹은 비정질성 제품으로서 투여될 수 있고, 예를 들어, 석출, 결정화, 동결 건조, 분무 건조, 증발 건조, 마이크로파 건조 혹은 무선 주파수 건조 등과 같은 방법에 의해 고체 플러그, 분말 혹은 필름으로서 얻어질 수 있다.

[0303]

화학식 1의 화합물은 단독으로 혹은 서로 조합하여, 혹은 화학식 1의 화합물들과는 다른 약리학적으로 활성인

화합물 1종 이상과 조합하여 투여될 수 있다. 일반적으로, 1종 이상의 이들 화합물은

[0304] 1종 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제와 결합하여 약제학적 조성물(제형)으로서 투여된다. 부형제의 선택은 특히 투여의 특정 모드, 부형제의 용해도 및 안정성에 대한 효과, 및 투약 형태의 속성에 의존한다. 유용한 약제학적 조성물 및 이들의 제조방법은, 예를 들어, 문헌[A. R. Gennaro (ed.), *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (20th ed., 2000)]에서 발견될 수 있다.

[0305] 화학식 1의 화합물은 경구 투여될 수 있다. 경구 투여는 화합물이 위장관을 통해서 혈류로 도입되는 경우에 연하(swallowing)와 연루될 수 있다. 대안적으로 혹은 부가적으로, 경구 투여는 화합물이 경구 점막을 통해서 혈류로 도입되도록 점막 투여(예컨대, 볼내, 설하, 혀위(supralingual) 투여)를 내포할 수 있다.

[0306] 경구 투여에 적합한 제형으로는 정제 등과 같은 고체, 반고체 및 액체; 다수 혹은 나노-입상체, 액체 혹은 분말을 함유하는 연질 혹은 경질 캡슐; 액체 충전될 수 있는 로젠지; 씹는 제품; 젤; 신속 분산형 투약 형태; 필름; 소란(ovule); 스프레이; 및 볼내 혹은 점막부착성 패치를 들 수 있다. 액상 제제로는 혼탁제, 액제, 시럽 및 엘리시르를 들 수 있다. 이러한 제형은 연질 혹은 경질 캡슐(예컨대, 젤라틴 혹은 하이드록시프로필메틸셀룰로스로 제조됨) 중의 충진제로서 이용될 수 있고, 전형적으로 담체(예컨대, 물, 에탄올, 폴리에틸렌 글라이콜, 프로필렌 글라이콜, 메틸셀룰로스 또는 적절한 오일) 및 1종 이상의 유화제, 혼탁 제제 혹은 양쪽 모두를 포함한다.

[0307] 화학식 1의 화합물들은 또한 문헌[Liang and Chen, *Expert Opinion in Therapeutic Patents* (2001) 11(6):981-986]에 기재된 것들과 같이 신속-용해, 신속-봉해 투약 형태로 이용될 수 있다.

[0308] 정제 투약 형태를 위하여, 용액에 따라서, 활성 약제학적 성분(API)은 투약 형태의 약 1 wt% 내지 약 80 wt% 이상, 전형적으로 투약 형태의 약 5 wt% 내지 약 60 wt%를 포함할 수 있다. 정제는, API 이외에도, 1종 이상의 봉해제, 결착제, 희석제, 계면활성제, 활택제, 윤활제, 항산화제, 착색제, 향미제, 보존제 및 맛 차폐제(taste-masking agent)를 포함할 수 있다. 봉해제의 예로는 전분 글라이콜산 나트륨, 나트륨 카복시메틸 셀룰로스, 칼슘 카복시메틸 셀룰로스, 크로스카멜로스 나트륨, 크로스포비돈, 폴리비닐피롤리돈, 메틸 셀룰로스, 미세결정성 셀룰로스, C₁₋₆ 알킬-치환된 하이드록시프로필셀룰로스, 전분, 호화전분 및 알진산 나트륨을 들 수 있다. 일반적으로, 봉해제는 투약 형태의 약 1 wt% 내지 약 25 wt% 또는 약 5 wt% 내지 약 20 wt%를 포함할 것이다.

[0309] 결착제는 일반적으로 정제 제형에 응집 품질을 부여하는데 이용된다. 적절한 결착제로는 미세결정성 셀룰로스, 젤라틴, 당, 폴리에틸렌 글라이콜, 천연 및 합성 겹, 폴리비닐피롤리돈, 호화전분, 하이드록시프로필셀룰로스 및 하이드록시프로필메틸셀룰로스를 들 수 있다. 정제는 또한 락토스(1수화물, 분무 건조된 1수화물, 무수), 만니톨, 자일리톨, 텍스트로스, 수크로스, 솔비톨, 미세결정성 셀룰로스, 전분 및 이염기성 인산칼슘 2수화물 등과 같은 희석제를 함유할 수도 있다.

[0310] 정제는 라우릴황산 나트륨 및 폴리솔베이트 80 등과 같은 표면활성제, 이산화규소 및 활석 등과 같은 활택제를 포함할 수도 있다. 표면활성제는, 존재할 경우, 정제의 약 0.2 wt% 내지 약 5 wt%를 포함할 수 있고, 활택제는 정제의 약 0.2 wt% 내지 약 1 wt%를 포함할 수 있다.

[0311] 정제는 또한 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘, 스테아르산아연, 나트륨 스테아릴 퓨마레이트, 및 스테아르산마그네슘과 라우릴황산나트륨과의 혼합물 등과 같은 윤활제를 함유할 수 있다. 윤활제는 정제의 약 0.25 wt% 내지 약 10 wt% 또는 약 0.5 wt% 내지 약 3 wt%를 함유할 수 있다.

[0312] 정제 블렌드는 정제를 형성하기 위하여 롤러 압착에 의해 혹은 직접 압축될 수 있다. 정제 블렌드 혹은 블렌드의 일부는 대안적으로 정제화 전에 습식-, 건조-, 혹은 용융-과립화, 용융 응고화 혹은 압출될 수 있다. 필요한 경우, 배합하기 전에 성분들 중 하나 이상은 스크리닝 혹은 밀링 혹은 둘 모두에 의해 크기조절될 수 있다. 최종 투약 형태는 하나 이상의 층을 포함할 수 있고, 또한 코팅, 비코팅 혹은 캡슐화될 수 있다. 예시적인 정제는 API 약 80 wt%, 결착제 약 10 wt% 내지 약 90 wt%, 희석제 약 0 wt% 내지 약 85 wt%, 봉해제 약 2 wt% 내지 약 10 wt% 및 윤활제 약 0.25 wt% 내지 약 10 wt%까지 함유할 수 있다. 배합, 과립화, 밀링, 스크리닝, 정제화, 코팅뿐만 아니라 약물 제품을 제조하기 위한 대안적인 수법의 설명에 대해서는, 문헌[A. R. Gennaro (ed.), *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (20th ed., 2000); H. A. Lieberman et al. (ed.), *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, Vol. 1-3 (2d ed., 1990); 및 D. K. Parikh & C. K. Parikh, *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology*, Vol. 81 (1997).]을 참조할 수 있다.

[0313] 인간 혹은 수의학적 용도를 위한 소비성 경구 필름은 신속하게 분해 혹은 점막부착될 수 있는 유연한 수용성 혹은

은 수팽윤성 박막 투약 형태이다. 전형적인 필름(막)은, API 이외에도, 1종 이상의 필름 형성 폴리머, 결착제, 용매, 흡습제, 가소제, 안정제 혹은 에멀전화제, 점도-조절제, 및 용매를 포함한다. 기타 필름 성분은 항산화제, 착색제, 풍미 및 향미 증강제, 보존제, 침샘 자극제, 냉각제, 공-용매(오일을 포함함), 에모일런트, 벌크화제(bulking agent), 소포제, 계면활성제, 및 맛 차폐제를 포함할 수 있다. 제형에 대한 일부 성분은 하나 이상의 기능을 수행할 수도 있다.

- [0314] 투약 요건에 부가해서, 필름 내의 API의 양은 그의 용해도에 의존할 수 있다. 수 가용성이면, API는 전형적으로 필름 내 비용매 성분(용질)을 약 1 wt% 내지 약 80 wt% 또는 필름 내의 용질을 약 20 wt% 내지 약 50 wt% 포함할 것이다. 덜 가용성인 API는 조성물의 보다 큰 비율, 전형적으로 필름 내 비용매 성분의 약 88 wt%까지 포함할 수 있다.
- [0315] 필름 형성 폴리머는 천연 다당류, 단백질, 혹은 합성 하이드로콜로이드로부터 선택될 수 있고, 전형적으로 필름의 약 0.01 wt% 내지 약 99 wt% 또는 약 30 wt% 내지 약 80 wt%를 포함한다.
- [0316] 필름 투약 형태는 박리가능한 이면지지체 혹은 종이 상에 코팅된 수성 박막의 증발 건조에 의해 제조되고, 이는 동결건조장치 혹은 전공 오븐에서, 건조 오븐 혹은 터널(예컨대, 조합된 코팅-건조 장치 내)에서 수행될 수 있다.
- [0317] 경구 투여용의 유용한 고체 제형은 즉시 방출 제형 및 변형된 방출 제형을 포함할 수 있다. 변형된 방출 제형은 자연-, 지속-, 펠스-, 제어-, 표적화- 및 프로그래밍화-방출을 포함할 수 있다. 적절한 변형된 방출 제형의 일반적인 설명에 대해서는, 미국 특허 제6,106,864호 공보를 참조할 수 있다. 고 에너지 분산제, 및 삼투 및 코팅 입자 등과 같은 기타 유용한 이형 수법의 상세에 대해서는, 문헌[Verma et al, *Pharmaceutical Technology On-line* (2001) 25(2): 1-14]을 참조할 수 있다.
- [0318] 화학식 1의 화합물은 대상체의 혈류, 근육, 혹은 내부 기관으로 직접 투여될 수도 있다. 비경구 투여를 위한 적절한 수법으로는, 정맥내, 동맥내, 복강내, 척수강내, 심실내, 요도내, 흉골내, 두개내, 근육내, 활액내(intrasynovial) 및 경피 투여를 포함한다. 비경구 투여를 위한 적절한 기구로는 미세바늘 주사기를 비롯한 바늘 주사기, 바늘 없는 주사기 및 주입 기구 등을 들 수 있다.
- [0319] 비경구 제형은 전형적으로 염, 카보수화물 및 완충제(예컨대, pH 약 3 내지 약 9) 등과 같은 부형제를 함유할 수 있는 수성 액제이다. 그러나, 몇몇 용도를 위하여, 화학식 1의 화합물은 멸균, 발열성 물질 무함유수(pyrogen-free water) 등과 같은 적절한 비히클과 함께 이용되도록 멸균 비수성 액제로서 혹은 건조된 형태로서 적절하게 조제될 수 있다. 멸균 조건 하에 (예를 들어, 동결건조에 의해) 비경구 제형의 제조는 표준 약제학적 수법을 이용해서 용이하게 달성될 수 있다.
- [0320] 비경구 액제의 제조에 이용되는 화합물의 용해도는 용해도-증강제의 내포 등과 같은 적절한 조제 수법을 통해 증가될 수 있다. 경피 투여를 위한 제형은 즉시 혹은 변경된 방출이 되도록 조제될 수 있다. 변경된 방출 제형은 자연, 지속, 펠스, 제어, 표적화 및 프로그래밍화된 방출을 포함한다. 따라서, 화학식 1의 화합물은, 활성 화합물의 변경된 방출을 제공하는 이식된 데포로서 투여하기 위한 혼탁제, 고체, 반고체 혹은 텍스트로피 액체로서 조제될 수 있다. 이러한 제형의 예로는 약물-코팅된 스텐트 및 약물-장입된 폴리(DL-락트산-코글라이)산(PGLA) 미세구를 포함하는 반고체 및 혼탁제를 들 수 있다.
- [0321] 화학식 1의 화합물은 피부 혹은 점막에 국소, 피부내 혹은 경피 방식으로 투여될 수도 있다. 이 목적을 위한 전형적인 제형으로는 겔, 하이드로겔, 로션, 액제, 크림, 연고, 살포성 분말(dusting powder), 드레싱, 발포제, 필름, 피부폐지, 웨이퍼, 이식물, 스폰지, 섬유, 밴드 및 마이크로에멀전을 들 수 있다. 리포솜이 이용될 수도 있다. 전형적인 담체로는 알코올, 물, 광유, 액체 석유, 백색 와셀린(white petrolatum), 글라이세린, 폴리에틸렌 글라이콜 및 프로필렌 글라이콜을 들 수 있다. 국소 제형은 침투 증강제를 또 포함할 수 있다. 이에 대해서는, 예를 들어, 문헌들[Finnin and Morgan, *J. Pharm. Sci.* 88(10):955-958 (1999)]을 참조할 수 있다.
- [0322] 기타 국소 투여 수단은 전기영동, 이온영동, 음파영동, 초음파영동 및 미세바늘 혹은 바늘-없는(예컨대, Powderject(상표명) 및 Bioject(상표명)) 주사에 의한 전달을 포함한다. 국소 투여용의 제형은 즉시 혹은 변경된 방출이 되도록 조제될 수 있다.
- [0323] 화학식 1의 화합물들은 전형적으로 건조 산제, 에어로졸 분무, 혹은 비강 점적의 형태로 흡입에 의해 혹은 비강 내에 투여될 수 있다. 흡입기는 API 단독, API와 락토스 등과 같은 희석제와의 분말 혼합물, 또는 락토스, API와 포스파티딜콜린 등과 같은 인지질을 포함하는 혼합 성분입자를 포함하는 건조 산제를 투여하는 데 이용될 수 있다. 비강내 이용을 위하여, 산제는 예컨대, 키토산 혹은 사이클로덱스트린 등과 같은 생체 접착제를 포함할

수 있다. 가압 용기, 펌프, 분사기, 분무기 혹은 네블라이저(nebulizer)는 API, API의 분산, 가용화 혹은 방출 연장을 위한 제제(예컨대, 물과 함께 혹은 물없이 EtOH), 추진제로서 역할하는 1종 이상의 용매(예컨대, 1,1,1,2-테트라플루오로에탄 또는 1,1,1,2,3,3,3-헵타플루오로프로판), 및 임의선택적 계면활성제, 예컨대, 트라이올레산 솔비탄, 올레산 혹은 올리고락트산을 포함하는 액제 혹은 혼탁액으로부터 에어로졸 분무를 생성하는데 이용될 수 있다. 전기수력학을 이용하는 분무기가 미세 연무를 생성하는데 이용될 수 있다.

[0324] 건조 분말 혹은 혼탁액 제형에 이용하기 전에, 약물 제품은 통상 흡입에 의한 전달에 적합한 입자 크기(전형적으로 체적에 의거해서 5 마이크론 미만의 최대 치수를 지니는 입자 90%)로 분쇄된다. 이것은 스파이럴 제트 밀링, 유동상 제트 밀링, 초임계 유체 처리, 고압 균질화 혹은 분무건조 등과 같은 임의의 적절한 크기 저감법에 의해 달성될 수 있다.

[0325] 흡입기 혹은 취입기(insufflator)에 이용하기 위한 캡슐, 블리스터 및 카트리지(예를 들어, 젤라틴 혹은 하이드록시프로필메틸 셀룰로스로 제조됨)는 활성 화합물, 락토스 혹은 전분 등과 같은 적절한 분말 기체, 및 1-로이신, 만니톨 또는 스테아르산 마그네슘 등과 같은 성능 개질제의 분말 혼합물을 함유하도록 조제될 수 있다. 기타 적절한 부형제로는 텍스트란, 글루코스, 말토스, 솔비톨, 자일리톨, 프로토스, 수크로스 및 트레할로스를 들 수 있다.

[0326] 전기수력학을 이용하는 분무기에 이용하여 미세 연무를 생성하기 위한 적절한 액제 제형은 조작 당 API 약 1 μg 내지 약 20mg를 함유할 수 있고, 조작 용적은 약 1 μl 내지 약 100 μl 로 다양할 수 있다. 전형적인 제형은 1종 이상의 화학식 1의 화합물들, 프로필렌 글라이콜, 멸균수, EtOH 및 NaCl을 포함할 수 있다. 프로필렌 글라이콜 대신에 이용될 수 있는 대안적인 용매로는, 글라이세롤 및 폴리에틸렌 글라이콜을 들 수 있다.

[0327] 흡입 투여, 비강내 투여 또는 둘 모두 용의 제형은 직접 혹은 예를 들어 PGLA를 이용한 변형된 방출이 되도록 조제될 수도 있다. 멘톨 및 레보멘톨 등과 같은 적절한 향미제, 또는 사카린 혹은 사카린 나트륨 등과 같은 감미료가 흡입/비강내 투여를 위하여 의도된 제형에 첨가될 수 있다.

[0328] 건조 분말 흡입기 및 에어로졸의 경우에, 투약 유닛은 계량된 양을 전달하는 밸브에 의해서 결정된다. 유닛은 전형적으로 API 약 10 μg 내지 약 1000 μg 을 함유하는 "puff" 혹은 계량된 양을 투여하도록 배열된다. 전체 1 일 용량은 전형적으로 단일 용량으로 또는 통상 하루를 통하여 분할된 용량으로 투여될 수 있는 약 100 μg 내지 약 10mg의 범위일 것이다.

[0329] 활성 화합물은, 예컨대, 좌제, 페서리(pessary) 혹은 관장제의 형태로 직장으로 혹은 질로 투여될 수 있다. 코코아 버터는 전통적인 좌제 기제이지만, 각종 대안품이 적절할 경우 이용될 수 있다. 직장 혹은 질 투여용의 제형은 전술한 바와 같은 직접 혹은 변형된 방출이 되도록 조제될 수도 있다.

[0330] 화학식 1의 화합물들은 전형적으로 등장성, pH-조절된 멸균 식염수 중에 미세화된 혼탁액 혹은 용액의 액적의 형태로 눈 혹은 귀에 직접 투여될 수 있다. 눈 및 귀 투여에 적합한 기타 제형으로는, 연고, 젤, 생분해성 이식물(예컨대, 흡수성 젤 스폰지, 콜라겐), 비생분해성 이식물(예컨대, 실리콘), 웨이퍼, 렌즈 및 입상체 및 소포체, 예컨대, 니오좀(niosome) 혹은 리포좀을 들 수 있다. 이 제형은 1종 이상의 폴리머 및 보존제, 예컨대, 염화벤잘코늄을 포함할 수 있다. 전형적인 폴리머로는 가교 폴리아크릴산, 폴리비닐 알코올, 히알루론산, 셀룰로스 폴리머(예컨대, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 하이드록시에틸셀룰로스, 메틸 셀룰로스), 및 헤테로폴리사카라이드 폴리머(예컨대, 젤란검)을 들 수 있다. 이러한 제형은 또한 이온영동에 의해 전달될 수도 있다. 안구 및 귀 투여용의 제형은 전술한 바와 같은 직접 혹은 변형된 방출이 되도록 조제될 수도 있다.

[0331] 화학식 1의 화합물들은, 그들의 용해도, 용해 속도, 맛 차폐, 생체이용률 혹은 안정성을 향상시키기 위하여, 사이클로텍스트린 및 그의 유도체, 및 폴리에틸렌 글라이콜-함유 폴리머를 비롯한 가용성 거대분자 부분과 조합될 수 있다. 예를 들어, API-사이클로텍스트린 복합체는 일반적으로 대부분의 투약 형태 및 투여 경로에 대해서 유용하다. 봉입 및 미봉입 복합물이 모두 이용될 수 있다.

[0332] API와의 복합체화를 지향하는 대안예로서, 사이클로텍스트린이 보조 첨가제, 즉, 예컨대, 담체, 희석제 또는 가용화제로서 이용될 수 있다. 알파-, 베타- 및 감마-사이클로텍스트린이 이들 목적을 위하여 통상 이용된다. 이에 대해서는, 예를 들어, 특히 공보들[WO 91/11172, WO 94/02518 및 WO 98/55148]을 참조할 수 있다.

[0333] 위에서 언급된 바와 같이, 위에서 구체적으로 명명된 화합물들을 포함하는 1종 이상의 화학식 1의 화합물들, 및 그들의 약제학적으로 활성인 복합물, 염, 용매화물 및 수화물은, 각종 질환, 병태 및 장애를 치료하기 위하여 서로 또는 1종 이상의 약제학적으로 활성인 화합물과 병용될 수 있다. 이러한 경우, 상기 활성인 화합물은 전술한 바와 같은 단일 투약 형태로 병용될 수 있거나, 또는 조성물의 공동투여에 적합한 키트의 형태로 제공될

수 있다. 해당 키트는 (1) 2종 이상의 상이한 약제학적 조성물(그중 적어도 1종은 화학식 1의 화합물을 함유함); 및 (2) 분할된 병 혹은 분할된 호일 패킷 등과 같은 두 약제학적 조성물을 개별적으로 보유하는 기구를 포함한다. 이러한 키트의 예로는, 정제 혹은 캡슐의 패키징에 적합한 친숙한 블리스터 팩이다. 키트는 상이한 유형의 투약 형태(예컨대, 경구 및 비경구)를 위하여 또는 별도의 용량 간격으로 상이한 약제학적 조성물을 투여하기 위하여 또는 서로에 대해서 상이한 약제학적 조성물을 적정(titrating)하기 위하여 적합하다. 환자 순응도를 돋기 위하여, 키트는 전형적으로 투여를 위한 지시를 포함하고, 기억을 돋기 위하여 제공될 수 있다.

[0334]

인간 환자에게 투여하기 위하여, 청구되고 개시된 화합물의 총 1일 용량은 투여 경로에 따라서 약 0.1mg 내지 약 3000mg의 범위이다. 예를 들어, 경구 투여는 약 1mg 내지 약 3000mg의 총 1일 용량을 필요로 할 수 있지만, 정맥내 용량은 단지 약 0.1mg 내지 약 300mg의 총 1일 용량을 필요로 할 수도 있다. 총 1일 용량은 단일 혹은 분할된 용량으로 투여될 수 있고, 이는 전문의의 재량으로 상기 부여된 전형적인 범위 밖일 수도 있다. 이들 용량은 약 60kg 내지 약 70kg 질량의 평균 인간 대상체를 기준으로 하고 있지만, 전문의는 이 중량 범위를 벗어나는 질량을 지니는 환자(예컨대, 유아)에 대해서 적절한 용량을 결정하는 것이 가능할 것이다.

[0335]

위에서 언급된 바와 같이, 화학식 1의 화합물들은 SYK의 억제를 보이는 장애, 질환 및 병태를 치료하는 데 이용될 수 있다. 이러한 장애, 질환 및 병태는 일반적으로 SYK의 억제가 치료적 혜택을 제공하는 대상체에서 어떠한 건강하지 않은 혹은 비정상 상태를 의미한다. 특히, 이러한 장애, 질환 및 병태로는, 제1형 과민성(알레르기) 반응(알레르기 비염, 알레르기 천식 및 아토피 피부염); 자가면역 질환(류마티스관절염, 다발 경화증, 전신 홍반 루푸스, 건선 및 면역혈소판감소자색반); 폐의 염증(만성 폐쇄 폐질환) 및 혈전증을 비롯한 면역 체계 및 염증과 연루될 수 있다. 화학식 1의 화합물들은 또한, 폐암(소세포 폐암 및 비소세포 폐암), 췌장암 및 결장암 등과 같은 상피암s (즉, 암종)뿐만 아니라, 급성 골수성 백혈병, B-세포 만성 림프구성 백혈병, B-세포 림프종(예컨대, 외투세포 림프종) 및 T-세포 림프종(예컨대, 말초성 T-세포 림프종) 등과 같은 혈액학적 악성종양을 비롯한, 비정상 세포 성장과 관련된 장애, 질환 및 병태를 치료하는데 이용될 수 있다.

[0336]

화학식 1의 화합물들은, 전술한 혈액학적 악성종양 및 상피암 이외에도, 또한 특히 기타 유형의 암, 예를 들어, 백혈병(만성 골수성 백혈병 및 만성 림프구성 백혈병); 유방암, 비뇨생식기암, 피부암, 뼈암, 전립선암 및 간암; 뇌암; cancer of the 후두, 담낭, 직장, 부갑상선, 갑상선, 부신, 신경 조직, 방광, 머리, 목, 위, 기관지 및 신장의 암; 기저세포 암종, 편평세포암종, 전이성 피부 암종, 골육종, 유잉 육종, 베타콜롬 세포 육종 및 카포시 육종; 골수종, 거대 세포 종양, 섬 세포 종양, 급성 및 만성 림프구 및 과립구 종양, 텔 모양 종양, 선종, 수질 암종, 크롬친화세포종, 점막 신경종, 장간 신경절신경종, 과다증식성 각막 신경 종양, 마르파노이드 체질 종양, 윌름즈 종양, 고환종, 난소 종양, 평활근 종양, 자궁경부 형성이상증, 신경모세포종, 망막모세포종, 골수형상이상 증후군, 횡문근육종, 별아교세포종, 비호지킨 림프종, 악성 고칼슘혈증, 진성 적혈구증가증, 샘 암종, 다형성아교모세포종, 신경아교종, 림프종 및 악성 흑색종을 치료하는데 이용될 수 있다.

[0337]

화학식 1의 화합물들은, 암 이외에도, 특히, 비정상 세포 성장, 예컨대, 양성 전립선 비대증, 수지병(restinosis), 과다형성증, 윤활낭 증식 장애, 망막병증 혹은 눈의 기타 신생혈관 장애 등과 같은 비악성 증식성 질환과 관련된 기타 질환을 치료하는데 이용될 수 있다.

[0338]

화학식 1의 화합물들은 또한 위에 열거된 것들 이외에도 자가면역 장애를 치료하는데 이용될 수 있다. 이러한 장애, 질환 및 병태로는 특히 크론병, 피부근육염, 제1형 당뇨병, 굿파스처 증후군, 그레이브스병, 길랭-바레 증후군(Guillain-Barre syndrome), 하시모토병, 혼합 결합 조직 손상, 중증근육무력증, 기면증, 보통 천포창, 악성 빈혈, 다발근육염, 원발성 담증성 간경변, 쇼그렌 증후군, 측두 동맥염, 케양성 대장염, 혈관염, 및 베게너 육아종 등을 들 수 있다.

[0339]

또, 화학식 1의 화합물들은 천식, 만성 염증, 만성 전립선염, 사구체신염, 과민증, 염증성 장 질환(크론병 이외에 케양성 대장염), 골반 염증 질환, 재관류 손상, 이식 거부, 혈관염, 및 전신성 염증 반응 증후군을 비롯한 염증 장애를 치료하는데 이용될 수 있다.

[0340]

화학식 1의 화합물들은 또한 관절염을 비롯한, 위에서 기재된 하나 이상의 일반적인 장애 내에 들어갈 수 있는 특정 질환을 치료하는데 이용될 수 있다. 화학식 1의 화합물들은, 소아 및 청소년에 있어서의 류마티스관절염, 쇼그렌 증후군, 전신 홍반 루푸스, SLE 이외에도, 또한 특히, 기타 관절염 질환, 예컨대, 강직 척추염, 무혈성 피사, 베체트병(Bechet's disease), 윤활낭염, 피로인산칼슘 이수화물 결정 침착질환 (가성 통풍), 손목굴 증후군, 엘러스-단로스 증후군, 섬유근육통, 감염홍반, 거대 세포 동맥염, 통풍, 청소년 피부근육염, 청소년 류마티스관절염, 청소년 척추관절질환, 라임병, 마르판 증후군(Marfan syndrome), 근육염, 골관절염, 불완전

골생성증, 골다공증, 파제트병(Paget's disease), 건선 관절염, 레이노현상, 반응성 관절염, 반사 교감신경 이상증, 경파증, 척주관협착증(spinal stenosis), 스틸병(Still's disease), 및 힘줄염을 치료하는데 이용될 수 있다.

- [0341] 청구된 및 개시된 화합물은 면역 체계, 염증 및 비정상 세포 성장과 연루된 장애, 질환 및 병태를 비롯한, SYK 가 나타내는 하나 이상의 장애, 질환 혹은 병태를 치료하기 위한 1종 이상의 기타 약리학적으로 활성인 화합물 또는 요법과 병용될 수 있다.
- [0342] 예를 들어, 위에 특별히 지칭된 화합물들을 포함하는 화학식 1의 화합물들, 및 그들의 약제학적으로 허용가능한 복합체, 염, 용매화물 및 수화물은, 류마티스관절염 및 골관절염을 비롯한 관절염을 치료하기 위한, 또는 급성 골수성 백혈병, B-세포 만성 림프구성 백혈병, B-세포 림프종, 및 T-세포 림프종 등과 같은 혈액학적 악성종양, 및 폐암, 췌장암 및 결장암 등과 같은 암종을 치료하기 위한 하나 이상의 화합물 혹은 요법과 조합하여 동시에, 순차적으로 혹은 별도로 투여될 수 있다. 이러한 조합은 부작용의 저감, 의료취약 환자 모집단을 치료하는 능력의 향상 혹은 상승작용적 활성을 비롯한 충분한 이점을 제공할 수 있다.
- [0343] 예를 들어, 화학식 1의 화합물들은, 관절염을 치료하는데 이용될 경우, 1종 이상의 비스테로이드성 항염증 약물 (NSAID), 진통제, 코르티코스테로이드, 생물학적 반응 조절제 및 단백질-A 면역흡착 요법과 병용될 수 있다.
- [0344] 대안적으로 혹은 부가적으로, 류마티스관절염을 치료할 경우, 화학식 1의 화합물들은 하나 이상의 질환 조절 항류마티스약(DMARD)과 병용될 수 있고, 골관절염을 치료할 경우, 화학식 1의 화합물들은 하나 이상의 골다공증제와 병용될 수 있다.
- [0345] 대표적인 NSAID류로는, 아파존, 아스피린, 셀레콕시브, 다이클로페낙(미소프로스톨을 구비하거나 구비하지 않음), 다이플루니살, 에토돌락, 페노프로펜, 플루르비프로펜, 이부프로펜, 인도메타신, 케토프로펜, 메클로페나메이트 나트륨, 메페남산, 멜록시캄, 나부메톤, 나프록센, 옥사프로진, 페닐뷰타존, 피록시캄, 콜립 및 마그슘 살리실산염, 살살레이트(salsalate) 및 셀린탁을 들 수 있다. 대표적인 진통제로는 아세트아미노펜 및 몰핀 황산염뿐만 아니라, 코데인, 하이드로코돈, 옥시코돈, 프로폭시펜 및 트라마돌을 들 수 있고, 이들은 모두 아세트아미노펜을 구비하거나 구비하지 않는다. 대표적인 코르티코스테로이드류로는, 베타메타손, 코티손 아세테이트, 텍사메타손, 하이드로코티손, 메틸프레드니솔론, 프레드니솔론 및 프레드니손을 들 수 있다. 대표적인 생물학적 반응 조절제로는, 아달리무맙, 에타너셉트(etanercept) 및 인플릭시맙 등의 TNF- α 억제제; 리툭시맙 등의 선택적 B-세포 억제제; 아나킨라 등의 IL-1 억제제 및 아바타셉트 등의 선택적 공자극 조절제를 들 수 있다.
- [0346] 대표적인 DMARD류로는, 오라노핀(auranofin)(경구용 금), 아자티오프린, 클로람부실, 사이클로포스아마이드, 사이클로스포린, 금 나트륨 티오말레이트(주사가능한 금), 하이드록시클로로퀸, 레플루노마이드, 메토트렉세이트, 미노사이클린, 마이오페놀레이트 모페틸, 페니실아민 및 셀파살라진 등을 들 수 있다. 대표적인 골다공증약으로는, 알렌드로네이트, 이반드로네이트, 리세드로네이트 및 졸레드로닉산 등의 비스포스포네이트류; 드롤록시펜, 라소폭시펜 및 랄록시펜 등의 선택적 에스트로겐 수용체 조절제; 칼시토닌, 에스트로겐 및 부갑상선 호르몬 등의 호르몬류; 및 아자티오프린, 사이클로스포린 및 라파마이신 등의 면역억제제를 들 수 있다.
- [0347] 류마티스관절염을 치료하기 위한 특히 유용한 조합으로는, 화학식 1의 화합물과 메토트렉세이트; 화학식 1의 화합물과 1종 이상의 생물학적 반응 조절제, 예컨대, 레플루오노마이드, 에타너셉트, 아달리무맙 및 인플릭시맙 등; 또는 화학식 1의 화합물, 메토트렉세이트 및 1종 이상의 생물학적 반응 조절제, 예컨대, 레플루오노마이드, 에타너셉트, 아달리무맙 및 인플릭시맙을 들 수 있다.
- [0348] 혈전증 및 재협착의 치료를 위하여, 화학식 1의 화합물들은 칼슘 통로 차단제, 스타틴, 피브레이트, 베타-차단제, ACE 억제제 및 응집 억제제 등과 같은 1종 이상의 심혈관제제와 병용될 수 있다.
- [0349] 화학식 1의 화합물들은 또한 암을 치료하기 위하여 1종 이상의 화합물 또는 요법과 병용될 수 있다. 이들은 알킬화제, 항생제, 항대사물질, 식물-유래 제제 및 국소이성화효소 억제제 등의 화학치료제(즉, 세포독성 혹은 항신생물제)뿐만 아니라 종양 성장 및 진행과 연루된 특정 분자를 간섭함으로써 암의 성장 및 확산을 차단하는 분자 표적화된 약물을 포함한다. 분자 표적화된 약물은 소분자와 생명작용(biologics)의 양쪽 모두를 포함한다.
- [0350] 대표적인 알킬화제로서는 비스클로로에틸아민류(질소 머스터드, 예컨대, 클로람부실, 사이클로포스파마이드, 이포스파마이드, 메클로레타민, 멜팔란 및 유라실 머스터드); 아지리딘류(예컨대, 티오텐파); 알킬 알콘 설포네이트류(예컨대, 부설판); 니트로소유래아(예컨대, 카무스틴, 로무스틴 및 스트렙토조신); 비고전적인 알킬화제(예컨대, 알트레타민, 다카바진 및 프로카바진); 및 백금 화합물(예컨대, 카보플라틴, 시스플라틴, 네다플라틴, 옥

살리플라틴, 세트라플라틴 및 트라이플라틴 테트라나이트레이트)을 들 수 있다.

[0351] 대표적인 항생제로는 안트라사이클린류(예컨대, 아클라루비신, 암루비신, 다우노루비신, 독소루비신, 에피루비신, 이다루비신, 피라루비신, 발루비신 및 조루비신); 안트라센다이온류(예컨대, 니톡산트론 및 광산트론); 및 스트렙토마이세스류(예컨대, 악티노마이신, 블레오마이신, 닥티노마이신, 미토마이신 C 및 플리카마이신)를 들 수 있다.

[0352] 대표적인 항대사물질로는 다이하이드로폴레이트 환원효소 억제제(예컨대, 아미노프테린, 메토트렉세이트 및 폐메트렉세드); 히미딜레이트 합성효소 억제제(예컨대, 락트트레세드 및 폐메트렉세드); 폴린산(예컨대, 로이코보린); 아데노신 탈 미노효소 억제제(예컨대, 펜토스타틴); 할로겐화/리보뉴클레오타이트 환원효소 억제제(예컨대, 클라드리빈, 클로파라빈 및 플루다라빈); 티오피린류(예컨대, 티오구아닌 및 머캅토피린); 티미딜레이트 합성 억제제(예컨대, 플루오로유라실, 세페시타빈, 테가퍼(tegafur), 카모퍼(carmofur) 및 플록슈리딘(floxuridine)); DNA 중합효소 억제제(예컨대, 사이타라빈); 리본뉴클레오타이드 환원효소 억제제(예컨대, 켐시타빈); 하이포메틸화제(예컨대, 아자시티딘 및 텍시타빈); 및 리보뉴클레오타이드 환원효소 억제제(예컨대, 하이드록시유레아); 및 아스파라긴 고갈제(depleter)(예컨대, 아스파라기나제)를 들 수 있다.

[0353] 대표적인 식물-유래 제제로는 빈카 알칼로이드류(예컨대, 빈크리스틴, 빈블라스틴, 빈데신, 빈졸리딘 및 비노렐빈), 포도필로톡신류(podophyllotoxins)(예컨대, 에토포사이드 및 테니포사이드), 및 탁산류(예컨대, 독세탁센, 오르타탁센, 과클리탁센 및 테세탁센)를 들 수 있다.

[0354] 대표적인 제1형 국소이성화효소 억제로는 벨로테칸, 이리노케탄, 루비테칸 및 토포테칸 등의 캄프토데신류를 들 수 있다. 대표적인 제1형 국소이성화효소 억제제로는 에피포도필로톡신류의 유도체인, 암사크린, 에토포사이드, 에토포사이드 인산염 및 테니포사이드를 들 수 있다.

[0355] 분자 표적화된 요법은 사이토카인류 및 기타 면역-조절제 등과 같은 생물학적 제제를 포함한다. 유용한 사이토카인류로는 인터루킨-2(IL-2, 알데스루킨), 인터루킨 4(IL-4), 인터루킨 12(IL-12) 및 인터페론을 들 수 있고, 인터페론은 23개 이상의 관련된 아형을 포함한다. 기타 사이토카인류로는 과립구 집락 자극 인자(CSF)(filgrastim) 및 과립구 대식세포 CSF(sargramostim)를 들 수 있다. 기타 면역조절제로는, 칼메트-게렝균(bacillus Calmette-Guerin), 레바미솔 및 옥트레오타이드; 트라스트루주맙 및 리툭시맙 등과 같은, 종양 항원에 대한 단클론성 항체; 종양에 대한 면역 반응을 유발하는 암 백신을 들 수 있다.

[0356] 또, 종양 성장 및 진행에 연루된 특정 분자를 간섭하는 분자 표적화 약물로는 표피 성장인자(EGF), 전환 성장인자-알파(TGF_α), TGF_β, 히레굴린(heregulin), 인슐린-유사 성장인자(IGF), 섬유모세포 성장인자(FGF), 각질형성세포 성장인자(KGF), 집락 자극 인자(CSF), 적혈구 형성인자(EPO), 인터루킨-2(IL-2), 신경성장인자(NGF), 혈소판 유래 성장인자(PDGF), 간세포 성장인자(HGF), 혈관 내피 성장인자(VEGF), 안지오포이에틴(angiopoietin), 표피 성장인자 수용체(EGFR), 인간 표피 성장인자 수용체 2(HER2), HER4, 인슐린-유사 성장인자 1 수용체(IGFIR), IGF2R, 섬유모세포 성장인자 1 수용체(FGFR), FGF2R, FGF3R, FGF4R, 혈관 내피 성장인자 수용체(VEGFR), 면역글로불린-유사 및 표피 성장인자-유사 도메인 2(Tie-2)를 지니는 티로신 키나제, 혈소판 유래 성장인자 수용체(PDGFR), Ab1, Bcr-Ab1, Raf, FMS-유사 티로신 키나제 3(FLT3), c-Kit, Src, 단백질 키나제 c(PKC), 트로포미오신 수용체 키나제(Trk), 리파마이신의 포유동물 표적(mTOR), 오로라 키나제, 폴로형(polo-like) 키나제(PLK), 미토겐 활성화 단백질 키나제(MAPK), 중간엽-상피 전이 인자(c-MET), 사이클론 의존성 키나제(CDK), Akt, 세포 외 신호조절 키나제(ERK), 폴리(ADP) 리보스 폴리메라제(PARP)의 억제제 등을 들 수 있다.

[0357] 특정 분자 표적화 약물로는 타목시펜, 토레미펜, 폴베스트란트 및 랄록시펜 등의 선택적 에스트로겐 수용체 조정제; 비칼루타마이드, 널룩타마이드, 메제스트롤 및 플루타마이드 등의 항안드로겐; 및 에제메스탄, 아나스트로졸 및 레트로졸 등의 아로마타제 억제제를 들 수 있다. 기타 구체적인 분자 표적화 약물로는, 이마티닙, 다사티닙, 널로티닙, 트라스트루주맙, 게피티닙, 애를로티닙, 세툭시맙, 라페티닙, 파니투무맙 및 템시룰리머스 등과 같은 신호 전달을 억제하는 제제; 보테조맙 등과 같은 세포자멸사를 유발하는 제제; 베바시주맙, 소라페닙 및 서니티닙 등과 같은 혈관 형성을 차단하는 제제; 리툭시맙 및 아렘투주맙 등과 같은 면역 체계 파괴 암세포를 돋는 제제; 및 켐투주맙 오조가미신, 토시투모맙(tositumomab), 1311-토시투모맙 및 티옥세탄(tiuxetan) 등과 같은, 암 세포에 독성 분자를 전달하는 단클론성 항체를 들 수 있다.

[0358] 생물학적 활성: SYK 억제

[0359] SYK 활성을 억제하는 화합물의 능력은 시험판내 및 생체내 검정을 비롯한 각종 방법을 이용해서 평가될 수

있다. 이하의 시험관내 검정은 FAM-표지된 SYK-특이적 기질(5FAM-KKKKEE1YFFFFG-NH₂)의 SYK-매개된 인산화를 억제하는 시험 화합물의 능력을 측정한다.

[0360] SYK 단백질은 인간 비장 티로신 키나제를 인코딩하는 cDNA로부터 제조되고, 배클로바이러스 발현 벡터를 이용해서 곤충 세포 내에서 별현된다. cDNA(이미지(IMAGE): 3542895)는 오픈 바이오시스템즈(Open Biosystems)에서 구입한다. SYK 키나제 영역(잔기 356-635)은 PCR을 통해서 증폭되고, BamHI/XbaI 부위에서 플라스미드 pFastBac1 (Invitrogen) 내로 클로닝된다. Met-Ala-Lys-SYK(356-635)-HHHHHH를 인코딩하는 재조합 플라스미드는 서열 결정되어 대장균(*E. coli*) DH10Bac 균주로 형질전환된다. 재조합 플라스미드 DNA는 단리되어 Sf9 곤충 세포로 핵내 주입(transfect)된다. 재조합 바이러스는 핵내 주입 후 72시간째에 수집된다. 대략 0.01의 감염 다중도(MOI)에서 Sf9 세포를 감염시킴으로서 제조된다. Sf9 세포(10 l)의 혼탁액을 재조합 바이러스(MOI=5)로 감염시키고, 웨이브 바이오리액터(Wave Bioreactor)(GE-Healthcare)에서 48시간 인큐베이팅한다. 세포는 수집하여 -80°C에서 보존된다.

[0361] 표출된 단백질을 정제하기 위하여, 동결된 Sf9 세포(10 l)를 작은(< 1cm) 입자로 파쇄하고, 20mM 트리스(pH 7.6), 0.25mM TCEP, 100mM NaCl, 5% 글라이세롤 및 단백질분해효소 억제제를 함유하는 용해 완충액(300mL) 중에 혼탁시킨다. 이 혼탁액을 완전히 해동될 때까지 실온에서 교반하고, 추가로 2 내지 4분간 회전 블레이드 균질화기 상에서 용해시키고나서, 4200 g에서 1시간 원심분리시킨다. 원심분리 후, 상청액을 치즈 직포(cheese cloth)를 통해 부어, 10mM 트리스(pH 7.6), 0.25mM TCEP, 300mM NaCl, 5% 글라이세롤 및 20mM 이미다졸을 함유하는 세척 완충액 중에서 사전 평형화된 니켈 킬레이트화 수지(Probond Resin(상표명) Invitrogen)와 조합시킨다. 이 혼합물을 냉장실에서 3시간 교반하고 나서 900 g에서 10분간 원심분리시킨다. 상기 수지를 세척 완충액(50mL)에 분산시키고, 900 g에서 10분간 원심분리시키고 나서, 소량의 세척 완충액(5mL)에 재분산시킨 후, 1 회용 폴리-프렙(Poly-Prep) 크로마토그래피 칼럼에 붓고, 이 칼럼을 통해 완충액을 단백질이 쿠마시 완충액(coomassie buffer)(약 120mL의 세척 완충액)에서 관찰되지 않을 때까지 중력에 의해 통과시킨다. 10mM HEPES(pH 7.4), 150mM NaCl, 10% 글라이세롤, 5mM DTT 및 400mM 이미다졸을 함유하는 용리 완충액(30mL)을 이용해서 수지로부터 SYK 단백질을 용리시킨다. 이 용리액을 농축시키고(5mL), Superdex 200 칼럼(160분에 대해서 1.2 mL, 10mM HEPES(pH 7.4), 10mM NaCl, 10mM MgCl₂, 0.1mM EDTA 및 0.25mM TCEP) 상에서 더욱 정제시킨다. 크로마토그래피 실시된 분획은 SDS-PAGE 상에 흐르게 해서 필수 분획을 풀링하여 농축시킨다. 최종 전달 완충액은 10mM HEPES(pH 7.4), 10mM 메티온, 150mM NaCl, 10% 글라이세롤, 5mM DTT이다.

[0362] SYK 억제는 pH 7.3에서 50mM HEPES, 10mM NaCl, 10mM MgCl₂, 0.2mM EDTA, 0.01% EDA (Brij(등록상표) 35), 1mM DTT 및 0.1mg/mL BSA를 함유하는 완충액 중에서 흑색 384 웰 플레이트 포맷을 이용해서 결정한다. 각 테스트 화합물을 11 데이터 지점에 대해서 2배 연속 희석액을 이용해서 DMSO 중에 제조하되, 이들 희석액은 완충액에 가하여 각 희석액이 3% DMSO를 함유하도록 한다. 각 웰에 3 μM 5FAM-KKKKEE1YFFFFG-NH₂(완충액 중) 2μL, 희석된 테스트 화합물(완충액 중 3% DMSO) 2μL, 및 2.4nM SYK와 45 μM ATP(완충액 중) 2μL를 가한다. 이 반응 혼합물을 실온에서 60분간 인큐베이팅하고, 50mM Hepes, 30mM EDTA, 0.1% Triton X-100(pH 7.3)을 가함으로써 반응중지시킨다. 형광-표지된 기질과 생성물 후속 반응을 정량화하기 위하여 테스트 플레이트를 Caliper LC-3000 상에 장전하고, 미세유체-기반 분리에 의한 전환 퍼센트를 측정한다. 대응하는 IC₅₀ 값은 화합물 농도의 비선형 곡선 적합화 및 표준 IC₅₀ 방정식에 대한 억제 퍼센트에 의해 계산하고, pIC₅₀, 예컨대, -log(IC₅₀)로서 보고하고, 여기서 IC₅₀은 몰 농도이다.

0363] 실시예

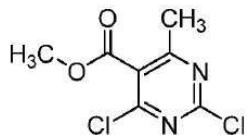
[0364] 이하의 실시예는 예시적이고 비제한적으로 의도된 것으로 본 발명의 구체적인 실시형태를 나타내고 있다.

[0365] ¹H 핵자기공명(NMR) 스펙트럼은 이하의 실시예에서 다수의 화합물에 대해서 얻었다. 특징적인 화학적 이동(δ)은 s(singlet), d(doublet), t(triplet), q(quartet), m(multiplet), spt(septet) 및 br(broad)를 포함하는, 주된 피크의 표시를 위한 종래의 약어를 이용하여 테트라메틸실란으로부터의 ppm(parts-per-million) 다운 필드에 부여된다. 질량 스펙트럼(m/z)은 전기분무 이온화(electrospray ionization: ESI) 또는 대기압 화학 이온화(atmospheric pressure chemical ionization: APCI)를 이용해서 기록하였다. 이하의 약어는 통상 용매에 대해서 이용된다: CDCl₃(듀테로클로로포름), DMSO-d₆(듀테로다이메틸실록사이드), CD₃OD(듀테로메탄올) 및 THF-d₈(듀테로테트라하이드로퓨란). "암모니아"란 0.88의 비중을 지니는 수중 암모니아의 농축용액을 의미한다.

[0366] 표시되는 경우, 소정의 제법 및 실시예의 생성물은 질량-트리거링된 HPLC(예컨대, Pump: Waters(상표명) 2525;

MS: ZQ(상표명); Software: MassLynx(상표명)), 플래시 크로마토그래피 혹은 분취용 박막 크로마토그래피(TLC)에 의해 정제된다. 분취용 HPLC는 산성 혹은 염기성 조건을 이용해서 수행된다. 산성 조건은 전형적으로 용매 A(0.05% TFA와 함께 물) 및 용매 B(0.035% TFA와 함께 물) 중의 구배이고; 염기성 조건은 전형적으로 용매 A(수 중 10mM NH₄HCO₃) 및 용매 B(20/80(v/v) 물/아세토나이트릴 중 10mM NH₄HCO₃) 중의 구배이다. 언급된 분취용 HPLC 조건은 염기성으로 표시된 경우를 제외하고 산성 조건을 이용한다. 분취용 TLC는 60 F₂₅₄ 플레이트 상에서 수행된다. 크로마토그래피에 의한 단리 후, 용매는 제거되고, 생성물은 원심분리 증발기(예컨대, Gene Vac(상표명)), 회전 증발기, 진공배기 플라스크, 동결건조기, 등에서 건조에 의해 얻어진다. 불활성(예컨대, 질소) 혹은 반응성(예컨대, H₂) 분위기 중에서의 반응은 전형적으로 약 1기압(14.7 psi) 이상의 압력에서 수행된다.

[0367] 제조예 1: 메틸 2,4-다이클로로-6-메틸피리미딘-5-카복실레이트



[0368]

[0369] POCl₃(10mL) 중의 메틸 6-메틸-2,4-다이옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카복실레이트(1g, 5.43 mmol)의 혼탁액에 N,N-다이메틸아닐린 10 점적을 가하였다. 이 반응 혼합물을, 투명한 용액으로 될 때까지 105°C에서 6시간 가열하였다. 이어서 냉각시키고, 감압 하에 농축시키고 나서, 열음 위에 부은 후, EtOAc로 추출하였다. 유기 추출물을 물 및 염수로 세척하고, 건조 및 감압 하 농축시켜 표제의 화합물을 녹색을 띤 황색 고체(940mg, 78%)로서 수득하였다. [M+H] C₇H₆Cl₂N₂O₂에 대한 계산치, 222; 실측치, 221, 223.

[0370] 제조예 2: 메틸 2-클로로-4-메틸-6-(m-톨릴아미노)피리미딘-5-카복실레이트.

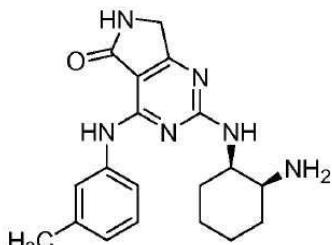


[0371]

[0372] CH₃CN(30mL) 중의 메틸 2,4-다이클로로-6-메틸피리미딘-5-카복실레이트(940mg, 4.25 mmol), m-톨루이딘(0.461mL, 4.25 mmol) 및 N-에틸다이아이소프로필아민(1.481mL, 8.51 mmol)의 혼합물을 환류 하에 3시간 가열하였다. 이 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 염수 및 물로 세척하였다. 유기 추출물을 건조시키고 감압 하 농축시켜 표제의 화합물을 황색 고체로서(1.2g, 97%) 수득하였다. [M+H] C₁₄H₁₄N₃ClO₂에 대한 계산치, 292; 실측치, 292.

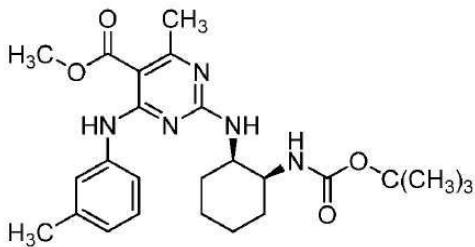
[0373]

실시예 1: 2-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-4-(m-톨릴아미노)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]피리미딘-5-온



[0374]

[0375] A. 메틸 2-((1R,2S)-2-(tert-뷰톡시카보닐아미노)사이클로헥실아미노)-4-메틸-6-(m-톨릴아미노)피리미딘-5-카복실레이트

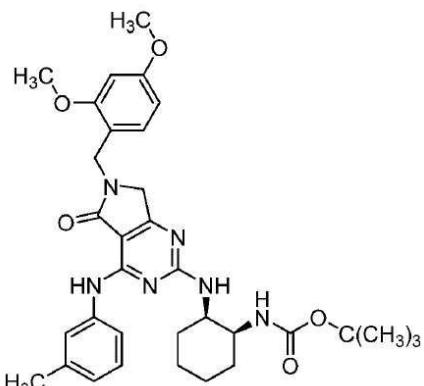


[0376]

메틸 2-클로로-4-메틸-6-(m-톨릴아미노)파리미딘-5-카복실레이트(1.2g, 4.11 mmol), tert-뷰틸 (1R,2S)-2-아미노사이클로헥실카바메이트(0.882g, 4.11 mmol) 및 트라이에틸아민(1.720mℓ, 12.34 mmol)의 DMA(10mℓ) 용액을 90 ℃에서 4시간 가열하였다. 이어서, 이 용액을 EtOAc로 희석시키고, 염수 및 물로 세척하였다. 유기 추출물을 건조시키고 감압 하에 농축시켜 담황색 잔류물을 얻었고; ACN(5mℓ)와 분쇄 시 백색 결정이 형성되었다. 얻어진 고체를 여고시키고, ACN으로 세척 후, 건조시켜 표제의 화합물을 고체로서(1.2g, 62%) 수득하였다. [M+H]
C₂₅H₃₅N₅O₄에 대한 계산치, 470; 실측치, 470.

[0378]

B. tert-뷰틸 (1R,2S)-2-(6-(2,4-다이메톡시벤질)-5-옥소-4-(m-톨릴아미노)-6,7-다이하이드로-5H-파롤로[3,4-d]파리미딘-2-일아미노)사이클로헥실카바메이트



[0379]

다이옥산(10mℓ) 중의 메틸 2-((1R,2S)-2-(tert-뷰톡시카보닐아미노)-4-메틸-6-(m-톨릴아미노)파리미딘-5-카복실레이트(500mg, 1.065 mmol) 및 이산화셀렌(236mg, 2.130 mmol)의 혼합물을 100℃에서 24시간 가열하였다. 이 용액을 이어서 냉각시키고 여과시켰다. 여과액을 감압 하에 농축시키고, 건조시켜 갈색 발포체(534mg; 다이하이드록실 형태가 질량 분광법을 통해 관찰되었음)를 얻었고, 이것은 다음 단계에서 추가의 정제 없이 그대로 이용되었다. MeOH(10mℓ) 중의 미정제된 중간체(534mg, 1.065 mmol) 및 (2,4-다이메톡시페닐)메탄아민(0.160mℓ, 1.065 mmol)의 혼합물을 실온에서 10분간 교반한 후, 나트륨 사이아노보로하이드라이드(100mg, 1.597 mmol)를 가하고, 이 반응 혼합물을 실온에서 20시간 교반하였다. 이 반응 혼합물을 50℃까지 가온시키고 추가로 2시간 교반하여 반응을 완결시켰다. 이 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 고체를 여과 후 MeOH로 세척하여 표제의 화합물을 펑크색 고체로서(237mg, 37%) 수득하였다. [M+H]
C₃₃H₄₂N₆O₅에 대한 계산치, 603; 실측치, 603.

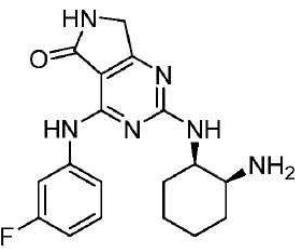
[0381]

C. 2-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-4-(m-톨릴아미노)-6,7-다이하이드로-5H-파롤로[3,4-d]파리미딘-5-온

[0382]

TFA(5mℓ) 중의 조질의 tert-뷰틸 (1R,2S)-2-(6-(2,4-다이메톡시벤질)-5-옥소-4-(m-톨릴아미노)-6,7-다이하이드로-5H-파롤로[3,4-d]파리미딘-2-일아미노)사이클로헥실카바메이트(235mg, 0.390 mmol)의 혼합물을 60℃에서 2시간 교반하고 나서, 역상 분취용 HPLC에 의해 정제시켰다. 분획들을 합하여, 감압 하에 농축시키고, EtOAc로 희석시킨 후, NaHCO₃의 수성 포화 용액으로 염기성화하였다. 유기 추출물을 건조시키고 감압 하에 농축시켜 표제의 화합물을 백색 고체로서(60mg, 44%)로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.33-1.60 (m, 10 H), 2.32 (s, 3H), 3.16 (m, 2H), 3.92 (br s, 1H), 4.14 (s, 2H), 6.88 (d, J=7.07 Hz, 1H), 7.13 (br s, 1H), 7.22 (t, J=7.45 Hz, 1H), 7.34-7.55 (m, 1H), 7.70 (br s, 1H), 8.01 (br s, 1H), 8.58 (br s, 1H). [M+H]
C₁₉H₂₄N₆O에 대한 계산치, 353; 실측치, 353.

[0383] 실시예 2: 2-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-4-(3-플루오로페닐아미노)-6,7-다이하이드로-5H-페롤로[3,4-d]페리미딘-5-온

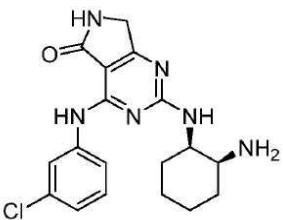


[0384]

[0385] 표제의 화합물은, 메틸 2,4-다이클로로-6-메틸페리미딘-5-카복실레이트를 m -톨루이던 대신에 3-플루오로아닐린과 반응시킴으로써 실시예 1과 마찬가지 방식으로 제조하였다. 최종 생성물을 역상 분취용 HPLC를 통해서 정제시켰다. 동결 건조시켜 표제의 화합물의 TFA 염을 백색 고체로서 수득하였다. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.29-1.56 (m, 2H), 1.56-1.73 (m, 4H), 1.77-1.85 (br s, 2H), 4.22 (br s, 4H), 6.90 (br s, 1H), 7.25-7.44 (m, 2H), 7.48 (br s, 1H), 7.77 (br s, 3H), 8.20 (d, $J=13.64$ Hz, 1H), 8.83 (d, $J=14.40$ Hz, 1H). $[M+H]$ $C_{18}H_{21}FN_6O$ 에 대한 계산치, 357; 실측치, 357.

[0386]

실시예 3: 2-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-4-(3-클로로페닐아미노)-6,7-다이하이드로-5H-페롤로[3,4-d]페리미딘-5-온

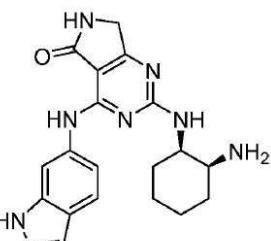


[0387]

[0388] 표제의 화합물은 메틸 2,4-다이클로로-6-메틸페리미딘-5-카복실레이트를 m -톨루이던 대신에 3-클로로아닐린과 반응시킴으로써 실시예 1과 마찬가지 방식으로 제조하였다. 최종 생성물을 역상 분취용 HPLC를 통해서 정제시켰다. 동결 건조시켜 표제의 화합물의 TFA 염을 백색 고체로서 수득하였다. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.43 (br s, 2H), 1.67-1.96 (m, 6H), 4.20 (br s, 3H), 7.13 (d, $J=7.33$ Hz, 1H), 7.36 (t, $J=8.08$ Hz, 1H), 7.48 (br s, 1H), 7.75 (br s, 2H), 8.16 (br s, 1H), 8.82 (br s, 1H). $[M+H]$ $C_{18}H_{21}ClN_6O$ 에 대한 계산치, 373; 실측치, 373.

[0389]

실시예 4: 4-(1H-인다졸-6-일아미노)-2-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-6,7-다이하이드로-5H-페롤로[3,4-d]페리미딘-5-온

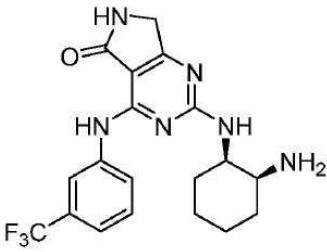


[0390]

[0391] 표제의 화합물은 메틸 2,4-다이클로로-6-메틸페리미딘-5-카복실레이트를 m -톨루이던 대신에 1H-인다졸-6-아민과 반응시킴으로써 실시예 1과 마찬가지 방식으로 제조하였다. 최종 생성물을 역상 분취용 HPLC를 통해서 정제시켰다. 동결 건조시켜 표제의 화합물의 TFA 염을 백색 고체로서 수득하였다. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.43-1.92 (br s, 8H), 2.33 (s, 1H), 3.57 (m, 1H), 4.21 (br s, 2H), 6.94 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.14-7.31 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.71 (d, $J=8.59$ Hz, 2H), 8.01 (s, 1H), 8.14 (br s, 1H), 8.84 (s, 1H), 12.99 (br s, 1H). $[M+H]$ $C_{19}H_{22}N_8O$ 에 대한 계산치, 379; 실측치, 379.

[0392]

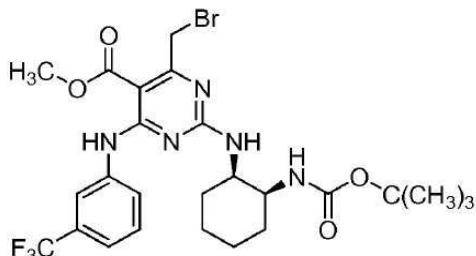
실시예 5: 2-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-4-(3-(트라이플루오로메틸)페닐아미노)-6,7-다이하이드로-5H-페롤로[3,4-d]페리미딘-5-온



[0393]

[0394]

A. 메틸 4-(브로모메틸)-2-((1R,2S)-2-(tert-뷰톡시카보닐아미노)사이클로헥실아미노)-6-(3-(트라이플루오로메틸)페닐아미노)페리미딘-5-카복실레이트



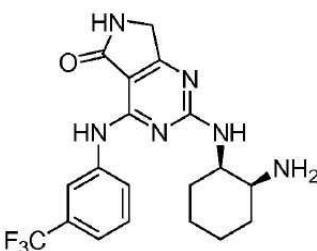
[0395]

[0396]

실시예 1의 단계 A에서의 m-톨루이딘 대신에 3-(트라이플루오로메틸)아닐린을 이용하고 상기 실시예의 단계 B에서 메틸 2-((1R,2S)-2-(tert-뷰톡시카보닐-아미노)사이클로헥실아미노)-4-메틸-6-(m-톨릴아미노)페리미딘-5-카복실레이트에 대해서와 유사한 방식으로 제조된 메틸 2-((1R,2S)-2-(tert-뷰톡시카보닐아미노)사이클로헥실아미노)-4-메틸-6-(3-(트라이플루오로메틸)페닐아미노)페리미딘-5-카복실레이트(104mg, 0.199 mmol)를 CCl_4 (10mL) 중의 1-브로모페롤리딘-2,5-다이온(53.0mg, 0.298 mmol) 및 벤조산 페옥시무수물(48.1mg, 0.199 mmol)과 배합하고, 얻어진 혼합물을 70°C 에서 18시간 교반하였다. 이 반응을 중지시켰다. 상기 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 물과 EtOAc 간에 분액하였다. 유기 추출물을 건조시키고 감압 하에 농축시켜 표제의 화합물을 수득하였다. 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 이용되었다. $[\text{M}+\text{H}] \text{ C}_{25}\text{H}_{31}\text{BrN}_5\text{O}_4$ 에 대한 계산치, 603; 실측치, 604.

[0397]

B. 2-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-4-(3-(트라이플루오로메틸)페닐아미노)-6,7-다이하이드로-5H-페롤로[3,4-d]페리미딘-5-온



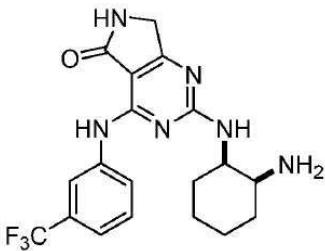
[0398]

[0399]

THF 중의 메틸 4-(브로모메틸)-2-((1R,2S)-2-(tert-뷰톡시카보닐-아미노)사이클로헥실아미노)-6-(3-(트라이플루오로메틸)페닐아미노)페리미딘-5-카복실레이트(120mg, 0.199 mmol)의 혼합물을 수산화암모늄으로 처리하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고 나서, 이어서 후처리하고 역상 분취용 HPLC에 의해 정제시켰다. 분획들을 모아서 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻고, 이것을 TFA/DCM으로 처리하였다. 최종 생성물을 재차 분취용 HPLC에 의해 정제시켰다. 동결 건조시켜 표제의 화합물의 TFA 염을 백색 고체로서(2.6mg, 3%) 수득하였다. $[\text{M}+\text{H}] \text{ C}_{19}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}$ 에 대한 계산치, 407; 실측치, 407.

[0400]

실시예 6: 시스-2-(2-아미노사이클로헥실아미노)-4-(3-(트라이플루오로메틸)페닐아미노)-6,7-다이하이드로-5H-페롤로[3,4-d]페리미딘-5-온



[0401]

표제의 화합물은 메틸 2-((1R,2S)-2-(tert-부톡시카보닐아미노)-4-메틸-6-(3-(트라이플루오로메틸)페닐-아미노)페리미딘-5-카복실레이트 대신에 메틸 시스-2-(tert-부톡시카보닐아미노)-4-메틸-6-(3-(트라이플루오로메틸)페닐아미노)페리미딘-5-카복실레이트를 이용해서 실시예 5와 마찬가지 방식으로 제조하였다. 최종 생성물을 최종 생성물을 역상 분취용 HPLC를 통해서 정제시켰다. 동결 건조시켜 표제의 화합물의 TFA 염을 백색 고체로서 수득하였다. $[M+H]$ $C_{19}H_{21}F_3N_6O$ 에 대한 계산치, 407; 실측치, 407.

[0402]

실시예 7: 2-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-4-(m-톨릴아미노)-6,7-다이하이드로-5H-페롤로[3,4-d]페리미딘-5-온

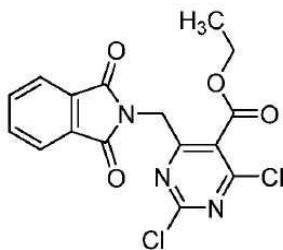


[0403]

표제의 화합물의 TFA 염은 tert-부틸 (1R,2S)-2-아미노사이클로헥실카바메이트 대신에 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보를란-2-일)-1H-페라졸을 이용해서 실시예 1과 마찬가지 방식으로 제조하였다. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.37 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.39 (s, 2H), 6.95 (d, $J= 7.32$ Hz, 1H), 7.32 (t, $J= 7.81$ Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.77 (d, $J= 8.30$ Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.82 (s, 1H). $[M+H]$ $C_{17}H_{16}N_6O$ 에 대한 계산치, 321; 실측치, 321.

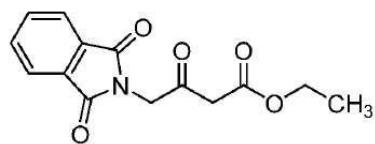
[0404]

제조예 3: 에틸 2,4-다이클로로-6-((1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)메틸)페리미딘-5-카복실레이트



[0405]

A. 에틸 4-(1,3-다이옥소-1,3-다이하이드로-2H-아이소인돌-2-일)-3-옥소뷰타노에이트

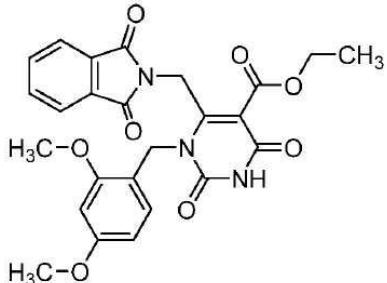


[0406]

2-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)아세트산(3.01g, 14.67 mmol), 2,2-다이메틸-1,3-다이옥산-4,6-다이온 (2.23g, 15.47 mmol) 및 4-다이메틸아미노페리딘(2.73g, 22.35 mmol)의 다이클로로메탄(150mL) 용액에 DCC(3.36g, 16.28 mmol)의 DCM(50mL) 용액을 0°C에서 가하였다. 이 혼합물을 실온에서 16시간 교반하였다. 불용성 물질을 여과 제거하고, 여과액을 5% NaHSO₄ 수용액으로 세척하였다. 유기상을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과 후, 여과액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 EtOH(200mL)로 처리하고, 이 반응 혼합물을 70°C에서 4시간 교반하고 나서, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물에 물을 가하고 얻어진 혼합물을 EtOAc로 추출하였다.

유기층을 물 및 염수로 세척하고, 무수 $MgSO_4$ 위에서 건조시키고 나서 여과시켰다. 여과액을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 IPE로 세척하여 표제의 화합물을 무색 고체로서(3.43g, 85%) 수득하였다. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.31 (t, $J=6.8$ Hz, 3H), 3.58 (s, 2H), 4.24 (q, $J=6.8$ Hz, 2H), 4.67 (s, 2H), 7.73–7.78 (m, 2H), 7.86–7.91 (m, 2H).

[0411] B. 에틸 1-(2,4-다이메톡시벤질)-6-((1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)메틸)-2,4-다이옥소-1,2,3,4-테트라하이드로파리미딘-5-카복실레이트



[0412]

[0413] EtOH(4mL) 중의 에틸 4-(1,3-다이옥소-1,3-다이하이드로-2H-아이소인돌-2-일)-3-옥소뷰타노에이트(249.8mg, 0.908 mmol) 및 (2,4-다이메톡시페닐)메탄아민(152mg, 0.908 mmol)의 혼합물을 50°C에서 16시간 교반하였다. 얻어진 고체를 여과에 의해 단리시켜 무색 고체(51.7mg)를 수득하였다. 이 고체의 THF(4mL) 중의 혼탁액에 카본 아이소사이아나티딕 클로라이드(96mg, 0.908 mmol)를 가하고, 이 혼합물을 80°C에서 1시간 교반하였다. 실온까지 냉각 후, 물(10mL)을 가하고 이 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과시켰다. 여과액을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(SiO_2 , 헥산/EtOAc=1/1)에 의해 정제시켜 표제의 화합물(56.2mg, 13%)을 수득하였다. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.28 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.22 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.95 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 6.18 (dd, $J=8.4$, 6.4 Hz, 1H), 6.23 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.63–7.72 (m, 4H), 8.23 (br s, 1H).

[0414]

C. 에틸 6-((1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)메틸)-2,4-다이옥소-1,2,3,4-테트라하이드로파리미딘-5-카복실레이트



[0415]

[0416] 트라이플루오로아세트산(2mL, 26.0 mmol)에 0°C에서 에틸 1-(2,4-다이메톡시벤질)-6-((1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)메틸)-2,4-다이옥소-1,2,3,4-테트라하이드로파리미딘-5-카복실레이트(198.9mg, 0.403 mmol)을 가하였다. 이 혼합물을 0°C에서 1시간, 이어서 실온에서 6시간 교반하였다. 이 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 IPE(5mL)로 세척하여 표제의 화합물(183.3mg)을 수득하였다. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.42 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 4.45 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.98 (s, 2H), 7.78–7.81 (m, 2H), 7.91–7.93 (m, 2H), 8.19 (br s, 1H), 8.96 (br s, 1H).

[0417]

D. 에틸 2,4-다이클로로-6-((1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)메틸)파리미딘-5-카복실레이트

[0418] 에틸 6-((1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)메틸)-2,4-다이옥소-1,2,3,4-테트라하이드로파리미딘-5-카복실레이트(96.1mg, 0.280 mmol) 및 옥시염화인(1mL, 10.92 mmol)의 혼합물을 100°C에서 12시간 교반하고 나서 냉각시켰다. 이 혼합물을 감압 하에 농축시켜 과잉량의 $POCl_3$ 를 제거하였다. 잔류물을 포화 수성 $NaHCO_3$ 로 처리하고, EtOAc로 추출하였다. 유기상을 포화 수성 $NaHCO_3$, 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시킨 후, SiO_2 를 통해서 여과시켰다. 여과액을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(SiO_2 , 헥산류/EtOAc=4/1)에 의해

해 정제시켜 표제의 화합물(46.0mg, 43%)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.42 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 4.45 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 5.05 (s, 2H), 7.76–7.80 (m, 2H), 7.89–7.93 (m, 2H).

[0419]

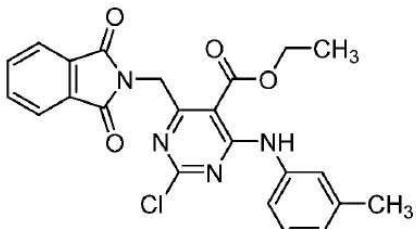
실시예 8: 2-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-4-(m-톨릴아미노)-6,7-다이하이드로-5H-파롤로[3,4-d]파리미딘-5-온(유리 염기)



[0420]

[0421]

A. 에틸 2-클로로-4-((1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)메틸)-6-(m-톨릴아미노)파리미딘-5-카복실레이트



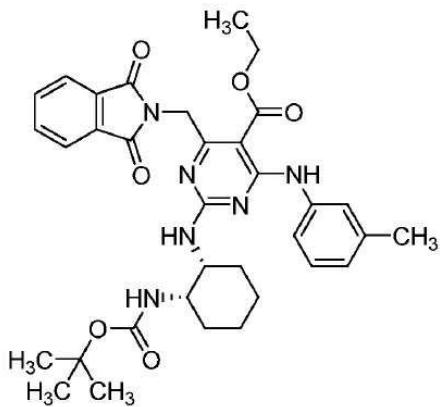
[0422]

[0423]

에틸 2,4-다이클로로-6-((1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)메틸)파리미딘-5-카복실레이트(45.3mg, 0.119 mmol)의 $\text{MeCN}(1\text{m}\ell)$ 용액에 m-톨루이딘(0.020m ℓ , 0.187 mmol) 및 N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.037m ℓ , 0.212 mmol)을 가하였다. 이 혼합물을 실온에서 12시간 교반하였다. 이 혼합물에 포화 수성 NaHCO_3 를 가하고, 이어서 EtOAc 로 추출하였다. 유기층을 포화 수성 NaHCO_3 , 물 및 염수로 재차 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시킨 후, SiO_2 를 통해서 여과시켰다. 여과액을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 IPE로 세척하여 표제의 화합물을 담갈색 고체로서(37.1mg, 69%) 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.50 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 2.36 (s, 3H), 4.52 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 5.20 (s, 2H), 6.97–6.98 (m, 1H), 7.23–7.27 (m, 1H), 7.33 (br s, 1H), 7.45–7.47 (m, 1H), 7.73–7.78 (m, 2H), 7.89–7.94 (m, 2H), 10.67 (br s, 1H).

[0424]

B. 에틸
2-((1R,2S)-2-(tert-뷰톡시카보닐아미노)사이클로헥실아미노)-4-((1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)메틸)-6-(m-톨릴아미노)파리미딘-5-카복실레이트



[0425]

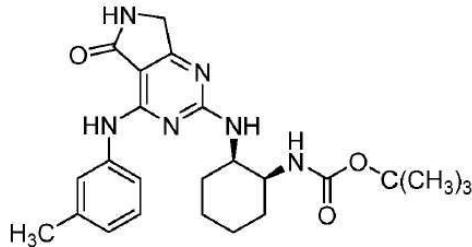
[0426]

DMA(2m ℓ) 중의 에틸 2-클로로-4-((1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)메틸)-6-(m-톨릴아미노)파리미딘-5-카복실레이트(96.3mg, 0.214 mmol), tert-뷰틸 (W_S, 2R)-2-아미노사이클로헥실카바메이트(58.14mg, 0.271 mmol) 및 $\text{Et}_3\text{N}(0.030\text{m}\ell, 0.214 \text{mmol})$ 의 혼합물을 80°C에서 3시간 교반하였다. 이 혼합물에 포화 수성 NaHCO_3 를 가하고,

EtOAc로 추출하였다. 유기층을 합하여 수성 NaHCO₃, 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 나서, SiO₂를 통해서 여과시켰다. 여과액을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(SiO₂, 헥산류/EtOAc=3/1)에 의해 정제시켜 표제의 화합물을 황색오일로서(123.8mg, 92%) 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.12-1.71 (m, 20H), 2.33 (s, 3H), 3.39-3.57 (m, 1H), 3.84-3.99 (m, 1H), 4.42 (q, J=7.2Hz, 2H), 4.55-4.79 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 5.41 (br s, 1H), 6.87-6.89 (m, 1H), 7.16-7.49 (m, 3H), 7.74-7.75 (m, 2H), 7.90-7.91 (m, 2H), 10.68-10.81 (m, 1H). [M+H] C₃₄H₄₁N₆O₆에 대한 계산치, 629; 실측치, 629.

[0427]

C. tert-부틸 (1R,2S)-2-(5-옥소-4-(m-톨릴아미노)-6,7-다이하이드로-5H-페롤로[3,4-d]페리미딘-2-일아미노)사이클로헥실카바메이트



[0428]

[0429]

EtOH(2mℓ) 중의 에틸 2-((1R,2S)-2-(tert-부톡시카보닐아미노)-4-((1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)메틸)-6-(m-톨릴아미노)페리미딘-5-카복실레이트(109mg, 0.174 mmol) 및 하이드라진 수화물(36.5mg, 0.729 mmol)의 혼합물을 65℃에서 12시간 교반하였다. 냉각 후, 이 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 물로 처리한 후, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 합하여 수성 NaHCO₃, 물 및 염수로 세척하고, SiO₂를 통해 여과 후, 여과액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc/헥산으로부터 재결정시켜 표제의 화합물(34.8mg)을 수득하였다. 여과액을 농축시키고 IPE와 함께 분쇄하여 표제의 화합물(총 65.1mg, 83%)의 제2배취(20.3mg)를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.24-1.79 (m, 17H), 2.32 (s, 3H), 3.84 (br s, 1H), 4.06 (br s, 1H), 4.14 (s, 2H), 6.55-6.70 (m, 1H), 6.87-7.04 (m, 2H), 7.20-7.24 (m, 1H), 7.40-7.48 (m, 1H), 7.68-7.80 (m, 1H), 8.01-8.06 (m, 1H), 8.56-8.59 (m, 1H). [M+H] C₂₄H₃₃N₆O₃에 대한 계산치, 453; 실측치, 453.

[0430]

D. 2-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-4-(m-톨릴아미노)-6,7-다이하이드로-5H-페롤로[3,4-d]페리미딘-5-온

[0431]

tert-부틸 (1R,2S)-2-(5-옥소-4-(m-톨릴아미노)-6,7-다이하이드로-5H-페롤로[3,4-d]페리미딘-2-일아미노)사이클로헥실카바메이트(50.4mg, 0.111 mmol)의 HOAc(2mℓ) 용액에 염화수소산(0.5mℓ, 16.46 mmol)을 가하였다. 이 혼합물을 실온에서 30분 교반하고 나서, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 포화 수성 NaHCO₃로 처리하고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 포화 수성 NaHCO₃, 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 나서, 여과시켰다. 여과액을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(SiO₂, EtOAc/MeOH=20/1)에 의해 정제시켜 표제의 화합물을 백색 분말로서(11.3mg, 29%) 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.48-1.80 (m, 10H), 2.37 (s, 3H), 3.24 (br s, 1H), 4.07 (br s, 1H), 4.20 (s, 2H), 5.55 (br s, 1H), 5.89 (br s, 1H), 6.89-6.91 (m, 1H), 7.22-7.24 (m, 1H), 7.53-7.63 (m, 2H), 8.49 (br s, 1H). [M+H] C₁₉H₂₅N₆O에 대한 계산치, 353; 실측치, 353.

[0432]

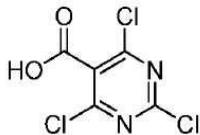
제조예 4: 메틸 2,4-다이클로로-6-(m-톨릴아미노)파리미딘-5-카복실레이트



[0433]

[0434]

A. 2,4,6-트라이클로로파리미딘-5-카복실산



[0435]

[0436]

다이아이소프로필아민(23.42mℓ, 164 mmol)의 THF(200mℓ) 용액에 -78℃에서 뷰틸리튬(100mℓ, 160 mmol)을 서서히 가하였다. 이 혼합물을 -78℃에서 15분 교반하였다. 이 혼합물에 -78℃에서 2,4,6-트라이클로로파리미딘(20.06g, 109 mmol)의 THF(50mℓ)을 서서히 가하였다. 얻어진 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 드라이 아이스를 가하고 이 혼합물을 실온에서 1시간 교반하였다. 이 혼합물에 1N HCl을 가하고 나서, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 수성 NaHCO₃로 염기성화하고 EtOAc로 세척하였다. 이어서 수층을 1N HCl로 산성화하고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 1N HCl, 물 및 염수로 세척하고, 무수 MgSO₄ 위에서 건조시키고 나서 여과시켰다. 여과액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 헥산으로 세척하여 목적으로 하는 생성물을 담갈색 고체로서(12.28g, 49%) 수득하였다. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.65 (br s, 1H).

[0437]

B. 2,4-다이클로로-6-(m-톨릴아미노)파리미딘-5-카복실산



[0438]

[0439]

2,4,6-트라이클로로파리미딘-5-카복실산(5.69g, 25.02 mmol)의 DMF(60mℓ) 용액에 0℃에서 Et₃N(8mℓ, 57.4 mmol) 및 m-톨루이딘(3.2mℓ, 29.5 mmol)을 가하였다. 이 혼합물을 실온에서 12시간 교반하였다. 이 혼합물에 1N HCl을 가하였다. 이 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 포화 수성 NaHCO₃로 염기성화하고, 수층을 EtOAc로 세척하였다. 세척된 수층을 1N HCl로 산성화하고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 합하여 1N HCl, 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 나서 여과시켰다. 여과액을 감압 하에 농축시키고, 헥산과 함께 분쇄 후, 여과시켜 표제 화합물의 제1배취(4.36g)를 수득하였다. 여과액을 농축시키고, 헥산과 함께 분쇄 후, 여과시켜 표제의 화합물(총 4.72g, 63%)의 제2배취(0.36g)를 수득하였다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.30 (s, 3H), 7.00-7.02 (m, 1H), 7.25-7.28 (m, 2H), 7.33-7.35 (m, 2H), 10.13 (s, 1H), 1H not detected. [M+H] C₁₂H₁₀Cl₂N₃O₂에 대한 계산치, 298; 실측치, 298.

[0440]

C. 메틸 2,4-다이클로로-6-(m-톨릴아미노)파리미딘-5-카복실레이트

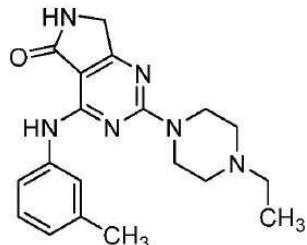
[0441]

2,4-다이클로로-6-(m-톨릴아미노)파리미딘-5-카복실산(7.67g, 25.7 mmol)의 DMF(80mℓ) 용액에 0℃에서 NaHCO₃(3.30g, 39.3 mmol) 및 아이오도메탄(1.605mℓ, 25.7 mmol)을 가하였다. 이 혼합물을 실온에서 14시간 교반한 후, 포화 수성 NaHCO₃를 가하였다. 이 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 수성 NaHCO₃, 물 및 염수로

세척 후, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, SiO_2 를 통해서 여과시켰다. 여과액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 아이소프로필 에터와 함께 분쇄하고 여과시켜 표제의 화합물의 제1배취(5.28g)를 수득하였다. 여과액을 농축시키고, IPE와 함께 분쇄 후, 여과시켜 표제의 화합물의 제2배취(0.66g)를 황색 고체로서(총 5.94g, 74%) 수득하였다. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.38 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 7.02–7.03 (m, 1H), 7.27–7.33 (m, 2H), 7.44–7.46 (m, 1H), 10.30 (br s, 1H). [M+H] $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$ 에 대한 계산치, 312; 실측치, 312.

[0442]

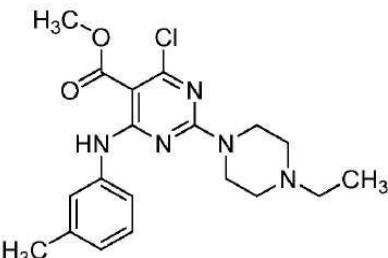
실시예 9: 2-(4-에틸피페라진-1-일)-4-(m-톨릴아미노)-6,7-다이하이드로-5H-페롤로[3,4-d]피리미딘-5-온



[0443]

[0444]

A. 메틸 4-클로로-2-(4-에틸피페라진-1-일)-6-(m-톨릴아미노)피리미딘-5-카복실레이트



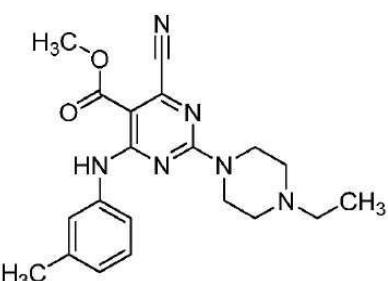
[0445]

[0446]

THF(8mℓ) 중의 메틸 2,4-다이클로로-6-(m-톨릴아미노)피리미딘-5-카복실레이트(502.6mg, 1.610 mmol), N-에틸다이아이소프로필아민(0.3mℓ, 1.718 mmol) 및 N-에틸피페라진 (0.21mℓ, 1.653 mmol) 혼합물을 실온에서 12시간 교반하였다. 포화 수성 NaHCO_3 를 가하고 얻어진 혼합물을 EtOAc 로 추출하였다. 유기층을 포화 수성 NaHCO_3 , 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 나서, SiO_2 를 통해서 여과시켰다. 여과액을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(SiO_2 , 헥산류/ EtOAc =4/1)에 의해 정제시켜 표제의 화합물(152.6mg, 24%)을 수득하였다. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.12 (t, $J=6.5\text{Hz}$, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.48 (br s, 6H), 3.82–3.97 (m, 7H), 6.92–6.93 (m, 1H), 7.21–7.22 (m, 1H), 7.37–7.42 (m, 2H), 10.45 (s, 1H). [M+H] $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{ClN}_5\text{O}_2$ 에 대한 계산치, 390; 실측치, 390.

[0447]

B. 메틸 4-사이아노-2-(4-에틸피페라진-1-일)-6-(m-톨릴아미노)피리미딘-5-카복실레이트



[0448]

[0449]

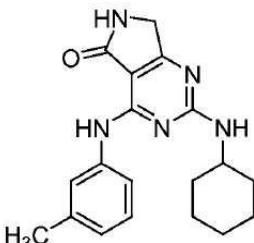
DMF(3mℓ) 중의 메틸 4-클로로-2-(4-에틸피페라진-1-일)-6-(m-톨릴아미노)피리미딘-5-카복실레이트(152.6mg, 0.391 mmol), 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(40.8mg, 0.035 mmol) 및 사이안화아연(II)(25.2mg, 0.215 mmol)의 혼합물을 90°C에서 3시간 교반하였다. 물을 가하고 얻어진 혼합물을 EtOAc 로 추출하였다. 유기층을 수성 NaHCO_3 , 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 나서, SiO_2 를 통해서 여과시켰다. 여과액을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(SiO_2 헥산류/ EtOAc =5/1)에 의해 정제시켜 표제의 화합물을 확

색 오일로서(51.1mg, 34%) 수득하였다. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.12 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.44–2.49 (m, 6H), 3.81–3.98 (m, 7H), 6.95–6.96 (m, 1H), 7.23–7.26 (m, 1H), 7.37–7.47 (m, 2H), 10.46 (s, 1H). [M+H] $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_6\text{O}_2$ 에 대한 계산치, 381; 실측치, 381.

[0450] C. 2-(4-에틸피페라진-1-일)-4-(m-톨릴아미노)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]파리미딘-5-온

[0451] EtOH(3mℓ) 및 1N HCl(3mℓ) 중의 메틸 4-사이아노-2-(4-에틸피페라진-1-일)-6-(m-톨릴아미노)파리미딘-5-카복실레이트(49.8mg, 0.131 mmol) 및 탄소 상의 팔라듐(10.1mg)의 혼합물을 실온에서 수소 분위기 하에 12시간 교반하였다. 불용성 물질을 여과에 의해 제거하고, 여과액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 포화 수성 NaHCO_3 및 EtOAc로 3시간 처리하였다. 이 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 수성 NaHCO_3 , 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 나서, 여과시켰다. 여과액을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2 , EtOAc, 이어서 DM1020 EtOAc/MeOH=20/1)에 의해 2회 정제시켜 표제의 화합물을 백색 고체(19.8mg, 43%)로서 수득하였다. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.19 (br s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.5 (br s, 6H), 4.08 (br s, 4H), 4.23 (s, 2H), 5.50 (s, 1H), 6.91–6.92 (m, 1H), 7.22–7.26 (m, 1H), 7.49–7.54 (m, 2H), 8.44 (s, 1H). [M+H] $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_6\text{O}$ 에 대한 계산치, 353; 실측치, 353.

[0452] 실시예 10: 2-(사이클로헥실아미노)-4-(m-톨릴아미노)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]파리미딘-5-온



[0453]

A. 메틸 2,4-다이사이아노-6-(m-톨릴아미노)파리미딘-5-카복실레이트



[0455]

[0456] DMF(5mℓ) 중의 메틸 2,4-다이클로로-6-(m-톨릴아미노)파리미딘-5-카복실레이트(500.5mg, 1.603 mmol), 사이안화 아연(II)(100.7mg, 0.857 mmol) 및 테트라카이스(트라이페닐포스핀)팔라듐(187.3mg, 0.162 mmol)의 혼합물을 마이크로파 오븐 속에서 120°C에서 1시간 교반하였다. 냉각 후, 포화 수성 NaHCO_3 를 가하고, 이 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 수성 NaHCO_3 , 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 나서, SiO_2 를 통해서 여과시켰다. 여과액을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(SiO_2 , 헥산류/EtOAc=4/1)에 의해 정제시켜 황색 고체(182.5mg)를 수득하였고, 이것을 IPE로 세척하여 표제의 화합물(117.5mg)을 수득하였다. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.41 (s, 3H), 4.12 (s, 3H), 7.10–7.12 (m, 1H), 7.31–7.35 (m, 2H), 7.42–7.43 (m, 1H), 10.65 (br s, 1H). [M+H] $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_5\text{O}_2$ 에 대한 계산치, 294; 실측치, 294.

[0457]

B. 메틸 4-사이아노-2-(사이클로헥실아미노)-6-(m-톨릴아미노)파리미딘-5-카복실레이트



[0458]

[0459]

DMF(2mℓ) 중의 메틸 2,4-다이사이아노-6-(m-톨릴아미노)파리미딘-5-카복실레이트(102.3mg, 0.349 mmol), N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.075mℓ, 0.429 mmol) 및 사이클로헥실아민(0.05mℓ, 0.437 mmol)의 혼합물을 실온에서 14시간 교반하였다. 포화 수성 NaHCO_3 를 가하고, 이 혼합물을 EtOAc 로 추출하였다. 유기층을 수성 NaHCO_3 , 물 및 염수로 세척하고, SiO_2 를 통해 여과시켰다. 여과액을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(SiO_2 , 헥산류/ EtOAc =4/1)에 의해 정제시켜 표제의 화합물을 황색 오일로서(114.7mg, 90%) 수득하였다. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.19-1.45 (m, 5H), 1.64-1.67 (m, 1H), 1.73-1.80 (m, 2H), 2.00-2.05 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 3.75-3.82 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 5.57-5.58 (br d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 6.97-6.98 (m, 1H), 7.27-7.29 (m, 1H), 7.46-7.51 (m, 2H), 10.62 (br s, 1H). [M+H] $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}_2$ 에 대한 계산치, 366; 실측치, 366.

[0460]

C. 2-(사이클로헥실아미노)-4-(m-톨릴아미노)-6,7-다이하이드로-5H-파롤로[3,4-d]파리미딘-5-온

[0461]

MeOH(2mℓ) 및 HCl(1N, 2mℓ) 중의 메틸 4-사이아노-2-(사이클로헥실아미노)-6-(m-톨릴아미노)파리미딘-5-카복실레이트(112.6mg, 0.308 mmol) 및 탄소 상의 팔라듐(26.4mg, 0.248 mmol)의 혼합물을 실온에서 수소 분위기 하에 4시간 교반하였다. 포화 수성 NaHCO_3 를 가하고 이 혼합물을 실온에서 12시간 교반하였다. 이 혼합물을 여과하고, 그 여과액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc 로 추출하였다. 유기층을 수성 NaHCO_3 , 물로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 나서, SiO_2 를 통해서 여과시켰다. 여과액을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(SiO_2 , EtOAc)에 의해 정제시켜 백색 고체(72.2mg, 69%)를 얻었다. 이 백색 고체를 EtOH 로부터 재결정화시켜 표제의 화합물(35.2mg)을 수득하였다. ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.14-1.17 (m, 1H), 1.24-1.34 (m, 4H), 1.62-1.63 (m, 1H), 1.73-1.78 (m, 2H), 1.89-1.97 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 3.74-3.83 (m, 1H), 4.12-4.17 (m, 2H), 6.86-6.88 (m, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.42-7.52 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 8.00-8.05 (m, 1H), 8.53-8.57 (m, 1H). [M+H] $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}$ 에 대한 계산치, 338; 실측치, 338.

[0462]

실시예 11: 시스-2-(2-하이드록시사이클로헥실아미노)-4-(m-톨릴아미노)-6,7-다이하이드로-5H-파롤로[3,4-d]파리미딘-5-온

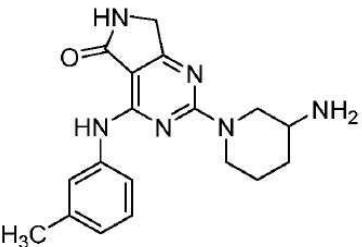


[0463]

[0464]

표제의 화합물은 사이클로헥실아민 대신에 시스-2-아미노사이클로헥산올을 이용해서 실시예 10과 마찬가지 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.31-1.37 (m, 2H), 1.46-1.78 (m, 6H), 2.32 (s, 3H), 3.82-3.96 (m, 2H), 4.13-4.17 (m, 2H), 4.66-4.71 (m, 1H), 6.86-6.92 (m, 2H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.46-7.50 (m, 1H), 7.71-7.77 (m, 1H), 8.03-8.08 (m, 1H), 8.58-8.59 (m, 1H). [M+H] $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}_2$ 에 대한 계산치, 354; 실측치, 354.

[0465] 실시예 12: 2-(3-아미노페리딘-1-일)-4-(m-톨릴아미노)-6,7-다이하이드로-5H-페롤로[3,4-d]페리미딘-5-온



[0466]

[0467] 상기 화합물은 사이클로헥실아민 대신에 tert-뷰틸 페페리딘-3-일카바메이트를 이용해서 실시예 10과 마찬가지 방식으로 제조하였다. 결정화에 이어서, tert-뷰틸 1-(5-옥소-4-(m-톨릴아미노)-6,7-다이하이드로-5H-페롤로[3,4-d]페리미딘-2-일)페페리딘-3-일카바메이트(20.00mg, 0.046 mmol)를 다이옥산(2mL, 8.00 mmol) 중의 4M HCl로 실온에서 5시간 처리하여 Boc 기를 탈보호하였다. 이 혼합물을 이어서 2N NaOH로 염기성화하고, EtOAc로 추출하고 나서, 염수로 세척 후, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 재결정화(EtOH-헥산)에 의해 정제시켜 표제의 화합물을 백색 고체로서(10mg, 수율 64.8%) 수득하였다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.99-2.03 (m, 4 H), 2.30 (s, 3H), 2.57-3.07 (m, 3H), 4.16 (s, 1H), 4.26-4.86 (m, 2H), 6.88 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.42-7.55 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.55 (s, 1H). [M+H] C₁₈H₂₂N₆O₆에 대한 계산치, 339; 실측치, 339.

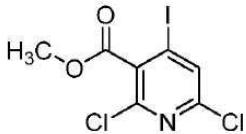
[0468]

제조예 5: 메틸 2,6-다이클로로-4-사이아노니코티네이트



[0469]

[0470] A. 메틸 2,6-다이클로로-4-아이오도니코티네이트



[0471]

[0472] n-뷰틸리튬의 헥산(1.6M, 120mL, 192 mmol) 용액을 다이아이소프로필아민(31.2mL, 219 mmol)의 THF(200mL) 용액에 -78°C에서 적가하고, 이 혼합물을 30분 교반하였다. 이 반응 혼합물에 2,6-다이클로로-3-아이오도페리딘(50.0g, 183 mmol)의 THF(100mL) 용액을 -78°C에서 적가하고, 얻어진 혼합물을 -78°C에서 2시간 교반하였다. 이 반응 혼합물에 드라이 아이스를 가한 후, 해당 혼합물을 실온까지 가온시키고 하룻밤 교반하였다. 얻어진 혼합물을 H₂O로 반응중지시키고 유기상을 H₂O로 세척하였다. 수상을 합하여 HCl로 산성화하고, CHCl₃(3×)로 추출하였다. 유기상을 합하여, 염수로 세척 후, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 DMF(500mL) 중에 용해시킨 후, K₂CO₃(39.2g, 284 mmol) 및 CH₃I(17.73mL, 284 mmol)를 가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 3시간 교반하였다. 얻어진 혼합물에 1N HCl 및 Et₂O를 가하였다. 수상을 Et₂O로 추출하고 유기층을 합하여 H₂O 및 염수로 세척하고 나서, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 SiO₂ 상에서의 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물을 고체로서(7.24g, 11%) 수득하였다. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.99 (s, 3H), 7.77 (s, 1H). [M+H] C₇H₄Cl₂INO₂에 대한 계산치, 332; 실측치, 332.

[0473]

B. 메틸 2,6-다이클로로-4-사이아노니코티네이트

[0474] DMF(2mL) 중의 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(34.8mg, 0.03 mmol), 메틸 2,6-다이클로로-4-아이오도니코티네이트(100mg, 0.301 mmol) 및 다이사이아노아연(38.9mg, 0.331 mmol)의 혼합물을 100°C에서 N₂ 분위기 하에 하룻

밤. 얻어진 혼합물에 H_2O 및 $EtOAc$ 를 가하였다. 수상을 $EtOAc$ 로 추출하고, 유기층을 합하여 H_2O 및 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시킨 후 증발시켰다. 잔류물을 SiO_2 상에서의 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물을 백색 고체로서(28mg, 40%) 수득하였다. 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 3.99 (s, 3H), 8.44 (s, 1H).

[0475] 제조예 6: 메틸 6-클로로-4-사이아노-2-(m-톨릴아미노)니코티네이트

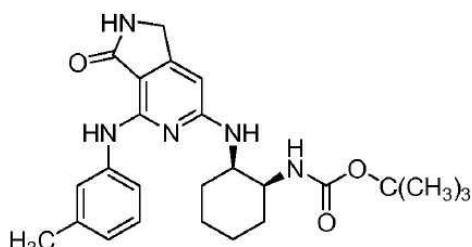


[0476]

메틸 2,6-다이클로로-4-사이아노니코티네이트(455mg, 1.97 mmol), 트라이에틸아민(0.549mL, 3.94 mmol) 및 m-톨루이딘(0.32mL, 2.95 mmol)의 THF(10mL) 용액을 실온에서 3일간 교반하였다. 얻어진 혼합물에 물을 가하고, 수상을 $EtOAc$ 로 추출하였다. 유기상을 합하여 H_2O 및 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 SiO_2 상에서의 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물을 황색 고체로서(198mg, 33.3%) 수득하였다. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.40 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.92 (s, 1H), 7.05-7.14 (m, 4H), 7.33 (t, $J=7.81Hz$, 1H).

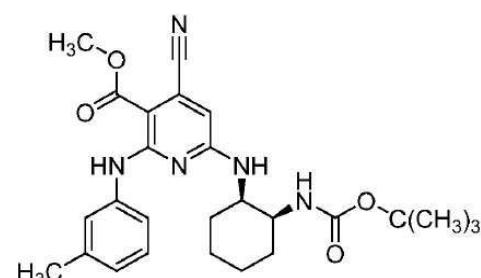
[0478]

제조예 7: tert-뷰틸 (1R,2S)-2-(3-옥소-4-(m-톨릴아미노)-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)사이클로헥실카바메이트



[0479]

A. 메틸 6-((1R,2S)-2-(tert-뷰톡시카보닐아미노)사이클로헥실아미노)-4-사이아노-2-(m-톨릴아미노)니코티네이트



[0481]

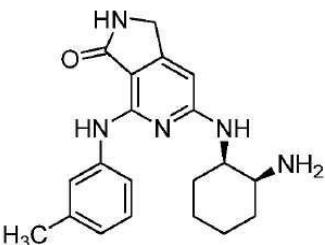
메틸 6-클로로-4-사이아노-2-(m-톨릴아미노)니코티네이트(198mg, 0.656 mmol), tert-뷰틸 (1R,2S)-2-아미노사이클로헥실카바메이트(562mg, 2.62 mmol) 및 Et_3N (0.402mL, 2.89 mmol)의 용액을 하룻밤 환류 하에 교반하였다. 얻어진 혼합물에 H_2O 및 $EtOAc$ 를 가하였다. 수상을 $EtOAc$ 로 추출하였다. 유기층을 합하여, 염수로 세척 후, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 $EtOAc$ 와 함께 분쇄하였다. 얻어진 고체를 여과시키고, $EtOAc$ 로 헹구고 나서, 건조시켜 표제의 화합물을 황색 고체로서(250mg, 79%) 수득하였다. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$)

δ ppm 1.23-1.77 (m, 17 H), 2.34 (s, 3H), 3.94 (br s, 3H), 3.98 (br s, 1H), 4.80 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 6.91 (d, $J=5.37$ Hz, 1H), 7.21 (t, $J=7.81$ Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.47-7.55 (m, 1H), 10.64 (br s, 1H).

[0483] B. tert-뷰틸 (1R,2S)-2-(3-옥소-4-(m-톨릴아미노)-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)사이클로헥실카바메이트

메틸 6-((1R,2S)-2-(tert-뷰톡시카보닐아미노)사이클로헥실아미노)-4-사이아노-2-(m-톨릴아미노)니코티네이트 (100mg, 0.209 mmol)을 DMF(5mL)에 용해시켰다. 이 용액에 탄소 상의 팔라듐(22.19mg, 0.209 mmol)을 가하고, 얻어진 혼합물을 H_2 분위기 하에 80°C에서 하룻밤 교반하였다. 이 혼합물을 여과하고, 그 여과액을 증발시켜, 잔류물을 H_2O 및 EtOAc로 희석시켰다. 수상을 EtOAc로 추출하였다. 유기상을 합하여 H_2O 및 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 재결정화(EtOH-헥산)에 의해 정제시켜 표제의 화합물을 백색 고체로서(70mg, 74.3 %) 수득하였다. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.03-2.10 (m, 17 H), 2.34 (s, 3H), 3.81-4.29 (m, 4 H), 5.03 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 5.81 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 8.77 (s, 1H). [M+H] $C_{25}H_{33}N_5O_3$ 에 대한 계산치, 452; 실측치, 452.

[0485] 실시예 13: 6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-4-(m-톨릴아미노)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온



[0486]

다이옥산(2mL, 8.00 mmol) 중의 tert-뷰틸 (1R,2S)-2-(3-옥소-4-(m-톨릴아미노)-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)사이클로헥실카바메이트(50.0mg, 0.111 mmol) 및 4N HCl의 혼합물을 실온에서 2시간 교반하였다. 이 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 역상 분취용 HPLC에 의해 정제시켰다. 분획들을 모아서 농축시킨 후, EtOAc로 희석시키고, 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액으로 염기성화하였다. 유기 추출물을 건조시키고 증발시켜 표제의 화합물을 백색 고체로서(10mg, 25.7 %) 수득하였다. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.19-1.77 (m, 8 H), 2.29 (s, 3H), 3.20 (br s, 1H), 3.99 (br s, 1H), 4.19 (s, 2H), 6.06 (s, 1H), 6.75 (d, $J=7.32$ Hz, 2H), 7.14 (t, $J=7.81$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J=7.32$ Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.87 (s, 1H). [M+H] $C_{20}H_{25}N_5O$ 에 대한 계산치, 352; 실측치, 352.

[0488]

실시예 14: 2-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-4-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-6,7-다이하이드로-5H-페롤로[3,4-d]페리미딘-5-온



[0489]

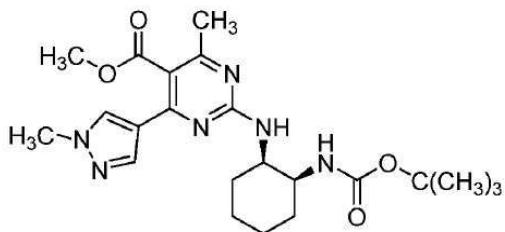
[0490] A. 메틸 2-클로로-4-메틸-6-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)페리미딘-5-카복실레이트



[0491]

[0492] 다이옥산(5mℓ) 중의 메틸 2,4-다이클로로-6-메틸파리미딘-5-카복실레이트(0.79g, 3.57 mmol), 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-파라졸(0.595g, 2.86 mmol) 및 비스(트라이페닐포스핀)팔라듐 클로라이드(0.050g, 0.071 mmol)의 혼합물을 실온에서 10분간 교반한 후, 불화칼륨(1.038g, 17.87 mmol)을 가하였다. 이 혼합물을 질소 분위기 하에 교반하고 90°C에서 12시간 가열하였다. 이 반응 혼합물을 셀라이트 545의 베드를 통해 여과시키고, DCM 및 소량의 MeOH로 헹구었다. 용매 제거 후, 잔류물을 DMSO/MeOH(1/1)에 분산시키고, 역상 분취용 HPLC를 통해서 정제시켜 표제의 화합물(237mg, 25%)을 수득하였다. [M+H] C₁₁H₁₁ClN₄O₂에 대한 계산치, 267; 실측치, 267.

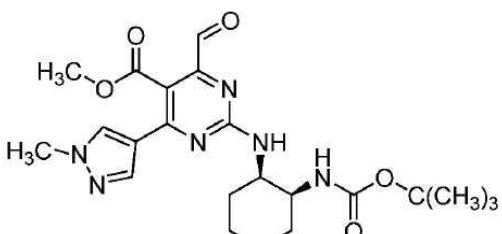
[0493] B. 메틸 2-((1R,2S)-2-(tert-뷰톡시카보닐아미노)사이클로헥실아미노)-4-메틸-6-(1-메틸-1H-파라졸-4-일)파리미딘-5-카복실레이트



[0494]

[0495] DMA(3mℓ) 중의 메틸 2-클로로-4-메틸-6-(1-메틸-1H-파라졸-4-일)파리미딘-5-카복실레이트(0.227g, 0.851 mmol) 및 tert-뷰틸 (1S,2R)-2-아미노사이클로헥실카바메이트(0.182g, 0.851 mmol)의 혼합물에 Et₃N(0.356mℓ, 2.55 mmol)을 가하였다. 이 반응 혼합물을 90°C에서 4시간 가열하였다. 이 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고 얼음상에 부었다. 고체를 여과시키고, 고진공 하에 건조시켜 표제의 화합물을 회백색 발포체로서(170mg) 수득하였다. [M+H] C₂₂H₃₂N₆O₄에 대한 계산치, 445; 실측치, 445.

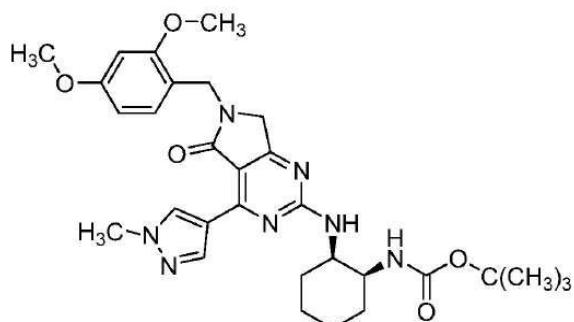
[0496] C. 메틸 2-((1R,2S)-2-(tert-뷰톡시카보닐아미노)사이클로헥실아미노)-4-포르밀-6-(1-메틸-1H-파라졸-4-일)파리미딘-5-카복실레이트



[0497]

[0498] 25mℓ 등근 바닥 플라스크에 메틸 2-((1R,2S)-2-(tert-뷰톡시카보닐아미노)사이클로헥실아미노)-4-메틸-6-(1-메틸-1H-파라졸-4-일)파리미딘-5-카복실레이트(0.17g, 0.382 mmol), 이산화셀렌(0.085g, 0.765 mmol) 및 다이옥산을 가하였다. 이 반응 혼합물을 100°C에서 하룻밤 가열하고 실온까지 냉각 후, 셀라이트 545의 베드를 통해 여과시키고 나서, MeOH로 헹구었다. 용매를 제거시켜 표제의 화합물 황색을 띤 갈색 발포체로서 수득하였고, 이는 추가의 정제없이 다음 단계에서 이용되었다(245mg).

[0499] D. tert-뷰틸 (1R,2S)-2-(6-(2,4-다이메톡시벤질)-4-(1-메틸-1H-파라졸-4-일)-5-옥소-6,7-다이하이드로-5H-파롤로[3,4-d]파리미딘-2-일아미노)사이클로헥실카바메이트



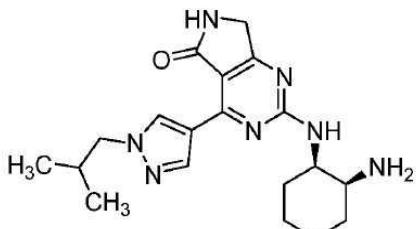
[0500]

[0501] 메틸 2-((1R,2S)-2-(tert-뷰톡시카보닐아미노)사이클로헥실아미노)-4-포르밀-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)파리미딘-5-카복실레이트(0.175g, 0.382 mmol)을 DCM(2mℓ) 및 MeOH(1mℓ)에 용해시켰다. 이 혼합물에 (2,4-다이메톡시페닐)메탄아민(0.057mℓ, 0.382 mmol) 및 아세트산나트륨(0.094g, 1.145 mmol)을 가하였다. 이 혼합물을 20mℓ 포화 수성 덮인 20mℓ 바이알에서 1시간 교반한 후, 나트륨 사이아노보로하이드라이드(0.060g, 0.954 mmol)를 가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거한 후, 잔류물을 DMSO/MeOH(1/1) 용액에 용해시켰다. 회백색 고체 석출물이 초기에 형성된 바, 이것을 진공 여과에 의해 단리시키고, MeOH로 헹구고 나서, 공기 건조시켜 표제의 화합물의 제1배취(6.7mg)를 얻었다. 모액을 분취용 HPLC를 통해 정제시켰다. 분획들을 회백색 고체 석출물이 형성될 때까지 감압 하에 농축시키고 나서, 해당 회백색 고체를 진공 여과에 의해 수집하고 공기 건조시켜 표제의 화합물(총 62.5mg, 28%)의 제2배취(46mg)를 수득하였다. [M+H] C₃₀H₃₉N₇O₅에 대한 계산치, 578; 실측치, 578.

[0502] E. 2-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-6,7-다이하이드로-5H-파롤로[3,4-d]파리미딘-5-온

[0503] tert-뷰틸 (1R,2S)-2-(6-(2,4-다이메톡시벤질)-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-5-옥소-6, 7-다이하이드로-5H-파롤로[3,4-d]파리미딘-2-일아미노)사이클로헥실카바메이트(0.0625g, 0.108 mmol)를 TFA(2mℓ)에 용해시키고, 70℃에서 1시간 가열하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 얻어진 잔류물을 DMSO/MeOH(1/1) 용액에 분산시켰다. 연보라색 석출물이 형성되었고, 이를 여과에 의해 분리하였다. 생성물이 함유된 여과액을, 역상 분취용 HPLC를 통해서 정제시켰다. 분획들을 동결건조시켜 표제의 화합물의 TFA 염을 백색 고체로서(21mg, 59%) 수득하였다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.28-1.52 (m, 2H) 1.51-1.94 (m, 6 H) 3.93 (s, 3H) 4.14-4.30 (m, 2H) 4.29-4.58 (m, 1H) 7.51 (d, J=6.83Hz, 1H) 7.71 (br s, 2H) 8.29 (s, 1H) 8.34-8.69 (m, 1H) 9.11 (d, J=17.09 Hz, 1H). [M+H] C₁₆H₂₁N₇O에 대한 계산치, 328; 실측치, 328.

[0504] 실시예 15: 2-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-4-(1-아이소뷰틸-1H-피라졸-4-일)-6,7-다이하이드로-5H-파롤로[3,4-d]파리미딘-5-온



[0505]

[0506] 표제의 화합물의 TFA 염은 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 대신에 1-아이소뷰틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸을 이용해서 실시예 14와 마찬가지 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 0.92 (d, J=1.00 Hz, 6 H), 0.87-1.00 (m, 6 H), 1.45-1.70 (m, 2H), 1.46-1.70 (m, 2H), 1.70-2.00 (m, 6 H), 2.22 (spt, J=13.70 Hz, 1H), 3.64 (br s, 1H), 4.02 (d, J=6.83Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.63 (d, J=3.91Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 9.12 (br s, 1H). [M+H] C₁₉H₂₇N₇O에 대한 계산치, 370; 실측치, 370.

[0507]

실시예 16: 2-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-4-페닐-6,7-다이하이드로-5H-파롤로[3,4-d]파리미딘-5-온



[0508]

[0509] 표제의 화합물은 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 대신에 페닐보론산을 이용해서 실시예 14와 마찬가지 방식으로 제조하였다. 최종 생성물을 최종 생성물을 역상 분취용 HPLC를 통해서

정제시켰다. 분획들을 모아서 농축시킨 후, 포화 수성 NaHCO_3 로 중화시키고 EtOAc 로 추출하였다. 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 나서, 용매를 진공 중 제거하여 표제의 화합물을 회백색 필름으로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.40–1.95 (m, 8 H), 3.27 (br s, 1H), 4.18–4.54 (m, 3H), 7.35–7.59 (m, 3H), 8.12 (br s, 2H). [M+H] $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}$ 에 대한 계산치, 324; 실측치, 324.

[0510] 실시예 17: 2-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-4-(벤조[b]티오펜-3-일)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]파리미딘-5-온



[0511]

[0512] 표제의 화합물의 TFA 염은 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 대신에 벤조[b]티오펜-3-일보론산을 이용해서 실시예 14와 마찬가지 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.44–2.02 (m, 8 H), 3.53–3.84 (m, 1H), 4.25–4.43 (m, 2H), 4.54–4.72 (m, 1H), 7.32–7.55 (m, 2H), 7.84–8.03 (m, 1H), 8.40–8.88 (m, 1H), 8.86–9.10 (m, 1H). [M+H] $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{OS}$ 에 대한 계산치, 380; 실측치, 380.

[0513]

실시예 18: 2-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-4-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]파리미딘-5-온



[0514]

[0515] 표제의 화합물의 TFA 염은 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 대신에 1-에틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸을 이용해서 실시예 14와 마찬가지 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.47–1.55 (m, 3H), 1.54–1.99 (m, 8 H), 3.64 (br s, 1H), 4.26 (q, $J=7.32\text{Hz}$, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.63 (br s, 1H), 8.54 (br s, 1H), 9.14 (s, 1H). [M+H] $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}$ 에 대한 계산치, 3; 실측치, 342.

[0516]

실시예 19: 2-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-4-(1-벤질-1H-피라졸-4-일)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]파리미딘-5-온

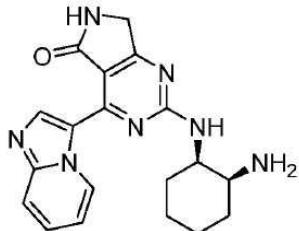


[0517]

[0518] 표제의 화합물의 TFA 염은 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 대신에 1-벤질-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸을 이용해서 실시예 14와 마찬가지 방식으로 제

조하였다. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.45–1.69 (m, 2H), 1.69–2.00 (m, 6 H), 3.63 (br s, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.61 (br s, 1H), 5.40 (s, 2H), 7.22–7.41 (m, 5 H), 8.58 (s, 1H), 9.16 (br s, 1H). [M+H] $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{O}$ 에 대한 계산치, 404; 실측치, 404.

[0519] 실시예 20: 2-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-4-(아미다조[1,2-a]페리딘-3-일)-6,7-다이하이드로-5H-페롤로[3,4-d]페리미딘-5-온



[0520]

[0521] 표제의 화합물의 TFA 염은 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-페라졸 대신에 아미다조[1,2-a]페리딘-3-일보론산을 이용해서 실시예 14와 마찬가지 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.47–1.73 (m, 2H), 1.74–2.03 (m, 6 H), 3.68 (br s, 1H), 4.27–4.54 (m, 2H), 4.58–4.75 (m, 1H), 7.52–7.79 (m, 1H), 8.00–8.12 (m, 1H), 8.14 (t, $J=7.57$ Hz, 1H), 10.23 (br s, 1H), 10.81 (d, $J=5.86$ Hz, 1H). [M+H] $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}$ 에 대한 계산치, 364; 실측치, 364.

[0522]

실시예 21: 2-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-4-(1-프로필-1H-페라졸-4-일)-6,7-다이하이드로-5H-페롤로[3,4-d]페리미딘-5-온



[0523]

[0524] 표제의 화합물의 TFA 염은 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-페라졸 대신에 1-프로필-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-페라졸을 이용해서 실시예 14와 마찬가지 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 0.92 (t, $J=1.00$ Hz, 3H), 1.43–1.70 (m, 2H), 1.69–2.14 (m, 8 H), 3.62 (br s, 1H), 4.18 (t, $J=6.83$ Hz, 2H), 4.24–4.41 (m, 2H), 4.63 (br s, 1H), 8.56 (br s, 1H), 9.13 (br s, 1H). [M+H] $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{O}$ 에 대한 계산치, 356; 실측치, 356.

[0525]

실시예 22: 2-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-4-(1-(2-메톡시에틸)-1H-페라졸-4-일)-6,7-다이하이드로-5H-페롤로[3,4-d]페리미딘-5-온



[0526]

[0527] 표제의 화합물의 TFA 염은 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-페라졸 대신에 1-(2-메톡시에틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-페라졸을 이용해서 실시예 14와 마찬가지 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.45–1.70 (m, 2H), 1.70–2.05 (m, 6 H), 3.33–3.35 (m, 3H), 3.63 (br s, 1H), 3.73–3.90 (m, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.33–4.47 (m, 2H), 4.63 (br s, 1H),

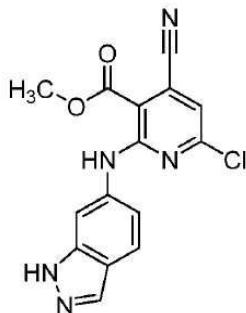
8.58 (br s, 1H), 9.13 (br s, 1H). [M+H] C₁₈H₂₅N₇O₂에 대한 계산치, 372; 실측치, 372.

[0528] 실시예 23: 4-(1H-인다졸-6-일아미노)-6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온



[0529]

[0530] A. 메틸 2-(1H-인다졸-6-일아미노)-6-클로로-4-사이아노니코티네이트

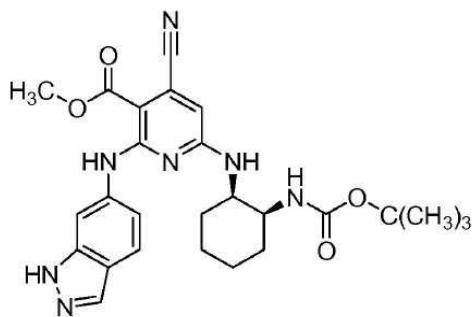


[0531]

[0532] THF(10mℓ) 중의 메틸 2,6-다이클로로-4-사이아노니코티네이트(250mg, 1.082 mmol), 1H-인다졸-6-아민(173mg, 1.299 mmol) 및 Et₃N(0.226mℓ, 1.623 mmol)의 혼합물을 80℃에서 하룻밤 교반하였다. 이 혼합물에 물과 EtOAc를 가하였다. 유기상을 H₂O 및 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 SiO₂ 상의 크로마토그래피(헥산/EtOAc=5/1)에 의해 정제시켜 표제의 화합물을 황색 고체로서(120mg, 38.5%) 수득하였다.

[0533]

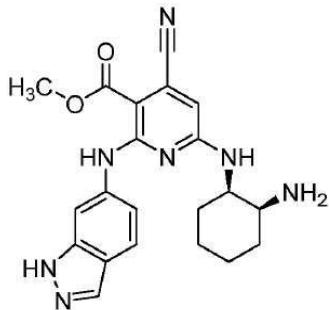
B. 메틸 2-(1H-인다졸-6-일아미노)-6-((1R,2S)-2-(tert-뷰톡시카보닐아미노)사이클로헥실아미노)-4-사이아노니코티네이트



[0534]

[0535] 메틸 2-(1H-인다졸-6-일아미노)-6-클로로-4-사이아노니코티네이트(115mg, 0.351 mmol), tert-부틸 (1R,2S)-2-아미노사이클로헥실카바메이트(90mg, 0.421 mmol) 및 Et₃N(0.073mℓ, 0.526 mmol)의 THF(1mℓ) 용액을 하룻밤 환류 하에 교반하였다. 이 혼합물에 물과 EtOAc를 가하였다. 수상을 EtOAc로 추출하였다. 유기상을 합하여 H₂O 및 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 EtOAc로 헹구어 표제의 화합물을 황색 고체로서(110mg, 62.0%) 수득하였다. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.00–1.86 (m, 17 H), 3.84 (s, 3H), 3.91 (br s, 1H), 4.12 (br s, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.63 (d, J=8.79 Hz, 1H), 7.13 (d, J=8.30 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.03 (br s, 1H), 10.71 (br s, 1H), 12.87 (br s, 1H).

[0536] C. 메틸 2-(1H-인다졸-6-일아미노)-6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-4-사이아노니코티네이트



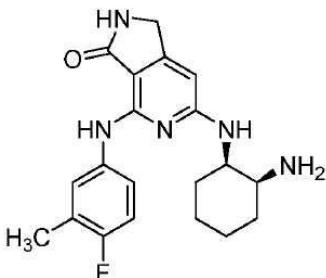
[0537]

[0538] 메틸 2-(1H-인다졸-6-일아미노)-6-((1R,2S)-2-(tert-부톡시카보닐아미노)사이클로헥실아미노)-4-사이아노니코티네이트(110mg, 0.218 mmol) 및 TFA(2mℓ, 26.9 mmol)의 DCM(1mℓ) 용액을 실온에서 3시간 교반하였다. 반응 후, 상기 혼합물을 진공 중 농축시켜 표제의 화합물을 수득하였고, 이것은 추가의 정제없이 다음 단계에서 이용되었다.

[0539] D. 4-(1H-인다졸-6-일아미노)-6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온

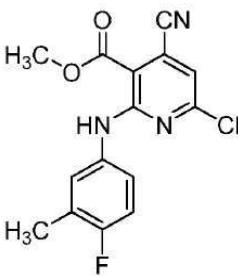
[0540] 메틸 2-(1H-인다졸-6-일아미노)-6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-4-사이아노니코티네이트(88mg, 218 mmol)의 MeOH(2mℓ) 용액에 탄소 상의 팔라듐을 가하고, 얻어진 혼합물을 H_2 분위기 하에 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이 혼합물을 이어서 여과시켜 촉매를 제거하고, 그 여과액을 증발시켰다. 잔류물을 포화 수성 $NaHCO_3$ 및 MeOH로 희석시키고, 이 혼합물을 실온에서 30분 교반하였다. 얻어진 혼탁액을 여과 후, 석출물을 EtOAc로 세척하고, 건조시켜 표제의 화합물을 백색 고체로서(15mg, 18.2%) 수득하였다. 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1.22-1.74 (m, 8 H), 3.13 (br s, 1H), 3.94-4.07 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 6.02-6.14 (m, 1H), 6.70 (br s, 1H), 7.13 (d, $J=8.30$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J=8.30$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J=2.93$ Hz, 2H), 8.23 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 12.84 (br s, 1H). [M+H] $C_{20}H_{23}N_7O$ 에 대한 계산치, 378; 실태치, 378.

[0541] 실시예 24: 6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-4-(4-플루오로-3-메틸페닐아미노)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온



[0542]

[0543] A. 메틸 6-클로로-4-사이아노-2-(4-플루오로-3-메틸페닐아미노)니코티네이트

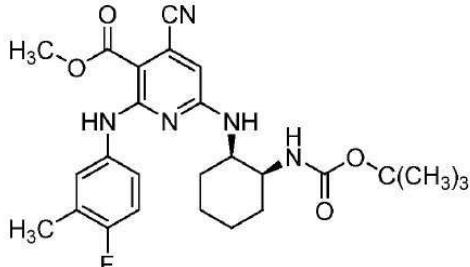


[0544]

[0545] 메틸 2,6-다이클로로-4-사이아노니코티네이트(500mg, 2.164 mmol), 4-플루오로-3-메틸아닐린 (325mg, 2.60 mmol) 및 Et_3N (0.452mℓ, 3.25 mmol)의 ACN(5mℓ) 용액을 50°C에서 24시간 교반하였다. 이 혼합물에 물과 EtOAc를 가하고, 수상을 EtOAc로 추출하였다. 유기상을 합하여 H_2O 및 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 증발시켰

다. 잔류물을 SiO_2 상에서의 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물을 수득하였고, 이는 일부 출발 물질을 함유하였지만, 추가의 정제 없이 이용되었다(390mg). $[\text{M}+\text{H}] \text{ C}_{15}\text{H}_{11}\text{ClFN}_3\text{O}_2$ 에 대한 계산치, 320; 실측치, 320.

[0546] B. 메틸 6-((1R,2S)-2-(tert-뷰톡시카보닐아미노)사이클로헥실아미노)-4-사이아노-2-(4-플루오로-3-메틸페닐아미노)니코티네이트

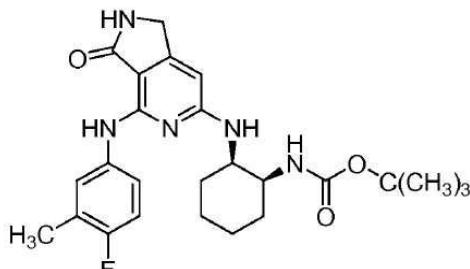


[0547]

[0548] THF(5mℓ) 중의 메틸 6-클로로-4-사이아노-2-(4-플루오로-3-메틸페닐아미노)니코티네이트(390mg, 1.220 mmol), Et_3N (0.204mℓ, 1.464 mmol) 및 tert-뷰틸 (1R,2S)-2-아미노사이클로헥실카바메이트(392mg, 1.830 mmol)의 혼합물을 80°C 에서 하룻밤 교반하였다. 이 혼합물에 물과 EtOAc 를 이어서 가하고 수상을 EtOAc 로 추출하였다. 유기상을 합하여 H_2O 및 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물 EtOAc 로 희석시키고 여과시켜 표제의 화합물을 황색 고체로서(75mg, 12.36%) 수득하였다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.03-1.71 (m, 17 H), 2.22 (d, $J=0.98$ Hz, 3H), 3.80-3.82 (m, 3H), 3.83 (br s, 1H), 4.01-4.09 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.62 (d, $J=7.81$ Hz, 1H), 7.06 (t, $J=9.03$, 1H), 7.39 (d, $J=4.39$ Hz, 1H), 7.50-7.68 (m, 1H), 10.41 (br s, 1H).

[0549]

C. tert-뷰틸 (1R,2S)-2-(4-(4-플루오로-3-메틸페닐아미노)-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-피롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)사이클로헥실카바메이트



[0550]

[0551] DCM(2mℓ) 및 HOAc (0.5mℓ) 중의 메틸 6-((1R,2S)-2-(tert-뷰톡시카보닐아미노)사이클로헥실아미노)-4-사이아노-2-(4-플루오로-3-메틸페닐아미노)니코티네이트(75mg, 0.151 mmol) 및 산화백금(34.2mg, 0.151 mmol)의 혼합물을 실온에서 H_2 분위기 하에 교반하였다. 이 혼합물을 이어서 셀라이트를 통해 여과시켰다. 여과액을 농축시키고, 잔류물을 분취용 HPLC에 의해 정제시켜 표제의 화합물(50mg, 70.6%)을 수득하였다. $[\text{M}+\text{H}] \text{ C}_{25}\text{H}_{32}\text{FN}_5\text{O}_3$ 에 대한 계산치, 470; 실측치, 470.

[0552]

D. 6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-4-(4-플루오로-3-메틸페닐아미노)-1H-피롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온

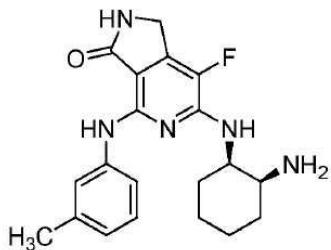
[0553]

tert-뷰틸(1R,2S)-2-(4-(4-플루오로-3-메틸페닐아미노)-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-피롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)사이클로헥실카바메이트(50.0mg, 0.106 mmol) 및 TFA(1mℓ, 12.98 mmol)의 DCM(0.5mℓ) 용액을 실온에서 1시간 교반하였다. 얻어진 혼합물을 농축시키고 잔류물을 분취용 HPLC에 의해 정제시켜 표제의 화합물을 백색 고체로서(1mg, 2.54%) 수득하였다. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.14-1.95 (m, 8 H), 2.28 (s, 3H), 3.73 (br s, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.38 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 7.00 (t, $J=9.03$ Hz, 1H), 7.41-7.54 (m, 2H).

[0554]

실시예 25: 6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-7-플루오로-4-(m-톨릴아미노)-1H-피롤로[3,4-c]페리딘-

3(2H)-온



[0556] A. tert-뷰틸 (1R,2S)-2-(7-플루오로-3-옥소-4-(m-톨릴아미노)-2,3-다이하이드로-피롤로[3,4-c]피리딘-6-일아미노)사이클로헥실카바메이트

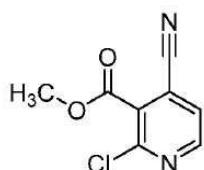


[0558] tert-뷰틸 (1S,2R)-2-(3-옥소-4-(m-톨릴아미노)-2,3-다이하이드로-1H-피롤로[3,4-c]피리딘-6-일아미노)사이클로헥실카바메이트(94mg, 0.208 mmol) 및 SELECTFLUOR(등록상표)(73.7mg, 0.208 mmol)의 용액을 0°C에서 5시간, 실온에서 1시간 교반하였다. 이 혼합물을 여과하고, 그 여과액을 분취용 HPLC 의해 정제시켰다. 분획들을 모아서 농축시켰다. 잔류물을 포화 수성 NaHCO_3 용액으로 세척하고, EtOAc 로 추출하고 나서, 염수로 세척 후, MgSO_4 상에서 건조시키고, 증발시켜 표제의 화합물을 황색 고체로서(45mg, 46.0%)수득하였다. $[\text{M}+\text{H}] \text{ C}_{25}\text{H}_{32}\text{FN}_5\text{O}_3$ 에 대한 계산치, 470; 실측치, 470.

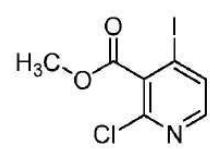
[0559] B. 6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-7-플루오로-4-(m-톨릴아미노)-1H-피롤로[3,4-c]피리딘-3(2H)-온

[0560] tert-뷰틸 (1R,2S)-2-(7-플루오로-3-옥소-4-(m-톨릴아미노)-2,3-다이하이드로-1H-피롤로[3,4-c]피리딘-6-일아미노)사이클로헥실카바메이트(40.0mg, 0.085 mmol) 및 TFA(2mL, 26.0 mmol)의 DCM(1mL) 용액을 실온에서 1시간 교반하였다. 이 혼합물을 농축시키고, 얻어진 잔류물을 분취용 HPLC에 의해 정제시켜 표제의 화합물을 백색 고체로서(20mg, 63.5%) 수득하였다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.36-1.97 (m, 8 H), 2.30 (s, 3H), 3.70 (br s, 1H), 4.27 (br s, 1H), 4.33-4.46 (m, 2H), 6.73 (d, $J=6.35$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J=7.32$ Hz, 1H), 7.17 (t, $J=7.57$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J=7.81$ Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.76 (br s, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.79 (s, 1H). $[\text{M}+\text{H}] \text{ C}_{20}\text{H}_{24}\text{FN}_5\text{O}_3$ 에 대한 계산치, 370; 실측치, 370.

[0561] 제조예 8: 메틸 2-클로로-4-아이아노니코티네이트



[0563] A. 메틸 2-클로로-4-아이오도니코티네이트

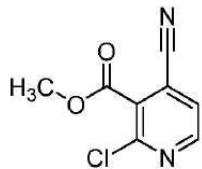


[0565] 헥산 용액(1.6 M, 13.70mL, 21.93 mmol) 중의 뷰틸리튬을 -78°C 에서 다이아이소프로필아민(3.57mL, 25.06 mmol)의 THF(100mL) 용액에 적가하고, 이 혼합물을 30분 교반하였다. 이 반응 혼합물에 -78°C 에서 2-클로로-3-아이

오도피리딘(5.00g, 20.88 mmol)의 THF(50mL) 용액을 적가하고, 얻어진 혼합물을 -78°C에서 2시간 교반하였다. 이 반응 혼합물에 드라이 아이스를 가하고 나서, 실온까지 가온시키고 하룻밤 교반하였다. 얻어진 혼합물을 H₂O로 반응중지시키고 유기상을 H₂O로 세척하였다. 수상을 합하여 진한 HCl로 산성화시키고, EtOAc로 추출하였다. 유기상을 합하여, 염수로 세척 후, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 증발시켜 조질의 2-클로로-4-아이오도니코틴산을 수득하고, 이것을 DMF(70mL) 중 탄산칼륨(5.77g, 41.8 mmol) 및 아이오도메탄(1.567mL, 25.06 mmol)과 배합하였다. 이 혼합물을 실온에서 1시간 교반하고, Et₂O 및 H₂O를 첨가하였다. 유기상을 H₂O 및 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 SiO₂ 상에서의 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물을 백색 고체로서(3.23g, 52.0%) 수득하였다. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 4.01 (s, 3H), 7.68-7.76 (m, 1H), 7.97-8.11 (m, 1H). [M+H] C₇H₅ClINO₂에 대한 계산치, 298; 실측치, 298.

[0566]

B. 메틸 2-클로로-4-사이아노니코티네이트



[0567]

메틸 2-클로로-4-아이오도니코티네이트(3.20g, 10.76 mmol) 및 사이아노구리(0.963g, 10.76 mmol)의 DMA(40mL) 용액을 140°C에서 하룻밤 교반하였다. 반응 후, 이 혼합물을 셀라이트를 통해 여과시키고, 그 여과액을 H₂O 및 EtOAc로 희석시켰다. 수상을 EtOAc로 추출하였다. 유기상을 합하여 H₂O 및 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 SiO₂ 상의 크로마토그래피(헥산/EtOAc=10/1)에 의해 정제시켜 표제의 화합물을 백색 고체로서(730mg, 34.5%) 수득하였다. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 4.07 (s, 3H), 7.57 (d, J=5.37 Hz, 1H), 8.66 (d, J=4.88 Hz, 1H).

[0569]

제조예 9: 메틸 6-클로로-4-사이아노-2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)니코티네이트



[0570]

A. 메틸 4-사이아노-2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)니코티네이트



[0572]

DME(15mL) 중의 메틸 2-클로로-4-사이아노니코티네이트(730mg, 3.71 mmol), 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(927mg, 4.46 mmol), 트랜스-다이클로로비스(트라이페닐포스핀)팔라듐(261 mg, 0.371 mmol) 및 불화칼륨(2697mg, 14.85 mmol)의 혼합물을 마이크로파 조사 하에 120°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 셀라이트를 통해 여과시키고, 그 여과액을 H₂O 및 EtOAc로 희석시켰다. 유기상을 H₂O 및 염수로 세척하고 나서, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 SiO₂ 상에서의 크로마토그래피에 의해

정제시켜 표제의 화합물을 담황색 고체로서(470mg, 52.3%) 수득하였다. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.97 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 7.41 (d, $J=4.88$ Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.79 (d, $J=4.88$ Hz, 1H). $[\text{M}+\text{H}] \text{ C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2$ 에 대한 계산치, 243; 실측치, 243.

[0574] B. 메틸 6-클로로-4-사이아노-2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)니코티네이트

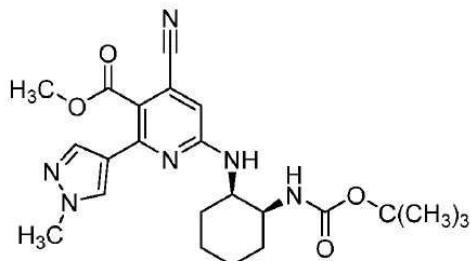
[0575] DCM(10mL) 중의 메틸 4-사이아노-2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)니코티네이트(470mg, 1.940 mmol)의 혼합물에 0°C에서 유레아-파산화수소 화합물(1/1, 913mg, 9.70 mmol), 및 2,2,2-트라이플루오로아세트산 무수물(1.370mL, 9.70 mmol)을 가하였다. 이 혼합물을 실온에서 4시간 교반하였다. 더욱 유레아-파산화수소 화합물(1/1, 400mg)을 가하고 이 혼합물을 실온에서 추가로 3시간 교반한 후 포화 수성 NaHCO_3 용액 및 CHCl_3 를 가하였다. 수상을 CHCl_3 (3×)로 추출하고, 유기층을 합하여 염수로 세척 후, MgSO_4 상에서 건조시키고, 증발시켜 조질의 4-사이아노-3-(메톡시카보닐)-2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘 1-옥사이드를 수득하였고, 이것을 옥시염화인(2mL, 21.46 mmol)과 배합하였다. 얻어진 혼합물을 80°C에서 5시간 교반하고 나서 잔류물로 농축시키고, 이것을 2N NaOH 로 중화시켰다. 유기상을 염수로 세척 후, MgSO_4 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 SiO_2 상의 크로마토그래피(헥산/ $\text{EtOAc}=1/1$)에 의해 정제시켜 표제의 화합물을 백색 고체로서(155mg, 41.3%) 수득하였다. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.96 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 7.41 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.94 (s, 1H). $[\text{M}+\text{H}] \text{ C}_{12}\text{H}_9\text{ClN}_4\text{O}_2$ 에 대한 계산치, 277; 실측치, 277.

[0576] 제조예 10: tert-뷰틸 (1S,2R)-2-(4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-피롤로[3,4-c]피리딘-6-일아미노)사이클로헥실카바메이트



[0577]

[0578] A. 메틸 6-((1R,2S)-2-(tert-뷰톡시카보닐아미노)사이클로헥실아미노)-4-사이아노-2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)니코티네이트



[0579]

[0580] DMA(2mL) 중의 메틸 6-클로로-4-사이아노-2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)니코티네이트(155mg, 0.560 mmol) 및 tert-뷰틸 (1R,2S)-2-아미노사이클로헥실카바메이트(144mg, 0.672 mmol)의 혼합물을 마이크로파 조사 하에 150에서 1시간 교반하였다. 얻어진 혼합물에 H_2O 및 EtOAc 를 가하였다. 유기상을 H_2O (3×) 및 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 SiO_2 상에서의 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물을 황색 오일로서(100mg, 39.3%) 수득하였다. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.34–1.95 (m, 17 H), 3.92 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.87 (br s, 1H), 5.66 (br s, 1H), 6.52 (s, 1H), 7.78–7.83 (m, 2H). $[\text{M}+\text{H}] \text{ C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_4$ 에 대한 계산치, 455; 실측치, 455.

[0581]

B. tert-뷰틸 (1S,2R)-2-(4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-피롤로[3,4-c]피리딘-6-일아미노)사이클로헥실카바메이트

[0582] 메틸 6-((1R,2S)-2-(tert-뷰톡시카보닐아미노)사이클로헥실아미노)-4-사이아노-2-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)니코티네이트(110mg, 0.242 mmol) 및 탄소 상의 팔라듐(2.58mg, 0.024 mmol)의 MeOH(5mL) 및 HOAc(1mL) 용액을 H₂ 분위기 하에 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응 후, 얻어진 혼합물을 셀라이트를 통해 여과시키고, 그 여과액을 증발시킨 후, 잔류물을 MeOH 및 포화 수성 NaHCO₃로 희석시켰다. 이 혼합물을 실온에서 30분간 교반하고 EtOAc로 추출하였다. 유기상을 염수로 세척 후, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 SiO₂ 상의 크로마토그래피 및 분취용 HPLC에 의해 정제시켜 표제의 화합물(60mg, 58.1%)을 수득하였다. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.26-1.87 (m, 17 H), 3.91 (s, 3H), 4.25 (br s, 2H), 5.16-5.49 (m 2H), 6.23 (br s, 1H), 6.75 (br s, 1H), 8.18-8.44 (m, 1H), 8.76-9.05 (m, 1H).

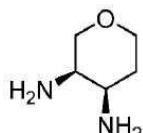
[0583] 실시예 26: 6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-4-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온



[0584]

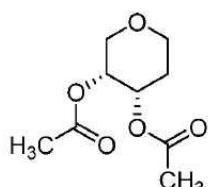
[0585] DCM(1mL) 중의 tert-뷰틸 (1S,2R)-2-(4-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)사이클로헥실카바메이트(94mg, 0.22 mmol) 및 TFA(1mL, 12.98 mmol)의 혼합물을 실온에서 2시간 교반하였다. 이 혼합물을 이어서 농축시켰다. 잔류물 분취용 HPLC (01-25; 5.45 min)에 의해 정제시키고, 염기성화시켜 표제의 화합물을 황색 고체로서(10mg, 14%) 수득하였다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 122-1.61 (m, 8 H), 3.63 (s, 3H), 4.19 (s, 2H), 6.46 (br s, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.85 (s, 1H). [M+H]⁺ C₁₇H₂₂N₆O에 대한 계산치, 327; 실측치, 327.

[0586] 제조예 11: (3R,4R-테트라하이드로-2H-페란-3,4-다이아민



[0587]

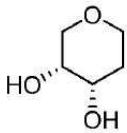
[0588] A. (3R,4S)-테트라하이드로-2H-란-3,4-다이일 디아세테이트



[0589]

[0590] MeOH 중의 (3R,4S)-3,4-다이하이드로-2H-페란-3,4-다이일 디아세테이트(8g, 40 mmol) 및 Pd/C(10%, 5.0g)의 혼합물을 H₂ 분위기(50 psi) 하에 실온에서 12시간 교반하였다. 여과 후, 잔류물을 농축시켜 표제의 화합물을 수득하였고, 이것은 추가의 정제없이 이용되었다(7.5g). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.06 (s, 6 H), 3.95-4.03 (m, 2H), 4.84 (t, J=4.0 Hz, 1H), 5.15-5.20 (m, 1H), 5.43 (t, J=4.0 Hz, 1H), 6.49 (d, J=4.0 Hz, 1H).

[0591] B. (3R,4S)-테트라하이드로-2H-페란-3,4-다이올

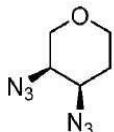


[0592]

[0593] MeOH 중의 (3R,4S)-테트라하이드로-2H-페란-3,4-다이올 디아이아세테이트(7.5g, 0.4 mmol) 및 나트륨 메틸레이트(8.64g, 0.16 mol)를 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 냉욕 내에서 6N HCl로 반응중지시켰다. 이 혼합물을 건조 상태로 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc(500mL)로 처리하고, 45°C에서 30분간 격렬하게 교반하였다. 여과 후, 여과액을 감압 하에 농축시켜 표제의 화합물을 수득하였고, 이는 추가의 정제없이 이용되었다(4.4g). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.79-1.84 (m, 1H), 2.00 (s, 6 H), 3.56-3.67 (m, 2H), 3.88-3.97 (m, 2H), 5.09-5.14 (m, 2H).

[0594]

C. (3R,4R)-3,4-다이아자이도테트라하이드로-2H-페란



[0595]

[0596] (3R,4S)-테트라하이드로-2H-페란-3,4-다이올(5.0g, 42.4 mmol)을 DCM(50mL) 중에 용해시켰다. 이 혼합물에 피리딘(2.5 eq)을 가하고, 냉욕에서, 트라이플루오로메탄설휠산 무수물(21.5g, 94.3 mmol). 이 반응은 15분 내에 완결되었다. 이 혼합물에 DMF(50mL) 및 헥사메틸포스포르아마이드(1mL)에 이어서 아자이드화나트륨(25.0g, 385.0 mmol)을 가하였다. 이 반응 혼합물을 50°C에서 3시간 교반하였다. DCM을 감압 하에 제거하였다. 물을 가하고, 이 혼합물을 EtOAc(3×30mL)로 추출하였다. 유기층을 물로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 나서, 농축시켜 표제의 화합물을 수득하였고, 이것은 추가의 정제없이 이용되었다(1.88g). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.85-1.90 (m, 1H), 2.05-2.09 (m, 1H), 3.54-3.60 (m, 1H), 3.65-3.72 (m, 1H), 3.81-3.89 (m, 1H), 3.91-3.95 (m, 1H).

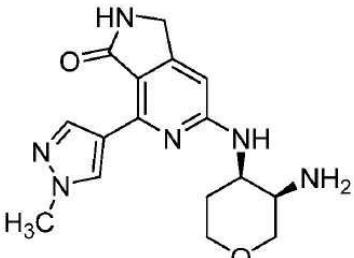
[0597]

D. (3R,4R)-테트라하이드로-2H-페란-3,4-다이아민

[0598] MeOH 중의 (3R,4R)-3,4-다이아자이도테트라하이드로-2H-페란 (1.0g, 5.9 mmol), 디이-tert-뷰틸 피로카보네이트(2.8g, 12.9 mmol) 및 Pd/C(10%, 1.0g)의 혼합물을 H_2 분위기(50 psi) 하에 실온에서 12시간 교반하였다. 여과 후, 잔류물을 농축시키고, EtOAc 및 석유 에터(EtOAc/PE = 1/3)로 용리하는 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 중간체 디이-tert-뷰틸 N,N-((3R,4R)-테트라하이드로-2H-페란-3,4-다이올)-비스카바메이트(1.2g)를 수득하였다. 중간체를 1M HCl-EtOAc에 용해시키고, 실온에서 하룻밤 교반하여 표제의 화합물(400mg, 58%)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.93-1.97 (m, 1H), 2.12-2.22 (m, 1H), 3.60-3.66 (m, 1H), 3.76-3.79 (m, 2H), 3.86-3.92 (m, 1H), 4.04-4.15 (m, 1H). $[\text{M}+\text{H}] \text{ C}_5\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$ 에 대한 계산치, 117; 실측치, 117.

[0599]

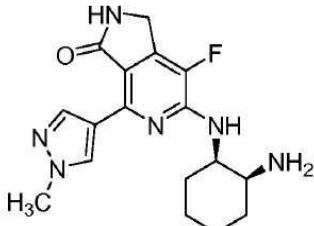
실시예 27: 6-((3R,4R)-3-아미노테트라하이드로-2H-페란-4-일아미노)-4-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-1H-페롤로 [3,4-c]피리딘-3(2H)-온



[0600]

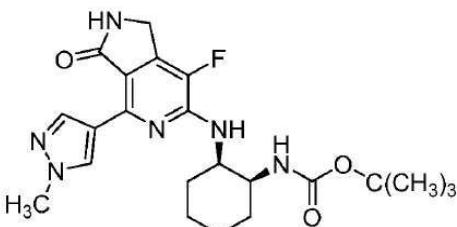
[0601] 표제의 화합물의 TFA 염은 *tert*-뷰틸 (1*R*,2*S*)-2-아미노사이클로헥실카바메이트 대신에 (3*R*,4*R*)-테트라하이드로-2*H*-페란-3,4-다이아민을 이용해서 실시예 26과 마찬가지 방식으로 제조하였다. 목적으로 하는 임체이성질체를 분취용 HPLC를 이용해서 단리시켰다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.52 (m, 2H), 3.78-4.01 (m & s, 10H), 4.21-4.42 (m & s, 3H), 6.50 (s, 1H), 7.91 (br s, 2H), 8.29-8.39 (m, 1H), 8.88-8.96 (m, 1H). [M+H] $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_2$ 에 대한 계산치, 329; 실측치, 329.

[0602] 실시예 28: 6-((1*R*,2*S*)-2-아미노사이클로헥실아미노)-7-플루오로-4-(1-메틸-1*H*-페라졸-4-일)-1*H*-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2*H*)-온



[0603]

[0604] A. *tert*-뷰틸 (1*R*, 2*S*)-2-(7-플루오로-4-(1-메틸-1*H*-페라졸-4-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-1*H*-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)사이클로헥실카바메이트



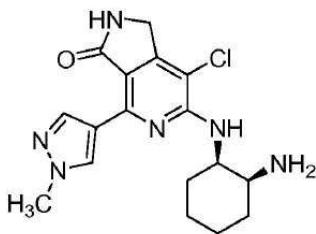
[0605]

[0606] *tert*-뷰틸 (1*R*,2*S*)-2-(4-(1-메틸-1*H*-페라졸-4-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-1*H*-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)사이클로헥실카바메이트 (150mg, 0.352 mmol) 및 SELECTFLUOR(등록상표)(150mg, 0.422 mmol)의 DCM(1mL) 및 MeOH(1mL) 용액을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 물을 이어서 가하고, 이 혼합물을 CHCl_3 (3×)로 추출하였다. 유기상을 합하여, 염수로 세척 후, MgSO_4 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물 분취용 HPLC에 의해 정제시켜 표제의 화합물(15mg, 9.60%)을 수득하였다. [M+H] $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{FN}_6\text{O}_3$ 에 대한 계산치, 445; 실측치, 445.

[0607] B. 6-((1*R*,2*S*)-2-아미노사이클로헥실아미노)-7-플루오로-4-(1-메틸-1*H*-페라졸-4-일)-1*H*-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2*H*)-온

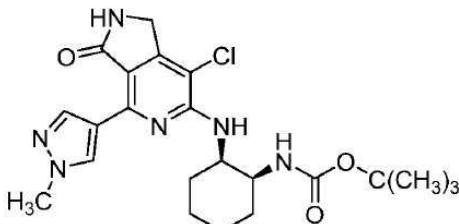
[0608] 용액 *of**tert*-뷰틸 (1*S*,2*R*)-2-(7-플루오로-4-(1-메틸-1*H*-페라졸-4-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-1*H*-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)사이클로헥실카바메이트(15mg, 0.034 mmol) 및 TFA(0.5mL, 6.49 mmol)의 DCM(0.5mL) 용액을 실온에서 30분간 교반하였다. 이 반응 혼합물을 농축시키고 얻어진 잔류물을 분취용 HPLC에 의해 정제시켜 표제의 화합물의 TFA 염(7mg, 60.2%)을 수득하였다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.37-2.01 (m, 8 H), 3.67 (br s, 1H), 3.89 (s, 3H), 4.32-4.43 (m, 2H), 4.45 (br s, 1H), 6.77 (d, $J=6.35$ Hz, 1H), 7.93 (br s, 3H), 8.30 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.84 (s, 1H). [M+H] $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{FN}_6\text{O}_3$ 에 대한 계산치, 345; 실측치, 345.

[0609] 실시예 29: 6-((1*R*,2*S*)-2-아미노사이클로헥실아미노)-7-클로로-4-(1-메틸-1*H*-페라졸-4-일)-1*H*-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2*H*)-온



[0610]

A. *tert*-뷰틸 (1*S*,2*R*)-2-(7-클로로-4-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-1*H*-피롤로[3,4-*c*]피리딘-6-일아미노)사이클로헥실카바메이트



[0612]

tert-뷰틸 (1*S*,2*R*)-2-(4-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-1*H*-피롤로[3,4-*c*]피리딘-6-일아미노)사이클로헥실카바메이트(30mg, 0.070 mmol) 및 N-클로로속신이미드(9.86mg, 0.074 mmol)의 DCM(1mL) 용액을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 추가의 N-클로로속신이미드(1 eq)를 가하고 이 혼합물을 실온에서 3시간 교반하였다. 이 혼합물에 물과 CHCl₃를 가하고 유기상을 염수로 세척 후, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물 분취용 HPLC에 의해 정제시켜 표제의 화합물(20mg, 61.7%)을 수득하였다. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.18-2.09 (m, 17 H), 4.02 (s, 3H), 4.28-4.45 (m, 2H), 5.80 (br s, 1H), 8.39 (br s, 1H), 9.03 (br s, 1H). [M+H] C₂₂H₂₉C1N₆O₃에 대한 계산치, 461; 실측치, 461.

[0614]

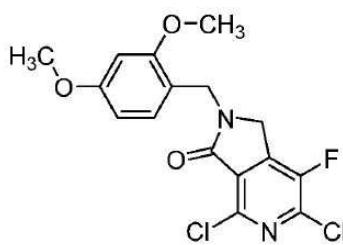
B. 6-((1*R*,2*S*)-2-아미노사이클로헥실아미노)-7-클로로-4-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)-1*H*-피롤로[3,4-*c*]피리딘-3(2H)-온

[0615]

tert-뷰틸 (1*R*,2*S*)-2-(7-클로로-4-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-1*H*-피롤로[3,4-*c*]피리딘-6-일아미노)사이클로헥실카바메이트(10.00mg, 0.022 mmol)의 HCl(0.5mL, 16.46 mmol) 및 HOAc(1mL) 용액을 실온에서 30분간 교반하였다. 이 반응 혼합물을 농축시키고, 얻어진 잔류물을 IPE로 세척하여 표제의 화합물의 HCl 염(5mg, 63.9%)을 수득하였다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.48-1.97 (m, 8 H), 3.72-3.78 (m, 1H), 3.96 (br s, 3H), 4.35 (d, J=4.88 Hz, 2H), 4.57 (br s, 1H), 6.29 (d, J=6.83 Hz, 1H), 7.93 (br s, 2H), 8.40-8.45 (m, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.98 (s, 1H). [M+H] C₁₇H₂₁C1N₆O에 대한 계산치, 361; 실측치, 361.

[0616]

제조예 12: 4,6-다이클로로-2-(2,4-다이메톡시벤질)-7-플루오로-1*H*-피롤로[3,4-*c*]피리딘-3(2H)-온



[0617]

A. 4,6-다이클로로-7-플루오로-1-하이드록시푸로[3,4-*c*]피리딘-3(1*H*)-온



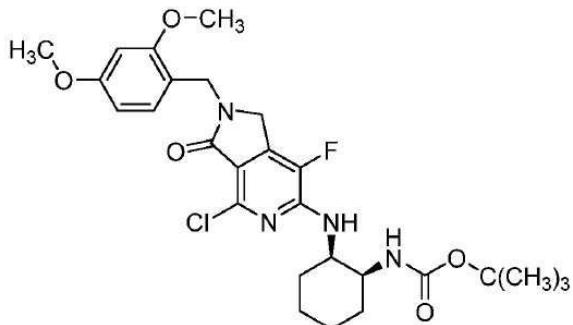
[0619]

[0620] THF(200mℓ) 중 뷔틸리튬-헥산 용액(100mℓ, 160 mmol)에 -78℃에서 THF(15mℓ) 중 다이아이소프로필아민(27.4mℓ, 192 mmol)을 서서히 가하였다. 이 혼합물을 동일 온도에서 15분간 교반하였다. 2,6-다이클로로-5-플루오로니코틴산(14.98g, 71.4 mmol)의 THF(15mℓ) 용액을 가하고, 상기 혼합물을 2시간 교반하였다. 다음에, DMF(29.3mℓ, 378 mmol)를 가하고 상기 혼합물을 1시간 교반하였다. 염화수소산(1N, 400mℓ)을 가하고, 이 혼합물을 이어서 EtOAc(2×300mℓ)로 세척하였다. 유기상을 포화 수성 NaHCO₃ 용액으로 염기성화하고 수상을 분액하였다. 수상을 1N HCl(300mℓ)로 재산화시키고 EtOAc(2×300mℓ)로 추출하였다. 유기상을 H₂O(200mℓ) 및 염수(200mℓ)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 헥산/EtOAc(1/8)로 세척하여 표제의 화합물을 백색 고체로서(11.5g, 67.7%) 수득하였다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6.85 (br s, 1H), 8.82 (br s, 1H).

[0621] B. 4,6-다이클로로-2-(2,4-다이메톡시벤질)-7-플루오로-1H-피롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온

[0622] MeOH(400mℓ) 중의 4,6-다이클로로-7-플루오로-1-하이드록시푸로[3,4-c]페리딘-3(1H)-온(25.8g, 108 mmol) 및 (2,4-다이메톡시페닐)메탄아민(34.2mℓ, 228 mmol)의 혼합물을 실온에서 2시간 교반하였다. 이 혼합물에 나트륨 트라이아세톡시하이드로보레이트(22.98g, 108 mmol)를 가하고, 실온에서 2시간 교반하였다. 다음에, HCl(2N, 120mℓ)을 가하고, 얻어진 고체를 (17.3g) 여과에 의해 단리시켰다. DMF(200mℓ) 중의 고체, M-((에틸이미노)메틸렌)-N₃,N₃-다이메틸프로판-1,3-다이아민 염산염(10.35g, 54 mmol) 및 1H-벤조[d][1,2,3]트라이아졸-1-올 수화물(8.27g, 54 mmol)의 혼합물을 실온에서 2시간 교반하였다. 다음에, 물을 가하고 이 혼합물을 EtOAc(2×300mℓ)로 추출하였다. 유기상을 합하여, 포화 수성 NaHCO₃ 용액(300mℓ), H₂O(300mℓ) 및 염수(300mℓ)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 나서, 여과시켰다. 여과액을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 EtOAc로 세척하여 표제의 화합물을 담황색 고체로서(6.7g, 16.7%) 수득하였다. [M+H] C₁₆H₁₃Cl₂FN₂O₃에 대한 계산치, 371; 실측치, 371.

[0623] 제조예 13: tert-뷰틸 (1R,2S)-2-(4-클로로-2-(2,4-다이메톡시벤질)-7-플루오로-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-피롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)사이클로헥실카바메이트

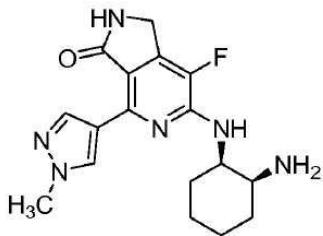


[0624]

[0625] ACN(20mℓ) 중의 4,6-다이클로로-2-(2,4-다이메톡시벤질)-7-플루오로-1H-피롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온(4.8g, 12.93 mmol) 및 tert-뷰틸 (1S,2R)-2-아미노사이클로헥실카바메이트(4.16g, 19.40 mmol) 및 다이아이소프로필에틸아민(3.39mℓ, 19.40 mmol)의 혼합물을 100℃에서 3일간 교반하였다. 물과 EtOAc를 가하고 수상을 EtOAc로 추출하였다. 유기상을 합하여, 염수로 세척 후, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 SiO₂ 상의 크로마토그래피(헥산/EtOAc=1/1)에 의해 정제시켜 표제의 화합물을 갈색 비정질 고체로서(3.31g, 46.6%) 수득하였다. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.35-2.02 (m, 17 H), 3.80 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.01 (br s, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.23 (br s, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.91 (br s, 1H), 6.40-6.52 (m, 2H), 7.20-7.28 (m, 1H). [M+H] C₂₇H₃₄ClFN₄O₅에 대한 계산치, 549; 실측치, 549.

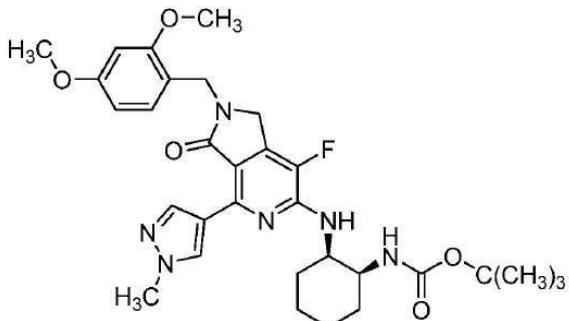
[0626]

실시예 30: 6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-7-플루오로-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-피롤로[3,-c]페리딘-3(2H)-온(HCl 염)



[0627]

A. tert-뷰틸 (1R,2S)-2-(2,4-다이메톡시벤질)-7-플루오로-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-피롤로[3,4-c]피리딘-6-일아미노)사이클로헥실카바메이트



[0629]

DME(2mℓ) 및 H₂O(0.667mℓ) 중의 tert-뷰틸 (1R,2S)-2-(4-클로로-2-(2,4-다이메톡시벤질)-7-플루오로-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-피롤로[3,4-c]피리딘-6-일아미노)사이클로헥실카바메이트(200mg, 0.364 mmol), 탄산나트륨(77mg, 0.729 mmol), 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보를란-2-일)-1H-피라졸(91mg, 0.437 mmol) 및 비스(트라이페닐포스핀)팔라듐 클로라이드(25.6mg, 0.036 mmol)의 혼합물을 85°C에서 2시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물에 EtOAc를 가하였다. 수상을 EtOAc로 추출하였다. 유기상을 합하여, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 SiO₂ 상의 크로마토그래피(헥산/EtOAc=2/3)에 의해 정제시켜 표제의 화합물을 황색 오일로서(88mg, 40.6%) 수득하였다. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.28–2.01 (m, 17 H), 3.80 (d, J=2.93Hz, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.91–4.01 (m, 4 H), 4.23 (br s, 2H), 4.41 (br s, 1H), 4.68 (d, J=1.95 Hz, 2H), 5.36 (br s, 1H), 6.36–6.54 (m, 2H), 7.15–7.21 (m, 1H), 8.26 (br s, 1H), 9.02 (br s, 1H). [M+H] C₃₁H₃₉FN₆O₅에 대한 계산치, 595; 실측치, 595.

[0631]

B. 6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-7-플루오로-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-피롤로[3,4-c]피리딘-3(2H)-온

[0632]

tert-뷰틸 (1R,2S)-2-(2-(2,4-다이메톡시벤질)-7-플루오로-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-피롤로[3,4-c]피리딘-6-일아미노)사이클로헥실카바메이트(2.4g, 4.04 mmol) 및 TFA(5mℓ, 64.9 mmol)의 용액을 80°C에서 30분간 교반하였다. 얻어진 혼탁액을 EtOAc(5mℓ)로 희석시키고 여과시켰다. 여과액을 진공 중 증발시켰다. 잔류물을 H₂O(300mℓ) 및 EtOAc(100mℓ)로 희석시키고, 여과시켰다. 석출물을 EtOAc로 세척하고, 건조시켜 표제의 화합물을 TFA 염(900mg)으로서 수득하였다. 여과액을 EtOAc(200mℓ)로 추출하였다. 수상을 포화 수성 NaHCO₃ 용액으로 중화시키고 EtOAc(2×400mℓ) 및 THF(2×200mℓ)로 추출하였다. 유기상을 합하여, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 EtOAc로 세척하여 표제의 화합물의 제1수확물(400mg)을 유리 염기로서 수득하였다. 상기 얻어진 TFA 염을 포화 수성 NaHCO₃ 용액(20mℓ)으로 희석시키고, 실온에서 하룻밤 교반하였다. 얻어진 혼탁액을 여과하고, 고체를 EtOAc로 세척하여 표제의 화합물의 제2수확물(700mg)을 유리 염기로서(1.1g, 79%) 수득하였다.

[0633]

C. 6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-7-플루오로-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-피롤로[3,4-c]피리딘-3(2H)-온(HCl 염)

[0634]

6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-7-플루오로-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-피롤로[3,4-c]피리딘-3(2H)-온(2.300g, 6.68 mmol)의 THF(300mℓ) 용액에 EtOAc(20mℓ, 20.0 mmol) 중 1N HCl를 적가하고 이 혼합물을 실온에서 30분 교반하였다. 얻어진 혼탁액을 여과시키고, 석출물을 모아서, EtOAc(10mℓ)로 세척하여 조질의 표

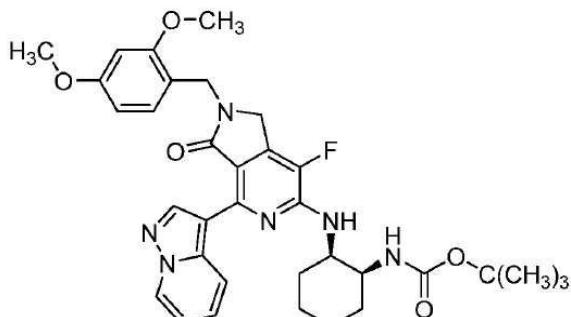
제의 화합물의 HCl 염(2.55g)을 수득하였다. 이 조질의 화합물을 EtOH(60mℓ) 및 H₂O(16mℓ)로부터 재결정하여 표제의 화합물의 HCl 염을 백색 고체로서(1.5g, 59.0%) 수득하였다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.34-1.99 (m, 8 H), 3.67 (br s, 3H), 3.89 (br s, 3H), 4.32-4.43 (m, 2H), 4.45 (br s, 1H), 6.76 (d, J=5.86 Hz, 1H), 7.88 (br s, 3H), 8.29 (d, J=4.88 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.84 (s, 1H). [M+H] C₁₇H₂₁FN₆O에 대한 계산치, 345; 실측치, 345.

[0635] 실시예 31: 6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-7-플루오로-4-(파라졸로[1,5-a]페리딘-3-일)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온



[0636]

[0637] A. tert-뷰틸 (1R, 2S)-2-(2-(2,4-다이메톡시벤질)-7-플루오로-3-(파라졸로[1,5-a]페리딘-3-일)-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)사이클로헥실카바메이트



[0638]

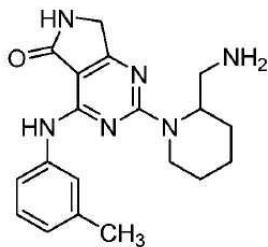
[0639] DME(1mℓ) 및 H₂O(0.333mℓ) 중의 tert-뷰틸 (1S,2R)-2-(4-클로로-2-(2,4-다이메톡시벤질)-7-플루오로-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)사이클로헥실카바메이트(100mg, 0.182 mmol), 3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보를란-2-일)파라졸로[1,5-a]페리딘(53.4mg, 0.219 mmol), 탄산나트륨(48.3 mg, 0.455 mmol) 및 테트라카스(트라이페닐포스핀)팔라듐(21.05mg, 0.018 mmol)의 혼합물을 85℃에서 3시간 교반하였다. 반응 후, 이 혼합물을 여과시키고, 그 여과액을 EtOAc 및 H₂O로 회색시켰다. 수상을 EtOAc로 추출하였다. 유기상을 합하여, 염수로 세척 후, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 SiO₂ 상에서의 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물(53mg, 46.1%)을 수득하였다. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.17-2.03 (m, 17 H), 3.74-3.81 (m, 3H), 3.84-3.89 (m, 3H), 4.04 (br s, 1H), 4.26 (br s, 2H), 4.46 (br s, 1H), 4.71 (br s, 2H), 6.36-6.55 (m, 2H), 6.83 (d, J=5.86 Hz, 1H), 7.18-7.31 (m, 2H), 8.42 (br s, 1H), 8.47-8.57 (m, 1H), 9.42 (br s, 1H).

[0640]

B. 6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-7-플루오로-4-(파라졸로[1,5-a]페리딘-3-일)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온

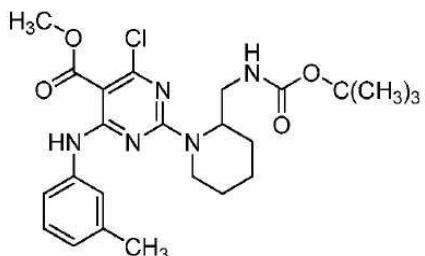
tert-뷰틸 (1S,2R)-2-(2-(2,4-다이메톡시벤질)-7-플루오로-3-옥소-4-(파라졸로[1,5-a]페리딘-3-일)-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)사이클로헥실카바메이트(52mg, 0.082 mmol) 및 TFA(1mℓ, 12.98 m mol)의 혼합물을 65℃에서 30분 교반하였다. 이 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 분취용 HPLC에 의해 정제시켜 표제의 화합물을 백색 고체로서(15mg, 47.8%) 수득하였다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.21-2.07 (m, 8 H), 3.31 (br s, 1H), 4.18-4.26 (m, 1H), 4.46 (br s, 2H), 6.61 (br s, 1H), 7.09 (d, J=6.35 Hz, 1H), 7.49 (d, J=7.32, 1H), 8.36 (br s, 1H), 8.59 (d, J= 7.81Hz, 1H), 8.83 (d, J=6.83Hz, 1H), 9.56 (br s, 1H). [M+H] C₂₀H₂₁FN₆O에 대한 계산치, 381; 실측치, 381.

[0642] 실시예 32: 2-(2-(아미노메틸)피페리딘-1-일)-4-(m-톨릴아미노)-6,7-다이하이드로-5H-파롤로[3,4-d]파리미딘-5-온



[0643]

[0644] A. 메틸 2-(2-((fert-뷰트시카보닐아미노)메틸)피페리딘-1-일)-4-클로로-6-(m-톨릴아미노)파리미딘-5-카복실레이트

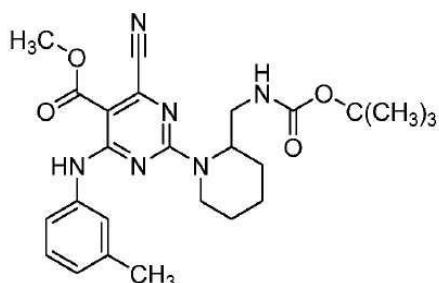


[0645]

[0646] DMF(10mℓ) 중의 메틸 2,4-다이클로로-6-(m-톨릴아미노)파리미딘-5-카복실레이트(600.6mg, 1.924 mmol), tert-뷰틸 피페리딘-2-일메틸카바메이트(500.9mg, 2.337 mmol) 및 N-에틸-N-아이소프로필프로판-2-아민(0.4mℓ, 2.296 mmol)의 혼합물을 0℃에서 3시간 교반하였다. 이 혼합물에 물(50mℓ)을 가하고, EtOAc(2×40mℓ)로 추출하였다. 유기층을 포화 수성 NaHCO₃ (20mℓ), 물(20mℓ) 및 염수(20mℓ)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 나서, 여과시켰다(DM1020). 여과액을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(SiO₂, 헥산류/EtOAc=4/1)에 의해 정제시켜 표제의 화합물을 깨끗한 오일로서(310.5mg) 수득하였다. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.34-1.74 (m, 15H), 2.35-2.37 (m, 3H), 3.03-3.21 (m, 2H), 3.60-3.71 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 4.43-5.04 (m, 3H), 6.94-6.98 (m, 1H), 7.23-7.46 (m, 3H), 10.13-10.43 (m, 1H). [M+H] C₂₄H₃₃C1N₅O₄에 대한 계산치, 490; 실측치, 490.

[0647]

B. 메틸 2-(2-((tert-뷰트시카보닐아미노)메틸)피페리딘-1-일)-4-사이아노-6-(m-톨릴아미노)파리미딘-5-카복실레이트

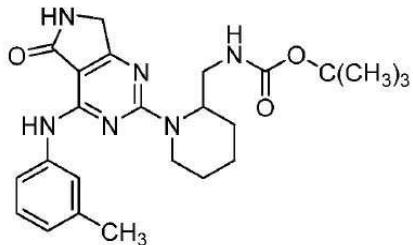


[0648]

[0649] DMF(5mℓ) 중의 메틸 2-(2-((tert-뷰트시카보닐아미노)메틸)피페리딘-1-일)-4-클로로-6-(m-톨릴아미노)파리미딘-5-카복실레이트(399.7mg, 0.816 mmol), 테트라카이스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0)(96.3mg, 0.083 mmol) 및 사이안화아연(53.2mg, 0.453 mmol)의 혼합물을 마이크로파 조사 하에 120℃에서 1시간 교반하였다. 물(50mℓ)을 가하고, 이 혼합물을 EtOAc(2×100mℓ)로 추출하였다. 유기층을 포화 수성 NaHCO₃(50mℓ), 물(50mℓ) 및 염수(50mℓ)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 나서, 여과시켰다(DM1020). 여과액을 감압 하에 농축시키고 칼럼 크로마토그래피(SiO₂, 헥산류/EtOAc=4/1)에 의해 정제시켜 표제의 화합물을 무색 오일로서(315.0mg, 80%) 수득하였다. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.34-1.77 (m, 15H), 2.36-2.39 (m, 3H), 3.00-3.21 (m, 2H), 3.49-3.69 (m,

1H), 3.97 (s, 3H), 4.49-5.10 (m, 3H), 6.96-7.02 (m, 1H), 7.24-7.41 (m, 3H), 10.14-10.45 (m, 1H). [M+H] C₂₅H₃₃N₆O₄에 대한 계산치, 481; 실측치, 481.

[0650] C. tert-뷰틸 (1-(5-옥소-4-(m-톨릴아미노)-6,7-다이하이드로-5H-페롤로[3,4-d]페리미딘-2-일)페리미딘-2-일)메틸카바메이트



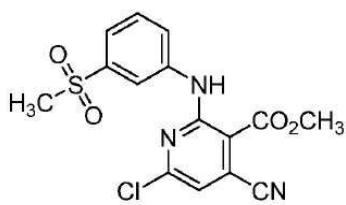
[0651]

[0652] EtOH(8mℓ) 및 1N HCl(4mℓ) 중의 메틸 2-(2-((tert-뷰톡시카보닐아미노)메틸)페리미딘-1-일)-4-사이아노-6-(m-톨릴아미노)페리미딘-5-카복실레이트(310.1mg, 0.645 mmol), 탄소 상의 팔라듐(72.4mg, 0.680 mmol)의 혼합물을 실온에서 16시간 교반하였다. 혼합물을 여과시켜 촉매를 제거하였다. 여과액을 포화 수성 NaHCO₃(20mℓ)로 3시간 처리하였다. 이 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 EtOAc(2×40mℓ)로 추출하였다. 유기층을 포화 수성 NaHCO₃(20mℓ), 물(20mℓ) 및 염수(20mℓ)으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 나서, SiO₂를 통해서 여과시켰다. 여과액을 감압 하에 농축시켜 표제의 화합물을 무색 고체(213.4mg, 73%)로서 수득하였다. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm 1.28 (s, 9H), 1.35 (br s, 1H), 1.49-1.56 (m, 2H), 1.67-1.69 (m, 3H), 2.31 (s, 3H), 3.06 (br s, 1H), 3.24 (br s, 2H), 4.16 (s, 2H), 4.67 (br s, 1H), 5.08 (br s, 1H), 6.77 (br s, 1H), 6.87 (d, 1H, J=7.0Hz), 7.23-7.25 (m, 1H), 7.53 (br s, 2H), 8.07 (s, 1H), 8.55 (s, 1H). [M+H] C₂₄H₃₃N₆O₃에 대한 계산치, 453; 실측치, 453.5.

[0653] D. 2-(2-(아미노메틸)페리미딘-1-일)-4-(m-톨릴아미노)-6,7-다이하이드로-5H-페롤로[3,4-d]페리미딘-5-온

[0654] tert-뷰틸 (1-(5-옥소-4-(m-톨릴아미노)-6,7-다이하이드로-5H-페롤로[3,4-d]페리미딘-2-일)페리미딘-2-일)메틸카바메이트(207.1mg, 0.458 mmol)의 HOAc(3mℓ) 용액에 HCl(1mℓ, 32.9 mmol)을 가하였다. 이 혼합물을 실온에서 1시간 교반하고 나서, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 포화 수성 NaHCO₃(50mℓ)로 처리하고, EtOAc-THF(1/1, 2×40mℓ)로 추출하였다. 유기층을 포화 수성 NaHCO₃(20mℓ), 물(20mℓ) 및 염수(20mℓ)으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 나서, 여과시켰다. 여과액을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 EtOH로 세척시켜 표제의 화합물을 담황색 고체로서(27.4mg, 17%) 수득하였다. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm 1.32-1.70 (m, 7H), 1.89-1.92 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.74-2.87 (m, 1H), 2.81-2.85 (m, 1H), 2.94 (br s, 1H), 4.17 (s, 2H), 4.68-4.79 (m, 2H), 6.88 (d, 1H, J=7.5 Hz), 7.22-7.25 (m, 1H), 7.49-7.50 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.58 (s, 1H). [M+H] C₁₉H₂₅N₆O에 대한 계산치, 353; 실측치, 353.5.

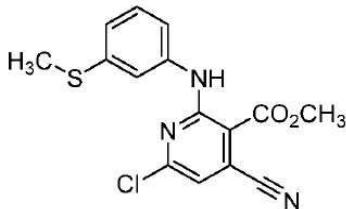
[0655] 제조예 14: 메틸 6-클로로-4-사이아노-2-(3-(메틸설포닐)페닐아미노)니코티네이트



[0656]

[0657]

A. 메틸 6-클로로-4-사이아노-2-(3-(메틸티오)페닐아미노)니코티네이트



[0658]

CH₃CN(5mℓ) 중의 메틸 2,6-다이클로로-4-사이아노니코티네이트(340.8mg, 1.475 mmol), DIPEA(0.3mℓ, 1.718 mmol) 및 3-(메틸티오)아닐린(234.8mg, 1.687 mmol)의 혼합물을 60℃에서 2일간 교반하였다. 혼합물을 냉각시킨 후, 포화 수성 NaHCO₃(30mℓ)를 첨가하고 이 혼합물을 EtOAc(2×30mℓ)로 추출하였다. 유기층을 포화 수성 NaHCO₃(20mℓ), 물(20mℓ) 및 염수(20mℓ)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 나서, SiO₂를 통해서 여과시켰다. 여과액을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 IPE로 세척하여 표제의 화합물을 황색 고체로서(157.8mg) 수득하였다. 여과액을 칼럼 크로마토그래피(SiO₂, 헥산류/EtOAc=8/1)에 의해 정제시켜 표제의 화합물을의 다른 수확물(135.5mg)을 황색 오일로서(총 293mg, 60%) 수득하였다. ¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm 2.52 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 7.00 (s, 1H), 7.03-7.05 (m, 1H), 7.25-7.32 (m, 2H), 7.66-7.67 (m, 1H), 10.51 (br s, 1H). [M+H] C₁₅H₁₃C1N₃O₂S에 대한 계산치, 334; 실측치, 334.

[0660]

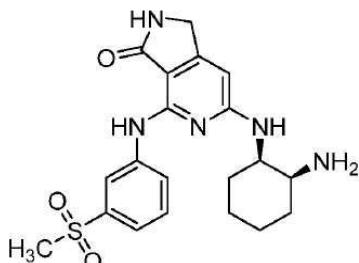
B. 메틸 6-클로로-4-사이아노-2-(3-(메틸설포닐)페닐아미노)니코티네이트

[0661]

메틸 6-클로로-4-사이아노-2-(3-(메틸티오)페닐아미노)니코티네이트(291.1mg, 0.872 mmol)의 DMF(10mℓ) 용액에 0℃에서 m-클로로페옥시벤조산(538.9mg, 2.405 mmol)을 가하였다. 이 혼합물을 실온에서 16시간 교반하였다. 수성 Na₂S₂O₃ (30mℓ) 첨가하고 이 혼합물을 EtOAc(2×30mℓ)로 추출하였다. 유기층을 포화 수성 NaHCO₃(20mℓ), 물(20mℓ) 및 염수(20mℓ)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 나서, 여과시켰다(DM1020). 여과액을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 IPE로 세척하여 표제의 화합물을 황색 고체로서(158.2mg, 50%) 수득하였다. ¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm 3.11 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 7.10 (s, 1H), 7.57-7.60 (m, 1H), 7.70-7.72 (m, 1H), 7.91-7.93 (m, 1H), 8.25-8.26 (m, 1H), 10.73 (s, 1H).

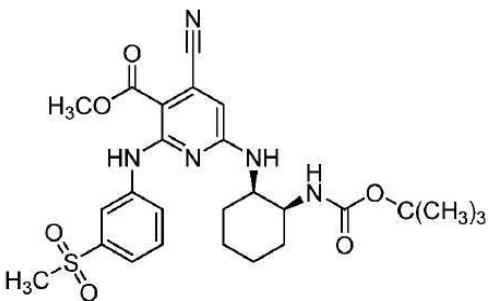
[0662]

실시예 33: 6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-4-(3-(메틸설포닐)페닐아미노)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온



[0663]

A. 메틸
6-((1R,2S)-2-(tert-부록시카보닐아미노)사이클로헥실아미노)-4-사이아노-2-(3-(메틸설포닐)페닐아미노)니코티네이트

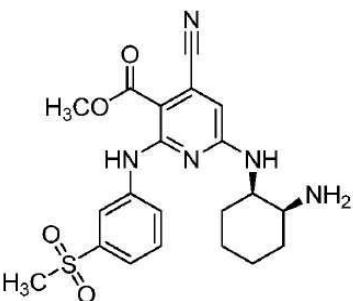


[0665]

[0666] THF(6mℓ) 및 DMF(6.00mℓ) 중의 메틸 6-클로로-4-사이아노-2-(3-(메틸설포닐)페닐아미노)니코티네이트(162.8mg, 0.445 mmol), tert-뷰틸 (1S,2R)-2-아미노사이클로헥실카바메이트(111.6mg, 0.521 mmol) 및 Et₃N(0.1mℓ, 0.717 m mol)의 혼합물을 60℃에서 12시간 교반하였다. 이 혼합물을 냉각시킨 후, 포화 수성 NaHCO₃(30mℓ)를 가하고 나서, 이 혼합물을 EtOAc(2×30mℓ)로 추출하였다. 유기층을 포화 수성 NaHCO₃(15mℓ), 물(15mℓ) 및 염수(15mℓ)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 나서, SiO₂를 통해서 여과시켰다. 여과액을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 IPE로 세척하여 표제의 화합물을 황색 고체로서(182.2mg, 75%) 수득하였다. ¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm 1.42-1.67 (m, 15H), 1.84-1.91 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.95-3.97 (m, 4H), 4.16-4.17 (m, 1H), 4.77 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 7.48-7.51 (m, 1H), 7.58-7.61 (m, 1H), 7.77-7.78 (m, 1H), 8.41 (s, 1H), 10.99 (s, 1H), 1H는 검출되지 않음.

[0667]

B. 메틸 6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-4-사이아노-2-(3-(메틸설포닐)페닐아미노)니코티네이트



[0668]

[0669] 메틸 6-((1R,2S)-2-(tert-뷰톡시카보닐아미노)사이클로헥실아미노)-4-사이아노-2-(3-(메틸설포닐)페닐아미노)니코티네이트(178.3mg, 0.328 mmol)의 HOAc(4mℓ) 용액에 HCl(4mℓ, 132 mmol)을 가하였다. 이 혼합물을 실온에서 4시간 교반하고 나서 감압 하에 농축시켰다. 물(15mℓ) 및 1M HCl(15mℓ)을 상기 농축액에 가하고 수증을 EtOAc(10mℓ)로 세척하였다. 세척된 수증을 포화 수성 NaHCO₃(50mℓ)로 염기성화하고, EtOAc(2×30mℓ)로 추출하였다. 유기층을 합하여, 포화 수성 NaHCO₃(20mℓ), 물(20mℓ) 및 염수(20mℓ)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 나서, 여과시켰다. 여과액을 감압 하에 농축시켜 표제의 화합물을 갈색 고체로서(123.2mg, 85%) 수득하였다. ¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm 1.45-16.4 (m, 6H), 1.77-1.79 (m, 4H), 3.06 (s, 3H), 3.17-3.18 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 4.10-4.14 (m, 1H), 6.03-6.05 (m, 1H), 6.29 (s, 1H), 7.48-7.51 (m, 1H), 7.58-7.60 (m, 1H), 7.71-7.72 (m, 1H), 8.53 (s, 1H), 11.01 (s, 1H).

[0670]

C. 6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-4-(3-(메틸설포닐)페닐아미노)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온

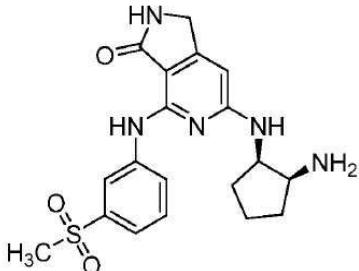
[0671]

MeOH(4mℓ) 및 1N HCl(4mℓ) 중의 메틸 6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-4-사이아노-2-(3-(메틸설포닐)페닐아미노)니코티네이트(117.3mg, 0.264 mmol) 및 탄소 상의 팔라듐(23.6mg, 0.222 mmol)의 혼합물을 수소 분위기 하에서 실온에서 16시간 교반하였다. 혼합물을 여과시켜 촉매를 제거하고, 그 여과액을 포화 수성 NaHCO₃(20mℓ)로 처리하고 실온에서 20시간 교반하였다. 이 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 EtOAc/THF(2/1, 2×30mℓ)로 추출하였다. 유기층을 포화 수성 NaHCO₃(15mℓ), 물(15mℓ) 및 염수(15mℓ)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 나서, 여과시켰다. 여과액을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(DM1020, EtOAc/MeOH=20/1)에 의해 정제시켜 목적으로 하는 생성물 (37.2mg, 34%)을 얻었다. 이 생성물을

EtOH로 재결정하여 표제의 화합물을 무색 고체로서(13.2mg, 12%) 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm 1.31-1.41 (m, 4H), 1.55-1.68 (m, 6H), 3.05 (s, 1H), 3.21 (s, 3H), 4.08 (s, 1H), 4.23 (s, 2H), 6.17 (s, 1H), 6.78-6.79 (m, 1H), 7.46-7.47 (m, 1H), 7.53-7.56 (m, 1H), 7.96-7.99 (m, 2H), 8.49 (s, 1H), 9.18 (s, 1H).

[0672]

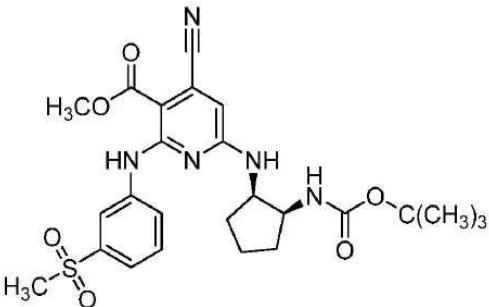
실시예 34: 6-((1R,2S)-2-아미노사이클로펜틸아미노)-4-(3-(메틸설포닐)페닐아미노)-1H-피롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온(HCl 염)



[0673]

[0674]

A. 메틸 6-((1R,2S)-2-(tert-뷰톡시카보닐아미노)사이클로펜틸 사이아노-2-(3-(메틸설포닐)페닐아미노)니코티네이트



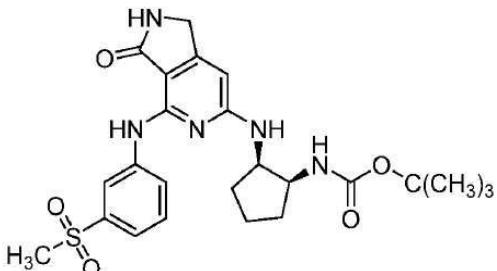
[0675]

[0676]

DMF(6mℓ) 중의 메틸 6-클로로-4-사이아노-2-(3-(메틸설포닐)페닐아미노)니코티네이트(165.0mg, 0.451 mmol), $\text{Et}_3\text{N}(0.15\text{mℓ}, 1.076 \text{mmol})$ 및 tert-뷰틸 (1R,2S)-2-아미노사이클로펜틸카바메이트(142.0mg, 0.709 mmol)의 혼합물을 60℃에서 12시간 교반하였다. 포화 수성 NaHCO_3 (20mℓ)를 이 혼합물에 가하고 이것을 이어서 $\text{EtOAc}(2 \times 30\text{mℓ})$ 로 추출하였다. 유기층을 포화 수성 NaHCO_3 (20mℓ), 물(20mℓ) 및 염수(20mℓ)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 나서, 여과시켰다(DM1020). 여과액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(SiO_2 , 헥산류/ $\text{EtOAc}=1/1$)에 의해 정제시키고 나서 IPE와 함께 분쇄하여 표제의 화합물을(147mg)을 수득하였다.

[0677]

B. tert-뷰틸 (1R,2S)-2-(4-(3-(메틸설포닐)페닐아미노)-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-피롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)사이클로펜틸카바메이트



[0678]

[0679]

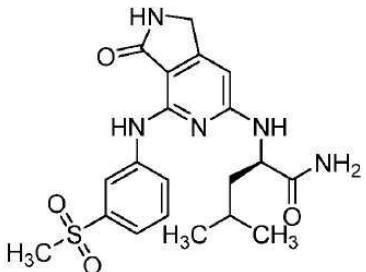
MeOH(10mℓ) 및 HOAc(10mℓ) 중의 메틸 6-((1R,2S)-2-(tert-뷰톡시카보닐아미노)사이클로펜틸아미노)-4-사이아노-2-(3-(메틸설포닐)페닐아미노)니코티네이트(141.1mg, 0.266 mmol) 및 탄소 상의 수산화팔라듐(43.2mg, 0.308 mmol)의 혼합물을 수소 분위기 하에서 실온에서 12시간 교반하였다. 혼합물을 여과시켜 촉매를 제거하고 그 여과액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 포화 수성 NaHCO_3 (20mℓ) 및 MeOH(20mℓ)로 처리하였다. 이 혼합물을 실

온에서 6시간 교반하고 나서 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 포화 수성 NaHCO_3 (30mL)으로 처리하고 EtOAc (2×50mL)로 추출하였다. 유기층을 포화 수성 NaHCO_3 (20mL), 물(20mL) 및 염수(20mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 나서, 여과시켰다. 여과액을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(DM1020, EtOAc)에 의해 정제시켜 목적으로 하는 생성물(46.5mg)을 얻었다. 해당 생성물을 IPE/ EtOAc 로 세척하여 표제의 화합물을 담갈색 고체로서(34.7mg, 26%) 수득하였다.

[0680] C. 6-((1R,2S)-2-아미노사이클로펜틸아미노)-4-(3-(메틸설포닐)페닐아미노)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온(HCl 염)

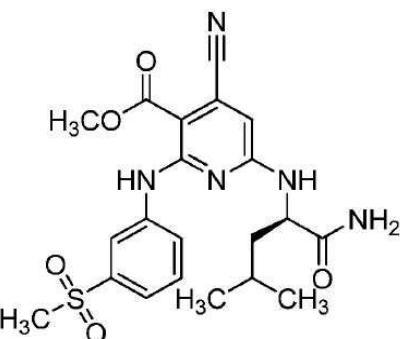
[0681] HOAc(2mL) 중의 tert-뷰틸 (1R,2S)-2-(4-(3-(메틸설포닐)페닐아미노)-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)사이클로펜틸카바메이트(16.5mg, 0.329 mmol) 및 HCl(1mL, 32.9 mmol)의 혼합물을 실온에서 3시간 교반하였다. 이 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 $\text{EtOH-H}_2\text{O}$ 로부터 재결정하여 표제의 화합물(9.6mg, 67%)을 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm 1.63-1.79 (m, 4H), 20.3-2.06 (m, 1H), 2.19-2.20 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.74 (br s, 1H), 4.23-4.28 (m, 2H), 4.45 (br s, 1H), 6.22 (s, 1H), 7.34-7.35 (m, 1H), 7.51-7.58 (m, 3H), 7.73 (br s, 3H), 8.13 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 9.26 (s, 1H).

[0682] 실시예 35: (R)-4-메틸-2-(4-(3-(메틸설포닐)페닐아미노)-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)펜타아마이드



[0683]

[0684] A. (R)-메틸 6-(1-아미노-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일아미노)-4-사이아노-2-(3-(메틸설포닐)페닐아미노)니코티네이트



[0685]

[0686] DMF(4mL) 중 메틸 6-클로로-4-사이아노-2-(3-(메틸설포닐)페닐아미노)니코티네이트(120.7mg, 0.330 mmol), (R)-2-아미노-4-메틸펜탄아마이드(67.1mg, 0.515 mmol) 및 Et_3N (0.1mL, 0.717 mmol)의 혼합물을 60°C에서 14시간 교반하였다. 이 혼에 포화 수성 NaHCO_3 (20mL)를 가하고, 이어서 EtOAc (2×30mL)로 추출하였다. 유기층을 포화 수성 NaHCO_3 (20mL), 물(20mL) 및 염수(20mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 나서, 여과시켰다(DM1020). 여과액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(SiO_2 , 헥산류/ EtOAc =1/2)에 의해 정제하고 나서, IPE와 함께 분쇄하여 표제의 화합물(76mg, 50%)을 수득하였다.

[0687] B. (R)-4-메틸-2-(4-(3-(메틸설포닐)페닐아미노)-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)펜타아마이드

[0688] MeOH(6mL) 및 HOAc(3mL) 중 (R)-메틸 6-(1-아미노-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일아미노)-4-사이아노-2-(3-(메틸설포닐)페닐아미노)니코티네이트(73.2mg, 0.159 mmol) 및 탄소 상의 수산화팔라듐(23.2mg, 0.165 mmol)의 혼합물을 수

소 분위기 하에 실온에서 12시간 교반하였다. 혼합물을 여과시켜 촉매를 제거하고, 여과액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 포화 수성 NaHCO_3 (20mL) 및 MeOH (20mL)로 처리하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 16시간 교반하고 나서 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 포화 수성 NaHCO_3 (30mL)로 처리하고 EtOAc (2×50mL)로 추출하였다. 유기층을 포화 수성 NaHCO_3 (20mL), 물(20mL) 및 염수(20mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 나서, 여과시켰다. 여과액을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 EtOH 로부터 재결정시켜 표제의 화합물을 백색 고체로서(18.8 mg, 27%) 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-\text{d}_6$) δ ppm 0.87–0.94 (m, 6H), 1.54–1.63 (m, 2H), 1.76 (br s, 1H), 3.32 (s, 3H), 4.24 (s, 2H), 4.50 (br s, 1H), 6.17 (s, 1H), 7.00–7.04 (m, 2H), 7.22 (br s, 1H), 7.47–7.57 (m, 2H), 8.01 (br s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.45 (br s, 1H), 9.23 (s, 1H). $[\text{M}+\text{H}] \text{ C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}_4\text{S} \text{ 예}$ 대한 계산치, 432; 실측치, 432.5.

[0689]

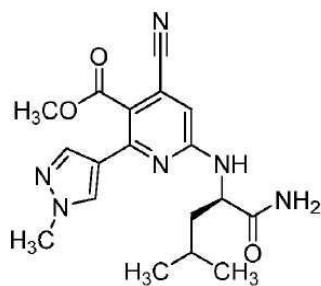
실시예 36: (R)-4-메틸-2-(4-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)펜타아마이드



[0690]

[0691]

A. (R)-메틸 6-(1-아미노-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일아미노)-4-사이아노-2-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)니코티네이트



[0692]

[0693]

DMA(2mL) 중의 메틸 6-클로로-4-사이아노-2-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)니코티네이트(82.9mg, 0.300 mmol) 및 (R)-2-아미노-4-메틸펜탄아마이드(39.0mg, 0.300 mmol)의 혼합물을 150°C에서 12시간 교반하였다. 물을 이어서 가하고 이 혼합물을 EtOAc 로 추출하였다. 유기층을 포화 수성 NaHCO_3 , 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 나서, 여과시켰다. 여과액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(SiO_2 , EtOAc)에 의해 정제시켜 표제의 화합물을 황색 오일로서(11.7mg, 11%) 수득하였다.

[0694]

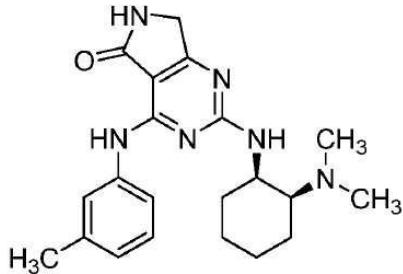
B. (R)-4-메틸-2-(4-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)펜타아마이드

[0695]

MeOH (2mL) 및 HOAc (2mL) 중의 (R)-메틸 6-(1-아미노-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일아미노)-4-사이아노-2-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)니코티네이트(20.3mg, 0.055 mmol) 및 수산화팔라듐(10mg, 0.094 mmol)의 혼합물을 수소 분위기 하에서 실온에서 3시간 교반하였다. 혼합물을 여과시켜 촉매를 제거하고 여과액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 포화 수성 NaHCO_3 (20mL) 및 EtOAc (20mL)에서 12시간 처리하였다. 이 혼합물을 EtOAc (2×20mL)로 추출하였다. 유기층을 포화 수성 NaHCO_3 (20mL), 물(20mL) 및 염수(20mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 나서, 여과시켰다. 여과액을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(DM1020, $\text{EtOAc}/\text{MeOH}=15/1-10/1$)에 의해 정제시켜 표제의 화합물을 백색 고체로서(10.2mg, 54%) 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-\text{d}_6$) δ ppm 0.88–0.95 (m, 6H), 1.52–1.60 (m, 2H), 1.73–1.76 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 4.21 (s, 2H), 4.48 (br s, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.03 (br s, 1H), 7.42 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.41 (s,

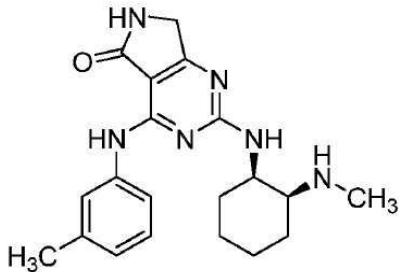
1H), 8.92 (s, 1H). [M+H] C₁₇H₂₃N₆O₂에 대한 계산치, 343; 실측치, 343.

[0696] 실시예 37: 2-((1R,2S)-2-(다이메틸아미노)사이클로헥실아미노)-4-(m-톨릴아미노)-6,7-다이하이드로-5H-페롤로[3,4-d]페리미딘-5-온



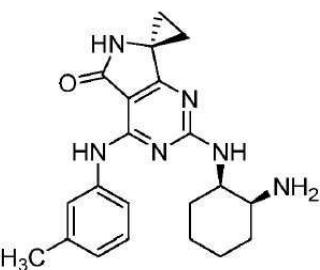
[0697] [0698] 2-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-4-(m-톨릴아미노)-6,7-다이하이드로-5H-페롤로[3,4-d]페리미딘-5-온(1.0mg, 0.028 mmol), 파라포름알데하이드(0.852mg, 0.028 mmol)의 MeOH(2mℓ) 용액을 실온에서 10분간 교반하였다. 나트륨 사이아노트라이하이드로보레이트(1.783mg, 0.028 mmol)를 가하고 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이 혼합물을 역상 분취용 HPLC에 의해 정제시켜 표제의 화합물의 TFA 염(5mg, 46%)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.44-1.57 (m, 4 H), 1.85 (br s, 4 H), 2.32 (s, 3H), 2.64-2.87 (2s, 6 H), 4.20 (d, J=4.55 Hz, 2H), 6.91 (d, J=7.07 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.17-7.34 (m, 2H), 8.19 (br s, 1H), 8.68 (br s, 1H). [M+H] C₂₁H₂₈N₆O에 대한 계산치, 381 ; 실측치, 381.

[0699] 실시예 38: 2-((1R,2S)-2-(메틸아미노)사이클로헥실아미노)-4-(m-톨릴아미노)-6,7-다이하이드로-5H-페롤로[3,4-d]페리미딘-5-온



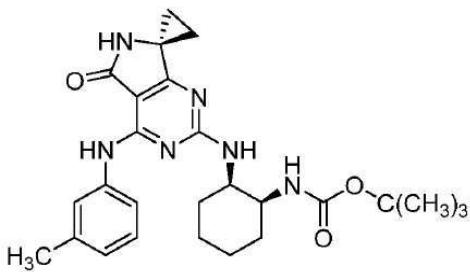
[0700] [0701] 2-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-4-(m-톨릴아미노)-6,7-다이하이드로-5H-페롤로[3,4-d]페리미딘-5-온(1.77mg, 0.050 mmol), 파라포름알데하이드(1.508mg, 0.050 mmol)의 MeOH(2mℓ) 용액을 실온에서 10분간 교반하였다. 나트륨 사이아노트라이하이드로보레이트(3.16mg, 0.050 mmol)를 가하고 얻어진 반응 혼합물을 실온에서 4시간 교반하였다. 반응을 중지시키고, 이 혼합물을 역상 분취용 HPLC에 의해 정제시켜 표제의 화합물의 TFA 염(5mg, 27%)을 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.35-1.79 (m, 8 H), 2.32 (s, 3H), 4.20 (br s, 2H), 6.52 (br s, 2H), 6.91 (d, J=7.33Hz, 1H), 7.24 (t, J=7.71Hz, 2H), 8.03 (br s, 1H), 8.16 (br s, 2H), 8.40 (br s, 1H), 8.66 (br s, 1H). [M+H] C₂₀H₂₆N₆O에 대한 계산치, 367; 실측치, 367.

[0702] 실시예 39: 2'-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-4'-(m-톨릴아미노)스페로[사이클로프로판-1,7'-페롤로[3,4-d]페리미딘]-5 6'H)-온



[0703]

[0704] A. tert-뷰틸 (1R,2S)-2-(5'-옥소-4'-(m-톨릴아미노)-5',6'-다이하이드로스페로[사이클로프로판-1,7'-페롤로[3,4-d]페리미딘]-2'-일아미노)사이클로헥실카바메이트



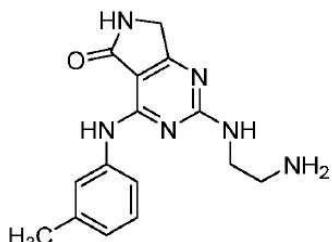
[0705]

[0706] 에틸마그네슘 브로마이드(0.069mℓ, 0.208 mmol)를 실온에서 메틸 2-((1R,2S)-2-(tert-뷰톡시카보닐아미노)사이클로헥실아미노)-4-사이아노-6-(m-톨릴아미노)페리미딘-5-카복실레이트(50mg, 0.104 mmol) 및 테트라아이소프로필 오쏘티타네이트(0.091mℓ, 0.312 mmol)의 Et₂O(5mℓ) 용액에 가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 실온에서 20시간 교반하고 나서 EtOAc로 희석하였다. 유기상을 포화 수성 NaHCO₃, 염수 및 물로 세척하고, 건조 후, 농축시켜 펑크색 잔류물을 얻었으며, 이것을 역상 분취용 HPLC에 의해 정제시켰다. 분획들을 모아서 잔류물로 농축시키고, 이것을 다음 단계에서 이용하였다. [M+H] C₂₆H₃₄N₆O₃에 대한 계산치, 479; 실측치, 479.

[0707] B. 2'-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-4'-(m-톨릴아미노)스페로[사이클로프로판-1,7'-페롤로[3,4-d]페리미딘]-5'(6'H)-온

[0708] tert-뷰틸 (1S,2R)-2-(5'-옥소-4'-(m-톨릴아미노)-5',6'-다이하이드로스페로[사이클로프로판-1,7'-페롤로[3,4-d]페리미딘]-2'-일아미노)사이클로헥실카바메이트(50mg, 0.104 mmol)의 DCM(5mℓ) 용액을 TFA(2mℓ)로 1시간 처리하고 역상 분취용 HPLC에 의해 정제시켰다. 분획들을 모아서 동결건조시켜 표제의 화합물의 TFA 염(4mg, 두 단계에서 10%)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.12-1.31 (m, 1H), 1.42 (m, 6 H), 1.63 (m, 3H), 1.86 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 3.62 (br s, 1H), 4.18 (br s, 1H), 6.91 (d, J=7.33Hz, 1H), 7.24 (t, J=7.71Hz, 1H), 7.36-7.56 (m, 1H), 7.60 (br s, 1H), 7.73 (br s, 2H), 8.33 (br s, 1H), 8.65 (br s, 1H). [M+H] C₂₁H₂₆N₆O에 대한 계산치, 379; 실측치, 379.

[0709] 실시예 40: 2-(2-아미노에틸아미노)-4-(m-톨릴아미노)-6,7-다이하이드로-5H-페롤로[3,4-d]페리미딘-5-온



[0710]

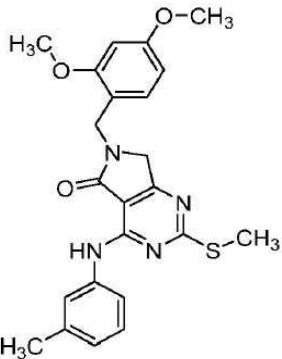
[0711] A. 메틸 4-메틸-2-(메틸티오)-6-(m-톨릴아미노)페리미딘-5-카복실레이트



[0712]

[0713] 메틸 2-클로로-4-메틸-6-(m-톨릴아미노)페리미딘-5-카복실레이트(0.078g, 0.267 mmol)를 DMF(3mℓ)에 용해시켰다. 나트륨 티오메톡사이드(0.019g, 0.267 mmol)를 가하고 이 반응 혼합물을 실온에서 1시간 교반하였다. 이 반응 혼합물을 열음 상에 부었다. pH를 1N HCl에 의해 7로 조정하였다. 표제의 화합물을 진공 여과에 의해 황색 고체로서 단리하였다(72.8mg, 90%). [M+H] C₁₅H₁₇N₃O₂S에 대한 계산치, 304; 실측치, 304.

[0714] B. 6-(2,4-다이메톡시벤질)-2-(메틸티오)-4-(m-톨릴아미노)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]피리미딘-5-온

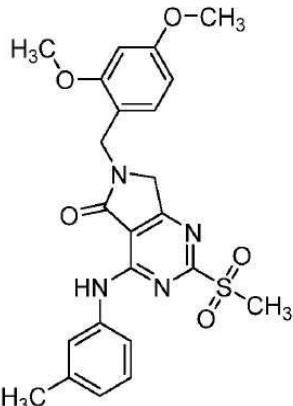


[0715]

[0716] 다이옥산(12mℓ) 중의 메틸 4-메틸-2-(메틸티오)-6-(m-톨릴아미노)피리미딘-5-카복실레이트(0.44g, 1.45 mmol) 및 이산화셀렌(0.32g, 2.89 mmol)의 혼합물을 100℃에서 24시간 가열하였다. 이 반응 혼합물을 이어서 냉각시키고 여과시켰다. 여과액을 농축시키고, 건조시켜 갈색 발포체(0.459g)를 수득하였고, 이것을 DCM(6mℓ) 및 MeOH(3mℓ) 중 (2,4-다이메톡시페닐)메탄아민(0.217mℓ, 1.446 mmol)에 분산시켰다. 얻어진 혼합물을 실온에서 30분간 교반하였다. 나트륨 사이아노보로하이드라이드(0.227g, 3.62 mmol)를 가하고 얻어진 반응 혼합물을 실온에서 20시간 교반하였다. 고체상을 여과하고, MeOH로 세척하여 표제의 화합물을 황색 고체로서(0.537g, 85%) 수득하였다. [M+H] C₂₃H₂₄N₄O₃S에 대한 계산치, 437; 실측치, 437.

[0717]

C. 6-(2,4-다이메톡시벤질)-2-(메틸설포닐)-4-(m-톨릴아미노)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]피리미딘-5-온

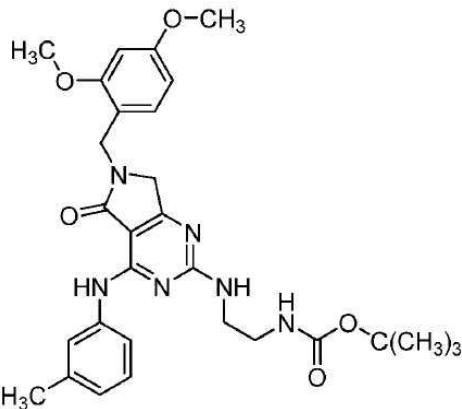


[0718]

[0719] 6-(2,4-다이메톡시벤질)-2-(메틸티오)-4-(m-톨릴아미노)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]피리미딘-5-온(0.432g, 0.990 mmol)을 DCM(10mℓ)에 용해시켰다. 이 용액을 냉각시킨 후 m-클로로페옥시벤조산(0.256g, 1.484 mmol)을 가하였다. 이 반응물을 3시간 동안 교반하면서 실온까지 가온시켰다. m-클로로페옥시벤조산(0.170g, 0.990 mmol)의 제2분획을 상기 반응 혼합물에 가하고, 1시간 동안 교반하였다. m-클로로페옥시벤조산(0.100g, 0.579 mmol)의 제3분획을 가하였다. 이 반응 혼합물을 30분간 교반하고, DCM(20mℓ)으로 희석 후, 포화 수성 NaHCO₃(20mℓ)로 반응중지시켰다. 유기상을 포화 수성 NaHCO₃(20mℓ) 및 염수(20mℓ)로 세척 후, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 진공 중 제거하여 표제의 화합물을 담갈색 유리질 고체로서(330mg, 71%) 수득하였다. [M+H] C₂₃H₂₄N₄O₅S에 대한 계산치, 469; 실측치, 469.

[0720]

D. tert-뷰틸 2-(6-(2,4-다이메톡시벤질)-5-옥소-4-(m-톨릴아미노)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]피리미딘-2-일아미노)에틸카바메이트



[0721]

[0722] DMA(2mℓ) 중의 6-(2,4-다이메톡시벤질)-2-(메틸설포닐)-4-(m-톨릴아미노)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]파리미딘-5-온(0.07g, 0.149 mmol), tert-부틸 2-아미노에틸카바메이트(0.024g, 0.149 mmol) 및 Et₃N(0.104mℓ, 0.747 mmol)의 혼합물을 밀봉 튜브 내에서 90℃에서 4시간 가열하였다. 이 반응 혼합물을 얼음 상에 서서히 냇고 그의 pH를 1N HCl의 첨가를 통하여 약 7로 조정하였는 바, 황갈색 고체의 석출이 일어났다. 이 고체를 진공 여과에 의해 단리시키고, 물로 세척 후, 진공 건조시켜 표제의 화합물을 황갈색 고체로서(55mg, 67%) 수득하였다. [M+H] C₂₉H₃₆N₆O₅에 대한 계산치, 549; 실측치, 549.

[0723]

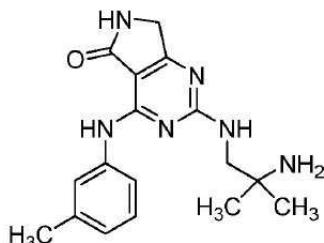
E. 2-(2-아미노에틸아미노)-4-(m-톨릴아미노)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]파리미딘-5-온

[0724]

TFA(2mℓ) 중의 tert-부틸 2-(6-(2,4-다이메톡시벤질)-5-옥소-4-(m-톨릴아미노)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]파리미딘-2-일아미노)에틸카바메이트(0.055g, 0.100 mmol)의 혼합물을 70℃에서 1.5시간 교반하였다. 반응 후, 용매를 제거하고 얻어진 잔류물을 DMSO 및 MeOH(1/1)의 용액 내로 분산시켰다. 이 혼합물을 여과시키고, 그 여과액을 분취용 HPLC 의해 정제시켰다. 분획들을 모아서 진공 중 건조시켜 표제의 화합물의 TFA 염을 회백색 고체로서(28mg, 93%) 수득하였다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.21-2.40 (m, 3H) 2.90-3.21 (m, 2H) 3.57 (q, J=5.86 Hz, 2H) 4.19 (br s, 2H) 6.90 (br s, 1H) 7.13-7.34 (m, 1H) 7.54 (br s, 1H) 7.56-7.74 (m, 2H) 7.80 (br s, 2H) 8.18 (d, J=13.67 Hz, 1H) 8.54-8.82 (m, 1H). [M+H] C₁₅H₁₈N₆O₅에 대한 계산치, 299; 실측치, 299.

[0725]

실시예 41: 2-(2-아미노-2-메틸프로필아미노)-4-(m-톨릴아미노)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]파리미딘-5-온



[0726]

[0727] 표제의 화합물의 TFA 염은 tert-부틸 2-아미노에틸카바메이트 대신에 tert-부틸 1-아미노-2-메틸프로판-2-일카바메이트를 이용해서 실시예 40과 마찬가지 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.14-1.53 (m, 6 H), 2.37 (br s, 3H), 3.62 (br s, 2H), 4.12-4.47 (m, 2H), 6.77-7.15 (m, 1H), 7.13-7.40 (m, 1H), 7.40-7.79 (m, 2H). [M+H] C₁₇H₂₂N₆O에 대한 계산치, 327; 실측치, 327.

[0728]

실시예 42: 2-(5-옥소-4-(m-톨릴아미노)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]파리미딘-2-일아미노)아세트아마이드

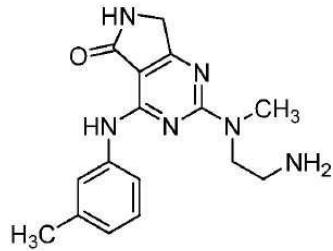


[0729]

[0730] 표제의 화합물은 *tert*-부틸 2-아미노에틸카바메이트 대신에 글라이신아마이드 하이드로클로라이드를 이용해서 실시예 40과 마찬가지 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 2.38 (s, 3H), 4.11 (br s, 2H), 4.41 (br s, 2H), 7.02 (br s, 1H), 7.27 (br s, 1H), 7.51 (br s, 2H). [M+H] $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_2$ 에 대한 계산치, 313; 실측치, 313.

[0731]

실시예 43: 2-((2-아미노에틸)(메틸)아미노)-4-(m-톨릴아미노)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]피리미딘-5-온

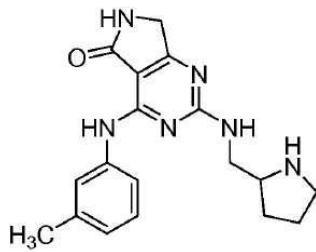


[0732]

[0733] 표제의 화합물의 TFA 염은 *tert*-부틸 2-아미노에틸카바메이트 대신에 *tert*-부틸 2-(메틸아미노)에틸카바메이트 하이드로클로라이드를 이용해서 실시예 40과 마찬가지 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 2.35 (s, 3H), 3.26 (t, $J=5.86$ Hz, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.89-4.04 (m, 2H), 4.24 (s, 2H), 6.94 (d, $J=7.32$ Hz, 1H), 7.23 (t, $J=7.81$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J=7.81$ Hz, 2H). [M+H] $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}$ 에 대한 계산치, 313; 실측치, 313.

[0734]

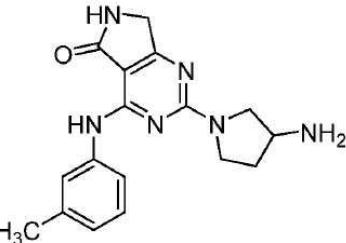
실시예 44: 2-(피롤리딘-2-일메틸아미노)-4-(m-톨릴아미노)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]피리미딘-5-온



[0735]

[0736] 표제의 화합물의 TFA 염은 *tert*-부틸 2-아미노에틸카바메이트 대신에 *tert*-부틸 2-(아미노메틸)피롤리딘-1-카복실레이트를 이용해서 실시예 40과 마찬가지 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.80 (br s, 1H), 1.91-2.26 (m, 3H), 2.38 (br s, 3H), 3.19 (br s, 1H), 3.63 (d, $J=7.32$ Hz, 1H), 3.71-4.03 (m, 2H), 4.15-4.51 (m, 2H), 6.74-7.16 (m, 1H), 7.13-7.76 (m, 3H). [M+H] $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}$ 에 대한 계산치, 339; 실측치, 339.

[0737] 실시예 45: 2-(3-아미노파롤리딘-1-일)-4-(m-톨릴아미노)-6,7-다이하이드로-5H-파롤로[3,4-d]파리미딘-5-온

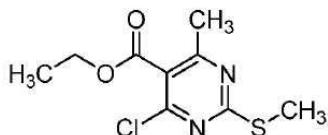


[0738]

[0739] 표제의 화합물의 TFA 염은 tert-부틸 2-아미노에틸카바메이트 대신에 tert-부틸 파롤리딘-3-일카바메이트를 이용해서 실시예 40과 마찬가지 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 2.13-2.28 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.51 (dd, $J=13.42, 6.10$ Hz, 1H), 3.69-4.12 (m, 5 H), 4.22 (d, $J=18.06$ Hz, 2H), 6.93 (d, $J=7.32$ Hz, 1H), 7.21 (t, $J=7.81$ Hz, 1H), 7.46-7.69 (m, 2H). $[\text{M}+\text{H}] \text{ C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}$ 에 대한 계산치, 325; 실측치, 325.

[0740]

제조예 15: 에틸 4-클로로-6-메틸-2-(메틸티오)파리미딘-5-카복실레이트

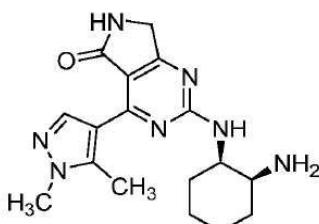


[0741]

[0742] 에틸 4-하이드록시-6-메틸-2-(메틸티오)파리미딘-5-카복실레이트(0.2g, 0.876 mmol), 테트라에틸암모늄 클로라이드(0.145g, 0.876 mmol) 및 N,N-다이메틸아닐린(0.112mL, 0.876 mmol)을 아세토나이트릴(10mL) 중에 분산시켰다. 이 반응 혼합물을 옥시염화인(0.204mL, 2.190 mmol)의 첨가에 의해 간단히 교반하였다. 이 반응물을 100°C에서 4시간 가열하였다. 용매를 이어서 진공 중 제거하였다. 잔류물을 얼음 상에 부어 회백색 오일을 얻었으며, 이 것을 DCM(2×15 mL)로 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 용매를 진공 중 제거하여 표제의 화합물을 황색을 띤 녹색 오일로서(0.179g, 83%) 수득하였다. $[\text{M}+\text{H}] \text{ C}_{9}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$ 에 대한 계산치, 247; 실측치, 247.

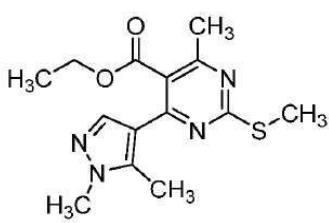
[0743]

실시예 46: 2-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-4-(1,5-다이메틸-1H-파라졸-4-일)-6,7-다이하이드로-5H-파롤로[3,4-d]파리미딘-5-온



[0744]

A. 에틸 4-(1,5-다이메틸-1H-파라졸-4-일)-6-메틸-2-(메틸티오)파리미딘-5-카복실레이트



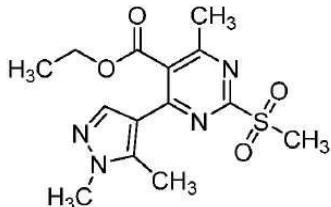
[0745]

[0747] 에틸 4-클로로-6-메틸-2-(메틸티오)파리미딘-5-카복실레이트(0.179g, 0.726 mmol), 1,5-다이메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보를란-2-일)-1H-파라졸(0.242g, 1.088 mmol) 및 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0.106g, 0.145 mmol)를 DMA(2mL)에 분산시켰다. 10분 후, 2N 탄산나트륨(1.814mL, 3.63 mmol)을 이 반응 혼합물에 가하였다. 이 반응 혼합물을 질소로 퍼지하고 바이알 내에 밀봉시킨 후 80°C에서 5시간 가열하였다. 이 혼합물을 이어서 셀라이트

의 패드를 통해 여과시키고, MeOH로 헹구고 나서, 여과액을 역상 분취용 HPLC를 통해서 정제시켰다. 분획들을 진공 중 농축시켜 표제의 화합물을 황갈색 바늘형상으로서(0.159g, 71%) 수득하였다. [M+H] C₁₄H₁₈N₄O₂S에 대한 계산치, 307; 실측치, 307.

[0748]

B. 에틸 4-(1,5-다이메틸-1H-피라졸-4-일)-6-메틸-2-(메틸설포닐)파리미딘-5-카복실레이트

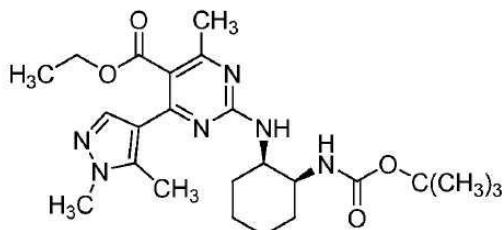


[0749]

에틸 4-(1,5-다이메틸-1H-피라졸-4-일)-6-메틸-2-(메틸티오)파리미딘-5-카복실레이트(0.159g, 0.519 mmol)를 DCM(10mℓ)에 용해시켰다. 이 용액을 빙욕에서 냉각시키고 m-클로로페옥시벤조산(0.134g, 0.778 mmol)을 가하였다. 이 반응물을 교반 하에 30분에 걸쳐서 실온까지 가온시켰다. 또 다른 분획의 m-클로로페옥시벤조산(0.159g, 0.519 mmol)을 상기 반응 혼합물에 가하고 추가로 45분간 교반하였다. 이 반응 혼합물을 이어서 DCM(10mℓ)으로 희석시키고 포화 수성 NaHCO₃(10mℓ)로 반응중지시켰다. 유기상을 포화 수성 NaHCO₃(5mℓ) 및 염수(5mℓ)로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 진공 중에서 제거하여 표제의 화합물을 황색 오일로서(173mg, 98%) 수득하였다. [M+H] C₁₄H₁₈N₄O₂S에 대한 계산치, 339; 실측치, 339.

[0751]

C. 에틸 2-((1R,2S)-2-(tert-뷰톡시카보닐아미노)사이클로헥실아미노)-4-(1,5-다이메틸-1H-피라졸-4-일)-6-메틸파리미딘-5-카복실레이트

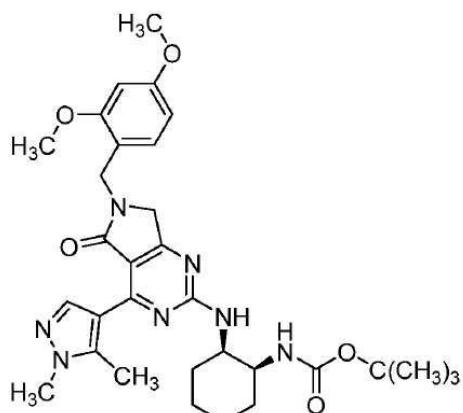


[0752]

에틸 4-(1,5-다이메틸-1H-피라졸-4-일)-6-메틸-2-(메틸설포닐)파리미딘-5-카복실레이트(0.07g, 0.207 mmol), tert-뷰틸 (1S,2R)-2-아미노사이클로헥실카바메이트(0.089g, 0.414 mmol) 및 Et3N(0.115mℓ, 0.827 mmol)의 DMA(3mℓ) 용액을 밀봉 투브 속에서 90°C에서 8시간 가열하였다. 이 반응 혼합물을 얼음 상에 서서히 부어 담황색 석출물을 얻었으며, 이것을 진공 여과에 의해 단리시키고, 물로 세척 후 진공 건조시켜 표제의 화합물을 수득하였다. [M+H] C₂₄H₃₆N₆O₄에 대한 계산치, 473; 실측치, 473.

[0754]

D. tert-뷰틸 (1R,2S)-2-(6-(2,4-다이메톡시벤질)-4-(1,5-다이메틸-1H-피라졸-4-일)-5-옥소-6,7-다이하이드로-5H-파롤로[3,4-d]파리미딘-2-일아미노)사이클로헥실카바메이트

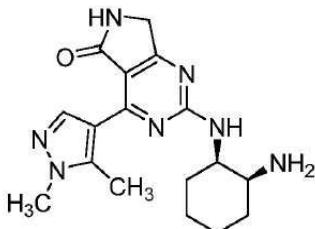


[0755]

다이옥산(2mℓ) 중의 에틸 2-((1R,2S)-2-(tert-뷰톡시카보닐아미노)사이클로헥실아미노)-4-(1,5-다이메틸-1H-피

라졸-4-일)-6-메틸파리미딘-5-카복실레이트(0.098g, 0.207 mmol) 및 이산화셀렌(0.046g, 0.415 mmol)의 혼합물을 100°C에서 24시간 가열하였다. 이 혼합물을 이어서 여과시켰다. 여과액을 농축시키고 건조시켜 갈색 발포체(0.1g, 0.206 mmol)를 수득하였고, 이것을 DCM(2mL) 및 MeOH(1mL) 중의 아세트산나트륨(0.051g, 0.617 mmol) 및 (2,4-다이메톡시페닐)메탄아민(0.031mL, 0.206 mmol)과 배합하였다. 이 혼합물을 실온에서 30분간 교반하고 나서, 나트륨 사이아노보로하이드라이드(0.032g, 0.514 mmol)를 가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 실온에서 20시간 교반하고, 이어서 셀라이트의 패드를 통해 여과시키고 나서, MeOH로 헹구었다. 여과액을 역상 분취용 HPLC에 의해 정제시켰고, 분획들을 진공 중 농축시켜 표제의 화합물을 황갈색 고체로서 수득하였다. $[M+H]$ $C_{31}H_{41}N_7O_5$ 에 대한 계산치, 592; 실측치, 592.

[0757] E. 2-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-4-(1,5-다이메틸-1H-파라졸-4-일)-6,7-다이하이드로-5H-파롤로[3,4-d]파리미딘-5-온



[0758]

TFA(2mL) 중의 상기에서 얻어진 tert-뷰틸 (1S,2R)-2-(6-(2,4-다이메톡시벤질)-4-(1,5-다이메틸-1H-파라졸-4-일)-5-옥소-6,7-다이하이드로-5H-파롤로[3,4-d]파리미딘-2-일아미노)사이클로헥실카바메이트의 혼합물을 70°C에서 2시간 교반하였다. 이 혼합물을 이어서 역상 분취용 HPLC에 의해 정제시켰다. 분획들을 모아서 농축시켜 표제의 화합물의 TFA 염을 백색 고체로서(0.5mg) 수득하였다. 1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.59 (br s, 2H), 1.67-2.02 (m, 6 H), 2.66-2.72 (m, 3H), 3.67 (br s, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.29 (s, 2H), 4.50-4.64 (m, 1H), 8.64 (br s, 1H). $[M+H]$ $C_{17}H_{23}N_7O$ 에 대한 계산치, 342; 실측치, 342.

[0760] 실시예 47: 2-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-4-(1H-인돌-2-일)-6,7-다이하이드로-5H-파롤로[3,4-d]파리미딘-5-온

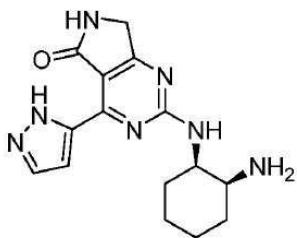


[0761]

표제의 화합물의 TFA 염은 1,5-다이메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-파라졸 대신에 1-(tert-뷰톡시카보닐)-1H-인돌-2-일보룬산을 이용해서 실시예 40과 마찬가지 방식으로 제조하였다. 1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.46-1.72 (m, 2H), 1.72-2.06 (m, 6 H), 3.56-3.89 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.52-4.77 (m, 1H), 7.08 (t, $J=7.57$ Hz, 1H), 7.25 (t, $J=7.57$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J=8.30$ Hz, 1H), 7.58-7.79 (m, 2H). $[M+H]$ $C_{20}H_{22}N_6O$ 에 대한 계산치, 363; 실측치, 363.

[0763]

실시예 48: 2-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-4-(1H-파라졸-5-일)-6,7-다이하이드로-5H-파롤로[3,4-d]파리미딘-5-온

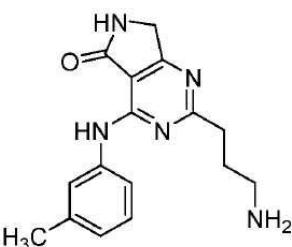


[0764]

표제의 화합물의 TFA 염은 1,5-다이메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보를란-2-일)-1H-피라졸 대신에 tert-부틸 5-(5,5-다이메틸-1,3,2-다이옥사보리난-2-일)-1H-피라졸-1-카복실레이트를 이용해서 실시예 46과 마찬가지 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.44–1.69 (m, 2H), 1.68–1.94 (m, 6 H), 3.64 (br s, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.65 (br s, 1H), 7.11–7.55 (m, 1H), 7.69 (d, $J=1.77$ Hz, 1H). $[\text{M}+\text{H}] \text{ C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_7\text{O}$ 에 대한 계산치, 314; 실측치, 314.

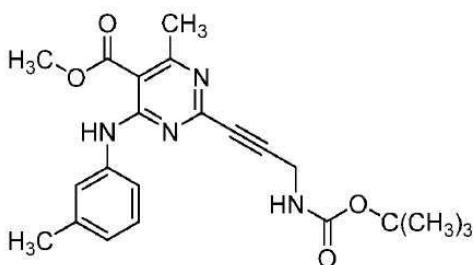
[0765]

실시예 49: 2-(3-아미노프로필)-4-(m-톨릴아미노)-6,7-다이하이드로-5H-페롤로[3,4-d]페리미딘-5-온



[0766]

A. 메틸 2-(3-(tert-부록시카보닐아미노)프로프-1-이닐)-4-메틸-6-(m-톨릴아미노)페리미딘-5-카복실레이트

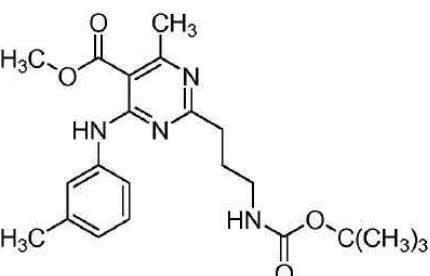


[0767]

메틸 2-클로로-4-메틸-6-(m-톨릴아미노)페리미딘-5-카복실레이트(0.4g, 1.371 mmol), tert-부틸 프로프-2-이닐카바메이트(0.426g, 2.74 mmol), 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0.032g, 0.027 mmol) 및 요오드화구리(I) (0.026g, 0.137 mmol)을 DMA(5mL) 중에 분산시켰다. 트라이에틸아민(0.382mL, 2.74 mmol)을 가하고, 이 혼합물을 질소로 5분간 탈기시켰다. 이 반응 혼합물을 밀봉된 관에 넣고, 90°C에서 4시간 가열한 후, 셀라이트의 패드를 통해 여과시키고 나서 MeOH로 헹구었다. 여과액을 역상 분취용 HPLC를 통해서 정제시키고, 분획들을 진공 중에서 농축시켜 표제의 화합물을 갈색 오일로서(0.190g, 34%) 수득하였다. $[\text{M}+\text{H}] \text{ C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4$ 에 대한 계산치, 411; 실측치, 411.

[0768]

B. 메틸 2-(3-(tert-부록시카보닐아미노)프로필)-4-메틸-6-(m-톨릴아미노)페리미딘-5-카복실레이트

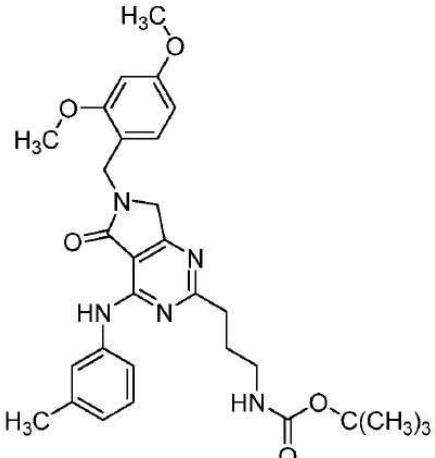


[0769]

메틸 2-(3-(tert-부록시카보닐아미노)프로프-1-이닐)-4-메틸-6-(m-톨릴아미노)페리미딘-5-카복실레이트(0.190g,

0.463 mmol)을 EtOH(4mℓ)에 용해시켰다. 이 용액에 탄소 상의 팔라듐(0.049g, 0.046 mmol)를 가하고, 얻어진 혼합물을 H 분위기 하에 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과시키고, 여과액을 증발시켜 표제의 화합물을 갈색 오일로서 수득하였고, 이것은 다음 단계에서 추가의 정제 없이 이용되었다. [M+H] C₂₂H₃₀N₄O₄에 대한 계산치, 415; 실측치, 415.

[0774] C. tert-뷰틸 3-(6-(2,4-다이메톡시벤질)-5-옥소-4-(m-톨릴아미노)-6,7-다이하이드로-5H-페롤로[3,4-d]페리미딘-2-일)프로필카바메이트



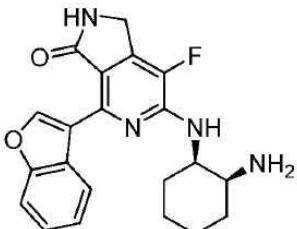
[0775]

[0776] 다이옥산(2mℓ) 중의 메틸 2-(3-(tert-뷰톡시카보닐아미노)프로필)-4-메틸-6-(m-톨릴아미노)페리미딘-5-카복실레이트(0.124g, 0.299 mmol) 및 이산화셀렌(0.033g, 0.299 mmol)의 혼합물을 100℃에서 24시간 가열하였다. 이 반응 혼합물을 이어서 냉각시키고 여과시켰다. 여과액을 농축시키고 건조시켜 갈색 발포체(0.128g, 0.299 mmol)를 얻었고, 이것을 (2,4-다이메톡시페닐)메탄아민(0.045mℓ, 0.299 mmol), DCM(2mℓ) 및 MeOH(1mℓ)와 배합하였다. 이 혼합물을 실온에서 30분간 교반한 후, 나트륨 사이아노보로하이드라이드(0.047g, 0.747 mmol)를 가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 실온에서 20시간 교반하고 나서, 셀라이트의 패드를 통해서 여과시키고, MeOH로 행구었다. 여과액을 역상 분취용 HPLC를 통해서 정제시켰다. 분획들을 모아서 진공 중 농축시켜 표제의 화합물을 황갈색 고체로서(1.7mg, 1%) 수득하였다. [M+H] C₃₀H₃₇N₅O₅에 대한 계산치, 548; 실측치, 548.

[0777] D. 2-(3-아미노프로필)-4-(m-톨릴아미노)-6,7-다이하이드로-5H-페롤로[3,4-d]페리미딘-5-온

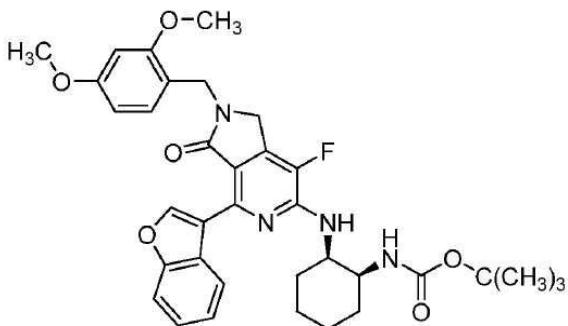
[0778] TFA(2mℓ) 중의 fert-뷰틸 3-(6-(2,4-다이메톡시벤질)-5-옥소-4-(m-톨릴아미노)-6,7-다이하이드로-5H-페롤로[3,4-d]페리미딘-2-일)프로필카바메이트(1.7mg, 0.003 mmol)의 혼합물을 70℃에서 2시간 교반하였다. 이 혼합물을 역상 분취용 HPLC에 의해 정제시켰다. 분획들을 모아서 농축시켜 표제의 화합물의 TFA 염을 백색 고체로서(0.6mg, 65%) 수득하였다. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.11-2.26 (m, 2H), 2.30-2.45 (m, 3H), 2.92-3.09 (m, 4 H), 4.39 (s, 2H), 6.98 (d, J=8.34 Hz, 1H), 7.16-7.35 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.65 (d, J=8.59 Hz, 1H). [M+H] C₁₆H₁₅N₅O에 대한 계산치, 298; 실측치, 298.

[0779] 실시예 50: 6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-4-(벤조퓨란-3-일)-7-플루오로-1H-페롤로[3,4-c]페리미딘-3(2H)-온



[0780]

[0781] A. tert-뷰틸 (1R,2S)-2-(4-(벤조퓨란-3-일)-2-(2,4-다이메톡시벤질)-7-플루오로-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리미딘-6-일아미노)사이클로헥실카바메이트



[0782]

DME(2mℓ) 중의 tert-뷰틸 (1R,2S)-2-(4-클로로-2-(2,4-다이메톡시벤질)-7-플루오로-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)사이클로헥실카바메이트(65mg, 0.118 mmol), 수성 탄산나트륨(2N, 0.237mℓ, 0.474 mmol), 2-(벤조퓨란-3-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란(43mg, 0.178 mmol) 및 비스(트라이페닐포스핀)팔라듐 클로라이드(17mg, 0.024 mmol)의 혼합물을 바이알에 넣었다. 이 바이알을 질소로 퍼지 후, 밀봉하고, 상기 반응 혼합물을 120℃에서 시간 가열하였다. 이 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과시키고, MeOH로 헹구었다. 용매를 진공 중 제거하고, 잔류물을 MeOH로 회석시킨 후, 미세여과 프릿(microfiltration frit)을 통과시키고 나서 분취용 HPLC를 통해서 정제시켰다. 분획들을 모아서 진공 중 농축시켜 표제의 화합물을 황갈색 오일로서(36.3mg, 48%) 수득하였다. [M+H] C₃₅H₃₉FN₄O₆에 대한 계산치, 632; 실측치, 632.

[0784]

B. 6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-4-(벤조퓨란-3-일)-7-플루오로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온

[0785]

tert-뷰틸 (1S,2R)-2-(4-(벤조퓨란-3-일)-2-(2,4-다이메톡시벤질)-7-플루오로-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)사이클로헥실카바메이트(75mg, 0.119 mmol) 및 TFA(2mℓ)의 혼합물을 바이알에 넣고, 125℃에서 3시간 가열하였다. 용매를 이어서 진공 중 제거하여 잔류물을 얻었고, 이것을 DMSO 및 MeOH(1/1)에 분산시키고, 미세여과 프릿을 통과시킨 후, 분취용 HPLC를 통해 정제시켰다. 분획들을 모아서 용매를 진공 제거하여 표제의 화합물의 TFA 염을 회색 고체로서(9.2mg, 20%) 수득하였다. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.67 (br s, 3H), 1.79-2.05 (m, 5 H), 3.98 (br s, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.69 (br s, 1H), 7.28-7.47 (m, 2H), 7.56 (d, J=7.81Hz, 1H), 8.31 (d, J=6.83Hz, 1H), 9.08 (s, 1H). [M+H] C₂₁H₂₁FN₄O₂에 대한 계산치, 381; 실측치, 381.

[0786]

실시예 51: 6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-7-플루오로-4-(아미다조[1,2-a]페리딘-3-일)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온

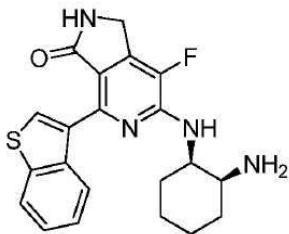


[0787]

표제의 화합물의 TFA 염은 2-(벤조퓨란-3-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란 대신에 아미다조[1,2-a]페리딘-3-일보론산을 이용해서 실시예 50과 마찬가지 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.50-1.75 (m, 3H), 1.74-1.98 (m, 5 H), 3.78 (br s, 1H), 4.58 (br s, 3H), 7.57 (t, J = 6.35 Hz, 1H), 7.93-8.21 (m, 2H), 8.78 (br s, 1H), 9.45 (d, J=6.35 Hz, 1H). [M+H] C₂₀H₂₁FN₆O에 대한 계산치, 381; 실측치, 381.

[0789]

실시예 52: 6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-4-(벤조[b]티오펜-3-일)-7-플루오로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온

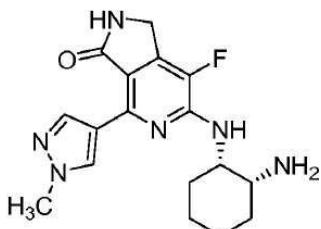


[0790]

표제의 화합물의 TFA 염은 2-(벤조퓨란-3-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란 대신에 벤조[b]티오펜-3-일보론산을 이용해서 실시예 50과 마찬가지 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.50–1.93 (m, 8 H), 3.80 (br s, 1H), 4.42–4.68 (m, 3H), 7.38 (m, $J=4.40$ Hz, 2H), 7.94 (br s, 1H), 8.00–8.20 (m, 2H). $[\text{M}+\text{H}] \text{ C}_{21}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{OS}$ 에 대한 계산치, 397; 실측치, 397.

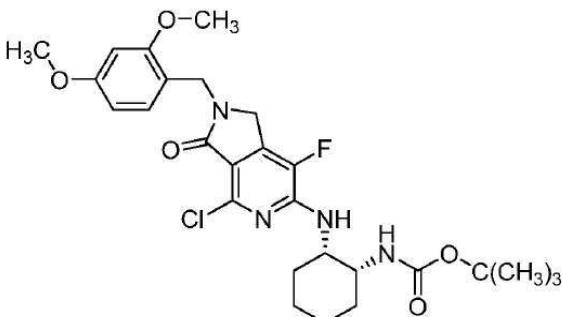
[0792]

실시예 53: 6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-7-플루오로-4-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온



[0793]

A. tert-뷰틸 (1R,2S)-2-(4-클로로-2-(2,4-다이메톡시벤질)-7-플루오로-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)사이클로헥실카바메이트

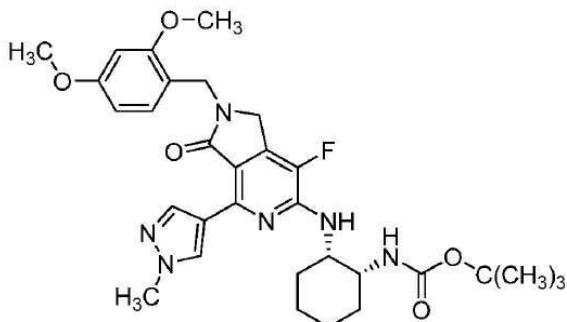


[0795]

ACN(5m ℓ) 중의 4,6-다이클로로-2-(2,4-다이메톡시벤질)-7-플루오로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온(200mg, 0.539 mmol) 및 tert-뷰틸 (1R,2S)-2-아미노사이클로헥실카바메이트(173mg, 0.808 mmol)의 혼합물을 N,N -다이아이소프로필에틸아민(0.141m ℓ , 0.808 mmol)에 가하였다. 이 반응 혼합물을 100°C에서 밀봉된 바이알 내에서 수시간 동안 가열한 후 추가의 아민(0.5 eq)을 가하였다. 이 혼합물을 하룻밤 가열하고, 이어서 용매를 진공 중 제거하였다. 잔류물을 DMSO 및 MeOH(1/1)에 분산시키고 나서, 얻어진 혼합물을 여과하였다. 여과액을 분취용 HPLC를 통해서 정제시켰다. 분획들을 모아서 진공 중 건조시켜 표제의 화합물 황갈색 고체로서(60.7mg, 21%)수득하였다. $[\text{M}+\text{H}] \text{ C}_{27}\text{H}_{34}\text{ClFN}_4\text{O}_5$ 에 대한 계산치, 550; 실측치, 550

[0797]

B. tert-뷰틸 (1R,2S)-2-(2-(2,4-다이메톡시벤질)-7-플루오로-4-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)사이클로헥실카바메이트



[0798]

DME(1mℓ) 중의 tert-뷰틸 (1R,2S)-2-(4-클로로-2-(2,4-다이메톡시벤질)-7-플루오로-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)사이클로헥실카바메이트(60mg, 0.109 mmol), 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보를란-2-일)-1H-페라졸(34mg, 0.164 mmol) 및 비스(트라이페닐포스핀)팔라듐 클로라이드(15mg, 0.022 mmol)를 바이알 속에 넣었다. 이 바이알을 질소로 페지시키고, 수성 탄산나트륨(2 N, 0.219mℓ, 0.437 mmol)을 가하였다. 상기 바이알을 밀봉하고, 반응 혼합물을 오일 욕 속에서 85℃에서 3시간 가열하였다. 반응 혼합물을 셀라이트의 패트를 통해서 여과시키고 나서 MeOH 및 DCM로 헹구었다. 용매를 진공 중 제거하고, 잔류물을 MeOH 및 MeOH(1/1)로 회석시켰다. 얻어진 혼합물을 여과하여 백색 석출물(31.3mg)을 회수하였다. 모액을 분취용 HPLC를 통해서 정제시켰다. 분획들을 모아서 진공 건조시켜 추가의 백색 고체(10.2mg)를 회수하였다. 두 수확물을 합하여 표제의 화합물을 백색 고체로서(41.5mg, 64%) 수득하였다. [M+H] C₃₁H₃₉FN₆O₅에 대한 계산치, 595; 실측치, 595.

[0800]

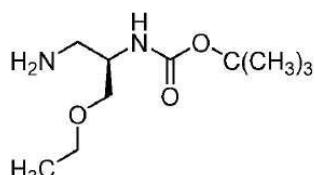
C. 6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-7-플루오로-4-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온

[0801]

tert-뷰틸 (1R,2S)-2-(2-(2,4-다이메톡시벤질)-7-플루오로-4-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)사이클로헥실카바메이트(41.5mg, 0.070 mmol) 및 TFA(2mℓ)의 혼합물을 65℃에서 3시간 가열하였다. 반응 후, 용매를 진공 중 제거하였다. 잔류물을 MeOH 및 MeOH(1/1)로 회석시킨 후, 미세여과 프릿을 통과시키고, 분취용 HPLC에 의해 정제시켰다. 분획들을 모아서 진공 중 건조시켜 표제의 화합물의 TFA 염을 백색 고체로서(22mg, 92%) 수득하였다. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.56–2.01 (m, 8 H), 3.85 (br s, 1H), 3.94 (br s, 3H), 4.45 (br s, 2H), 4.67 (br s, 1H), 8.31 (br s, 1H), 8.81 (br s, 1H). [M+H] C₁₇H₂₁FN₆O에 대한 계산치, 345; 실측치, 345.

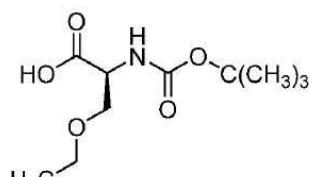
[0802]

제조예 16: (R)-tert-틸 1-아미노-3-에톡시프로판-2-일카바메이트



[0803]

A. (S)-2-(tert-뷰톡시카보닐아미노)-3-에톡시프로판산

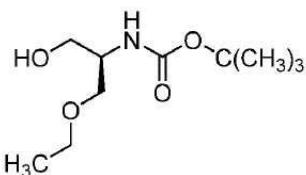


[0805]

0℃에서 THF(600mℓ) 중의 수소화나트륨(17.73g, 702 mmol)의 혼탁액에 MeOH(18mℓ)를 적가하였다. 이 혼합물을 실온에서 1시간 교반하여 나트륨 메탄올레이트 용액을 얻었다. 아이오드에탄(25.5mℓ, 316 mmol) 및 나트륨 메탄올레이트 용액(120mℓ)의 일부를 (S)-2-(tert-뷰톡시카보닐아미노)-3-하이드록시프로판산(18g, 88 mmol)의 THF(600mℓ) 용액에 가하였다. 실온에서 1시간 교반 후, 나머지 나트륨 메탄올레이트 용액(480mℓ)을 가하고 나서, 추가의 아이오도에탄(9.9mℓ, 123 mmol)을 가하였다. 이 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이 혼합물

을 이어서 농축시키고 잔류물을 물에 용해시켰다. 수증을 에터(250mℓ)로 세척하고, 1N HCl을 이용해서 pH 2로 산성화시키고 EtOAc(3×300mℓ)로 추출하였다. 유기층을 합하여 1M Na₂S₂O₃(300mℓ)로 세척하고, 건조 후, 농축시켰다. 얻어진 조질의 물질을 MeOH, DCM 및 DMF(총 용적: 50mℓ)로 재구성하고, 역상 분취용 HPLC를 통해서 정제시켰다. 분획들을 모아서 the ACN을 회전 증발기를 통해 제거하였다. 얻어진 수성 용액을 포화 수성 NaHCO₃로 중화시키고 EtOAc(2×200mℓ)로 세척하여, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 나서 여과 후, 유기상을 회전 증발기를 통해 건조 상태로 스트리핑시켜 표제의 화합물을 깨끗한 오일로서(1.81g, 9%) 수득하였다. [M+H] C₁₀H₁₉NO₅에 대한 계산치, 234; 실측치, 234.

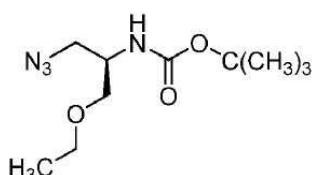
[0807] B. (R)-tert-뷰틸 1-에톡시-3-하이드록시프로판-2-일카바메이트



[0808]

-15°C에서 (5)-2-(tert-뷰톡시)카보닐아미노)-3-에톡시프로판산(1.81g, 7.76 mmol)의 THF(20mℓ) 용액에 THF(5mℓ) 중 아이소뷰틸 클로로포르메이트(1.015mℓ, 7.76 mmol) 및 THF(5mℓ) 중 4-메틸몰풀린(0.853mℓ, 7.76 mmol)을 가하였다. -15°C에서 10분간 교반 후, 이 혼합물을 나트륨 보로하이드라이드(0.881g, 23.28 mmol)의 H₂O(7mℓ) 용액에 서서히 가하였다. 이 혼합물을 -15°C에서 30분 교반하고 EtOAc로 희석시켰다. 유기층을 포화 수성 NaHCO₃ 및 염수로 세척하고 건조시켰다. 잔류물은 추가의 정제 없이 다음 단계로 이행되었다(1.6g, 94%). [M+H] C₁₀H₂₁NO₄에 대한 계산치, 220; 실측치, 220.

[0810] C. (R)-tert-뷰틸 1-아자이도-3-에톡시프로판-2-일카바메이트



[0811]

DCM(1mℓ) 중의 메탄설포닐 클로라이드(0.851mℓ, 10.95 mmol)를 (R)-tert-뷰틸 1-에톡시-3-하이드록시프로판-2-일카바메이트(1.6g, 7.30 mmol) 및 Et₃N(1.538mℓ, 10.95 mmol)의 DCM(10mℓ) 용액에 0°C에서 가하였다. 실온에서 1시간 교반 후, 이 혼합물을 EtOAc로 희석시켰다. 유기층을 포화 수성 NaHCO₃ 용액으로 세척하고 건조 후, 진공 중 농축시켰다. 잔류물을 DMF(10.00mℓ)에 용해시켰다. 아자이드화나트륨(2.372g, 36.5 mmol) 및 테트라뷰틸 암모늄 아이오다이드(0.270g, 0.730 mmol)를 가하고, 이 반응 혼합물을 75°C에서 4시간 교반하였다. 실온까지 냉각 후, 이 혼합물을 EtOAc로 희석시켰다. 유기층을 포화 수성 NaHCO₃로 세척하고 건조 후, 진공 중 농축시켜 표제의 화합물(1.2g, 67%)을 수득하였다. [M+H] C₁₀H₂₀N₄O₃에 대한 계산치, 245; 실측치, 245.

[0813] D. (R)-tert-뷰틸 1-아미노-3-에톡시프로판-2-일카바메이트

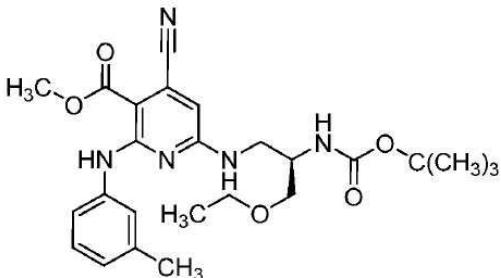
MeOH(10mℓ) 중의 (R)-tert-뷰틸 1-아자이도-3-에톡시프로판-2-일카바메이트(1.2g, 4.91 mmol)의 혼합물에 탄소 상의 팔라듐(0.523g, 4.91 mmol)을 가하였다. 이 혼합물을 수소 분위기 하에 실온에서 하룻밤 교반하였다. 얻어진 조질의 물질을 MeOH(1.0mℓ)에 재구성하고, 역상 분취용 HPLC를 통해서 정제시켰다. 분획들을 모아서 용매를 회전 증발기를 통해 건조 상태로 스트리핑시켜 표제의 화합물을 깨끗한 오일로서(722mg, 67%) 수득하였다. [M+H] C₁₀H₂₂N₂O₃에 대한 계산치, 219; 실측치, 219.

[0815] 제조예 17: (R)-tert-뷰틸 1-에톡시-3-(3-옥소-4-(m-톨릴아미노)-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)프로판-2-일카바메이트



[0816]

A. (R)-메틸 6-(2-(tert-뷰톡시카보닐아미노)-3-에톡시프로필아미노)-4-사이아노-2-(m-톨릴아미노)니코티네이트



[0818]

메틸 6-클로로-4-사이아노-2-(m-톨릴아미노)니코티네이트(200mg, 0.663 mmol)의 DMF(5mℓ) 용액에 DIPEA(0.232mℓ, 1.326 mmol) 및 (R)-tert-뷰틸 1-아미노-3-에톡시프로판-2-일카바메이트(174mg, 0.795 mmol)를 가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 추가의 (R)-tert-뷰틸 1-아미노-3-에톡시프로판-2-일카바메이트(231.25mg, 1.061 mmol) 첨가하고 이 혼합물을 65°C에서 1시간 가열하였다. 실온까지 냉각 후, 반응 혼합물을 EtOAc(30mℓ)로 희석시키고, 물(2×20mℓ) 및 염수(20mℓ)로 세척하였다. 유기층을 합하여 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농후한 황색 오일로 농축시켰다. 이 조질의 생성물은 추가의 정제없이 다음 단계에서 이용되었다. (415mg). [M+H] C₂₅H₃₃N₅O₅에 대한 계산치, 484; 실측치, 484.

[0820]

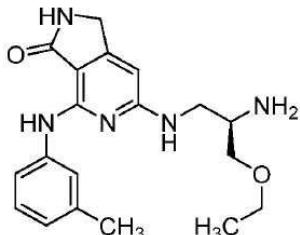
B. (R)-tert-틸 1-에톡시-3-(3-옥소-4-(m-톨릴아미노)-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)프로판-2-일카바메이트

[0821]

HOAc(0.25mℓ) 및 DCM(1mℓ) 중 (R)-메틸 6-(2-(tert-뷰톡시카보닐아미노)-3-에톡시프로필아미노)-4-사이아노-2-(m-톨릴아미노)니코티네이트(400mg, 0.827 mmol)를 수용하는 플라스크에 산화백금(IV)(18.78mg, 0.083 mmol)을 가하였다. 플라스크를 배기시키고 H₂로 3회 충전시키고, 이 반응 혼합물을 H₂ 분위기 하에 실온에서 3 내지 4시간 격렬하게 교반하였다. 이 화합물을 이어서 셀라이트를 통해 여과시키고, 용매를 진공 중 제거하였다. 잔류물을 하룻밤 진공 하 유지시켜 과잉량의 HOAc를 제거하였다. 조질의 잔류물을 무수 DCM(20mℓ)에 용해시키고, 탄산칼륨(572mg, 4.14 mmol)을 가하고나서, 이 혼합물을 실온에서 8시간 교반하였다. 이 혼합물을 세라이트를 통해 여과시키고 진공 중 농축시켰다. 잔류물을 MeOH/DCM 용액(1/1, 5mℓ)에 재구성하고, 역상 분취용 HPLC를 통해서 정제시켰다. 분획들을 모아서 진공 중 농축시켜 표제의 화합물을 TFA 염으로서(109mg, 28.9%) 수득하였다. [M+H] C₂₄H₃₃N₅O₄에 대한 계산치, 456; 실측치, 456.

[0822]

실시 예 54: (R)-6-(2-아미노-3-에톡시프로필아미노)-4-(m-톨릴아미노)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온



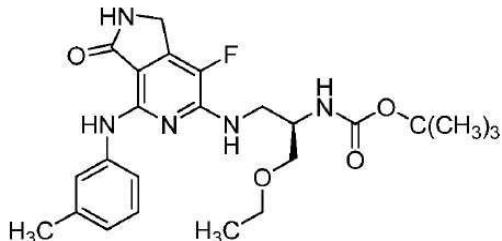
[0823]

(R)-tert-뷰틸 1-에톡시-3-(3-옥소-4-(m-톨릴아미노)-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)프로판-2-일카바메이트(109mg, 0.239 mmol)의 DCM(1mℓ) 용액에 TFA/DCM 용액(1/1, 10mℓ)을 가하였다. 이 혼합물을 실온에서 2시간 교반하였다. 용매의 제거 후, 얻어진 조질의 물질을 MeOH/DCM(1/1, 5mℓ)의 용액에

재구성하고, 역상 분취용 HPLC를 통해서 정제시켰다. 분획들을 수집하여, ACN을 회전 증발기를 통해 제거하였다. 얻어진 수성 용액을 포화 수성 NaHCO_3 로 중화시키고, $\text{EtOAc}(2\times200\text{m}\ell)$ 로 세척 후, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 나서, 여과시켰다. 유기상을 회전 증발기를 통해 건조 상태로 스트리핑시켜 표제의 화합물(11mg, 13%)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.08-1.18 (m, 3H), 1.25-1.44 (m, 4 H), 2.26-2.32 (m, 3H), 4.07-4.17 (m, 3H), 4.19-4.29 (m, 2H), 6.03 (s, 1H), 6.78 (d, $J=7.83\text{Hz}$, 1H), 7.06 (br s, 1H), 7.12-7.22 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.60 (d, $J=7.83\text{Hz}$, 1H), 7.66-7.75 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 8.83-8.97 (m, 1H). $[\text{M}+\text{H}] \text{ C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2$ 에 대한 계산치, 356; 실측치, 356.

[0825]

제조예 18: (R)-tert-부틸 1-에톡시-3-(7-플루오로-3-옥소-4-(m-톨릴아미노)-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)프로판-2-일카바메이트



[0826]

[0827]

0°C에서의 (R)-tert-부틸 1-에톡시-3-(3-옥소-4-(m-톨릴아미노)-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)프로판-2-일카바메이트(94.7mg, 0.208 mmol)의 CH_2Cl_2 (5m ℓ) 냉각 용액에 SELECTFLUOR(등록상표)(73.6 mg, 0.208 mmol)를 가하였다. 이 혼합물을 빙욕에서 교반 하에 두고 실온까지 6시간 동안 서서히 가온하였다. 그 후, 이 혼합물을 EtOAc (10m ℓ)로 희석시키고, 포화 수성 NaHCO_3 (5m ℓ)에 이어서 물(5m ℓ) 및 염수(5m ℓ)로 세척하였다. 유기층을 합하여, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 갈색 잔류물로 농축시켰다. 얻어진 조절의 물질을 MeOH/DCM (5m ℓ)에 재구성하고 분취용 HPLC에 의해 정제시켰다. 회수한 분획들을 모아서 ACN을 회전 증발기를 통해 제거하였다. 얻어진 수성 용액을 포화 수성 NaHCO_3 로 중화시키고 $\text{EtOAc}(2\times200\text{m}\ell)$ 로 추출한 후, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 나서, 여과 후, 유기상을 회전 증발기를 통해 건조 상태로 스트리핑시켜 표제의 화합물을 수득하였다. $[\text{M}+\text{H}] \text{ C}_{24}\text{H}_{32}\text{FN}_5\text{O}_4$ 에 대한 계산치, 474; 실측치, 474.

[0828]

실시예 55: (R)-6-(2-아미노-3-에톡시프로필아미노)-7-플루오로-4-(m-톨릴아미노)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온

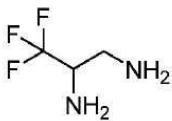


[0829]

[0830]

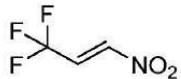
표제의 화합물의 TFA 염은 (R)-tert-부틸 1-에톡시-3-(3-옥소-4-(m-톨릴아미노)-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)프로판-2-일카바메이트 대신에 (R)-tert-부틸 1-에톡시-3-(7-플루오로-3-옥소-4-(m-톨릴아미노)-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)프로판-2-일카바메이트를 이용해서 실시 예 54와 마찬가지 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.08-1.19 (m, 3H), 2.25-2.36 (m, 3H), 3.38-3.77 (m, 7 H), 4.40 (s, 2H), 6.80 (d, $J=7.58\text{ Hz}$, 1H), 7.07-7.25 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.54 (d, $J=7.58\text{ Hz}$, 1H), 7.92 (br s, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.83 (s, 1H). $[\text{M}+\text{H}] \text{ C}_{19}\text{H}_{24}\text{FN}_5\text{O}_2$ 에 대한 계산치, 374; 실측치, 374.

[0831] 제조예 19: 3,3,3-트라이플루오로프로판-1,2-다이아민



[0832]

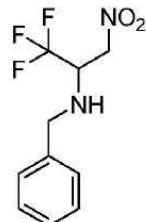
[0833] A. 3,3,3-트라이플루오로-1-나이트로프로프-1-엔



[0834]

[0835] 2,2,2-트라이플루오로에탄-1,1-다이올(75% aq 용액, 20g, 0.13 mol), CH_3NO_2 (24g, 0.39 mol) 및 Na_2CO_3 (0.85g, 8 mmol)의 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 물(50mL) 첨가하고 이 혼합물을 다이에틸 에터($3 \times 30\text{mL}$)로 추출하고 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 유기 추출물을 저온에서 감압하에 농축시킨 후, P_2O_5 (20.0g, 0.14 mol)를 잔류물 오일에 가하고, 이것을 대기압에서 증류시켜 녹황색 오일(4g, 순도 50%, 수율 10%)을 수득하였다. 비점 85-90°C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.09-7.17 (m, 1H), 7.50 (dd, $J=2.0$ Hz, 12.0 Hz, 1H).

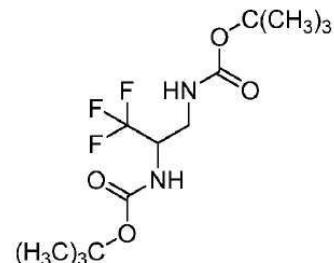
[0836] B. N-벤질-1,1,1-트라이플루오로-3-나이트로프로판-2-아민



[0837]

[0838] 톨루엔(50mL) 중의 3,3,3-트라이플루오로-1-나이트로프로프-1-엔(4g, 28.4 mmol) 및 벤질아민(3.2g, 30.0 mmol)의 혼합물을 실온에서 1시간 교반하였다. 이 혼합물을 농축시키고 잔류물을 칼럼 크로마토그래피($\text{EtOAc/PE} = 1/10$)에 의해 정제시켜 표제의 화합물(5.5g, 78%)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.91-3.95 (m, 1H), 4.06-4.14 (m, 1H), 4.45-4.51 (m, 1H), 4.63-4.67 (m, 1H), 7.30-7.39 (m, 5 H).

[0839] C. 다이-tert-뷰틸 N,N-(3,3,3-트라이플루오로프로판-1,2-다이일)-비스카바메이트



[0840]

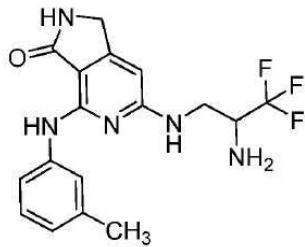
[0841] MeOH 중의 N-벤질-1,1,1-트라이플루오로-3-나이트로프로판-2-아민(5.5g, 22.0 mmol) 및 Pd/C (3.0g)의 혼합물을 H_2 분위기 하에 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이 혼합물을 이어서 여과시키고 농축시켜 오일을 얻었으며, 이것을 DCM(100mL) 중의 다이-tert-뷰틸 피로카보네이트(11.0g, 50.0 mmol) 및 Et_3N (5.0g, 50.0 mmol)에 배합하였다. 이 혼합물을 하룻밤 교반하고 나서 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피($\text{EtOAc/PE} = 1/7$)에 의해 농축시켜 표제의 화합물을 백색 고체로서(5.5g) 수득하였다.

[0842] D. 3,3,3-트라이플루오로프로판-1,2-다이아민

[0843] 다이-tert-뷰틸 N,N-(3,3,3-트라이플루오로프로판-1,2-다이일)-비스카바메이트 및 1.0 M HCl - EtOAc 의 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하여 표제의 화합물(1.5g, 54%)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3.50-

3.55 (m, 1H), 3.61-3.66 (m, 1H), 4.58-4.63 (m, 1H). [M+H] C₃H₇F₃N₂O에 대한 계산치, 129; 실측치, 129.

[0844] 실시예 56: 6-(2-아미노-3,3-트라이플루오로프로필아미노)-4-(m-톨릴아미노)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온

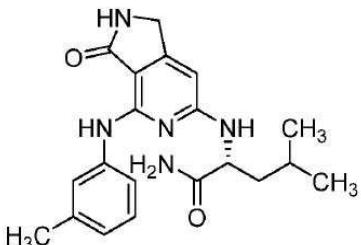


[0845]

[0846] 표제의 화합물은 (R)-tert-부틸 1-아미노-3-에톡시프로판-2-일카바메이트 대신에 3,3,3-트라이플루오로프로판-1,2-다이아민을 이용해서 실시예 54와 마찬가지 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.12-1.39 (m, 2H), 1.91-2.15 (m, 1H), 2.22-2.40 (m, 3H), 3.47-3.66 (m, 1H), 3.66-3.86 (m, 1H), 4.14-4.27 (m, 1H), 4.33-4.46 (m, 1H), 4.74-4.89 (m, 1H), 5.96-6.13 (m, 1H), 6.71-6.86 (m, 1H), 7.08-7.26 (m, 1H), 7.38-7.70 (m, 2H), 8.79-9.07 (m, 1H). [M+H] C₁₇H₁₈F₃N₅O에 대한 계산치, 366; 실측치, 366.

[0847]

실시예 57: (R)-4-메틸-2-(3-옥소-4-(m-톨릴아미노)-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)펜타아마이드

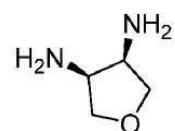


[0848]

[0849] 표제의 화합물은 (R)-tert-부틸 1-아미노-3-에톡시프로판-2-일카바메이트 대신에 (R)-2-아미노-4-메틸펜탄아미아이드(64.7mg, 0.497 mmol)를 이용해서 실시예 54와 마찬가지 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.82-0.88 (m, 3H), 0.91-0.96 (m, 3H), 1.18-1.32 (m, 1H), 1.61 (t, J=7.33Hz, 2H), 1.69-1.83 (m, 1H), 2.24-2.34 (m, 3H), 4.21 (s, 1H), 4.37 (s, 1H), 6.00-6.17 (m, 1H), 6.69-6.80 (m, 1H), 6.96 (br s, 1H), 7.04 (d, J=7.83Hz, 1H), 7.10-7.26 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.58 (d, J=7.33Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.82-8.97 (m, 1H). [M+H] C₂₀H₂₅N₅O₂에 대한 계산치, 368; 실측치, 368.

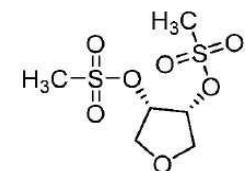
[0850]

제조예 20: (3R,4S)-테트라하이드로퓨란-3,4-다이아민



[0851]

[0852] A. (3R,4S)-테트라하이드로퓨란-3,4-다이일 다이메탄설포네이트



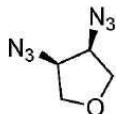
[0853]

[0854] DCM(5mℓ) 중의 메탄설포닐 클로라이드(1.642mℓ, 21.13 mmol)를 (3R,4S)-테트라하이드로퓨란-3,4-다이올(0.787mℓ, 9.61 mmol) 및 Et₃N(4.05mℓ, 28.8 mmol)의 DCM(10mℓ) 용액에 0

℃에서 가하였다. 0℃에서 1시간 교반 후, 이 혼합물을 DCM으로 희석하였다. 유기층을 포화 수성 NaHCO_3 로 세척하고 건조 후 진공 중 농축시켜 표제의 화합물을 황색을 띤 백색 고체로서(2.5g, 100%) 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.09–3.20 (m, 6 H), 3.90–4.07 (m, 2H), 4.10–4.22 (m, 2H), 5.19 (ddd, $J=5.31, 3.54, 1.77$ Hz, 2H).

[0855]

B. (3R,4S)-3,4-다이아자이도테트라하이드로퓨란



[0856]

(3R,4S)-테트라하이드로퓨란-3,4-다이일 다이메탄설포네이트(2.5g, 9.60 mmol) in DMF(50mℓ) 용액에 아자이드화나트륨(3.75g, 57.6 mmol) 및 테트라뷰틸암모늄 아이오다이드(0.355g, 0.960 mmol)를 가하였다. 이 반응 혼합물을 100℃에서 하룻밤 가열하였다. 실온까지 냉각 후, 이 혼합물을 EtOAc 로 희석시키고, 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 나서, 진공 중 농축시켰다. 잔류물을 톨루엔 중에 분산시키고, 이 혼합물을 진공 중 증발시켜 과잉의 DMF를 제거하여 표제의 화합물을 갈색 오일로서 수득하였으며, 이것은 추가의 정제없이 다음 단계에서 이용되었다(2.2g). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.72–3.87 (m, 2H), 3.94–4.46 (m, 4 H).

[0858]

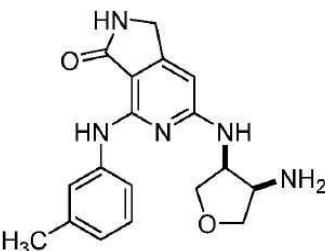
C. (3R,4S)-테트라하이드로퓨란-3,4-다이아민

[0859]

MeOH (10mℓ) 및 DCM (8mℓ)에 분산된 (3R,4S)-3,4-다이아자이도테트라하이드로퓨란 (2.2g, 14.27 mmol)의 혼합물에 탄소 상의 팔라듐(1.519g, 14.27 mmol)을 가하였다. 이 반응 혼합물을 H_2 분위기 하에 하룻밤 교반하였다. 수소화 후, 이 혼합물을 셀라이트를 통해 여과시키고, 용매를 진공 중 제거하여 표제의 화합물을 수득하였고, 이것은 추가의 정제없이 이용되었다(1.54g).

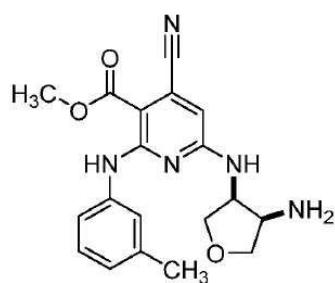
[0860]

실시예 58: 6-(시스-4-아미노테트라하이드로퓨란-3-일아미노)-4-(m-톨릴아미노)-1H-피롤로[3,4-c]피리딘-3(2H)-온



[0861]

A. 메틸 6-(시스-4-아미노테트라하이드로퓨란-3-일아미노)-4-사이아노-2-(m-톨릴아미노)니코티네이트



[0863]

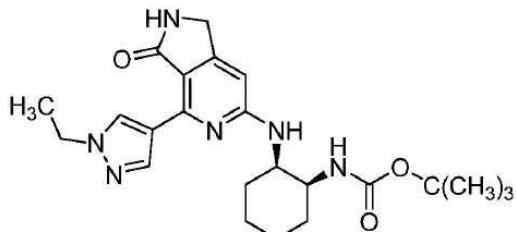
메틸 6-클로로-4-사이아노-2-(m-톨릴아미노)니코티네이트(40mg, 0.133 mmol)의 DMF (1mℓ) 용액에 DIPEA(0.046mℓ, 0.265 mmol) 및 (3R,4S)-테트라하이드로퓨란-3,4-다이아민(13.54mg, 0.133 mmol)을 가하였다. 이 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 추가의 아민을 가하고, 얻어진 반응 혼합물을 실온에서 추가로 하루 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 MeOH (10mℓ)에 희석시키고, 역상 분취용 HPLC에 의해 정제시켰다. 분획들을 모아서 ACN 을 회전 증발기를 통해 제거하였다. 얻어진 수성 용액을 포화 수성 NaHCO_3 로 중화시키고 EtOAc (2×200

ml)로 세척 후, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 나서, 여과시켰다. 유기상을 회전 증발기를 통해 건조 상태로 스트리핑시켜 표제의 화합물(35.5mg, 73%)을 수득하였다. $[\text{M}+\text{H}] \text{ C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_3$ 에 대한 계산치, 368; 실측치, 368.

[0865] B. 6-(시스-4-아미노테트라하이드로퓨란-3-일아미노)-4-(m-톨릴아미노)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온

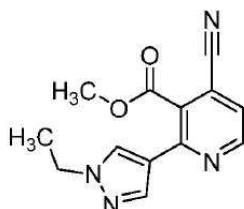
[0866] MeOH(5ml) 및 HOAc(2.5ml) 중의 메틸 6-(시스-4-아미노테트라하이드로퓨란-3-일아미노)-4-사이아노-2-(m-톨릴아미노)니코티네이트(35.5mg, 0.097 mmol)를 수용하는 용기에 탄소 상의 팔라듐(1.028mg, 9.66 μmol)을 가하였다. 이 용기를 배기시키고, H_2 로 3회 충전시킨 후, 이 혼합물을 H_2 분위기 하에 실온에서 하룻밤 격렬하게 교반하였다. 이 혼합물을 이어서 셀라이트를 통해 여과시키고, 용매를 진공 중 제거하였다. 잔류물을 DCM(10ml) 및 MeOH(5ml)에 용해시키고 탄산칼륨(26.7mg, 0.193 mmol)을 가하였다. 이 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 추가의 탄산칼륨(40.1mg, 0.290 mmol)을 가하고, 이 반응 혼합물을 실온에서 4시간 교반하고 나서, 50°C에서 30분 가열하였다. 이 혼합물을 여과시켜 고체 K_2CO_3 를 제거하고, 여과액을 MeOH(10ml)로 희석시키고 나서 역상 분취용 HPLC에 의해 정제시켰다. 분획들을 모아서 진공 중 농축시켜 표제의 화합물의 TFA 염(4.5mg, 13.7%)을 수득하였다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.30 (s, 3H), 2.52-2.58 (m, 2H), 3.67-3.83 (m, 2H), 3.90 (br s, 1H), 3.98-4.14 (m, 2H), 4.20-4.30 (m, 2H), 4.58 (br s, 1H), 6.16 (s, 1H), 6.81 (d, $J=7.32\text{Hz}$, 1H), 7.11-7.27 (m, 2H), 7.46 (d, $J=7.32\text{Hz}$, 1H), 7.59 (br s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.94 (s, 1H). $[\text{M}+\text{H}] \text{ C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2$ 에 대한 계산치, 340; 실측치, 340.

[0867] 제조예 21: tert-부틸 (1S,2R)-2-(4-(1-에틸-1H-페라졸-4-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)사이클로헥실카바메이트



[0868]

[0869] A. 메틸 4-사이아노-2-(1-에틸-1H-페라졸-4-일)니코티네이트

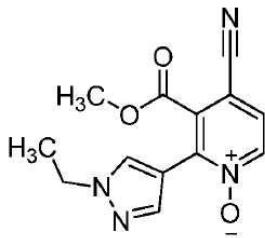


[0870]

[0871] DME(2ml) 및 포화 수성 Na_2CO_3 (2ml) 중 메틸 2-클로로-4-사이아노니코티네이트(207mg, 1.053 mmol), 1-에틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-페라졸(201mg, 0.905 mmol) 및 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0)(122mg, 0.105 mmol)의 혼합물을 N_2 분위기 하에 80°C에서 3시간 교반하였다. 물과 EtOAc를 이어서 가하였다. 유기상을 H_2O 및 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시킨 후, 증발시켜 표제의 화합물(265.3mg, 98%)을 수득하였다. $[\text{M}+\text{H}] \text{ C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2$ 에 대한 계산치, 257; 실측치, 257.

[0872]

B. 4-사이아노-2-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-3-(메톡시카보닐)파리딘 1-옥사이드



[0873]

[0874]

ACN(2mℓ) 중의 메틸 4-사이아노-2-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)니코티네이트(207mg, 0.808 mmol)의 혼합물에 0℃에서 과산화수소(380mg, 4.04 mmol) 및 트라이플루오로아세트산 무수물(0.456mℓ, 3.23 mmol)을 가하였다. 얻어진 혼합물 실온에서 하룻밤 교반하였다. 다음에, 포화 수성 NaHCO_3 용액 및 클로로포름을 가하였다. 수상을 클로로포름($3 \times 200\text{mL}$)으로 추출하였다. 유기층을 합해서 염수로 세척 후, MgSO_4 상에서 건조시키고, 증발시켜 표제의 화합물을 수득하였고, 이것은 추가의 정제없이 이용되었다(210mg, 95%). $[\text{M}+\text{H}] \text{ C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3$ 에 대한 계산치, 273.5; 실측치, 273.5.

[0875]

C. 메틸 6-클로로-4-사이아노-2-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)니코티네이트



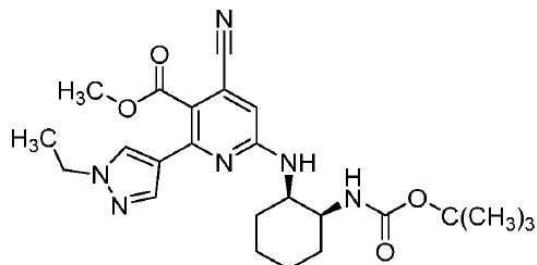
[0876]

[0877]

4-사이아노-2-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-3-(메톡시카보닐)파리딘 1-옥사이드(210mg, 0.771 mmol)의 POCl_3 (20mℓ) 용액을 80℃에서 3 내지 4시간 가열하였다. 이 혼합물을 농축시키고 플래시 크로마토그래피(SiO_2 , 헥산 중 10-100% EtOAc)에 의해 정제시켰다. 분획들을 모아서 용매를 진공 중 제거하여 표제의 화합물(201mg, 90%)을 수득하였다.

[0878]

D. 메틸 6-((1R,2S)-2-(tert-뷰톡시카보닐아미노)사이클로헥실아미노)-4-사이아노-2-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)니코티네이트



[0879]

[0880]

메틸 6-클로로-4-사이아노-2-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)니코티네이트(201mg, 0.691 mmol)의 DMF(1mℓ) 용액에 DIPEA(0.242mℓ, 1.383 mmol) 및 tert-뷰틸 (1S,2R)-2-아미노사이클로헥실카바메이트(237mg, 1.106 mmol)을 가하였다. 이 반응 혼합물을 100℃에서 하룻밤 교반하고 나서, 용매를 제거하고, 얻어진 조질의 물질을 MeOH (5.0mℓ)에 회석시키고, 역상 분취용 HPLC를 통해서 정제시켰다. 분획들을 모아서 ACN을 회전 증발기를 통해 제거하였다. 얻어진 수성 용액을 포화 수성 NaHCO_3 로 중화시키고 EtOAc ($2 \times 200\text{mL}$)로 세척 후, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 나서, 여과시켰다. 유기상을 회전 증발기를 통해 건조 상태로 스트리핑시켜 표제의 화합물(62mg, 19%)을 수득하였다. $[\text{M}+\text{H}] \text{ C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_4$ 에 대한 계산치, 469; 실측치, 469.

[0881]

E. tert-뷰틸 (1S,2R)-2-(4-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-파롤로[3,4-c]파리딘-6-일아미노)사이클로헥실카바메이트

[0882] MeOH(2mℓ) 중 메틸 6-((1R,2S)-2-(tert-뷰톡시카보닐아미노)사이클로헥실아미노)-4-사이아노-2-(1-에틸-1H-파라졸-4-일)니코티네이트(62mg, 0.132 mmol)를 수용하는 플라스크에 HOAc(1mℓ)를 가하여 황색 용액을 얻었다. 탄소 상의 팔라듐을 가하였다(14.08mg, 0.132 mmol). 이 플라스크를 배기시키고 H₂로 3회 충전하고, 그 후 이 혼합물을 실온에서 H₂ 분위기 하에 격렬하게 하룻밤 교반하였다. 이 혼합물을 셀라이트를 통해 여과시키고, 용매를 진공 중 제거하여 잔류물을 얻었고, 이것을 DCM(10mℓ) 및 MeOH(10mℓ)에 용해시켰다. 탄산칼륨을 가하고 이 혼합물을 5시간 교반하였다. 고체를 여과제거하고, 그 여과액을 농축시켜 표제의 화합물(50mg, 86%)을 수득하였다. [M+H] C₂₃H₃₂N₆O₃에 대한 계산치, 441; 실측치, 441.

[0883] 실시예 59: 6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-4-(1-에틸-1H-파라졸-4-일)-1H-파롤로[3,4-c]파리딘-3(2H)-온



[0884]

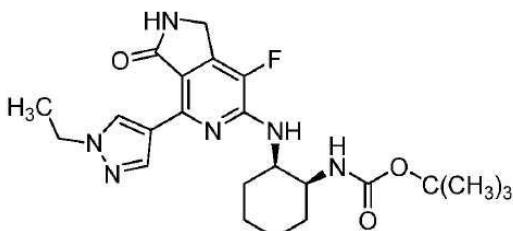
[0885] tert-뷰틸 (1S,2R)-2-(4-(1-에틸-1H-파라졸-4-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-파롤로[3,4-c]파리딘-6-일아미노)사이클로헥실카바메이트(50mg, 0.113 mmol)의 DCM(1mℓ) 용액에 DCM/TFA(1/1, 2mℓ)를 가하였다. 이 혼합물을 실온에서 2시간 교반하였다. 용매의 제거 후, 얻어진 조질의 물질을 MeOH(5.0mℓ)에 재구성하고 분취용 HPLC에 의해 정제시켰다. 분획들을 모아서 용매를 회전 증발기를 통해 건조 상태로 스트리핑시켜 표제의 화합물을 TFA 염으로서(10.5mg, 27%) 수득하였다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.31-1.55 (m, 6 H), 1.58-1.86 (m, 8 H), 4.20-4.31 (m, 3 H), 6.56 (s, 1 H), 6.84 (d, J=7.32Hz, 1 H), 7.56-7.76 (m, 2 H), 8.10 (s, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.96 (s, 1 H). [M+H] C₁₈H₂₄N₆O에 대한 계산치, 341; 실측치, 341.

[0886] 실시예 60: 6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-4-(1-에틸-1H-파라졸-4-일)-7-플루오로-1H-파롤로[3,4-c]파리딘-3(2H)-온



[0887]

[0888] A. tert-뷰틸 (1S,2R)-2-(4-(1-에틸-1H-파라졸-4-일)-7-플루오로-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-파롤로[3,4-c]파리딘-6-일아미노)사이클로헥실카바메이트



[0889]

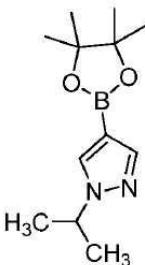
[0890] tert-뷰틸 (1S,2R)-2-(4-(1-에틸-1H-파라졸-4-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-파롤로[3,4-c]파리딘-6-일아미노)사이클로헥실카바메이트(69.7mg, 0.158 mmol)의 DCM(5mℓ) 용액을 0℃까지 냉각시켰다. SELECTFLUOR(등록상표)(84mg, 0.237 mmol)를 가하였다. 얻어진 혼합물을 냉온에 교반 하에 방치하고 하룻밤 교반하면서 서서히 실온까지 가온시켰다. 추가의 SELECTFLUOR(등록상표)(2 eq)를 가하고, 2시간 후 반응을 중지

시켰다. 용매의 제거 후, 잔류물을 EtOAc(10mℓ)로 희석시키고, 포화 수성 NaHCO_3 (5mℓ), 물(5mℓ) 및 염수(5mℓ)로 세척하였다. 유기층을 합하여, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 나서, 갈색 잔류물로 농축시켰다. 얻어진 조질의 물질을 MeOH/DCM(6mℓ)에 재구성하고 분취용 HPLC를 통해서 정제시켰다. 분획들을 모아서 ACN을 회전 증발기를 통해 제거하였다. 얻어진 수성 용액을 포화 수성 NaHCO_3 로 중화시키고, EtOAc($2\times 200\text{m}\ell$)로 세척 후, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 나서, 여과시켰다. 유기상을 회전 증발기를 통해 건조 상태로 스트리핑시켜 표제의 화합물(20mg, 28%)을 수득하였다. $[\text{M}+\text{H}] \text{ C}_{23}\text{H}_{31}\text{FN}_6\text{O}_3$ 에 대한 계산치, 459; 실측치, 459.

[0891] B. 6-((1*R*,2*S*)-2-아미노사이클로헥실아미노)-4-(1-에틸-1*H*-피라졸-4-일)-7-플루오로-1*H*-피롤로[3,4-*c*]페리딘-3(2*H*)-온

[0892] tert-뷰틸 (1*S*,2*R*)-2-(4-(1-에틸-1*H*-피라졸-4-일)-7-플루오로-3-옥소-2,3-다이하이드로-1*H*-피롤로[3,4-*c*]페리딘-6-일아미노)사이클로헥실카바메이트(20mg, 0.044 mmol)의 DCM(1mℓ)용액에 DCM/TFA(1/1, 2mℓ)를 가하였다. 이 혼합물을 실온에서 2시간 교반하였다. 용매의 제거 후, 얻어진 조질의 물질을 MeOH(5.0mℓ)에 재구성하고 분취용 HPLC에 의해 정제시켰다. 분획들을 모아서 용매를 회전 증발기를 통해 건조 상태로 스트리핑시켜 표제의 화합물을 TFA 염으로서(7mg, 45%) 수득하였다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.40 (t, $J=7.08\text{ Hz}$, 4 H), 1.54-1.72 (m, 2H), 1.75-1.97 (m, 2H), 3.47-3.60 (m, 2H), 3.69 (br s, 1H), 4.18 (q, $J=7.32\text{Hz}$, 2H), 4.33-4.52 (m, 3H), 6.74 (d, $J=6.83\text{Hz}$, 1H), 7.77 (br s, 3H), 8.26-8.44 (m, 2H), 8.88 (s, 1H). $[\text{M}+\text{H}] \text{ C}_{18}\text{H}_{23}\text{FN}_6\text{O}_3$ 에 대한 계산치, 359; 실측치, 359.

[0893] 제조예 22: 1-아이소프로필-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1*H*-피라졸

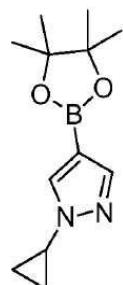


[0894]

[0895] 마이크로파 바이알 중에서, 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1*H*-피라졸(1g, 5.15 mmol)의 DMF(10mℓ) 용액에 탄산세슘(5.04g, 15.46 mmol) 및 2-아이오도프로판(2.58mℓ, 25.8 mmol)을 가하였다. 이 혼합물을 100°C에서 하룻밤 가열하였다. 실온까지 냉각 후, H_2O (300mℓ)를 가하고, 수층을 EtOAc($2\times 200\text{m}\ell$)로 추출하였다. 유기 추출물을 합하여, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 나서, 여과 후, 용매를 진공 중 제거하였다. 얻어진 조질의 물질을 MeOH(1.0mℓ)에 재구성하고 HPLC에 의해 정제시켰다. 분획들을 모아서 회전 증발기를 통해 건조 상태로 스트리핑시켜 표제의 화합물을 수득하였다. $[\text{M}+\text{H}] \text{ C}_{12}\text{H}_{21}\text{BN}_2\text{O}_2$ 에 대한 계산치, 237; 실측치, 237.

[0896]

제조예 23: 1-사이클로프로필-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1*H*-피라졸

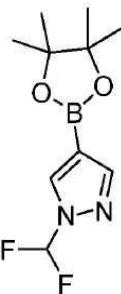


[0897]

[0898] 표제의 화합물은 아이오도프로판 대신에 브로모사이클로프로판을 이용해서 제조예 22와 마찬가지 방식으로 제조하였다. $[\text{M}+\text{H}] \text{ C}_{12}\text{H}_{19}\text{BN}_2\text{O}_2$ 에 대한 계산치, 234; 실측치, 234.

[0899]

제조예 24: 1-(다이플루오로메틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보를란-2-일)-1H-피라졸



[0900]

[0901]

표제의 화합물은 아이오도프로판 대신에 다이플루오로아이오도메탄을 이용하고 반응을 90°C에서 수행한 이외에는 제조예 22와 마찬가지 방식으로 제조하였다. $[M+H]$ $C_{10}H_{15}BF_2N_2O_2$ 에 대한 계산치, 245; 실측치, 245.

[0902]

실시예 61: 6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-4-(1-사이클로프로필-1H-피라졸-4-일)-1H-피롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온



[0903]

[0904]

표제의 화합물의 TFA 염은 1-에틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보를란-2-일)-1H-피라졸 대신에 1-사이클로프로필-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보를란-2-일)-1H-피라졸을 이용해서 실시예 59와 마찬가지 방식으로 제조하였다. 1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.47-1.67 (m, 4 H), 1.69-1.95 (m, 8 H), 3.63-3.74 (m, 3 H), 4.35 (s, 2 H), 6.65 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 8.96 (s, 1 H). $[M+H]$ $C_{19}H_{24}N_6O$ 에 대한 계산치, 353; 실측치, 353.

[0905]

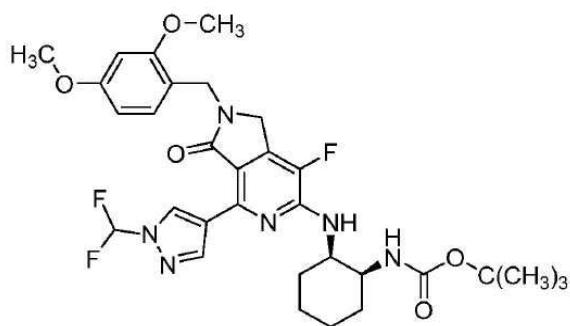
실시예 62: 6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-4-(1-(다이플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-7-플루오로-1H-피롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온



[0906]

[0907]

A. *tert*-뷰틸 (1S,2R)-2-(4-(1-(다이플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2-(2,4-다이메톡시벤질)-7-플루오로-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-피롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)사이클로헥실카바메이트



[0908]

[0909] tert-뷰틸 (1S,2R)-2-(4-클로로-2-(2,4-다이메톡시벤질)-7-플루오로-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-피롤로[3,4-c]피리딘-6-일아미노)사이클로헥실카바메이트(35mg, 0.064 mmol), 1-(다이플루오로메틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(18.67mg, 0.076 mmol) 및 비스(트라이페닐포스핀)팔라듐 클로라이드(44.7 mg, 0.064 mmol)의 다이옥산(500 μ l) 및 포화 수성 Na₂CO₃(500 μ l) 용액을 85°C에서 1시간 가열하였다. 고체를 여과 제거 후, 용매를 제거하고 잔류물을 MeOH 및 DCM에 용해시킨 후, 분취용 HPLC에 의해 정제시켰다. 분획들을 모아서 ACN을 회전 증발기를 통해 제거하였다. 얻어진 수성 용액을 포화 수성 NaHCO₃로 중화시키고, EtOAc(2×200ml)로 세척 후, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 나서, 여과시켰다. 유기상을 회전 증발기를 통해 건조 상태로 스트리핑시켜 표제의 화합물(36mg, 90%)을 수득하였다. [M+H] C₃₁H₃₇F₃N₆O₅에 대한 계산치, 631; 실측치, 631.

[0910] B. 6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-4-(1-(다이플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-7-플루오로-1H-피롤로[3,4-c]피리딘-3(2H)-온

[0911] tert-뷰틸 (1S,2R)-2-(4-(1-(다이플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2-(2,4-다이메톡시벤질)-7-플루오로-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-피롤로[3,4-c]피리딘-6-일아미노)사이클로헥실카바메이트(36mg, 0.057 mmol)의 TFA(2ml) 용액을 60°C에서 2시간 가열하였다. 용매의 제거 후, 잔류물을 MeOH(2ml)에 회석시키고, 분취용 HPLC에 의해 정제시켰다. 분획들을 모아서 회전 증발기를 통해 건조 상태로 스트리핑시켜 표제의 화합물을 TFA 염으로서(18.7 mg, 86%) 수득하였다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.40-1.52 (m, 2H), 1.58-1.76 (m, 3H), 1.75-1.94 (m, 3H), 3.67 (br s, 1H), 4.44 (d, J=4.88 Hz, 2H), 4.53 (br s, 1H), 6.86 (d, J=6.83Hz, 1H), 7.71 (br s, 2H), 7.79-8.12 (m, 1H), 8.53 (s, 2H), 9.41 (s, 1H). [M+H] C₁₇H₁₉F₃N₆O에 대한 계산치, 381; 실측치, 381.

[0912] 실시예 63: 6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-4-(1-사이클로프로필-1H-피라졸-4-일)-7-플루오로-1H-피롤로[3,4-c]피리딘-3(2H)-온



[0913]

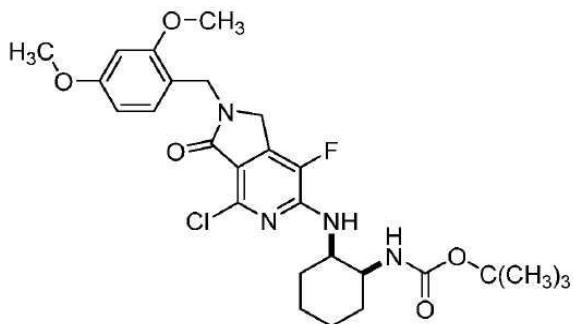
[0914] 표제의 화합물의 TFA 염은 1-(다이플루오로메틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 대신에 1-사이클로프로필-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸을 이용해서 실시예 62 와 마찬가지 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.94-1.11 (m, 4 H), 1.47 (d, J=6.35 Hz, 2H), 1.56-1.97 (m, 6 H), 3.60-3.85 (m, 2H), 4.28-4.53 (m, 3H), 6.74 (d, J=6.35 Hz, 1H), 7.70 (br s, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.94 (s, 1H). [M+H] C₁₉H₂₃FN₆O에 대한 계산치, 371; 실측치, 371.

[0915] 실시예 64: 시스-6-(2-아미노사이클로헥실아미노)-7-플루오로-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-피롤로[3,4-c]피리딘-3(2H)-온



[0916]

[0917] A. 시스-tert-뷰틸 2-(4-클로로-2-(2,4-다이메톡시벤질)-7-플루오로-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-피롤로[3,4-c]피리딘-6-일아미노)사이클로헥실카바메이트

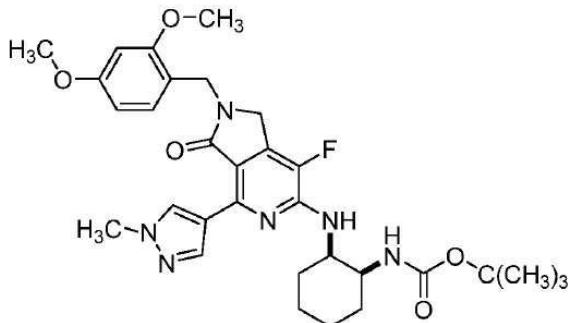


[0918]

[0919] ACN(2mℓ) 중의 4,6-다이클로로-2-(2,4-다이메톡시벤질)-7-플루오로-1H-피롤로[3,4-c]피리딘-3(2H)-온(316mg, 0.851 mmol) 및 시스-tert-뷰틸 2-아미노사이클로헥실카바메이트(365mg, 1.703 mmol) 및 DIPEA(0.743mℓ, 4.26 mmol)의 혼합물을 85℃에서 3일간 교반하였다. 얻어진 조질의 물질을 MeOH(1mℓ)에 재구성하고 분취용 HPLC에 의해 정제시켰다. 분획들을 모아서 회전 증발기를 통해 건조 상태로 스트리핑시켜 표제의 화합물(161mg, 34%)을 수득하였다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.35 (br s, 10 H), 1.58 (br s, 2H), 1.76 (br s, 2H), 3.71-3.90 (m, 11H), 4.33 (br s, 2H), 4.51 (br s, 2H), 6.43-6.72 (m, 3H), 6.87 (br s, 1H), 7.07 (br s, 1H). $[\text{M}+\text{H}] \text{ C}_{27}\text{H}_{34}\text{ClFN}_4\text{O}_5$ 에 대한 계산치, 549; 실측치, 549.

[0920]

B. 시스-tert-뷰틸 2-(2-(2,4-다이메톡시벤질)-7-플루오로-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-피롤로[3,4-c]피리딘-6-일아미노)사이클로헥실카바메이트



[0921]

[0922] 다이옥산(2mℓ) 및 포화 수성 Na_2CO_3 (2mℓ) 중의 시스-tert-뷰틸 2-(4-클로로-2-(2,4-다이메톡시벤질)-7-플루오로-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-피롤로[3,4-c]피리딘-6-일아미노)사이클로헥실카바메이트(135.8mg, 0.247 mmol), 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(154mg, 0.742 mmol) 및 비스(트라이페닐포스핀)팔라듐 클로라이드(174mg, 0.247 mmol)의 용액을 120℃에서 30분간 가열하였다. 고체를 여과 제거 후, 용매를 제거하고 잔류물을 MeOH 및 DCM에 용해시킨 후 the 혼합물을 분취용 HPLC 의해 정제시켰다. 분획들을 모아서 용매를 회전 증발기를 통해 건조 상태로 스트리핑시켜 표제의 화합물(109mg, 74%)을 수득하였다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.97-1.98 (m, 10 H), 2.28-2.44 (m, 3H), 2.56-2.72 (m, 4 H), 3.63-3.99 (m, 11H), 4.36 (d, $J=18.06$ Hz, 2H), 4.56 (br s, 2H), 6.50 (br s, 1H), 6.61 (br s, 1H), 6.65-6.81 (m, 1H), 7.08 (br s, 1H), 7.70 (br s, 1H), 8.30 (br s, 1H), 8.75-9.02 (m, 1H). $[\text{M}+\text{H}] \text{ C}_{31}\text{H}_{39}\text{FN}_6\text{O}_5$ 에 대한 계산치, 595; 실측치, 595.

[0923]

C. 시스-6-(2-아미노사이클로헥실아미노)-7-플루오로-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-피롤로[3,4-c]피리딘-3(2H)-온

[0924]

시스-tert-뷰틸 2-(2-(2,4-다이메톡시벤질)-7-플루오로-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-피롤로[3,4-c]피리딘-6-일아미노)사이클로헥실카바메이트(109mg, 0.183 mmol)의 TFA(5mℓ) 용액을 60℃에서 2시간 가열하였다. 용매의 제거 후, 잔류물을 MeOH(2mℓ)에 희석시키고, 분취용 HPLC에 의해 정제시켰다. 분획들을 모아서 회전 증발기를 통해 건조 상태로 스트리핑시켜 표제의 화합물을 TFA 염으로서 수득하였다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.47 (br s, 2H), 1.57-1.75 (m, 3H), 1.84 (br s, 2H), 3.12-3.23 (m, 2H),

3.87-3.94 (m, 3H), 4.35-4.50 (m, 3H), 6.73 (br s, 1H), 7.71 (br s, 2H), 8.28-8.44 (m, 2H), 8.84 (d, J=3.91Hz, 1H). [M+H] C₁₇H₂₁FN₆O에 대한 계산치, 345; 실측치, 345.

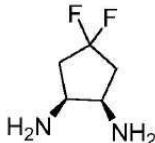
[0925] 실시예 65: 6-((3R,4R)-3-아미노테트라하이드로-2H-피란-4-일아미노)-7-플루오로-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-피롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온



[0926]

[0927] 표제의 화합물의 TFA 염은 시스-tert-뷰틸 2-아미노사이클로헥실카바메이트 대신에 (3R,4R)-테트라하이드로-2H-피란-3,4-다이아민 디아하이드로클로라이드를 이용해서 실시예 64와 마찬가지 방식으로 제조하였다. 목적으로 하는 입체이성질체 분취용 HPLC를 이용해서 단리시켰다. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.29 (br s, 2H), 1.86-1.99 (m, 1H), 3.84-3.99 (m, 4 H), 4.03-4.17 (m, 1H), 4.45 (br s, 2H), 8.29 (br s, 1H), 8.79 (br s, 1H). [M+H] C₁₆H₁₉FN₆O₂₀에 대한 계산치, 347; 실측치, 347.

[0928] 제조예 25: 시스-4,4-다이플루오로사이클로펜탄-1,2-다이아민



[0929]

[0930] A. 사이클로펜타-1,3-다이엔

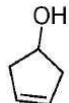


[0931]

[0932] 다이사이클로펜타다이엔을 수용하는 플라스크를 N₂로 1분간 플러싱(fushing)하고 나서, 오일 욕에서 대략 180 °C까지 가열하였다. 사이클로펜타다이엔은 40-45°C에서 서서히 중류되었다. 표제의 화합물(100g)을 수집하여 N₂ 하에 -70°C에서 유지하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.02 (t, J=1.4 Hz, 2H), 6.49-6.51 (m, 2H), 6.61-6.62 (m, 2H).

[0933]

B. 사이클로펜트-3-에놀

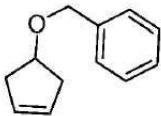


[0934]

[0935] 0°C에서 냉각된 알파-피넨(225.0g, 1.65 mol)에 N₂ 분위기 하에 30분에 걸쳐서 BH₃-THF(1M, 750mℓ)를 적가하였다. 이 반응 혼합물을 0°C에서 3.5시간 교반하였다. 중류된 사이클로펜타-1,3-다이엔(99.0g, 1.50 mol)을 0°C에서 40분의 기간에 걸쳐서 적가하였다. 얻어진 혼합물을 실온까지 서서히 가온시키고 20시간 교반하였다. 과잉의 하이드라이드를 10°C 이하의 온도에서 물(30mℓ)을 첨가함으로써 분해시켰다. 수성 NaOH(3N, 300mℓ)를 5°C 이하의 온도에서 가하고 나서 H₂O₂(30%, 250mℓ)를 가하였다. 수층을 NaCl로 염석시키고, 유기층을 분리시켜 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 생성물을 20mm Hg의 감압 하에 65°C에서 중류시켜, 표제의 화합물을 오일로서 (30.4g, 24%) 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.29 (d, J=17.6 Hz, 2H), 2.61 (dd, J=6.0, 16.4 Hz, 2H), 4.82 (s, 1H), 5.68 (s, 2H).

[0936]

C. ((사이클로펜트-3-에닐옥시)메틸)벤젠

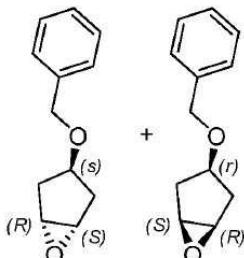


[0937]

0°C에서 THF(300mℓ) 중의 사이클로펜트-3-에놀 (30.40g, 0.36mol)의 냉각된 용액에 NaH(18.82g, 0.47 mol, 광유 중 60%)를 가하였다. 기포가 사라진 후, 벤질 브로마이드(80.45g, 0.47 mol)를 45분에 걸쳐서 0°C에서 가하였다. 이 반응 혼합물을 6시간의 기간 동안 실온까지 가온시켰다. 과잉의 NaH를 5°C 이하의 온도에서 MeOH(120 mℓ)로 퀸칭시켰다. 이 혼합물을 실온까지 가온시키고, H₂O로 희석 후, 두 상을 분리시켰다. 수증을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 합하여, 농축 후, 석유 에터 및 EtOAc(PE/EA = 40/1 내지 30/1)로 용리하는 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물을 오일로서(45.28g, 72%) 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.38–2.41 (m, 2H), 2.49–2.54 (m, 2H), 4.20–4.24 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 5.62 (s, 2H), 7.17–7.28 (m, 5 H).

[0939]

D. (1R,3s,5S)-3-(벤질옥시)-6-옥사바이사이클로[3.1.0]헥산 및 (1R,3r,5S)-3-(벤질옥시)-6-옥사바이사이클로[3.1.0]헥산

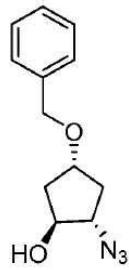


[0940]

0°C에서 DCM(300mℓ) 중 ((사이클로펜트-3-에닐옥시)메틸)벤젠 (45.28g, 260 mmol)의 냉각된 용액에 m-클로로페옥시벤조산(111.9g, 520 mmol)을 일부 가하였다. 이 혼합물을 0°C 내지 실온의 온도에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 과잉량의 m-클로로페옥시벤조산을 음성 요오드화전분 테스트가 관찰될 때까지 포화 수성 Na₂S₂O₃의 첨가에 의해 저감시켰다. 이 혼합물을 포화 NaHCO₃로 pH 8–9로 중화시키고 여과시켰다. 여과액을 DCM에 의해 분리하고, 염수로 세척 후, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 나서, 석유 에터 및 EtOAc(PE/EtOAc = 30/1, 20/1 내지 10/1)로 용리하는 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물을 오일로서((1R,3s,5S): 14.41g, 76 mmol; ((1R,3r,5S): 21.38g, 113 mmol) 수득하였다. (1R,3s,5S)의 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.69 (dd, J=6.8, 14.0 Hz, 2H), 2.49 (dd, J=7.2, 14.0 Hz, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.85 (quintet J=7.0 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 7.25–7.34 (m, 5 H); (1R,3r,5S)의 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.99 (dd, J=7.6, 15.6 Hz, 2H), 2.23 (d, J=16.6 Hz, 2H), 3.55 (s, 2H), 4.08 (t, J=7.2Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 7.27–7.35 (m, 5 H).

[0942]

E. (1S,2S,4R)-2-아자이도-4-(벤질옥시)사이클로펜탄올

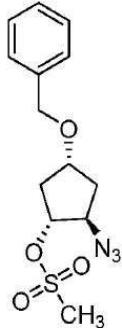


[0943]

(1R,3s,5S)-3-(벤질옥시)-6-옥사바이사이클로[3.1.0]헥산(14.41g, 76 mmol)의 EtOH/H₂O(550mℓ/160mℓ) 용액에 NH₄Cl(15.06g, 284 mmol) 및 아자이드화나트륨(18.47g, 284 mmol)을 가하였다. 이 혼합물을 하룻밤 환류시키고

나서, 실온까지 냉각시켰다. EtOH를 제거한 후, 물을 가하고 잔류물을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 나서, 석유 에터 및 EtOAc(PE/EtOAc = 20/1, 10/1 내지 6/1)로 용리하는 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물을 오일로서(18.24g, 78.3 mmol) 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.65–1.79 (m, 2H), 2.01–2.07 (m, 1H), 2.30–2.37 (m, 1H), 3.49–3.54 (m 1H), 3.97–4.06 (m, 2H), 4.11–4.13 (br, 1H), 4.33–4.40 (m, 2H), 7.18–7.27 (m, 5 H).

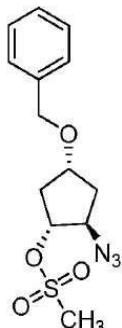
[0945] F. (1R,2R,4R)-2-아자이도-4-(벤질옥시)사이클로펜틸 메탄설포네이트



[0946]

[0947] DCM(500m ℓ) 중의 Et_3N (9.49g, 94.0 mmol) 및 (1S,2S,4R)-2-아자이도-4-(벤질옥시)사이클로펜탄을(18.25g, 78.3 mmol)의 냉각된 혼합물에 0°C에서 DCM(50m ℓ) 중 메탄설포닐 클로라이드(9.87g, 86.2 mmol)를 적가하였다. 이 혼합물을 0°C 내지 실온의 온도에서 하룻밤 교반하였다. 완전한 전환 후, 수성 NaHCO_3 (5%, 300m ℓ)를 가하였다. 이 혼합물을 DCM으로 추출하고, 염수로 세척 후, Na_2SO_4 상에서 건조시키, 표제의 화합물을 오일로서(23.58g, 75.8 mmol) 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 1.83–1.89 (m, 1H), 2.06–2.13 (m, 1H), 2.34–2.49 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 3.94–3.99 (m, 1H), 4.08–4.13 (m, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.93–4.98 (q, $J=5.6/7.0$ Hz, 1H), 7.25–7.36 (m, 5 H).

[0948] G. (((1s,3R,4S)-3,4-다이아자이도사이클로펜틸옥시)메틸)벤젠

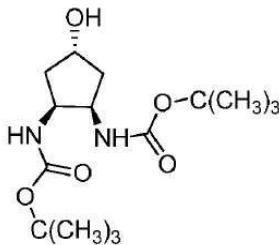


[0949]

[0950] (1R,2R,4R)-2-아자이도-4-(벤질옥시)사이클로펜틸 메탄설포네이트(23.58 g 75.8 mmol), 피리딘(25m ℓ), 물(140m ℓ) 및 DMA(350m ℓ)의 혼합물을 NaN_3 (10.84g, 166.8 mmol)를 가하였다. 이 혼합물을 N_2 분위기 하에 130°C에서 하룻밤 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고 냉수(300m ℓ)로 반응중지시켰다. 이 혼합물을 EtOAc로 추출하고 H_2O (수회)로, 그리고 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 나서, 석유 에터 및 EtOAc(PE/EA = 40/1 내지 30/1)로 용리하는 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물을 오일로서(15.35g, 59.5 mmol) 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.99–2.08 (m, 2H), 2.23–2.30 (m, 2H), 3.75–3.80 (m, 2H), 3.99–4.04 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 7.26–7.35 (m, 5 H).

[0951]

H. 다이-tert-뷰틸 N,N-((1R,2S,4s)-4-하이드록시사이클로펜탄-1,2-다이일)-비스카바메이트



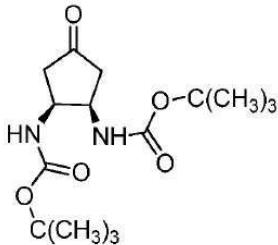
[0952]

[0953]

((1s,3R,4S)-3,4-다이아자이도사이클로펜틸옥시)메틸)벤젠(15.35g, 59.5 mmol) 및 다이-tert-뷰틸 피로카보네이트(31.69g, 145.4 mmol)의 MeOH(200mℓ) 용액에 오토클레이브 속에서 Pd/C(습윤 50%, 8.0g)를 가하였다. 이 오토클레이브에 H₂ 를 2.2MPa까지 주입하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 전환 후, 이 혼합물을 여과시키고, 용매를 제거하여 표제의 화합물을 수득하였다(14.8g, 46.8 mmol). ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.45 (s, 18 H), 1.72-1.75 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 4.04 (br, 2H), 4.34-4.37 (m, 1H), 4.45 (br, 2H), 5.21 (br, 1H).

[0954]

I. 다이-tert-뷰틸 N,N-(시스-4-옥소사이클로펜탄-1,2-다이일)-비스카바메이트



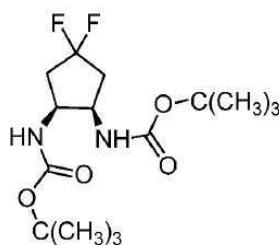
[0955]

[0956]

0°C에서의 다이-tert-뷰틸 N,N-((1R,2S,4s)-4-하이드록시사이클로펜탄-1,2-다이일)-비스카바메이트(5.35g, 16.9 mmol) in DCM 90(mℓ) 냉각 용액에 데스-마틴 페아이오디난 시약(24.4g, 57.6 mmol)을 가하였다. 이 혼합물을 0°C에서 실온까지에서 1.5시간 교반하였다. 반응이 완결된 후, 혼합물을 여과시키고, 잔류물을 석유 에터 및 EtOAc(PE/EtOAc = 6/1 내지 2/1)로 용리하는 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물을 고체로서(5.03g, 15.9 mmol) 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.38 (s, 18 H), 2.30-2.50 (m, 4 H), 4.29 (s, 2H).

[0957]

J. 다이-tert-뷰틸 N,N-(시스-4,4-다이플루오로사이클로펜탄-1,2-다이일)-비스카바메이트



[0958]

[0959]

다이-tert-뷰틸 N,N-(시스-4-옥소사이클로펜탄-1,2-다이일)-비스카바메이트(5.00g, 15.9 mmol)의 DCM(100mℓ) 냉각된 용액에 DCM(10mℓ) 중의 다이에틸아미노설퍼 트라이플루오라이드 (12.82g, 79.6 mmol)의 혼합물을 0°C에서 적가하였다. 이 혼합물을 0°C 내지 실온의 온도에서 하룻밤 교반하였다. 이어서, 이 혼합물을 0°C까지 냉각시키고, 그의 pH를 포화 수 성K₂CO₃로 9 내지 10으로 조정하는 한편, 혼합물의 온도는 5°C로 유지시켰다. 다이-tert-뷰틸 피로카보네이트(7.60g, 2.2 eq)를 가하고, 이 혼합물을 0°C에서 실온까지의 온도에서 3시간 교반하였다. DCM의 제거 후, 잔류물을 석유 에터 및 EtOAc(PE/EtOAc = 20/1 to 15/1 내지 12/1)로 용리하는 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물을 고체로서(2.40g, 7.10 mmol) 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.45 (br, 18 H), 2.15-2.19 (m, 2H), 2.47-2.52 (m, 2H), 4.22 (br, 2H), 4.87 (br, 2H).

[0960]

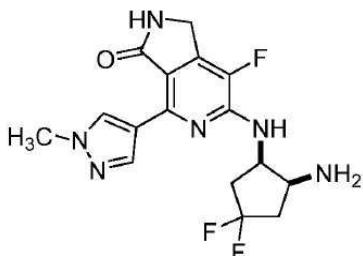
K. 시스-4,4-다이플루오로사이클로펜탄-1,2-다이아민

[0961]

0°C에서 다이-tert-뷰틸 N,N-(시스-4,4-다이플루오로사이클로펜탄-1,2-다이일)-비스카바메이트(2.40g, 7.10 mmol)의 EtOAc(30mℓ) 냉각된 용액에 이 혼합물의 온도를 5°C 이하로 유지하면서 1N HCl-EtOAc(10mℓ)를 가하였다. 이 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 상기 혼합물을 이어서 여과시키고 EtOAc로 수회 세척 후, 진공 중 건조시켜 표제의 화합물의 염산염을 고체로서(0.98g, 4.7 mmol) 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD ,) δ ppm 2.63-2.67 (m, 2H), 2.76-2.86 (m, 2H), 4.15-4.17 (m, 2H). $[\text{M}+\text{H}] \text{ C}_5\text{H}_{10}\text{F}_2\text{N}_2$ 에 대한 계산치, 137; 실측치, 137.

[0962]

실시예 66: 6-(시스-2-아미노-4,4-다이플루오로사이클로펜틸아미노)-7-플루오로-4-(1-메틸-1H-파라졸-4-일)-1H-파리로[3,4-c]파리딘-3(2H)-온

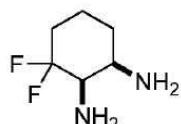


[0963]

표제의 화합물의 TFA 염은 시스-tert-뷰틸 2-아미노사이클로헥실카바메이트 대신에 시스-4,4-다이플루오로사이클로펜탄-1,2-다이아민을 이용해서 실시예 64와 마찬가지 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.62-2.69 (m, 2H), 2.87 (td, $J=16.84, 8.79$ Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.14 (br s, 1H), 4.32-4.48 (m, 2H), 4.79 (d, $J=9.76$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J=5.37$ Hz, 1H), 7.93 (br s, 2H), 8.41 (d, $J=7.32$ Hz, 2H), 8.87 (s, 1H). $[\text{M}+\text{H}] \text{ C}_{16}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}$ 에 대한 계산치, 367; 실측치, 367.

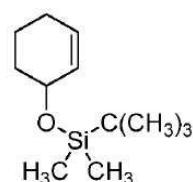
[0965]

제조예 26: 시스-3,3-다이플루오로사이클로헥산-1,2-다이아민



[0966]

A. tert-뷰틸(사이클로헥스-2-에닐옥시)다이메틸실란

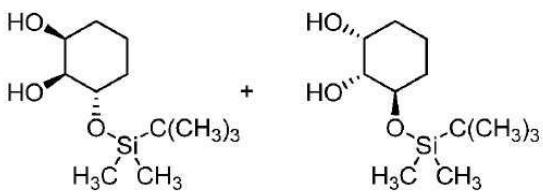


[0968]

파리딘(4.74g, 60 mmol) 및 tert-뷰틸다이메틸실릴 클로라이드(4.83g, 32 mmol)를 사이클로헥스-2-에놀(1.96g, 20 mmol)의 DCM(40mℓ) 용액에 가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 EtOAc 및 물에 분산시켰다. 유기상을 분리하여 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축 후, EtOAc 및 석유 에터(5-10% EtOAc)로 용리하는 실리카 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물을 오일로서(4.1g, 97%) 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.06-0.09 (m, 6 H), 0.92 (s, 9 H), 1.50-1.57 (m, 2H), 1.74-1.89 (m, 2H), 1.93-2.03 (m, 2H), 4.21-4.23 (m, 1H), 5.61-5.64 (m, 1H), 5.72-5.76 (m, 1H).

[0970]

B. (1S,2S,3S)-3-(tert-뷰틸다이메틸실릴옥시)사이클로헥산-1,2-다이올 및 (1R,2R,3R)-3-(tert-뷰틸다이메틸실릴옥시)사이클로헥산-1,2-다이올

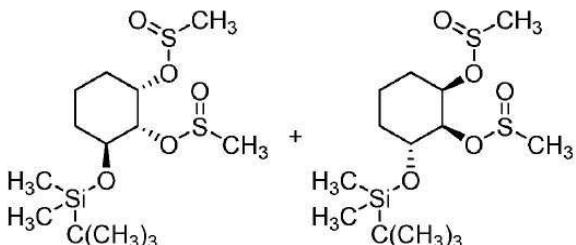


[0971]

[0972] tert-뷰틸(사이클로헥스-2-에닐옥시)다이메틸실란(12.72g, 60 mmol)을 CH₃CN(100mℓ)에 용해시켰다. H₂O(20mℓ) 중의 N-메틸몰풀린-N-옥사이드(14g, 120 mmol) 및 아세톤(5mℓ) 중의 O₂O₄(0.5g)의 용액을 가하고, 이 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이어서, 이 혼합물을 EtOAc(800mℓ)로 희석시키고, 염수 및 포화 수성 NaHCO₃로 세척 후, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축 후, EtOAc 및 석유 에터(20~40% EtOAc)로 용리하는 실리카 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물을 오일로서(12.8g, 87%) 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃,) δ ppm 0.06~0.09 (m, 6 H), 0.90 (s, 9 H), 1.25~1.28 (m, 2H), 1.44~1.62 (m, 2H), 1.80~1.84 (m, 2H), 2.28 (s, 1H), 2.51 (s, 1H), 3.40~3.44 (m, 1H), 3.77~3.82 (m, 1H), 4.08~4.11 (m, 1H).

[0973]

C. (1S,2R,3S)-3-(tert-뷰틸다이메틸실릴옥시)사이클로헥산-1,2-다이일 다이메탄설피네이트 및 (1R,2S,3R)-3-(tert-뷰틸다이메틸실릴옥시)사이클로헥산-1,2-다이일 다이메탄설피네이트

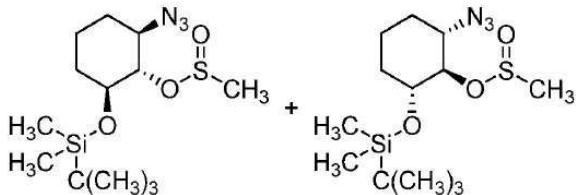


[0974]

[0975] (1S,2S,3S)/(1R,2R,3R)-3-(tert-뷰틸다이메틸실릴옥시)사이클로헥산-1,2-다이올(1.9g, 7.7 mmol)을 DCM(40mℓ)에 용해시켰다. 이 혼합물을 빙욕에 놓았다. 피리딘(3.1mℓ, 38.5 mmol) 및 메탄설포닐 클로라이드(1.44mℓ, 18.5 m mol)를 가하고, 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 다음에, 이 혼합물을 DCM으로 희석시키고, 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축 후, EtOAc 및 석유 에터(20~30% EtOAc)로 용리하는 실리카 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물을 오일로서(2.6g, 84%) 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.06~0.09 (m, 6 H), 0.90 (s, 9 H), 1.58~1.64 (m, 2H), 1.70~1.78 (m, 2H), 1.85~1.90(m, 2H), 3.12 (s, 6 H), 4.08~4.12 (m, 1H), 4.51~4.55 (m, 1H), 5.06~5.10 (m, 1H).

[0976]

D. (1S,2R,6S)-2-아자이도-6-(tert-뷰틸다이메틸실릴옥시)사이클로헥실 메탄설피네이트 및 (1R,2S,6R)-2-아자이도-6-(tert-뷰틸다이메틸실릴옥시)사이클로헥실 메탄설피네이트



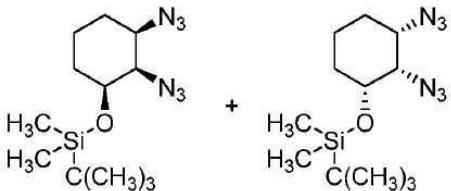
[0977]

[0978] (1S,2R,3S)/(1R,2S,3R)-3-(tert-뷰틸다이메틸실릴옥시)사이클로헥산-1,2-다이일 다이메탄설피네이트(12.0g, 29.8 mmol)를 DMF(80mℓ) 및 헥사메틸포스포르아마이드(20mℓ)에 용해시켰다. 아자이드화나트륨(10.0g, 154 mmol)를 가하고, 이 혼합물을 75℃에서 하룻밤 교반하였다. 이 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 물과 염수로 세척하고 나서, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 얻어진 고체를 석유 에터로 세척하고, 진공 중 건조시켜 표제의 화합물(7g, 68%)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.06~0.09 (m, 6 H), 0.90 (s, 9 H), 1.32~1.47 (m, 3H), 1.76~1.81 (m, 1H), 1.97~2.01 (m, 1H), 2.10~2.14 (m, 1H), 3.14 (s, 3H), 3.33~3.39 (m,

1H), 3.55-3.61 (m, 1H), 4.23-4.28 (m, 1H).

[0979]

E. tert-부틸((1S,2R,3R)-2,3-다이아자이도사이클로헥실옥시)다이메틸실란 및 tert-부틸((1R,2S,3S)-2,3-다이아자이도사이클로헥실옥시)다이메틸실란



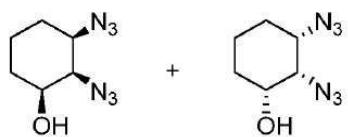
[0980]

[0981]

(1S,2R,6S)/(1R,2S,6R)-2-아자이도-6-(tert-부틸다이메틸실릴옥시)사이클로헥실 메탄설포네이트(7g, 20 mmol)를 DMF(80mℓ) 및 헥사메틸포스포르아마이드(20mℓ)에 용해시켰다. 아자이드화나트륨(15.0g, 230 mmol)을 가하고, 이 혼합물을 120°C에서 24시간 교반하였다. 이 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 물 및 염수로 세척시키고 나서, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축 후, EtOAc 및 석유(3% EtOAc)로 용리하는 실리카 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물을 오일로서(3.52g, 60%) 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.06-0.09 (m, 6 H), 0.90 (s, 9 H), 1.66-1.70 (m, 2H), 1.72-1.76 (m, 2H), 1.80-1.85 (m, 2H), 3.16-3.21 (m, 1H), 3.71-3.76 (m, 1H), 3.80-3.85 (m, 1H).

[0982]

F. (1S,2R,3R)-2,3-다이아자이도사이클로헥산을 및 (1R,2S,3S)-2,3-다이아자이도사이클로헥산을



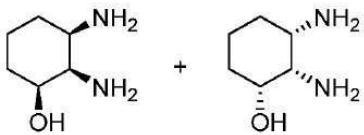
[0983]

[0984]

THF 중에 용해된 테트라부틸암모늄 플루오라이드(16.0g, 61.3 mmol)를 THF(300mℓ) 중의 tert-부틸((1S,2R,3R)/(1R,2S,3S)-2,3-다이아자이도사이클로헥실옥시)다이메틸실란(12.0g, 40.5 mmol)에 가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 실온에서 3시간 교반하고 나서, MeOH로 반응중지시켰다. 이 혼합물을 농축시키고 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(EtOAc/PE = 4/1)에 의해 정제시켜 표제의 화합물을 오일로서(5g, 68%) 수득하였다.

[0985]

G. (1S,2R,3R)-2,3-Di아미노사이클로헥산을 및 (1R,2S,3S)-2,3-Di아미노사이클로헥산을



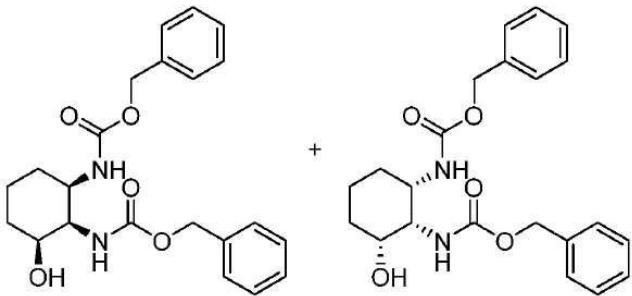
[0986]

[0987]

MeOH 중의 (1S,2R,3R)/(1R,2S,3S)-2,3-다이아자이도사이클로헥산을(5.0g, 27.5 mmol) 및 Pd/C(2.0g)의 혼합물을 H₂ 분위기 하에 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응 후, 이 혼합물을 여과시키고, 농축시켜 표제의 화합물을 오일로서 수득하였고, 이것은 추가의 정제 없이 이용되었다(3.18g).

[0988]

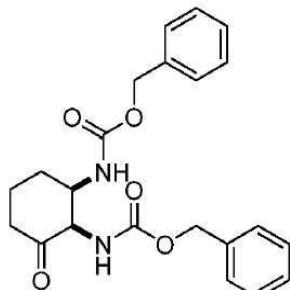
H. 다이벤질 N,N-((1R,2R,3S)-3-하이드록시사이클로헥산-1,2-다이일)-비스카바메이트 및 다이벤질 N,N-((1S,2S,3R)-3-하이드록시사이클로헥산-1,2-다이일)-비스카바메이트



[0989]

[0990] -10°C 에서 (1S,2R,3R)/(1R,2S,3S)-2,3-다이아미노사이클로헥산올(3.1g, 24.5 mmol) 및 Et_3N (7.4g, 73.5 mmol)의 DCM(50ml) 용액에 벤질 카본클로리데이트(9.6g, 56.3 mmol)를 가하였다. 이 반응 과정을 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완결 후, 이 혼합물을 물로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 나서, 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피($\text{EtOAc/PE} = 2/1$)에 의해 정제시켜 표제의 화합물을 오일로서(2.2g, 22%) 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.59–1.84 (m, 6 H), 3.80 (br, 1H), 4.05–4.16 (m, 2H), 5.12 (s, 4 H), 5.4 (s, 1H), 6.4 (s, 1H), 7.33–7.37 (m, 10 H).

[0991] I. 다이벤질 N,N-(시스-3-옥소사이클로헥산-1,2-다이일)-비스카바메이트



[0992]

[0993] -0°C 에서의 다이벤질 N,N-((1R,2R,3S)/(1S,2S,3R)-3-하이드록시사이클로헥산-1,2-다이일)-비스카바메이트(2.2g, 5.5 mmol)의 DCM(30ml) 용액에 데스-마틴 페아이오디난 시약(5.9g, 13.8 mmol)을 가하였다. 이 혼탁액을 실온에서 3시간 교반하였다. 이 혼합물을 농축시켜 잔류물을 칼럼 크로마토그래피($\text{EtOAc/PE} = 2/1$)에 의해 정제시켜 표제의 화합물을 고체로서(2.0g, 93%) 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.60–1.70 (m, 3H), 2.00–2.04 (m, 1H), 2.35–2.58 (m, 2H), 4.27–4.31 (m, 1H), 5.12 (s, 4 H), 5.82–5.92 (m, 1H), 7.33–7.38 (m, 10 H).

[0994] J. 다이벤질 N,N-(시스-3,3-다이플루오로사이클로헥산-1,2-다이일)-비스카바메이트



[0995]

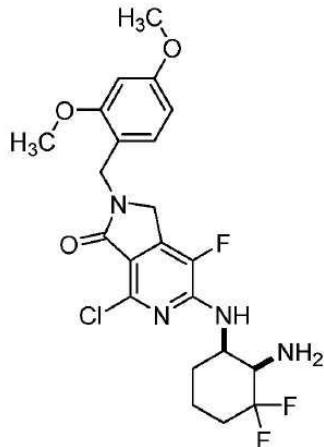
[0996] -0°C 에서의 다이벤질 N,N-(시스-3-옥소사이클로헥산-1,2-다이일)-비스카바메이트(2.0g, 5.1 mmol)의 DCM(30ml) 용액에 다이에틸아미노설퍼 트라이플루오라이드(4ml, 1.22 g/cm³)를 가하였다. 이 반응 혼합물을 -0°C 에서 하룻밤 교반하였다. 이 반응 혼합물을 중탄산나트륨으로 중화시키고 나서 농축 후, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피($\text{EtOAc/PE} = 2/1$)에 의해 정제시켜 표제의 화합물을 고체로서(1.0g, 47%) 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.43–2.01 (m, 6 H), 3.83–3.84 (m, 1H), 4.23–4.24 (m, 1H), 4.97 (s, 4 H), 7.16–7.24 (m, 10 H).

[0997] K. 시스-3,3-다이플루오로사이클로헥산-1,2-다이아민

[0998] MeOH 중의 다이벤질 N,N-(시스-3,3-다이플루오로사이클로헥산-1,2-다이일)-비스카바메이트(1.0g, 2.4 mmol) 및 Pd/C(0.9g)의 혼합물을 H_2 분위기 하에 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응 후, 이 혼합물을 여과시키고, 오일로 농축시키고 나서, 이것을 EtOAc-HCl 과 반응시켜 표제의 화합물의 염산염을 백색 고체로서(280mg, 77%) 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.84–2.31 (m, 6 H), 4.01 (m, 1H), 4.20–4.26 (m, 1H). [M+H] $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{F}_2\text{N}_2$ 에 대한 계산치, 151; 실측치, 151.

[0999]

제조예 27: 6-(시스-2-아미노-3,3-다이플루오로사이클로헥실아미노)-4-클로로-2-(2,4-다이메톡시벤질)-7-플루오로-1H-피롤로[3,4-c]파리딘-3(2H)-온



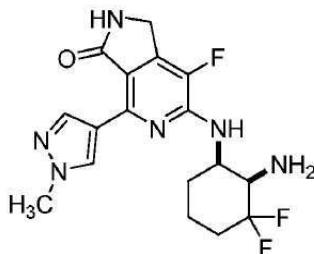
[1000]

[1001]

아세토나이트릴(449 μ l) 중의 4,6-다이클로로-2-(2,4-다이메톡시벤질)-7-플루오로-1H-피롤로[3,4-c]파리딘-3(2H)-온(100mg, 0.269 mmol) 및 시스-3,3-다이플루오로사이클로헥산-1,2-다이아민 염산염(75mg, 0.404 mmol) 및 DIPEA(118 μ l, 0.674 mmol)의 혼합물을 100°C에서 3일간 교반하였다. 이 반응 혼합물을 갈색 오일로 농축시키고 DMF(1ml)에 재구성하였다. 잔류물을 분취용 HPLC에 의해 정제시키고, 적절한 분획을 모아서, 과잉의 아세토나이트릴을 증발시켰다. 잔류물을 포화 수성 탄산나트륨으로 처리하고 EtOAc(3×20ml)로 추출하였다. 유기층을 합하여, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 표제의 화합물을 무색 잔류물로서(13.7mg, 10%) 수득하였다. [M+H] C₂₂H₂₄ClF₃N₄O₃에 대한 계산치, 485; 실측치, 485.

[1002]

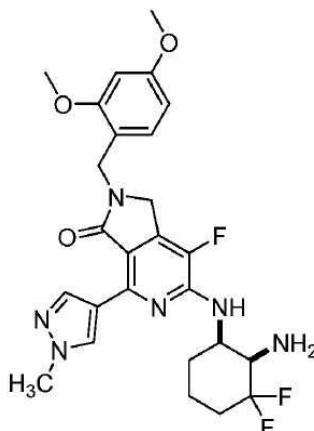
실시예 67: 6-(시스-2-아미노-3,3-다이플루오로사이클로헥실아미노)-7-플루오로-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-피롤로[3,4-c]파리딘-3(2H)-온



[1003]

[1004]

A. 6-(시스-2-아미노-3,3-다이플루오로사이클로헥실아미노)-2-(2,4-다이메톡시벤질)-7-플루오로-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-피롤로[3,4-c]파리딘-3(2H)-온



[1005]

[1006]

마이크로파 바이알에 6-(시스-2-아미노-3,3-다이플루오로사이클로헥실아미노)-4-클로로-2-(2,4-다이메톡시벤질)-7-플루오로-1H-피롤로[3,4-c]파리딘-3(2H)-온(13.7mg, 0.028 mmol) 및 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-

1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(8.82mg, 0.042 mmol) 및 비스(트라이페닐포스핀)팔라듐 클로라이드(3.97 mg, 5.65 μ mol)를 주입하고 불활성 분위기 하에 놓았다. 이 혼합물을 DME(283 μ l)를 가하고, 얻어진 황색 슬러리를 5분간 탈기시켰다. 탄산나트륨(56.5 μ l, 0.113 mmol)을 가하고, 얻어진 슬러리를 추가로 3분간 탈기시켰다. 상기 용기의 뚜껑을 닫고, 혼합물을 80°C에서 4시간 가열하고, 주위 온도까지 냉각 후, EtOAc(5ml)로 희석시키고 나서, 물(3ml) 및 염수(3ml)로 세척하였다. 유기층을 모아서, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 표제의 화합물을 암갈색 잔류물로서 수득하였고, 이것은 추가의 정제없이 다음 단계에서 이용되었다(21mg). [M+H] C₂₆H₂₉F₃N₆O₃에 대한 계산치, 531; 실측치, 531.

[1007] B. 6-(시스-2-아미노-3,3-다이플루오로사이클로헥실아미노)-7-플루오로-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-피롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온

[1008] 6-(시스-2-아미노-3,3-다이플루오로사이클로헥실아미노)-2-(2,4-다이메톡시벤질)-7-플루오로-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-피롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온(21mg, 0.040 mmol)의 DCM(300 μ l) 용액에 TFA(500 μ l, 6.49 mmol)를 가하였다. 이 반응 혼합물을 주위 온도에서 12시간 교반하고 나서 50°C에서 추가로 3시간 교반하였다. 이 혼합물을 이어서 검정색 오일로서 농축시키고 DMF(1ml)로 희석시키고, 이것을 분취용 HPLC를 통해 정제시키고 동결건조시켜 표제의 화합물의 TFA 염을 보송보송한 백색 고체(fluffy white solid)(3.6mg, 19%)로서 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.89 (s, 1H), 8.43 (s, 3H), 8.16 (s, 1H), 6.89 (br s, 1H), 6.54 (br s, 1H), 4.65-4.52 (m, 1H), 4.49-4.32 (m, 2H), 4.17 (br s, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.37-2.03 (m, 2H), 1.84 (br s, 3H), 1.63 (br s, 1H). [M+H] C₁₇H₁₉F₃N₆O에 대한 계산치, 381; 실측치, 381.

[1009] 실시예 68: 6-(시스-2-아미노-3,3-다이플루오로사이클로헥실아미노)-4-(1-(다이플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-7-플루오로-1H-피롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온

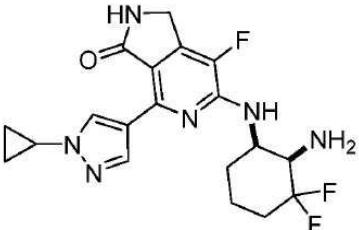


[1010]

[1011] 표제의 화합물의 TFA 염은 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 대신에 1-(다이플루오로메틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸을 이용해서 실시예 67과 마찬가지 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.64 (br s, 1H), 1.83 (br s, 3H), 2.00-2.29 (m, 2H), 2.33 (t, J=1.77 Hz, 1H), 2.63-2.72 (m, 1H), 4.11 (br s, 1H), 4.40-4.50 (m, 2H), 4.62 (br s, 1H), 6.93 (d, J=5.31 Hz, 1H), 7.74-8.14 (m, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 9.40 (s, 1H). [M+H] C₁₇H₁₇F₅N₆O에 대한 계산치, 417; 실측치, 417.

[1012]

실시예 69: 6-(시스-2-아미노-3,3-다이플루오로사이클로헥실아미노)-4-(1-사이클로프로필-1H-피라졸-4-일)-7-플루오로-1H-피롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온

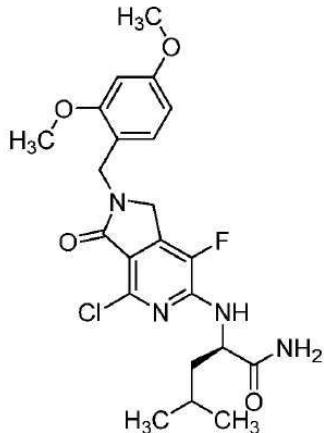


[1013]

[1014] 표제의 화합물의 TFA 염은 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 대신에 1-사이클로프로필-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸을 이용해서 실시예 67과 마찬가지 방

식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.63 (br s, 1H), 1.75-1.92 (m, 3H), 2.00-2.29 (m, 2H), 2.33 (dt, $J=3.73$, 1.80 Hz, 1H), 2.62-2.74 (m, 1H), 4.34-4.46 (m, 2H), 4.57 (br s, 1H), 4.81 (d, $J=5.56$ Hz, 2H), 5.08-5.30 (m, 2H), 5.93-6.10 (m, 1H), 6.83 (d, $J=6.06$ Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.39 (s, 2H), 8.84-9.05 (m, 1H). [M+H] $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}$ 에 대한 계산치, 407; 실측치, 407.

[1015] 제조예 28: (R)-2-(4-클로로-2-(2,4-다이메톡시벤질)-7-플루오로-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)-4-메틸펜탄아마이드



[1016]

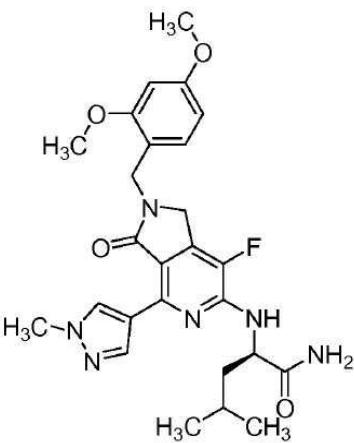
[1017] 아세토나이트릴(2mL) 중의 4,6-다이클로로-2-(2,4-다이메톡시벤질)-7-플루오로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온(200mg, 0.539 mmol), (R)-2-아미노-4-메틸펜탄아마이드(140mg, 1.078 mmol) 및 N-아이소프로필-N-메틸프로판-2-아민(310mg, 2.69 mmol)의 혼합물을 85°C에서 3일간 교반하였다. 얻어진 조질의 물질을 MeOH/DCM/DMF(10.0mL)에 재구성하고, 분취용 HPLC에 의해 정제시켰다분획들을 모아서 회전 증발기를 통해 건조 상태로 스트리핑시켜 표제의 화합물(83mg, 33%)을 수득하였다. [M+H] $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{ClFN}_4\text{O}_4$ 에 대한 계산치, 465; 실측치, 465.

[1018] 실시예 70: (R)-2-(7-플루오로-4-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)-4-메틸펜탄아마이드



[1019]

[1020] A. (R)-2-(2-(2,4-다이메톡시벤질)-7-플루오로-4-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)-4-메틸펜탄아마이드



[1021]

[1022] (R)-2-(4-클로로-2-(2,4-다이메톡시벤질)-7-플루오로-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-피롤로[3,4-c]파리딘-6-일아미노)-4-메틸펜탄아마이드(83mg, 0.179 mmol), 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(111mg, 0.536 mmol) 및 비스(트라이페닐포스핀)팔라듐 클로라이드(12.53mg, 0.018 mmol)의 다이옥산(2 mL) 및 포화 수성 Na_2CO_3 (2mL) 용액을 120°C에서 30분 가열하였다. 고체를 여과 제거 후, 용매를 제거하고, 잔류물을 MeOH 및 DCM에 용해시킨 후 분취용 HPLC에 의해 정제시켰다. 분획들을 모아서 용매를 회전 증발기를 통해 건조 상태로 스트리핑시켜 표제의 화합물(40mg, 44%)을 수득하였다. $[\text{M}+\text{H}] \text{ C}_{26}\text{H}_{31}\text{FN}_6\text{O}_4$ 에 대한 계산치, 511; 실측치, 511.

[1023]

B. (R)-2-(7-플루오로-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-피롤로[3,4-c]파리딘-6-일아미노)-4-메틸펜탄아마이드

[1024]

(R)-2-(2-(2,4-다이메톡시벤질)-7-플루오로-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-피롤로[3,4-c]파리딘-6-일아미노)-4-메틸펜탄아마이드(39.8mg, 0.078 mmol)의 TFA(5mL) 용액을 60°C에서 2시간 가열하였다. 용매의 제거 후, 잔류물을 MeOH(2mL) 중에 회석시키고, 분취용 HPLC에 의해 정제시켰다. 분획들을 모아서 용매를 회전 증발기를 통해 건조 상태로 스트리핑시켜 표제의 화합물(12.8mg, 46%)을 수득하였다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.82-1.00 (m, 6 H), 1.45-1.60 (m, 1H), 1.67-1.83 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.36 (s, 2H), 4.50-4.64 (m, 1H), 6.88-7.02 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 8.28 (s, 2H), 8.83 (s, 1H). $[\text{M}+\text{H}] \text{ C}_{17}\text{H}_{21}\text{FN}_6\text{O}_2$ 에 대한 계산치, 361; 실측치, 361.

[1025]

실시예 71: (R)-2-(4-(1-(다이플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-7-플루오로-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-피롤로[3,4-c]파리딘-6-일아미노)-4-메틸펜탄아마이드



[1026]

[1027] 표제의 화합물은 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 대신에 1-(다이플루오로메틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸을 이용해서 실시예 70과 마찬가지 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.63 (br s, 1H), 1.75-1.92 (m, 3H), 2.00-2.29 (m, 2H), 2.33 (dt, $J=3.73, 1.80$ Hz, 1H), 2.62-2.74 (m, 1H), 4.34-4.46 (m, 2H), 4.57 (br s, 1H), 4.81 (d, $J=5.56$ Hz, 2H), 5.08-5.30 (m, 2H), 5.93-6.10 (m, 1H), 6.83 (d, $J=6.06$ Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.39 (s, 2H), 8.84-9.05 (m, 1H). $[\text{M}+\text{H}] \text{ C}_{17}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2$ 에 대한 계산치, 397; 실측치, 397.

[1028]

실시예 72: (R)-2-(4-(1-사이클로프로필-1H-피라졸-4-일)-7-플루오로-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-피롤로[3,4-c]파리딘-6-일아미노)-4-메틸펜탄아마이드



[1029]

표제의 화합물은 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 대신에 1-사이클로프로필-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸을 이용해서 실시예 70과 마찬가지 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.70–1.07 (m, 7 H), 1.15–1.35 (m, 1H), 1.48–1.64 (m, 1H), 1.67–1.93 (m, 2H), 4.25–4.43 (m, 2H), 4.54 (d, $J=9.60$ Hz, 1H), 4.79 (d, $J=5.81$ Hz, 1H), 5.11–5.31 (m, 1H), 5.91–6.16 (m, 1H), 6.80–7.07 (m, 2H), 7.42 (br s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.34–8.43 (m, 1H), 8.83–8.97 (m, 1H). [M+H] $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{FN}_6\text{O}_2$ 에 대한 계산치, 387; 실측치, 387.

[1030]

실시예 73:
(R)-2-(4-(벤조퓨란-3-일)-7-플루오로-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)-4-메틸펜탄아마이드



[1031]

표제의 화합물은 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 대신에 2-(벤조퓨란-3-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란을 이용해서 실시예 70과 마찬가지 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.73–0.96 (m, 6 H), 1.57–1.91 (m, 3H), 4.42 (s, 2H), 4.63–4.77 (m, 1H), 6.99–7.17 (m, 2H), 7.24–7.42 (m, 3H), 7.62 (d, $J=7.83$ Hz, 1H), 8.32–8.48 (m, 2H), 9.28 (s, 1H). [M+H] $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{O}_3$ 에 대한 계산치, 397; 실측치, 397.

[1032]

실시예 74: (R)-2-(7-플루오로-3-옥소-4-(피라졸로[1,5-a]페리딘-3-일)-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)-4-메틸펜탄아마이드



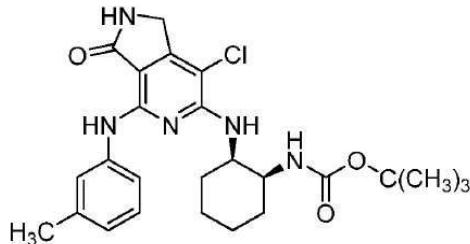
[1033]

표제의 화합물은 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 대신에 3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피라졸로[1,5-a]페리딘을 이용해서 실시예 70과 마찬가지 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.77–0.99 (m, 6 H), 1.57–1.70 (m, 1H), 1.71–1.90 (m, 2H), 4.33–4.45 (m, 2H), 4.56–4.68 (m, 1H), 6.93–7.12 (m, 3H), 7.27–7.42 (m, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.47 (d, $J=8.84$ Hz, 1H), 8.72 (d, $J=6.82$ Hz, 1H), 9.30 (s, 1H). [M+H] $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{FN}_6\text{O}_2$ 에 대한 계산치, 397; 실측치, 397.

[1034]

제조예 29: tert-뷰틸 (1S,2R)-2-(7-클로로-3-옥소-4-(m-톨릴아미노)-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리

딘-6-일아미노)사이클로헥실카바메이트

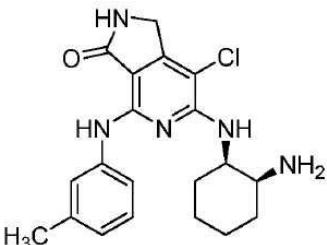


[1038]

바이알에 DCM(1.4mℓ) 중 tert-뷰틸 (1S,2R)-2-(3-옥소-4-(m-톨릴아미노)-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)사이클로헥실카바메이트(63mg, 0.140 mmol) 및 N-클로로숙신이미드(18.63mg, 0.140 mmol)를 주입하여 황색 용액을 얻었다. 이 용액을 실온에서 1시간 교반하였다. 조질의 반응 혼합물을 DCM(20mℓ)로 희석시키고, 포화 수성 NaHCO₃(2×10mℓ)에 이어서 물(10mℓ) 및 염수(10mℓ)로 세척하였다. 유기층을 합하여, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 잔류물로 농축시키고, 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켰다. 분획들을 모아서 갈색 잔류물로 농축시켜 표제의 화합물을 건조시 크림색 고체로서(38.1mg, 56%) 수득하였다. [M+H] C₂₅H₃₂C1N₅O₃에 대한 계산치, 486; 실측치, 486.

[1040]

실시예 75: 6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-7-클로로-4-(m-톨릴아미노)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온

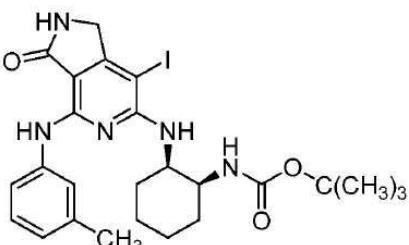


[1041]

tert-뷰틸 (1S,2R)-2-(7-클로로-3-옥소-4-(m-톨릴아미노)-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)사이클로헥실카바메이트(20mg, 0.041 mmol)의 DCM(0.8mℓ) 용액에 트라이플루오로아세트산(0.31mℓ)을 가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 실온에서 1시간 교반하고 나서, 갈색 잔류물로 농축시키고, 이것을 MeOH(2mℓ)에 희석시키고 나서 분취용 HPLC를 통해 정제시켜 표제의 화합물의 TFA 염을 보송보송한 백색 고체로서(12.3mg, 61.9%) 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.85 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.83 (br s, 3H), 7.39-7.57 (m, 2H), 7.12-7.32 (m, 1H), 6.84 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.22 (d, J=6.8 Hz, 1H), 4.19-4.43 (m, 3H), 3.71 (br s, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.37-1.99 (m, 8 H). [M+H] C₂₀H₂₄C1N₅O에 대한 계산치, 386; 실측치, 386.

[1043]

제조예 30: tert-뷰틸 (1S,2R)-2-(7-아이오도-3-옥소-4-(m-톨릴아미노)-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)사이클로헥실카바메이트

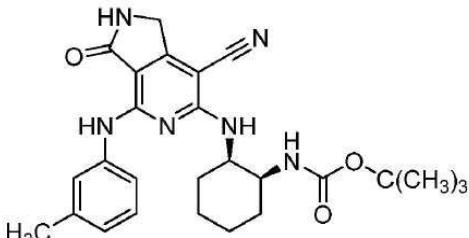


[1044]

상부에 나사 달린 바이알에 DCM(1.6mℓ) 중의 tert-뷰틸 (1S,2R)-2-(3-옥소-4-(m-톨릴아미노)-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)사이클로헥실카바메이트(73mg, 0.162 mmol) 및 1-아이오도페롤리딘-2,5-다이온(36.4mg, 0.162 mmol)을 가하여 황색 용액을 얻었다. 이 반응물을 실온에서 0.5시간 교반하였다. 이 반응 혼합물을 DCM(10mℓ)로 희석시키고, 포화 수성 NaHCO₃(10mℓ), 물(10mℓ) 및 염수(10mℓ)로 세척하였다. 유기층을

수집하여 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켜 표제의 화합물을 갈색 고체로서 수득하였고, 이것은 추가의 정제없이 이용되었다(85.7mg, 92%). [M+H] C₂₅H₃₂IN₅O₃에 대한 계산치, 578; 실측치, 578.

[1046] 제조예 31: tert-뷰틸 (1S,2R)-2-(7-사이아노-3-옥소-4-(m-톨릴아미노)-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)사이클로헥실카바메이트

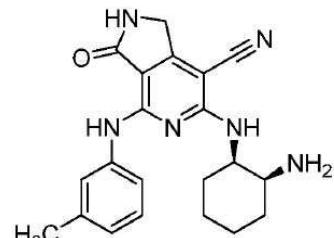


[1047]

오븐 건조된 마이크로파 바이알에 tert-뷰틸 (1S,2R)-2-(7-아이오도-3-옥소-4-(m-톨릴아미노)-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)사이클로헥실카바메이트(47.0mg, 0.081 mmol), 다이사이아노아연(5.74mg, 0.049 mmol), 아연 분말(0.532mg, 8.14 μmol), dppf(0.451mg, 0.814 μmol) 및 Pd₂(dba)₃(0.745mg, 0.814 μmol)를 가하였다. N,N-다이메틸아세트아마이드(814μl)를 가하고 얻어진 암갈색 용액을 질소로 3분간 탈기시켰다. 이 바이알의 뚜껑을 덮고 80°C에서 1시간 가열하였다. 온도를 110°C까지 올리고, 이 혼합물을 추가로 3시간 교반하고 나서, 실온까지 냉각시키고, EtOAc(10ml)로 희석시키고 나서, 물(2 x10ml) 및 염수(10ml)로 세척하였다. 유기상을 황산나트륨으로 건조시키고 농축시켜 표제의 화합물을 갈색 잔류물로서 수득하였고, 이것은 추가의 정제 없이 이용되었다(40mg, 103%). [M+H] C₂₆H₃₂N₆O₃에 대한 계산치, 477; 실측치, 477.

[1049]

실시예 76: 6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-3-옥소-4-(m-톨릴아미노)-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-7-카보나이트릴

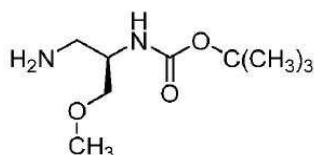


[1050]

표제의 화합물의 TFA 염은 tert-뷰틸 (1S,2R)-2-(7-클로로-3-옥소-4-(m-톨릴아미노)-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)사이클로헥실카바메이트 대신에 tert-뷰틸 (1S,2R)-2-(7-사이아노-3-옥소-4-(m-톨릴아미노)-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)사이클로헥실카바메이트를 이용해서 실시예 75 와 마찬가지 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.22 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.80 (br s, 3H), 7.40-7.59 (m, 2H), 7.26 (t, J=7.7 Hz, 1H), 6.91 (dd, J=13.0, 6.9 Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.26-4.38 (m, 1H), 3.68 (br s, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.78-1.96 (m, 2H), 1.35-1.79 (m, 6 H). [M+H] C₂₁H₂₄N₆O₃에 대한 계산치, 377; 실측치, 377.

[1052]

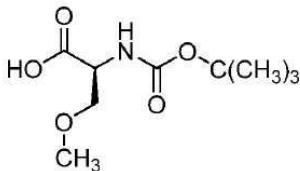
제조예 32: (R)-tert-뷰틸 1-아미노-3-메톡시프로판-2-일카바메이트



[1053]

[1054]

A. (S)-2-(tert-뷰톡시카보닐아미노)-3-메톡시프로판산

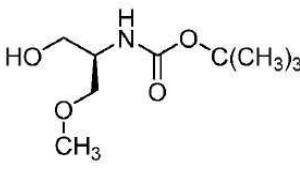


[1055]

0°C에서 건조 THF(1.2 ℓ) 중 수소화나트륨(광유 중 60%, 28g, 0.71 mol)의 혼탁액에 MeOH(50ml)를 서서히 가함으로써 나트륨 메탄올레이트(NaOMe) 용액을 제조하였다. NaOMe 용액(320ml)의 일부를 건조 THF(1.6 ℓ) 중 (S)-2-(tert-뷰톡시카보닐아미노)-3-하이드록시프로판산(36g, 175 mmol)에 가하고, 이 혼합물을 실온에서 1시간 교반하였다. 이어서 요오드화메틸(16ml)을 가하고 이 혼합물을 실온에서 1시간 교반하였다. NaOMe 용액(540ml)의 또 다른 분획을 가하고 이 반응 혼합물을 실온에서 1시간 교반하였다. THF(200ml) 중의 추가의 요오드화메틸(38ml)을 가하고 얻어진 반응 혼합물을 실온에서 36시간 교반하였다. 반응 후, 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 물에 용해시키고 나서 다이에틸 에터(2×100ml)로 세척하였다. 수증을 고체 구연산의 첨가에 의해 pH 2로 산성화시키고, EtOAc(3×200ml)로 추출 후, Na2SO4 상에서 건조시켰다. 유기상을 농축시키고, 잔류물을 물에 용해시킨 후 DCM(4×150ml)으로 추출하였다. 유기층을 합하여 농축시켜 표제의 화합물을 오일로서 수득하였고, 이것은 추가의 정제 없이 이용되었다(10.9g, 28%).

[1057]

B. (R)-tert-뷰틸 1-하이드록시-3-메톡시프로판-2-일카바메이트

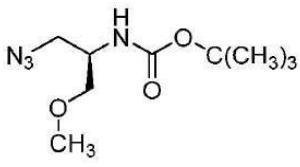


[1058]

THF(50ml) 중의 (S)-2-(tert-뷰톡시카보닐아미노)-3-메톡시프로판산(10.9g) 및 N-메틸몰폴린(5.6g, 55 mmol)의 혼합물에 THF 중의 2-메틸프로필클로로포르메이트(7.48g, 55 mmol)를 -15°C에서 가하였다. 이 반응 혼합물을 -15°C에서 15분간 교반한 후 물(10ml) 중 NaBH4(6.0g, 159 mmol)를 가하였다. 이 반응 혼합물을 30분간 교반하고 나서, EtOAc로 희석시키고, 묽은 HCl로 중화시켰다. 유기층을 Na2SO4 상에서 건조시키고 나서, 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc 및 석유 에터(EtOAc/PE = 1.5/1)로 용리하는 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물(6.0g, 58%)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 5.23 (s, 1H), 3.80 (d, J=8.0 Hz, 2H), 3.72-3.68 (m, 1H), 3.60-3.52 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.85 (s, 1H), 1.47 (s, 9 H).

[1060]

C. (R)-tert-뷰틸 1-아자이도-3-메톡시프로판-2-일카바메이트



[1061]

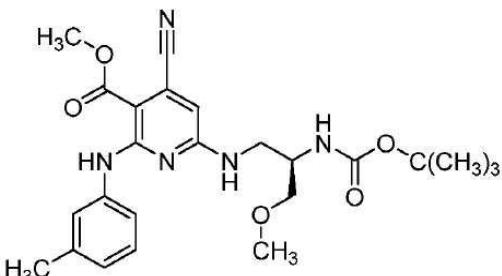
DCM(50ml) 중의 메탄설포닐 클로라이드(4.0g, 35 mmol)를 (R)-tert-뷰틸 1-하이드록시-3-메톡시프로판-2-일카바메이트(6.0g, 29 mmol) 및 Et₃N(3.64g, 36 mmol)의 DCM(150ml) 용액에 0°C에서 서서히 가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 실온에서 2시간 교반하였다. 유기상을 물 및 포화 수성 NaHCO₃로 세척하고, 농축 후 DMF에 용해시켰다. 아자이드화나트륨(2.34g, 36.0 mmol)을 첨가하고, 이 반응 혼합물을 75°C에서 4시간 교반하였다. 이 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 물로 세척하였다. 조질의 생성물을 EtOAc 및 석유 에터(EtOAc/PE = 2/1)로 용리하는 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물(4.3g, 64%)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4.92 (s, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.53-3.48 (m, 2H), 3.45-3.40 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 1.47 (s, 9 H).

[1063]

D. (R)-tert-뷰틸 1-아미노-3-메톡시프로판-2-일카바메이트

[1064] MeOH 중의 (R)-tert-부틸 1-아자이도-3-메톡시프로판-2-일카바메이트(4.3g, 18.7 mmol) 및 10% Pd/C (1.5g)의 혼합물을 H_2 분위기 하에 실온에서 하룻밤 교반하였다. 여과 후, 조질의 생성물을 EtOAc 및 석유 에터 (EtOAc/PE = 1/1)로 용리하는 아미노-보호된 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물을(740mg, 19.4%)을 수득하였다. 1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 5.00 (s, 1H), 3.67–3.66 (m, 1H), 3.51–3.47 (m, 1H), 3.42–3.38 (m, 1H), 3.35 (s, 1H), 2.82–2.78 (m, 2H), 1.46 (s, 9 H). [M+H] C₉H₂₀N₂O₃에 대한 계산치, 205; 실측치, 205.

[1065] 제조예 33: (R)-메틸 6-(2-(tert-부톡시카보닐아미노)-3-메톡시프로필아미노)-4-사이아노-2-(m-톨릴아미노)니코티네이트

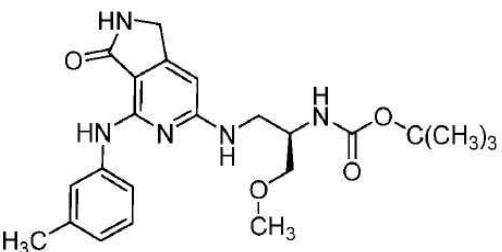


[1066]

[1067] 상부에 나사 장착된 바이알에 DMF(3mL) 중의 메틸 6-클로로-4-사이아노-2-(m-톨릴아미노)니코티네이트(0.28g, 0.928 mmol), (R)-tert-부틸 1-아미노-3-메톡시프로판-2-일카바메이트(0.227g, 1.114 mmol) 및 DIPEA(0.211mL, 1.206 mmol)를 가하였다. 얻어진 황색 용액을 실온에서 12시간 교반하고, EtOAc(30mL)로 희석시키고 나서 물(2 × 20mL) 및 염수(20mL)로 세척하였다. 유기상을 Na₂SO₄로 건조시키고 농축시켜 표제의 화합물을 짙은 황색 오일로서 수득하였고, 이것은 추가의 정제 없이 이용되었다(470mg). [M+H] C₂₄H₃₁N₅O₅에 대한 계산치, 470; 실측치, 470.

[1068]

제조예 34: (R)-tert-부틸 1-메톡시-3-(3-옥소-4-(m-톨릴아미노)-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)프로판-2-일카바메이트



[1069]

[1070] 등근 바닥 플라스크에 아세트산(3mL) 및 DCM(10mL) 중의 (R)-메틸 6-(2-(tert-부톡시카보닐아미노)-3-메톡시프로필아미노)-4-사이아노-2-(m-톨릴아미노)니코티네이트(84.5mg, 0.180 mmol)를 가하였다. 얻어진 황색 용액에 산화백금(IV)(4.09mg, 0.018 mmol)을 가하였다. 이 플라스크를 배기하고 수소(3×1 atm)로 도로 충전시켰다. 이 반응 혼합물을 실온에서 16시간 격렬하게 교반하고 나서, DCM(10mL)로 희석 후, 셀라이트를 통해 여과시켰다. 여과액을 오일로 농축시키고, DCM(10mL)으로 희석시켰다. 탄산칼륨(24.87mg, 0.180 mmol)을 가하고, 얻어진 반응 혼합물을 실온에서 12시간 교반하였다. 조질의 반응물을 DCM(10mL)으로 희석시키고, 셀라이트를 통해 여과시키고 나서, 농축시켜 표제의 화합물을 짙은 황색 오일로서 수득하였고, 이것은 추가의 정제 없이 이용되었다(26.5mg, 33.4%). [M+H] C₂₃H₃₁N₅O₄에 대한 계산치, 442; 실측치, 442.

[1071] 실시예 77: (R)-6-(2-아미노-3-메톡시프로필아미노)-4-(m-톨릴아미노)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온

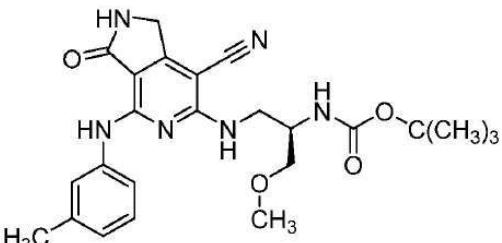


[1072]

[1073] 표제의 화합물의 TFA 염은 tert-뷰틸 (1S,2R)-2-(7-클로로-3-옥소-4-(m-톨릴아미노)-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)사이클로헥실카바메이트 대신에 (R)-tert-뷰틸 1-메톡시-3-(3-옥소-4-(m-톨릴아미노)-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)프로판-2-일카바메이트를 이용해서 실시예 75와 마찬가지 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7.57 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.22 (t, $J=7.8\text{ Hz}$, 1H), 6.87 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.70–3.82 (m, 2H), 3.50–3.65 (m, 3H), 3.40 (s, 3H), 2.35 (s, 3H). [M+H] C₁₈H₂₃N₅O₂에 대한 계산치, 342; 실측치, 342.

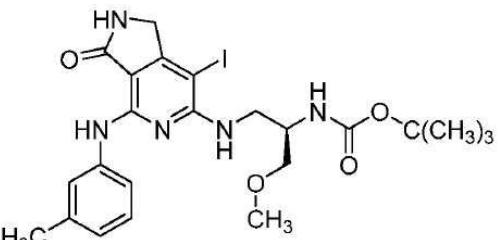
[1074]

제조예 35: (R)-tert-뷰틸 1-(7-사이아노-3-옥소-4-(m-톨릴아미노)-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)-3-메톡시프로판-2-일카바메이트



[1075]

[1076] A. (R)-tert-뷰틸 1-(7-아이오도-3-옥소-4-(m-톨릴아미노)-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)-3-메톡시프로판-2-일카바메이트



[1077]

[1078] 표제의 화합물은 tert-뷰틸 (1S,2R)-2-(3-옥소-4-(m-톨릴아미노)-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)사이클로헥실카바메이트 대신에 (R)-tert-뷰틸 1-메톡시-3-(3-옥소-4-(m-톨릴아미노)-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)프로판-2-일카바메이트를 이용해서 제조예 30과 마찬가지 방식으로 제조하였다. [M+H] C₂₃H₃₀IN₅O₄에 대한 계산치, 568; 실측치, 568.

[1079]

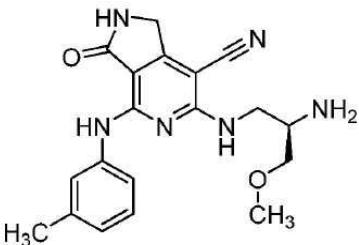
B. (R)-tert-뷰틸 1-(7-사이아노-3-옥소-4-(m-톨릴아미노)-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)-3-메톡시프로판-2-일카바메이트

[1080]

표제의 화합물은 tert-뷰틸 (1S,2R)-2-(7-아이오도-3-옥소-4-(m-톨릴아미노)-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)사이클로헥실카바메이트 대신에 (R)-tert-뷰틸 1-(7-아이오도-3-옥소-4-(m-톨릴아미노)-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)-3-메톡시프로판-2-일카바메이트를 이용해서 제조예 31과 마찬가지 방식으로 제조하였다. [M+H] C₂₄H₃₀N₆O₄에 대한 계산치, 467; 실측치, 467.

[1081]

실시예 78: (R)-6-(2-아미노-3-메톡시프로필아미노)-3-옥소-4-(m-톨릴아미노)-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-7-카보나이트릴

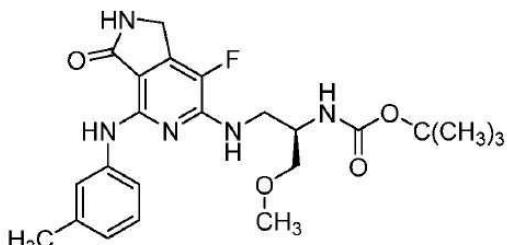


[1082]

표제의 화합물의 TFA 염은 *tert*-부틸 (1*S*,2*R*)-2-(7-클로로-3-옥소-4-(*m*-톨릴아미노)-2,3-다이하이드로-1*H*-피롤로[3,4-*c*]페리딘-6-일아미노)사이클로헥실카바메이트 대신에 (*R*)-*tert*-부틸 1-(7-사이아노-3-옥소-4-(*m*-톨릴아미노)-2,3-다이하이드로-1*H*-피롤로[3,4-*c*]페리딘-6-일아미노)-3-메톡시프로판-2-일카바메이트를 이용해서 실시 예 75와 마찬가지 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.25 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.93 (br s, 3H), 7.58 (d, J =7.8 Hz, 1H), 7.51 (t, J =5.4 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.27 (t, J =7.8 Hz, 1H), 6.93 (d, J =7.3 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.71-3.80 (m, 1H), 3.60-3.70 (m, 1H), 3.44-3.60 (m, 3H), 3.29 (s, 3H), 2.33 (s, 3H). [M+H] $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_2$ 에 대한 계산치, 367; 실측치, 367.

[1084]

제조예 36: (*R*)-*tert*-부틸 1-(7-플루오로-3-옥소-4-(*m*-톨릴아미노)-2,3-다이하이드로-1*H*-피롤로[3,4-*c*]페리딘-6-일아미노)-3-메톡시프로판-2-일카바메이트

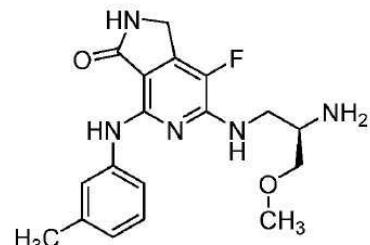


[1085]

상부에 나사 장착된 바이알에 DCM 및 MeOH(1/1, 1.2mL)의 혼합물 중의 (*R*)-*tert*-부틸 1-메톡시-3-(3-옥소-4-(*m*-톨릴아미노)-2,3-다이하이드로-1*H*-피롤로[3,4-*c*]페리딘-6-일아미노)프로판-2-일카바메이트(27mg, 0.061 m mol)를 가하였다. 얻어진 무색 용액을 0°C까지 냉각시켰다. SELECTFLUOR(등록상표)(21.66mg, 0.061 mmol)를 가하고, 이 반응 혼합물을 0°C에서 2시간 교반하였다. 다음에, 반응 혼합물을 EtOAc(10mL)로 회색시키고, 포화 수성중탄산나트륨(5mL), 물(5mL) 및 염수(5mL)로 세척하였다. 유기층을 모아서, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 나서, 농축시켜 표제의 화합물을 갈색 잔류물로서 수득하였고, 이것은 추가의 정제 없이 이용되었다(32mg, 114%). [M+H] $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{FN}_5\text{O}_4$ 에 대한 계산치, 460; 실측치, 460.

[1087]

실시예 79: (*R*)-6-(2-아미노-3-메톡시프로필아미노)-7-플루오로-4-(*m*-톨릴아미노)-1*H*-피롤로[3,4-*c*]페리딘-3(2H)-온

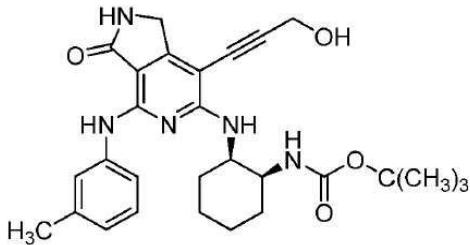


[1088]

표제의 화합물의 TFA 염은 *tert*-부틸 (1*S*,2*R*)-2-(7-클로로-3-옥소-4-(*m*-톨릴아미노)-2,3-다이하이드로-1*H*-피롤로[3,4-*c*]페리딘-6-일아미노)사이클로헥실카바메이트 대신에 (*R*)-*tert*-부틸 1-(7-플루오로-3-옥소-4-(*m*-톨릴아미노)-2,3-다이하이드로-1*H*-피롤로[3,4-*c*]페리딘-6-일아미노)-3-메톡시프로판-2-일카바메이트를 이용해서 실시 예 75와 마찬가지 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.84 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.97 (br s, 3H), 7.47-7.62 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.11-7.29 (m, 2H), 6.80 (d, J =7.6 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H),

3.62-3.78 (m, 2H), 3.46-3.61 (m, 3H), 3.31 (s, 3H), 2.31 (s, 3H). [M+H] C₁₈H₂₂FN₅O₂에 대한 계산치, 360; 실측치, 360.

[1090] 제조예 37: tert-부틸 (1S,2R)-2-(7-(3-하이드록시프로포-1-이닐)-3-옥소-4-(m-톨릴아미노)-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)사이클로헥실카바메이트



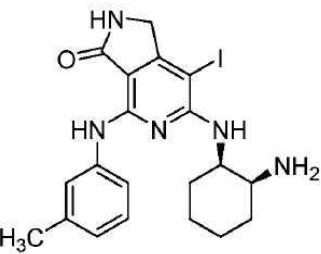
[1091] 오븐 건조된 유리 압력 용기에 tert-부틸 (1S,2R)-2-(7-아이오도-3-옥소-4-(m-톨릴아미노)-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)사이클로헥실카바메이트(25mg, 0.043 mmol), 요오드화구리(I)(12.37mg, 0.065 mmol), 비스(트라이페닐포스핀) 팔라듐(II)클로라이드(9.12mg, 0.013 mmol), 뷰틸화 하이드록시톨루엔(1 과립), THF(866μl) 및 Et₃N(121μl, 0.866 mmol)을 가하였다. 이 혼합물을 질소로 3분간 탈기시켰다. 프로파길 알코올(31 μl, 0.520 mmol)을 가하고, 상기 용기에 뚜껑을 덮고, 2시간 동안 이어서 실온에서 12시간 교반 하에 80 °C까지 가열하였다. 반응 혼합물 EtOAc(10ml)로 희석시키고 물(5ml) 및 염수(5ml)로 세척하였다. 유기층을 수집하여 Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시켜 표제의 화합물을 갈색 잔류물로서 수득하였고, 이것은 추가의 정제 없이 이용되었다(22mg, 101%). [M+H] C₂₈H₃₅N₅O₄에 대한 계산치, 506; 실측치, 506.

[1092] 실시예 80: 7-아크릴로일-6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-4-(m-톨릴아미노)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온



[1093] 표제의 화합물의 TFA 염은 tert-부틸 (1S,2R)-2-(7-클로로-3-옥소-4-(m-톨릴아미노)-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)사이클로헥실카바메이트 대신에 tert-부틸 (1S,2R)-2-(7-(3-하이드록시프로포-1-이닐)-3-옥소-4-(m-톨릴아미노)-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)사이클로헥실카바메이트를 이용해서 실시예 75와 마찬가지 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.53 (d, J=7.8 Hz, 1H), 9.81 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.85 (br s, 3H), 7.60 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.27 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.08 (dd, J=16.5, 10.5 Hz, 1H), 6.93 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.19 (dd, J=16.7, 2.0 Hz, 1H), 5.68-5.90 (m, 1H), 4.50-4.80 (m, 3H), 3.65 (br s, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.78-2.01 (m, 2H), 1.75 (s, 3H), 1.43-1.58 (m, 3H). [M+H] C₂₃H₂₇N₅O₂에 대한 계산치, 406; 실측치, 406.

[1094] 실시예 81: 6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-7-아이오도-4-(m-톨릴아미노)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온



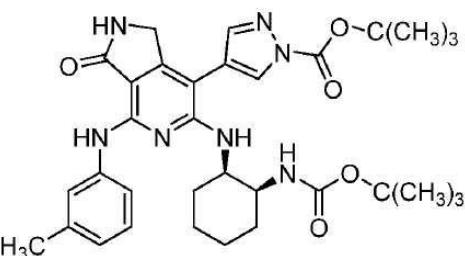
[1097]

[1098]

표제의 화합물의 TFA 염은 tert-뷰틸 (1S,2R)-2-(7-클로로-3-옥소-4-(m-톨릴아미노)-2,3-다이하이드로-1H-피롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)사이클로헥실카바메이트 대신에 tert-뷰틸 (1S,2R)-2-(7-아이오도-3-옥소-4-(m-톨릴아미노)-2,3-다이하이드로-1H-피롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)사이클로헥실카바메이트를 이용해서 실시예 75 와 마찬가지 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7.48 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.23 (t, $J=7.8\text{ Hz}$, 1H), 6.90 (d, $J=7.6\text{ Hz}$, 1H), 4.47 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 4.18 (d, $J=3.0\text{ Hz}$, 2H), 3.80-3.87 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.87 (d, $J=5.6\text{ Hz}$, 4 H), 1.66 (br s, 4 H). [M+H] C₂₀H₂₄IN₅O에 대한 계산치, 478; 실측치, 478.

[1099]

제조예 38: tert-뷰틸 4-((6-((1R,2S)-2-((tert-뷰톡시카보닐아미노)-3-옥소-4-(m-톨릴아미노)-2,3-다이하이드로-1H-피롤로[3,4-c]페리딘-7-일)-1H-피라졸-1-카복실레이트



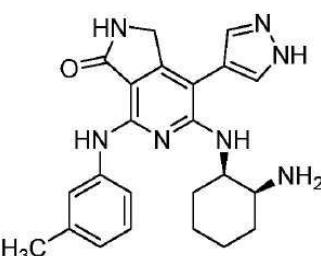
[1100]

[1101]

오븐 건조시킨 바이알에 DMF(1mℓ) 중 tert-뷰틸 (1S,2R)-2-(7-아이오도-3-옥소-4-(m-톨릴아미노)-2,3-다이하이드로-1H-피롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)사이클로헥실카바메이트(40mg, 0.069 mmol), tert-뷰틸 3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보를란-2-일)-1H-피라졸-1-카복실레이트(30.6mg, 0.104 mmol) 및 탄산나트륨(0.104mℓ, 0.208 mmol)을 가하였다. 얻어진 황갈색 혼합물을 15분간 탈기켰다. 비스(트라이페닐포스핀) 팔라듐(II)클로라이드(4.86mg, 6.93 μmol)를 가하고, 이 혼합물을 추가로 5분간 탈기시켰다. 상기 바이알의 뚜껑을 닫고 80°C에서 112시간 가열하였다. 이 반응 혼합물 EtOAc(10mℓ)로 희석시키고 물(5mℓ) 및 염수(5mℓ)로 세척하였다. 유기층을 수집하여 Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시켜 갈색 잔류물로서 수득하였고, 이것은 추가의 정제없이 이용되었다(55mg). LCMS는 Boc 보호기들 중 하나 이하의 목적으로 하는 질량을 나타낸다. [M+H-Boc] C₃₃H₄₃N₇O₅에 대한 계산치, 518; 실측치, 518.

[1102]

실시예 82: 6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-7-(1H-피라졸-4-일)-4-(m-톨릴아미노)-1H-피롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온



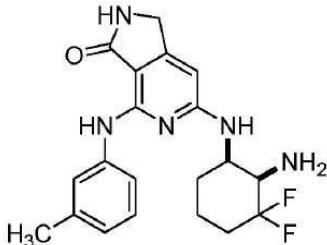
[1103]

[1104]

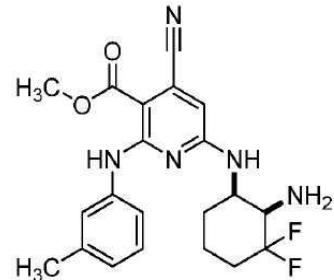
표제의 화합물의 TFA 염은 tert-뷰틸 (1S,2R)-2-(7-클로로-3-옥소-4-(m-톨릴아미노)-2,3-다이하이드로-1H-피롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)사이클로헥실카바메이트 대신에 tert-뷰틸 4-((6-((1R,2S)-2-((tert-뷰톡시카보닐아미노)-3-옥소-4-(m-톨릴아미노)-2,3-다이하이드로-1H-피롤로[3,4-c]페리딘-7-일)-1H-피라졸

-1-카복실레이트를 이용해서 실시예 75와 마찬가지 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13.13 (br s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.06 (br s, 1H), 7.75 (br s, 4 H), 7.42-7.58 (m, 2H), 7.21 (t, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 6.81 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 5.55 (d, $J=6.6\text{ Hz}$, 1H), 4.25 (s, 3H), 3.77 (br s, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.63-1.89 (m, 4 H), 1.36-1.63 (m, 4 H). [M+H] $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{O}$ 에 대한 계산치, 418; 실측치, 418.

[1105] 실시예 83: 6-(시스-2-아미노-3,3-다이플루오로사이클로헥실아미노)-4-(m-톨릴아미노)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온



[1106] [1107] A. 메틸 6-(시스-2-아미노-3,3-다이플루오로사이클로헥실아미노)-4-사이아노-2-(m-톨릴아미노)니코티네이트

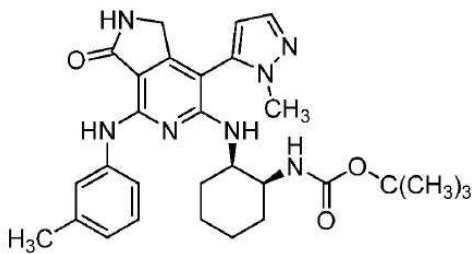


[1108] [1109] 나사식 뚜껑 부착 바이알에 DMF(3.9mL) 중 메틸 6-클로로-4-사이아노-2-(m-톨릴아미노)니코티네이트(200mg, 0.663 mmol), 시스-3,3-다이플루오로사이클로헥산-1,2-다이아민 염산염(148mg, 0.795 mmol) 및 DIPEA(347 μl , 1.989 mmol)를 가하였다. 얻어진 갈색조의 황색 혼합물을 실온에서 2시간 교반 후, 60°C에서 12시간 교반하였다. 이 반응 혼합물을 실온까지 냉각 후 EtOAc(30mL)로 희석시키고, 물(2 \times 10mL) 및 염수(20mL)로 세척하였다. 유기층을 수집하여, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 나서, 농후한 갈색 오일로 농축시켰고, 이것은 표제의 화합물과 이성질체(328mg, 119%)를 포함하였다. 이 조질의 생성물은 추가의 정제 없이 이용되었다. [M+H] $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_2$ 에 대한 계산치, 416; 실측치, 416.

[1110] B. 6-(시스-2-아미노-3,3-다이플루오로사이클로헥실아미노)-4-(m-톨릴아미노)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온

[1111] 등근 바닥 플라스크에 HOAc(2.6mL) 및 DCM(10.6mL) 중의 메틸 6-(시스-2-아미노-3,3-다이플루오로사이클로헥실아미노)-4-사이아노-2-(m-톨릴아미노)니코티네이트(275mg, 0.662 mmol)를 주입하였다. 얻어진 갈색 용액에 산화백금(IV)(15.03mg, 0.066 mmol)을 가하였다. 이 플라스크를 배기시키고 수소(3 \times 1 atm)로 도로 충전시켰다. 이 반응 혼합물을 H_2 분위기(1 atm) 하에 실온에서 1시간 격렬하게 교반하고 나서 셀라이트를 통해 여과시켰다. 여과액을 DCM(20mL)으로 세척하고, 잔류물을 농축시키고 나서, MeOH(3mL)에 희석시킨 후, 분취용 HPLC를 통해 정제시켜 표제의 화합물의 TFA 염을 염은 녹색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.97 (s, 1H), 8.48 (br s, 3H), 8.09 (s, 1H), 7.62 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.14 (t, $J=7.8\text{ Hz}$, 1H), 6.87 (br s, 1H), 6.79 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.45 (br s, 1H), 4.24 (d, 2H), 4.15 (br s, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.01-2.25 (m, 2H), 1.74-1.89 (m, 3H), 1.60 (d, $J=10\text{ Hz}$, 1H). [M+H] $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}$ 에 대한 계산치, 388; 실측치, 388.

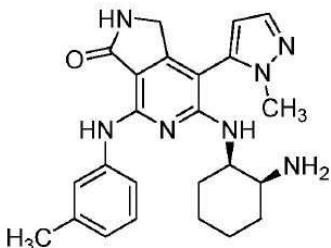
[1112] 제조예 39: tert-뷰틸 (1S,2R)-2-(7-(1-메틸-1H-페라졸-5-일)-3-옥소-4-(m-톨릴아미노)-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)사이클로헥실카바메이트



[1113]

[1114] 표제의 화합물은 tert-부틸 3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-카복실레이트 대신에 1-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸을 이용해서 제조예 36과 마찬가지 방식으로 제조하였다. $[M+H]^- C_{29}H_{37}N_7O_3$ 에 대한 계산치, 532; 실측치, 532.

[1115] 실시예 84: 6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-7-(1-메틸-1H-페라졸-5-일)-4-(m-톨릴아미노)-1H-페롤로 [3,4-c]페리딘-3(2H)-온



[1116]

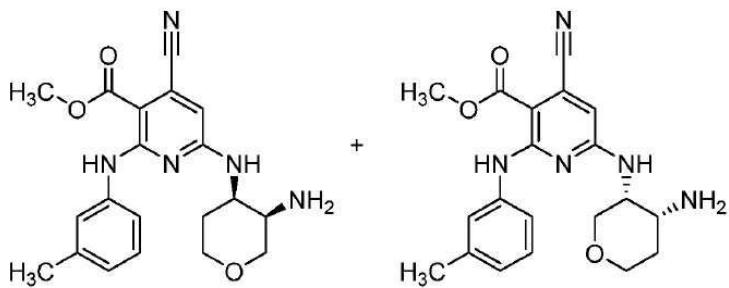
[1117] 표제의 화합물의 TFA 염은 tert-부틸 (1S,2R)-2-(7-클로로-3-옥소-4-(m-톨릴아미노)-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)사이클로헥실카바메이트 대신에 tert-부틸 (1S,2R)-2-(7-(1-메틸-1H-페라졸-5-일)-3-옥소-4-(m-톨릴아미노)-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)사이클로헥실카바메이트를 이용해서 실시예 75와 마찬가지 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.33 (d, $J=1.26$ Hz, 3H), 3.64 (d, $J=14.15$ Hz, 3H), 3.89-4.00 (m, 1H), 4.02-4.21 (m, 1H), 5.23-5.58 (m, 1H), 6.29-6.47 (m, 1H), 6.85 (d, $J=7.58$ Hz, 1H), 7.23 (td, $J=7.77$, 4.93 Hz, 1H), 7.47-7.56 (m, 2H), 7.58 (dd, $J=9.35$, 1.77 Hz, 1H), 7.64-7.83 (m, 2H), 8.21 (d, $J=2.27$ Hz, 1H), 9.04 (s, 1H). $[\text{M}+\text{H}] \text{ C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_7\text{O}$ 에 대한 계산치, 432; 실측치, 432.

[1118] 실시예 85: 6-((3R,4R)-3-아미노테트라하이드로-2H-페란-4-일아미노)-4-(m-톨릴아미노)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-⁹



[1119]

[1120] A. 메틸 6-((3R,4R)-3-아미노테트라하이드로-2H-피란-4-일아미노)-4-사이아노-2-(m-톨릴아미노)니코티네이트 및
메틸 6-((3R,4R)-4-아미노테트라하이드로-2H-피란-3-일아미노)-4-사이아노-2-(m-톨릴아미노)니코티네이트



[1121]

[1122] 나사식 뚜껑 부착 바이알에 DMF(9748 μ l) 중의 메틸 6-클로로-4-사이아노-2-(m-톨릴아미노)니코티네이트(500mg, 1.657 mmol), (3R,4R)-테트라하이드로-2H-페란-3,4-다이아민 염산염(303.0mg, 1.989 mmol) 및 DIPEA(868 μ l, 4.97 mmol)를 가하였다. 얻어진 황색 혼합물을 실온까지 냉각시키고, EtOAc(30ml)로 희석시킨 후, 물(20ml) 및 염수(20ml)로 세척하였다. 유기층을 모아서 Na_2SO_4 로 건조시키고 나서 농축시켜 황색 오일을 얻었으며, 이는 표제의 화합물을 포함하고 있었다(350mg, 55.4%). 이 조질의 생성물은 추가의 정제없이 다음 단계에서 이용되었다. $[\text{M}+\text{H}] \text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3$ 에 대한 계산치, 382; 실측치, 382.

[1123]

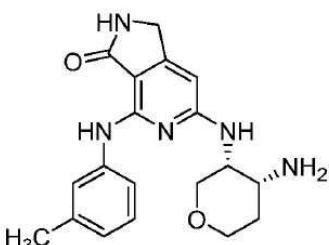
B. 6-((3R,4R)-3-아미노테트라하이드로-2H-페란-4-일아미노)-4-(m-톨릴아미노)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온

[1124]

50ml 등근 바드 플라스크에 DCM(4195 μ l) 및 HOAc(1049 μ l) 중의 메틸 6-((3R,4R)-3-아미노테트라하이드로-2H-페란-4-일아미노)-4-사이아노-2-(m-톨릴아미노)니코티네이트 및 메틸 6-((3R,4R)-4-아미노테트라하이드로-2H-페란-3-일아미노)-4-사이아노-2-(m-톨릴아미노)니코티네이트(100mg, 0.262 mmol) 및 산화백금(IV)(11.91mg, 0.052 mmol)의 혼합물을 가하였다. 이 용기를 배기시키고, 수소(1 atm)로 도로 충전시킨 후, 이 혼합물을 실온에서 12시간 교반하였다. 이 반응 혼합물을 DCM(10ml) 및 MeOH(20ml)로 희석 후, 셀라이트를 통해 여과시키고, 농축시켜 잔류물을 얻었으며, 이것을 DCM(50ml)로 희석시켰다. 탄산칼륨(217mg, 1.573 mmol)을 가하고 이 혼합물을 실온에서 12시간 교반하였다. 이 혼합물을 셀라이트를 통해 여과시키고, 농축시켜 잔류물을 얻었으며, 이것을 MF 및 MeOH(1/1, 3ml)의 혼합물로 희석시키고나서, 분취용 HPLC에 의해 정제시켰다. 적절한 이성질체 피크를 모아서 동결 건조시켜 표제의 화합물의 TFA 염을 염은 회색 고체로서(20.3mg, 21.9%) 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.92 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.95 (br s, 3H), 7.50 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.21 (t, $J=7.8\text{ Hz}$, 1H), 7.09 (d, $J=4.8\text{ Hz}$, 1H), 6.80 (d, $J=7.6\text{ Hz}$, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.20-4.32 (m, 3H), 3.91-4.06 (m, 2H), 3.76 (br s, 1H), 3.53-3.72 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.99 (qd, $J=12.6$, 4.7 Hz, 1H), 1.70-1.80 (m, 1H). $[\text{M}+\text{H}] \text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2$ 에 대한 계산치, 354; 실측치, 354.

[1125]

실시예 86: 6-((3R,4R)-4-아미노테트라하이드로-2H-페란-3-일아미노)-4-(m-톨릴아미노)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온



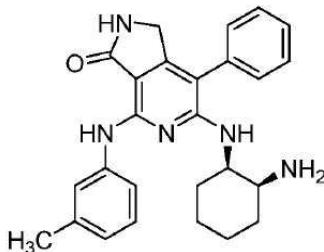
[1126]

표제의 화합물의 TFA 염은 6-((3R,4R)-3-아미노테트라하이드로-2H-페란-4-일아미노)-4-(m-톨릴아미노)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온 대신에 6-((3R,4R)-4-아미노테트라하이드로-2H-페란-3-일아미노)-4-(m-톨릴아미노)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온에 대응하는 분획을 수집하여, 실시예 85와 마찬가지 방식으로 제조하였다.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.91 (s, 1H), 7.94-8.15 (m, 4 H), 7.52 (s, 1H), 7.43 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.18 (t, $J=7.8\text{ Hz}$, 1H), 7.03 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 6.79 (d, $J=7.6\text{ Hz}$, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.44 (br s, 1H), 4.20-4.30 (m, 2H), 3.84-3.95 (m, 2H), 3.67-3.81 (m, 1H), 3.62 (dd, $J=11.6$, 1.8 Hz, 1H), 3.50 (td,

$J=11.2, 2.4$ Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.98-2.13 (m, 1H), 1.71-1.82 (m, 1H). [M+H] $C_{19}H_{23}N_5O_2$ 에 대한 계산치, 354; 실측치, 354.

[1128] 실시예 87: tert-뷰틸 (1S,2R)-2-(3-옥소-7-페닐-4-(m-톨릴아미노)-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)사이클로헥실카바메이트

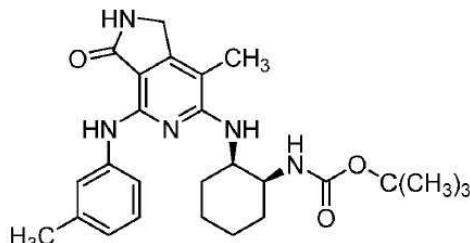


[1129]

표제의 화합물의 TFA 염은 tert-뷰틸 3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-페라졸-1-카복실레이트 대신에 페닐보론산을 이용해서 실시예 82와 마찬가지 방식으로 제조하였다. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.03 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.72 (br s, 3H), 7.51 (d, $J=4.5$ Hz, 6 H), 7.35-7.45 (m, 1H), 7.22 (dd, $J=8.7, 7.5$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 5.33 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 4.30 (br s, 1H), 4.17-4.27 (m, 1H), 4.04 (d, $J=17.7$ Hz, 1H), 3.76 (br s, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.59-1.85 (m, 4 H), 1.37-1.59 (m, 4 H). [M+H] $C_{26}H_{29}N_5O$ 에 대한 계산치, 428; 실측치, 428.

[1130]

제조예 40: tert-뷰틸 (1S,2R)-2-(7-메틸-3-옥소-4-(m-톨릴아미노)-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)사이클로헥실카바메이트



[1131]

오븐 건조 플라스크에 다이옥산(1959 μ l) 및 물(196 μ l) 중의 tert-뷰틸 (1S,2R)-2-(7-브로모-3-옥소-4-(m-톨릴아미노)-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)사이클로헥실카바메이트(40mg, 0.075 mmol), 2,4,6-트라이메틸-1,3,5,2,4,6-트라이옥사트라이보리난(20.99 μ l, 0.151 mmol) 및 탄산칼륨(31.3mg, 0.226 mmol)를 가하였다. 얻어진 황갈색 용액을 질소로 5분간 탈기시켰다. 염화팔라듐(dppf)(5.52mg, 7.54 μ mol)을 첨가하고 이 혼합물을 추가로 2분간 탈기시켰다. 용기의 뚜껑을 닫고, 이 반응 혼합물을 하룻밤 교반 하에 100°C에서 가열하였다. 이 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, EtOAc(5ml)로 희석시키고 나서, 물(5ml) 및 염수(5 ml)를 세척하였다. 유기층을 수집하여, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 나서, 농축시켜 표제의 화합물을 갈색 점성 오일로서 수득하였고, 이것은 정제 없이 사용되었다(45mg). [M+H] $C_{26}H_{35}N_5O_3$ 에 대한 계산치, 466; 실측치, 466.

[1132]

실시예 88: 6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-7-메틸-4-(m-톨릴아미노)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온

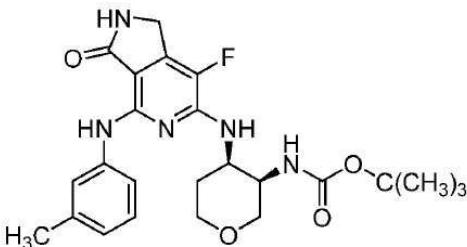


[1133]

표제의 화합물의 TFA 염은 tert-뷰틸 (1S,2R)-2-(7-클로로-3-옥소-4-(m-톨릴아미노)-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)사이클로헥실카바메이트

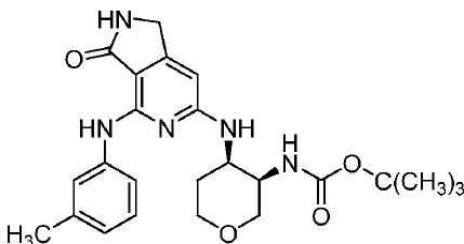
로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)사이클로헥실카바메이트 대신에 tert-뷰틸 (1S,2R)-2-(7-메틸-3-옥소-4-(m-톨릴아미노)-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)사이클로헥실카바메이트를 이용해서 실시예 75와 마찬가지 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.79 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.73 (br s, 3H), 7.48 (d, $J=2.0$ Hz, 2H), 7.14-7.21 (m, 1H), 6.77 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 5.69 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 4.36 (br s, 1H), 4.18-4.29 (m, 2H), 3.72 (br s, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.88 (d, $J=9.1$ Hz, 2H), 1.55-1.79 (m, 4 H), 1.39-1.55 (m, 2H). [M+H] C₂₁H₂₇N₅O에 대한 계산치, 366; 실측치, 366.

[1137] 제조예 41: tert-뷰틸 (3R,4R)-4-(7-플루오로-3-옥소-4-(m-톨릴아미노)-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)테트라하이드로-2H-페란-3-일카바메이트



[1138]

[1139] A. tert-뷰틸 (3R,4R)-4-(3-옥소-4-(m-톨릴아미노)-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)테트라하이드로-2H-페란-3-일카바메이트



[1140]

[1141] DCM(368 μl) 중의 6-((3R,4R)-3-아미노테트라하이드로-2H-페란-4-일아미노)-4-(m-톨릴아미노)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온(13.0mg, 0.037 mmol)의 혼탁액에 Et₃N(6.05 μl , 0.043 mmol) 및 다이-tert-뷰틸 디아카보네이트 (Boc 무수물)(39.0 μl , 0.039 mmol)를 가하였다. 혼탁액을 5분간 초음파 처리하고 나서 실온에서 12시간 교반하였다. 이 용액을 DCM(15 μl)으로 희석시키고 물(10mL) 및 염수(10mL)로 세척하였다. 유기층을 수집하여, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 나서, 농축시켜 표제의 화합물을 담황색 잔류물로서 수득하였고, 이것은 추가의 정제 없이 이용되었다(15.2mg, 91%). [M+H] C₂₄H₃₁N₅O₄에 대한 계산치, 454; 실측치, 454.

[1142] B. tert-뷰틸 (3R,4R)-4-(7-플루오로-3-옥소-4-(m-톨릴아미노)-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)테트라하이드로-2H-페란-3-일카바메이트

[1143] 상부에 나사 부착된 바이알에 DCM(335 μl) 및 MeOH(335 μl) 중의 tert-뷰틸 (3R,4R)-4-(3-옥소-4-(m-톨릴아미노)-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)테트라하이드로-2H-페란-3-일카바메이트(15.2mg, 0.034 mmol) 및 SELECTFLUOR(등록상표)(11.87mg, 0.034 mmol)를 가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 실온에서 2시간 교반하고, EtOAc(10mL)로 희석시키고 나서, 포화 수성 NaHCO₃(5mL), 물(5mL) 및 염수(5mL)로 세척하였다. 이 유기층을 모아서 농축시켜 잔류물을 얻고, 분취용 HPLC에 의해 정제시켰다. 적절한 분획들을 모아서 농축시켜 표제의 화합물의 TFA염을 무색 잔류물(4.2mg, 26.6%)로서 수득하였다. [M+H] C₂₄H₃₀FN₅O₄에 대한 계산치, 472; 실측치, 472.

[1144] 실시예 89: 6-((3R,4R)-3-아미노테트라하이드로-2H-페란-4-일아미노)-7-플루오로-4-(m-톨릴아미노)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온



[1145]

tert-뷰틸 (3R,4R)-4-(7-플루오로-3-옥소-4-(m-톨릴아미노)-2,3-다이하이드로-1H-피롤로[3,4-c]피리딘-6-일아미노)테트라하이드로-2H-피란-3-일카바메이트(4.5mg, 9.54 μ mol)의 4M HCl-다이옥산(2mL)을 실온에서 0.5시간 교반하였다. 이 반응 혼합물을 농축시켜 잔류물을 얻었고, 이것을 DMF(1mL)로 희석시키고, 분취용 HPLC에 의해 정제시켰다. 적절한 분획들을 모아서 동결건조시켜 표제의 화합물을의 TFA 염을 백색 고체로서(2.6mg, 73%) 수득하였다. 1 H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.81 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.40 (d, J =8.1Hz, 1H), 7.04-7.28 (m, 2H), 6.79 (d, J =7.3Hz, 1H), 6.62-6.76 (m, 2H), 4.26-4.46 (m, 3H), 3.85-3.96 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.94-2.13 (m, 1H), 1.59-1.70 (m, 1H), 1.07-1.28 (m, 4 H). [M+H] C₁₉H₂₂FN₅O₂에 대한 계산치, 372; 실측치, 372.

[1147]

제조예 42: tert-뷰틸 (1S,2R)-2-(7-브로모-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-피롤로[3,4-c]피리딘-6-일아미노)사이클로헥실카바메이트

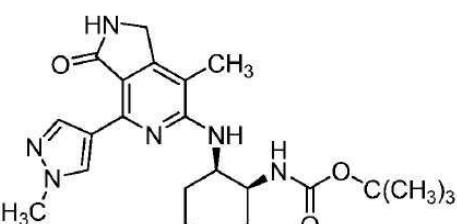


[1148]

등근 바닥 플라스크에 DCM(30mL) 중의 tert-뷰틸 (1S,2R)-2-(4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-피롤로[3,4-c]피리딘-6-일아미노)사이클로헥실카바메이트(124mg, 0.291 mmol)를 가하였다. 얻어진 백색 혼탁액을, 출발 물질이 모두 용해될 때까지 가열하면서 히트 건(heat gun)으로 가열하였다. 이 용액을 0°C까지 냉각시키고, 교반하면서, 1-브로모페롤리딘-2,5-다이온(51.7mg, 0.291 mmol)을 가하였다. 이 반응 혼합물을 실온까지 가온시키고 30분간 교반하였다. 이 용액을 DCM(20mL)으로 희석시키고, 포화 수성 NaHCO₃(20mL), 물(20mL) 및 염수(20mL)로 세척하였다. 유기층을 모아서 오렌지색 고체로 농축시키고, 이것을 Et₂O(5mL)로 처리하였다. 용액을 5분간 정치시킨 후 고체가 석출되기 시작하였다. 이 혼합물을 1시간 정치시키고 나서 종이를 통해서 여과시켰다. 고체를 Et₂O(5mL)로 세척하고 수집하여 표제의 화합물을 황갈색 고체로서(137.3mg, 93%) 수득하였다. [M+H] C₂₂H₂₉BrN₆O₃에 대한 계산치, 505; 실측치, 505.

[1150]

제조예 43: tert-뷰틸 (1S,2R)-2-(7-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-피롤로[3,4-c]피리딘-6-일아미노)사이클로헥실카바메이트

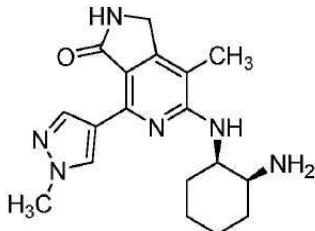


[1151]

표제의 화합물은 tert-뷰틸 (1S,2R)-2-(7-브로모-3-옥소-4-(m-톨릴아미노)-2,3-다이하이드로-1H-피롤로[3,4-c]피리딘-6-일아미노)사이클로헥실카바메이트 대신에 tert-뷰틸 (1S,2R)-2-(7-브로모-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-피롤로[3,4-c]피리딘-6-일아미

노)사이클로헥실카바메이트를 이용해서 제조예 40과 마찬가지 방식으로 제조하였다. $[M+H] C_{23}H_{32}N_6O_3$ 에 대한 계산치, 441; 실측치, 441.

[1153] 실시예 90: 6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-7-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-피롤로[3,4-c]피리딘-3(2H)-온

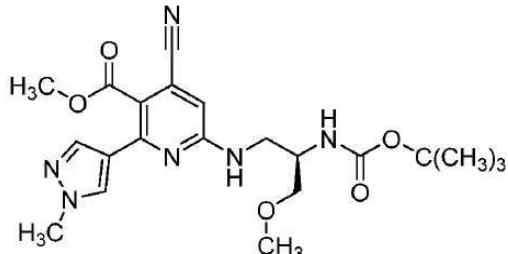


[1154]

표제의 화합물의 TFA 염은 tert-뷰틸 (3R,4R)-4-(7-플루오로-3-옥소-4-(m-톨릴아미노)-2,3-다이하이드로-1H-피롤로[3,4-c]피리딘-6-일아미노)테트라하이드로-2H-피란-3-일카바메이트 대신에 tert-뷰틸 (1S,2R)-2-(7-메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-피롤로[3,4-c]피리딘-6-일아미노)사이클로헥실카바메이트를 이용해서 실시예 89와 마찬가지 방식으로 제조하였다. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.87 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.71 (br s, 3H), 5.71 (d, J=6.3 Hz, 1H), 4.49 (d, J=2.8 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.91 (br s, 3H), 3.71 (br s, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.77-1.93 (m, 3H), 1.69 (d, J=8.6 Hz, 3H), 1.40-1.53 (m, 2H). $[M+H] C_{18}H_{24}N_6O$ 에 대한 계산치, 341; 실측치, 341.

[1156]

제조예 44: (R)-메틸 6-(2-(tert-뷰톡시카보닐아미노)-3-메톡시프로필아미노)-4-사이아노-2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)니코티네이트



[1157]

상부에 나사 장착된 바이알에 DMF(308 μ l) 중의 메틸 6-클로로-4-사이아노-2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)니코티네이트(115mg, 0.416 mmol), (R)-tert-뷰틸 1-아미노-3-메톡시프로판-2-일카바메이트(93mg, 0.457 mmol) 및 DIPEA(87 μ l, 0.499 mmol)를 가하였다. 얻어진 황색 용액을 45°C에서 12시간 교반하고 나서, 50°C에서 6시간 교반하였다. 이 반응 혼합물을 EtOAc(20ml)로 희석시키고 물(10ml) 및 염수(20ml)로 세척하였다. 유기층을 수집하여 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 나서, 황색 오일로 농축시켰다. 농축물을 EtOAc 및 헥산류(50-100% EtOAc 구배)로 용리하는 표준 상 칼럼 크로마토그래피를 통해 정제시켜 표제의 화합물을 담황색 잔류물(36.5mg, 20%)로서 수득하였다. $[M+H] C_{21}H_{28}N_6O_5$ 에 대한 계산치, 445; 실측치, 445.

[1159]

제조예 45: (R)-tert-뷰틸 1-메톡시-3-(4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-피롤로[3,4-c]피리딘-6-일아미노)프로판-2-일카바메이트



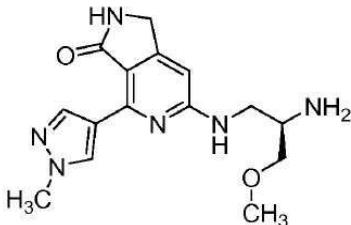
[1160]

표제의 화합물은 (R)-메틸 6-(2-(tert-뷰톡시카보닐아미노)-3-메톡시프로필아미노)-4-사이아노-2-(m-톨릴아미노)니코티네이트(84.5mg,

[1161]

0.180 mmol) 대신에 (R)-메틸 6-(2-(tert-부톡시카보닐아미노)-3-메톡시프로필아미노)-4-사이아노-2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)나코티네이트를 이용해서 제조예 34와 마찬가지 방식으로 제조하였다. [M+H] C₂₀H₂₈N₆O₄에 대한 계산치, 417; 실측치, 417.

[1162] 실시예 91: (R)-6-(2-아미노-3-메톡시프로필아미노)-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-피롤로[3,4-c]파리딘-3(2H)-온

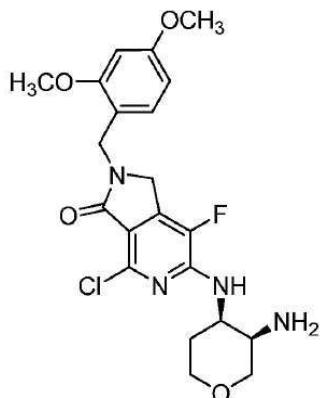


[1163]

표제의 화합물의 TFA 염은 tert-부틸 (3R,4R)-4-(7-플루오로-3-옥소-4-(m-톨릴아미노)-2,3-다이하이드로-1H-피롤로[3,4-c]파리딘-6-일아미노)테트라하이드로-2H-피란-3-일카바메이트 대신에 (R)-tert-부틸 1-메톡시-3-(4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-피롤로[3,4-c]파리딘-6-일아미노)프로판-2-일카바메이트를 이용해서 실시예 89와 마찬가지 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.97 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.00 (br s, 3H), 7.17-7.26 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.54-3.60 (m, 5 H), 3.33 (s, 3H). [M+H] C₁₅H₂₀N₆O₂에 대한 계산치, 317; 실측치, 317.

[1165]

제조예 46: 6-((3R,4R)-3-아미노테트라하이드로-2H-피란-4-일아미노)-4-클로로-2-(2,4-다이메톡시벤질)-7-플루오로-1H-피롤로[3,4-c]파리딘-3(2H)-온

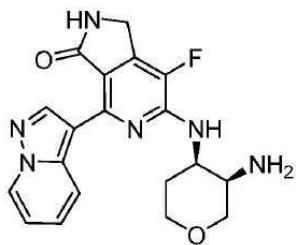


[1166]

ACN(30mℓ) 중의 4,6-다이클로로-2-(2,4-다이메톡시벤질)-7-플루오로-1H-피롤로[3,4-c]파리딘-3(2H)-온(2.5g, 6.74 mmol), (3R,4R)-테트라하이드로-2H-피란-3,4-다이아민(0.711g, 6.12 mmol) 및 DIPEA(5.35mℓ, 30.6 mmol)의 혼합물을 85°C에서 밀봉된 투브에서 3일간 교반하였다. 추가의 (3R,4R)-테트라하이드로-2H-피란-3,4-다이아민(0.356g, 3.06 mmol) 및 DIPEA(2.14mℓ, 12.2 mmol)를 가하고 이 혼합물을 100°C에서 하룻밤 가열하였다. 이 혼합물을 농축시키고, 분취용 HPLC를 통해 정제시켰다. 목적으로 하는 위치이성질체에 해당하는 분획을 모아서 표제의 화합물(265mg, 9.60%)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.64-1.65 (m, 1H), 1.80-1.82 (s, 1H), 3.40 (td, J=11.47, 2.44 Hz, 1H), 3.53 (dd, J=11.23, 1.95 Hz, 1H), 3.67 (dd, J=11.47, 2.20 Hz, 1H), 3.71-3.73 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.77-3.79 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 4.09-4.11 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 6.48 (dd, J=8.30, 2.44 Hz, 1H), 6.58 (d, J=2.44, 1H), 6.90 (br s, 1H), 7.06 (d, J=8.30 Hz, 1H). [M+H] C₂₁H₂₄ClFN₄O₄에 대한 계산치, 451; 실측치, 451.

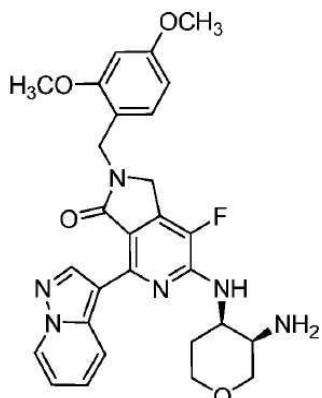
[1168]

실시예 92: 6-((3R,4R)-3-아미노테트라하이드로-2H-피란-4-일아미노)-7-플루오로-4-(피라졸로[1,5-a]파리딘-3-일)-1H-피롤로[3,4-c]파리딘-3(2H)-온



[1169]

A. 6-((3R,4R)-3-아미노테트라하이드로-2H-피란-4-일아미노)-2-(2,4-다이메톡시벤질)-7-플루오로-4-(파라졸로[1,5-a]파리딘-3-일)-1H-파롤로[3,4-c]파리딘-3(2H)-온



[1170]

교반봉을 구비한 5ml 마이크로파 바이알에, 다이옥산(2ml) 및 포화 수성 NaHCO_3 (2ml) 중의 비스(트라이페닐포핀)팔라듐 클로라이드(11.68mg, 0.017 mmol), 6-((3R,4R)-3-아미노테트라하이드로-2H-피란-4-일아미노)-4-클로로-2-(2,4-다이메톡시벤질)-7-플루오로-1H-파롤로[3,4-c]파리딘-3(2H)-온(75mg, 0.166 mmol), 파라졸로[1,5-a]파리딘-3-일보론산(135mg, 0.832 mmol)을 가하였다. 이 혼합물을 바이오타지(Biotage) 개시제 마이크로파에서 120°C에서 30분간 가열하였다. 이 혼합물을 농축시키고, 분취용 HPLC를 통해서 정제시켜 표제의 화합물(89mg, 100%)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.82-1.84 (m, 1H), 2.10-2.12 (m, 1H), 3.68-3.72 (m, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.92-3.95 (m, 1H), 4.01-4.02 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.55-4.58 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 6.50 (dd, $J=8.30, 1.95$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J=2.44$, 1H), 7.04-7.08 (m, 2H), 7.16 (d, $J=5.86$ Hz, 1H), 7.48-7.51 (m, 1H), 7.93 (br s, 1H), 8.37 (d, $J=9.27$ Hz, 1H), 8.79 (d, $J=6.83$ Hz, 1H), 9.36 (s, 1H). $[\text{M}+\text{H}] \text{ C}_{28}\text{H}_{29}\text{FN}_6\text{O}_4$ 에 대한 계산치, 533; 실측치, 533.

[1171]

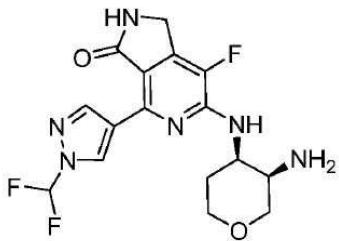
B. 6-((3R,4R)-3-아미노테트라하이드로-2H-피란-4-일아미노)-7-플루오로-4-(파라졸로[1,5-a]파리딘-3-일)-1H-파롤로[3,4-c]파리딘-3(2H)-온

[1172]

교반봉을 구비한 25ml 둥근 바닥 플라스크에 TFA(5ml) 중의 6-((3R,4R)-3-아미노테트라하이드로-2H-피란-4-일아미노)-2-(2,4-다이메톡시벤질)-7-플루오로-4-(파라졸로[1,5-a]파리딘-3-일)-1H-파롤로[3,4-c]파리딘-3(2H)-온(85mg, 0.160 mmol)을 가하였다. 이 혼합물을 60°C에서 1.5시간 가열하였다. 이 혼합물을 농축시키고 분취용 HPLC를 통해 정제시켜 표제의 화합물의 TFA 염을 백색 고체로서(27mg, 44.2%) 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.83-1.85 (m, 1H), 2.12-2.14 (m, 1H), 3.65-3.73 (m, 2H), 3.81-3.82 (m, 1H), 3.93-3.95 (m, 1H), 4.01-4.03 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.53-4.55 (m, 1H), 7.04 (t, $J=6.83$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J=4.88$ Hz, 1H), 7.49 (t, $J=8.05$ Hz, 1H), 7.94 (br s, 1H), 8.36-8.42 (m, 2H), 8.78 (d, $J=6.83$ Hz, 1H), 9.33 (s, 1H). $[\text{M}+\text{H}] \text{ C}_{19}\text{H}_{19}\text{FN}_6\text{O}_2$ 에 대한 계산치, 383; 실측치, 383.

[1173]

실시예 93: 6-((3R,4R)-3-아미노테트라하이드로-2H-피란-4-일아미노)-4-(1-(다이플루오로메틸)-1H-파라졸-4-일)-7-플루오로-1H-파롤로[3,4-c]파리딘-3(2H)-온

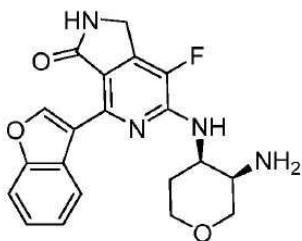


[1176]

표제의 화합물의 TFA 염은 피라졸로[1,5-a]페리딘-3-일보론산 대신에 1-(다이플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일보론산을 이용해서 실시예 92와 마찬가지 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.75-1.77 (m, 1H), 2.09-2.12 (m, 1H), 3.60-3.63 (m, 1H), 3.76-3.77 (m, 1H), 3.88-3.98 (m, 3H), 4.44 (d, $J=6.35$ Hz, 2H), 4.54-4.55 (m, 1H), 7.17 (d, $J=5.86$ Hz, 1H), 7.89 (br s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 9.43 (s, 1H). [M+H] $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2$ 에 대한 계산치, 383; 실측치, 383.

[1178]

실시예 94: 6-((3R,4R)-3-아미노테트라하이드로-2H-페란-4-일아미노)-4-(벤조퓨란-3-일)-7-플루오로-1H-피롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온

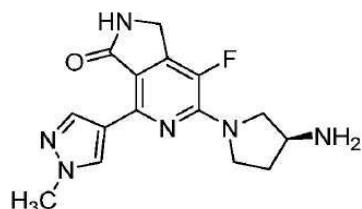


[1179]

표제의 화합물의 TFA 염은 피라졸로[1,5-a]페리딘-3-일보론산 대신에 벤조퓨란-3-일보론산을 이용해서 실시예 92와 마찬가지 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.84-1.88 (m, 2H), 3.68-3.73 (m, 1H), 3.76-4.02 (m, 4 H), 4.47 (s, 2H), 4.58-4.59 (m, 1H), 7.25 (d, $J=6.35$ Hz, 1H), 7.40-7.42 (m, 2H), 7.67-7.69 (m, 1H), 7.93 (br s, 1H), 8.33 (d, $J=9.76$ Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 9.38 (s, 1H). [M+H] $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{FN}_4\text{O}_3$ 에 대한 계산치, 383; 실측치, 383.

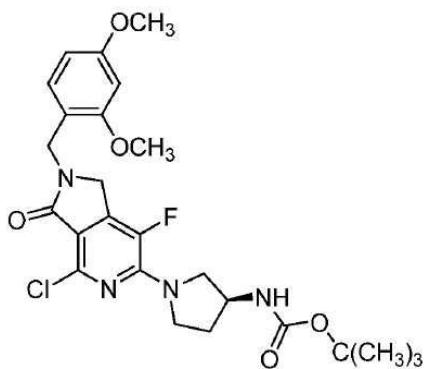
[1181]

실시예 95: (S)-6-(3-아미노피롤리딘-1-일)-7-플루오로-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-피롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온



[1182]

A. (S)-tert-뷰틸 1-(4-클로로-2-(2,4-다이메톡시벤질)-7-플루오로-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-피롤로[3,4-c]페리딘-6-일)페롤리딘-3-일카바메이트



[1184]

ACN(4mℓ)에 용해된 4,6-다이클로로-2-(2,4-다이메톡시벤질)-7-플루오로-1H-피롤로[3,4-c]파리딘-3(2H)-온(300 mg, 0.808 mmol) 및 (S)-tert-부틸 피롤리딘-3-일카바메이트(301mg, 1.616 mmol)를 수용하는 투브를 밀봉하고, 100℃에서 2일간 가열하였다. 이 반응 혼합물을 농축시키고, EtOAc(20mℓ)에 용해시키고 나서, 포화 수성 NaHCO₃(10mℓ) 및 염수(10mℓ)로 세척하였다. 유기 추출물을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 나서, 증발시켜 조질의 생성물을 얻었으며, 이것을 분취용 HPLC에 의해 정제시켰다. 순수한 분획들을 모아서 증발시켜 표제의 화합물(235 mg, 55.8%)을 수득하였다. [M+H] C₂₅H₃₀ClFN₄O₅에 대한 계산치, 521; 실측치, 521.

[1186]

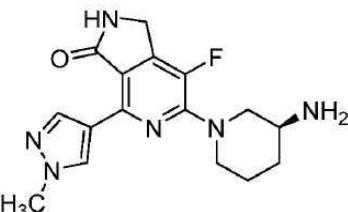
B. (S)-6-(3-아미노피롤리딘-1-일)-7-플루오로-4-(1-메틸-1H-파라졸-4-일)-1H-피롤로[3,4-c]파리딘-3(2H)-온

[1187]

다이옥산(5mℓ)에 분산된 (S)-tert-부틸 1-(4-클로로-2-(2,4-다이메톡시벤질)-7-플루오로-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-피롤로[3,4-c]파리딘-6-일)피롤리딘-3-일카바메이트(225mg, 0.43 mmol) 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-파라졸(145mg, 0.695 mmol) 및 PdCl₂(PPh₃)를 주입한 30mℓ 투브에, 2N Na₂CO₃(0.5 mℓ)를 가하였다. 이 투브를 밀봉하고 반응 혼합물을 85℃에서 4시간 가열하였다. 이 혼합물을 물(5mℓ)로 희석시키고 EtOAc(2×30mℓ)로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 나서, 증발시켜 잔류물을 수득하였고, 이것을 TFA(1mℓ)로 처리하고 85℃에서 1시간 가열하여 보호기를 제거하였다. TFA를 증발시키고 혼합물을 DMSO(8mℓ)에 용해시키고 나서, 분취용 HPLC에 의해 정제시켰다. 순수한 분획들을 모아서, 최소 용적으로 되도록 증발시키고, 동결건조시켜 표제의 화합물의 TFA 염을 담황색 고체로서(46mg, 27.2%) 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.05-2.39 (m, 3H), 3.75-4.04 (m, 6 H), 3.89 (s, 3H), 4.38 (s, 2H), 8.02 (br s, 2H), 8.26 (d, J=0.51Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.85 (s, 1H); . [M+H] C₁₅H₁₇FN₆O에 대한 계산치, 317; 실측치, 317.

[1188]

실시예 96: (S)-6-(3-아미노피페리딘-1-일)-7-플루오로-4-(1-메틸-1H-파라졸-4-일)-1H-피롤로[3,4-c]파리딘-3(2H)-온



[1189]

표제의 화합물의 TFA 염은 (S)-tert-부틸 피롤리딘-3-일카바메이트 대신에 (S)-tert-부틸 피페리딘-3-일카바메이트를 이용해서 실시예 95와 마찬가지 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.61 (m, 2H), 1.83 (d, J=8.34 Hz, 1H), 2.03 (br s, 1H), 2.53-2.55 (m, 2H), 3.16-3.35 (m, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.92 (m, 1H), 4.33 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 8.04 (br s, 3H), 8.36 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.90 (s, 1H). [M+H] C₁₆H₁₉FN₆O에 대한 계산치, 331; 실측치, 331.

[1191]

실시예 97: 6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-7-플루오로-4-(1-아이소프로필-1H-파라졸-4-일)-1H-피롤로[3,4-c]파리딘-3(2H)-온

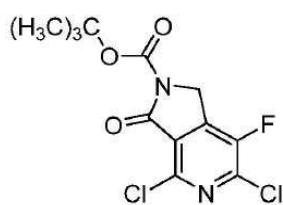


[1192]

표제의 화합물의 TFA 염은 1-(다이플루오로메틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 대신에 1-아이소프로필-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸을 이용해서 실시예 62와 마찬가지 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.14-1.33 (m, 6 H), 1.47-1.64 (m, 8 H), 1.76 (br. s., 2H), 1.94-2.01 (m, 2H), 3.86 (br. s., 1H), 4.36 (s, 2H), 4.53 (d, $J=6.83\text{Hz}$, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.88 (s, 1H). $[\text{M}+\text{H}] \text{ C}_{19}\text{H}_{25}\text{FN}_6\text{O}$ 에 대한 계산치, 373; 실측치, 373.

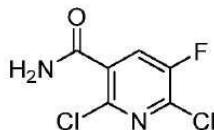
[1194]

제조예 47: tert-бу틸 4,6-다이클로로-7-플루오로-3-옥소-1H-피롤로[3,4-c]페리딘-2(3H)-카복실레이트



[1195]

A. 2,6-다이클로로-5-플루오로니코틴아마이드



[1197]

상부에 달린 교반기, 환류 응축기 및 N_2 입구/출구가 장비된 12 l 3구 동근 바닥 플라스크에 2,6-다이클로로-5-플루오로니코티노나이트릴(2.0kg, 1.0 eq)을 주입하였다. 진한 황산(4.93 l)을 가하고, 이 혼합물을 각색 고체의 대부분이 용해될 때까지 실온에서 교반하였다. 다음에, 이 반응 혼합물을 65°C에서 1시간 교반하였다. 얻어진 암갈색 용액을 냉육을 이용해서 < 10°C의 온도까지 냉각시켰다. 이 반응 혼합물을, 연동 펌프를 이용해서, 탈이온수(24.7 l)가 수용되고 < 10°C까지 냉각되어 있는 50 l 동근 바닥 플라스크에 가하였다. 이 반응 혼합물을 2.3시간의 기간에 걸쳐서 원터 퀸치(water quench)에 가하고, 이 혼합물의 내부 온도는 21°C 이하로 유지시켰다. 얻어진 슬러리를 샤크스킨 여과지가 장착된 브흐너 깔때기를 통해 여과시켰다. 50 l RBF를 물(3×4 l)로 헹구고 이 헹군 액을 이용해서 필터 케이크를 세척하였다. 이 필터 케이크를 50분 동안 조건 조절하고, 건조 접시에 옮기고, 고진공 하에 40 내지 50°C에서 24시간, 이어서 20 내지 25°C에서 18시간 건조시켜 표제의 화합물을 베이지색 고체로서(896.4g, 82%) 수득하였다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.94 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.24 (d, 1H). $[\text{M}+\text{H}] \text{ C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2\text{FN}_2\text{O}$ 에 대한 계산치, 209; 실측치, 209.

[1199]

B. 4,6-다이클로로-7-플루오로-1-하이드록시-1H-피롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온

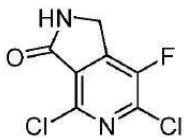


[1200]

상부에 달린 교반기, 온도 프로브 및 N_2 입구/출구가 장비된 22 l 다수입구 RBF에 N_2 압력에 의해 LiHMDS(10.65 l, 2.5 eq)를 주입하였다. 얻어진 오렌지색 용액을 열음/염수 욕을 이용해서 < 0°C까지 냉각시켰다. 이어서, 별도의 12 l RBF에 2,6-다이클로로-5-플루오로니코틴아마이드(890g, 1.0 eq), 무수 THF(6.0 l)

및 무수 DMF(1.0 L, 3.0 eq)를 가하였다. 얻어진 용액을 연동 펌프를 이용해서 LiHMDS 용액에 1시간에 걸쳐서 가하되, 내부 온도는 5°C 이하로 유지하였다. 12ℓ 플라스크를 THF(1.6ℓ)로 행구고, 이 행군 액을 상기 반응 혼합물로 옮겼다. 이 혼합물을 < 5°C의 온도에서 1시간 교반하고, 반응물을 연동 펌프를 이용해서 혼합물의 온도를 22°C 이하로 유지하는 속도로 미리 냉각된 2N HCl 수용액에 가하였다. 반응 중지 후, IPAc(14ℓ)를 가하고 이 혼합물을 10분간 교반하였다. 2상 혼합물을 분액하고 유기층을 실온에서 하룻밤 카보이(carboy)에 보존하였다. 유기층을 이어서 물(8.9ℓ)로 세척하고 감압 하에 농축시켜 약 4.5ℓ의 용적으로 만들었다. 다음날까지 중류를 계속하였다. 이 슬러리에 아이소프로필 아세테이트(16ℓ)를 가하고, 물질의 약 4.5ℓ가 남을 때까지 중류를 계속하였다. 회백색 슬러리를 50ℓ 다수 입구 RBF로 옮기고, 여기에 연동 펌프를 이용해서 45분의 기간에 걸쳐서 헬탄(18ℓ)을 주입하였다. 얻어진 슬러리를 실온에서 하룻밤 교반하고 나서, 샤크스킨 여과지를 구비한 부흐너 깔때기를 통해 여과시켰다. 여과 케이크를 헬탄(2×4.5ℓ)으로 세척하고 실온에서 고진공 하에 24시간 건조시켜 표제의 화합물(913.0g, 90%)을 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6.11 (dd, J=9.3Hz, 1H), 6.95 (d, J=9.3Hz, 1H), 9.54 (s, 1H). [M+H] C₇H₃Cl₂FN₂O₂에 대한 계산치, 237; 실측치, 237.

[1202] C. 4,6-다이클로로-7-플루오로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온



[1203]

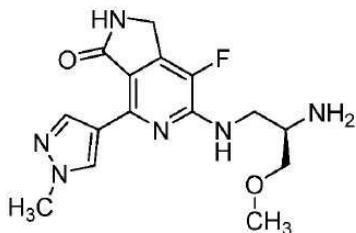
[1204] 상부에 달린 교반기, 환류 응축기 및 N₂ 입구/출구가 장비되고 모두 유리 혹은 PTFE-코팅된 부분을 지니는 22ℓ 3구 RBF에, 순차로 4,6-다이클로로-7-플루오로-1-하이드록시-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온(908g), DCM(4.55ℓ) 및 TFA(3.46 L, 11.76 eq)를 가하였다. 교반을 시작하고 Et₃SiH(3.05ℓ, 4.97 eq)를 가하였다. 흐린 혼합물을 환류 하에 가열시켜, 맑은 용액을 얻었고, 이를 24시간 환류하에 교반하였다. 이 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 얻어진 오렌지색 용액을 냉육을 이용해서 < 10°C까지 냉각시켰다. 메틸 tert-부틸 에터(14.0ℓ)를 연동 펌프를 이용해서 1시간 이내에 가하였다. 얻어진 슬러리를 < 10°C에서 1시간 교반하고 나서, 조약한 프릿 유리 깔때기를 통해 여과시켰다. 필터 케이크를 MTBE(2×4ℓ)로 세척하였다. 얻어진 고체를 실온에서 고진공 하에 19시간 건조시켜 표제의 화합물(802g, 94%)을 수득하였다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4.55 (s, 2H), 9.15 (s, 1H). [M+H] C₇H₃Cl₂FN₂O에 대한 계산치, 221; 실측치, 221.

[1205] D. tert-부틸 4,6-다이클로로-7-플루오로-3-옥소-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-2(3H)-카복실레이트

[1206] 12ℓ 3구 RBF에 4,6-다이클로로-7-플루오로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온(745.0g, 1.0 eq), DCM(3.0ℓ), Et₃N(940mℓ, 2.0 eq) 및 DMAP(20.59g, 0.05 eq)를 주입하였다. 다이-tert-부틸 다이카보네이트(882.8g, 1.2 eq)를 수용하고 있는 별도의 2ℓ 플라스크에 DCM(0.75ℓ)을 가하고, 얻어진 맑은 용액을 연동 펌프를 이용해서 상기 반응 혼합물에 20분에 걸쳐서 적가하였다. 상기 2ℓ 플라스크를 DCM(0.75ℓ)으로 행구고, 이 행군 액을 상기 반응 혼합물에 가하고, 실온에서 28분간 교반하였다. 에탄올(7.5ℓ)을 가하고, 이 혼합물을 감압 하에 농축시켜 약 4.5ℓ의 용적으로 하였다. 제2용적의 EtOH(7.5ℓ)를 이 혼합물에 가하고, 물질의 약 4.5ℓ가 남을 때까지 계속 중류시켰다. 얻어진 슬러리를 15-20°C에서 10분간 교반하고 나서, 부흐너 깔때기를 통해 여과시켰다. 여과 케이크를 EtOH(3×1.5ℓ)로 세척하고, 고진공 하에 실온에서 하룻밤 건조시켜 표제의 화합물을 펑크색 고체로서(873g, 수율 81%) 수득하였다. ^1H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.61 (s, 9 H), 4.82 (d, J=0.9 Hz, 2H), 19F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ ppm -128.36. [M-H] C₁₂H₁₁C₁₂FN₂O₃에 대한 계산치, 319; 실측치, 319.

- [1207] 실시예 98: 7-플루오로-4,6-비스(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-피롤로[3,4-c]피리딘-3(2H)-온
- [1208]
- [1209] 다이옥산(1mℓ) 및 탈이온수(0.3mℓ) 중의 tert-뷰틸 4,6-다이클로로-7-플루오로-3-옥소-1H-피롤로[3,4-c]피리딘-2(3H)-카복실레이트(30.0mg, 0.093 mmol), 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(19.4mg, 0.093 mmol), 트리스(다이벤질리덴아세톤)다이팔라듐(3.42mg, 0.003 mmol), 트라이사이클로헥실포스핀(3.90mg, 0.001 mmol) 및 인산칼륨(35.7mg, 0.168 mmol)의 혼합물을 120℃에서 마이크로파에서 20분간 가열하였다. 이 혼합물을 농축시키고, 분취용 HPLC를 통해 정제시켜 표제의 화합물의 TFA 염을 담황색 고체로서 (4.1mg, 14%) 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.92 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.53 (s, 2H), 8.17 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.92 (s, 1H). [M+H] C₁₅H₁₃FN₆O에 대한 계산치, 313; 실측치, 313.
- [1210] 실시예 99: 6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-7-브로모-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-피롤로[3,4-c]피리딘-3(2H)-온
- [1211]
- [1212] tert-뷰틸 (1S,2R)-2-(7-브로모-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-피롤로[3,4-c]피리딘-6-일아미노)사이클로헥실카바메이트(10mg, 0.020 mmol)의 HCl-다이옥산(999 μℓ, 4.00 mmol) 용액을 실온에서 2시간 교반하였다. 이 혼합물을 농축시켜 잔류물을 얻었고, 이것을 Et₂O(3mℓ)로 희석시키고 나서, 초음파처리하여 백색 석출물을 얻었으며, 이것을 여과 후 동결건조기에서 하룻밤 건조시켜 표제의 화합물의 HCl 염을 백색 고체로서(1.8mg, 21%) 수득하였다. [M+H] C₁₇H₂₁BrN₆O에 대한 계산치, 406; 실측치, 406.
- [1213] 실시예 100: 2-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-4-(1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]피리미딘-5-온
- [1214]
- [1215] 표제의 화합물의 TFA 염은 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 대신에 1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일보론산을 이용해서 실시예 14와 마찬가지 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.43 (br s, 2H), 1.55-1.98 (m, 6 H), 4.10-4.35 (m, 2H), 4.34-4.70 (m, 1H), 7.43 (t, J=8.79 Hz, 2H), 7.65 (d, J=7.81 Hz, 1H), 7.68-7.83 (m, 3H), 7.87 (br s, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.58-9.00 (m, 1H), 9.62-9.86 (m, 1H). [M+H] C₂₁H₂₂FN₇O에 대한 계산치, 408; 실측치, 408.
- [1216] 실시예 101: (R)-6-(2-아미노-3-메톡시프로필아미노)-7-플루오로-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-피롤로[3,4-

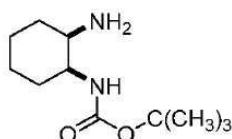
c] 페리딘-3(2H)-온



[1217]

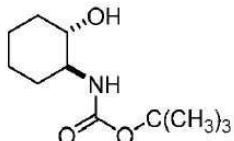
[1218] 20mℓ 등근 바닥 플라스크에 DCM(473 μℓ) 및 MeOH(473 μℓ) 중의 (R)-tert-뷰틸 1-메톡시-3-(4-(1-메틸-1H-페리딘-2-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)프로판-2-일카바메이트(19.7mg, 0.047 mmol) 및 SELECTFLUOR(등록상표)(21.78mg, 0.061 mmol)를 가하였다. 얻어진 황색 용액을 실온에서 3시간 교반하고 나서 농축시켜 잔류물을 얻었으며, 이것을 4N HCl-다이옥산(2mℓ)에 용해시키고 나서 실온에서 2시간 교반하였다. 이 혼합물을 농축시키고 DMF(1mℓ)에 용해시킨 후, 분취용 HPLC를 통해 정제시켜 표제의 화합물을 TFA 염을 수득하였다. [M+H] C₁₅H₁₉FN₆O₂에 대한 계산치, 335; 실측치, 335.

[1219] 제조예 48: 시스-tert-뷰틸 2-아미노사이클로헥실카바메이트



[1220]

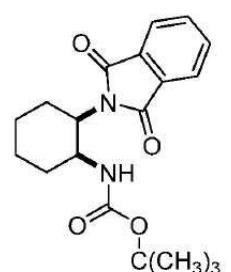
[1221] A. 트랜스-tert-뷰틸 2-하이드록시사이클로헥실카바메이트



[1222]

[1223] EtOAc(75mℓ) 중의 트랜스-2-아미노헥산을 염산염(15.0g, 98.92 mmol)의 교반된 슬러리에 NaOH(9.1g, 0.227 mol)의 물(150mℓ) 용액을 가하였다. 디이-tert-뷰틸 디아카보네이트(25.9g, 118.70 mmol)의 EtOAc(75mℓ) 용액을 일부 가하고, 이 혼합물을 45℃까지 가열하고 나서 16시간 교반하였다. 이들 상을 분리시키고 수상을 EtOAc(60mℓ)로 추출하였다. 유기 추출물을 합하여 물(45mℓ)로 세척하고 상을 분리시켰다. 유기상을 용액의 대략 75mℓ가 남을 때까지 대기압에서 증류시켰다. 햅탄(90mℓ)을 가하고, 이 용액을 용액의 대략 75mℓ가 남을 때까지 증류시켰다. 햅탄(150mℓ)을 가하고 이 혼합물을 98-100℃까지 가열하였다. 가열을 오프 상태로 전환하고 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 순수한 생성물의 시드(seed)를 70℃에서 가하자, 약 65℃에서 결정화가 일어났다. 일단 슬러리가 실온에 도달하면, 이 혼합물을 약 5℃까지 냉각시키고, 30분간 교반하였다. 고체를 여과하고 햅탄(2×45mℓ)으로 세척 후, 건조시켜 표제의 화합물을 백색 결정성 고체로서(19.6g, 92%) 수득하였다.

[1224] B. 시스-tert-뷰틸 2-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)사이클로헥실카바메이트



[1225]

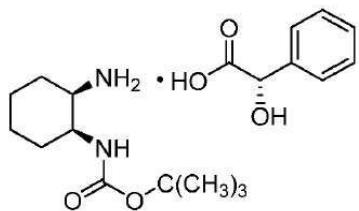
[1226] 톨루엔과 THF(15mℓ)의 2:1 혼합물 중의 트랜스-tert-뷰틸 2-하이드록시사이클로헥실카바메이트(1.00g, 4.64 mmol), PPh₃(1.34g, 5.10 mmol) 및 프탈이미드(1.50g, 10.20 mmol)의 교반된 슬러리에 디아아이소프로필 아조다이카복실레이트(1.0mℓ, 5.10 mmol)를 1시간에 걸쳐서 적가하였다. 일단 첨가가 완료되면, 이 혼합물을 약 0℃에서

7시간 교반하고 나서, 14시간에 걸쳐서 7°C까지 서서히 가온시켰다. 이 혼합물을 여과하고, 그 여과액을 감압 하에 농축시켜 표제의 화합물을 황색 오일로서(3.90g) 수득하였다. 이 조질의 생성물은 추가의 정제없이 다음 단계에서 이용되었다.

[1227] C. 시스-tert-뷰틸 2-아미노사이클로헥실카바메이트

[1228] 조질의 시스-tert-뷰틸 2-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)사이클로헥실카바메이트(3.90g)를 틀루엔(20mℓ)에 용해시키고 등근 바닥 플라스크에 주입하였다. 하이드라진 수화물(0.70mℓ)을 첨가하고 이 혼합물을 80°C에서 2시간 가열하였으며, 이때 TLC 분석은 반응이 완결된 것을 나타내었다. 이 반응물을 실온까지 냉각시키고 고체를 여과 후 틀루엔(2×5mℓ)으로 세척하였다. 여과액을 2N NaOH 수용액(10mℓ)으로 세척 후, 상 분리를 행하였다. 수상은 틀루엔(2×5mℓ)으로 추출하고, 유기 추출물을 합하여 10% HOAc 수용액(2×10mℓ)으로 세척하였다. 수성 세척액을 합하여 2N NaOH 수용액(13mℓ)으로 염기성화하였다. 생성물을 IFAc(2×10mℓ)로 추출하고, 유기 추출물을 합하여 물(5mℓ)로 세척하였다. 유기상을 건조 상태로 농축시켜 조질의 생성물 0.78g을 수득하였다. 얻어진 오일을 IFAc(12mℓ)에 재용해시키고, 약 75°C까지 가열 후 말레산(423mg)을 가하였다. 즉시 고체의 석출이 일어났으며, 이 농후한 혼합물을 IFAc(5mℓ)로 희석하였다. 이 슬리리를 실온까지 냉각시키고 20분간 방치하였다. 고체를 여과하고 IFAc(10mℓ)로 세척 후, 건조시켜 표제의 화합물을 백색 결정성 고체로서(730mg, 44%) 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.34-1.42 (m, 2H), 1.50 (s, 9 H), 1.50-1.64 (m, 6 H), 3.22 (m, 1H), 3.83 (br s, 1H), 6.02 (s, 2H), 6.86 (d, J =7.5 Hz, 1H), 7.68 (br s, 3H).

[1229] 제조예 49: tert-뷰틸 (1S,2R)-2-아미노사이클로헥실카바메이트, (S)-만델산 salt



[1230]

[1231] A. 시스-*N*-(2-아미노사이클로헥실)-2,2,2-트라이플루오로아세트아마이드



[1232]

[1233] 시스-사이클로헥산-1,2-다이아민(5.00g, 43.9 mmol, 1.00 eq)을, 상부에 달린 교반기 및 썬모커플이 장비된 250mℓ 3구 등근 바닥 플라스크에 주입하였다. 에탄올(50mℓ)을 가하고, 이 용액을 얼음-염수욕을 이용해서 < 0°C까지 냉각시켰다. 에틸 트라이플루오로아세테이트(6.23g, 1.00 eq)의 EtOH(25mℓ) 용액을 시린지 펌프를 통해서 1시간 기간에 걸쳐서 가하였다. 첨가가 일단 완료되면, 냉각욕을 제거하고 용액을 실온까지 서서히 가온시키고 3.5시간 교반하여 EtOH 중의 표제의 화합물을 수득하였다. 총 용액(약 82mℓ)의 절반(41mℓ, 약 21.9 mmol)을 다음 단계로 수행하였다.

[1234]

B. 시스-tert-뷰틸 2-(2,2,2-트라이플루오로아세트아미도)사이클로헥실카바메이트



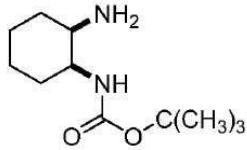
[1235]

[1236] 트라이에틸아민(3.1mℓ, 22.05 mmol, 1.0 eq)을 시스-*N*-(2-아미노사이클로헥실)-2,2,2-트라이플루오로아세트아마이드의 EtOH(41mℓ, 21.9 mmol) 용액에 가하였다. 다이-tert-뷰틸 다이카보네이트(5.74g, 26.3 mmol, 1.2 eq)를 실온에서 일부 가하였다. 빙욕을 이용해서 보통의 발열을 제어하였고, 내부 반응 온도는 < 25°C에서 유지하였

다. 일단 발열이 진정되면 빙욕을 제거하고, 이 혼합물을 실온에서 16시간 교반하여 EtOH 중의 표제의 화합물을 수득하였다.

[1237]

C. 시스-tert-뷰틸 2-아미노사이클로헥실카바메이트



[1238]

[1239] 시스-tert-뷰틸 2-(2,2,2-트라이플루오로아세트아미도)사이클로헥실카바메이트의 EtOH(약 21.9 mmol) 용액에 수성 수산화나트륨(50%, 10g, 0.125mol, 5.7 eq)을 가하였다. 20 내지 37°C의 발열이 관찰되었고, 미세한 백색 슬러리가 형성되었다. 이 반응 혼합물을 하룻밤 교반한 바, 그 동안 고체가 더욱 용액으로 석출되었다. 용매 용적을 감압 하에 약 10 내지 15mL로 농축시키고 나서, IPAc(40mL) 및 물(30mL)을 가하여 깨끗한 2상 용액을 형성하였다. 상 분리 후, 수상을 IPAc(15mL)로 추출하고, 유기 추출물을 합하여 물(15mL)로 세척하여 표제의 화합물을 IPAc 중 조절의 라세미 생성물로서 수득하였다.

[1240]

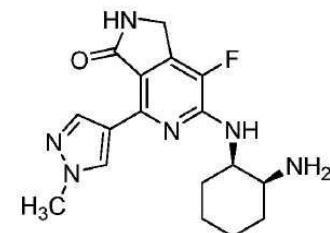
D. tert-뷰틸 (1S,2R)-2-아미노사이클로헥실카바메이트

[1241]

IPAc(70mL, 약 21.9 mmol) 중의 조절의 시스-tert-뷰틸 2-아미노사이클로헥실카바메이트를, 짧은 경로의 중류 유닛, 서모커플 및 교반봉이 장착된 100mL 3구 RBF에 주입하였다. 진공을 가하고, 이 용액을 가열하여, 용매 용적이 약 45mL(라세미 생성물의 이론적 조절 수율에 대한 10 용적)에 도달할 때까지 43-44°C에서 중류시켰다. 칼 피셔 분석은 수분 함량이 4.9%인 것을 나타내었다. 진공을 해제하고, 용액을 60°C까지 가열하였다. 이 용액을 이어서 실온까지 서서히 냉각시키고 tert-뷰틸 (1S,2R)-2-아미노사이클로헥실카바메이트, (S)-만델산 염(소규모 분해 실험)의 시드들을 5°C 간격에서 가하였다. 이들 시드를 모두 냉각시키면서 용해시켰지만, 실온에 도달한 경우 남아 있었다. 용액을 얼음-염수 욕(-15°C)에서 30분간 냉각시켰다. 이 용액을 재차 가열하고, 이어서 IPAc(40mL)의 첨가 후, 45-46°C에서 진공 하에 재증류시켜 약 45mL 용적으로 하였다. 반응물을 실온까지 냉각시키고 하룻밤 교반하였다. 얻어진 고체를 여과하고 IPAc(2×12.5mL)로 세척하고 건조시켜 표제의 화합물의 (S)-만델산염을 백색 고체로서(2.21g, 28%, 98% ee) 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.24-1.30 (m, 2H), 1.35 (s, 9 H), 1.35-1.64 (m, 6 H), 3.15 (m, 1H), 3.71 (br s, 1H), 4.55 (s, 1H), 6.85-7.11 (br s, 3H), 6.95 (br d, 1H, $J=7.5$ Hz), 7.15 (m 1H), 7.23 (m, 2H), 7.37 (m, 2H).

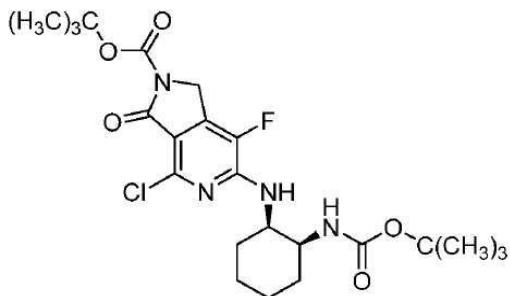
[1242]

실시예 102: 6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-7-플루오로-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-피롤로[3,4-c]피리딘-3(2H)-온(HCl염)



[1243]

[1244] A. tert-뷰틸 6-((1R,2S)-2-(tert-뷰톡시카보닐아미노)사이클로헥실아미노)-4-클로로-7-플루오로-3-옥소-1H-피롤로[3,4-c]피리딘-2(3H)-카복실레이트

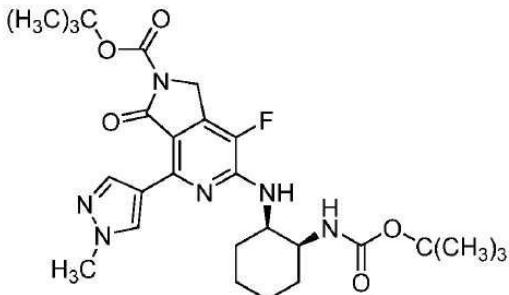


[1245]

2-프로판올(72mℓ) 중의 tert-부틸 4,6-다이클로로-7-플루오로-3-옥소-1H-피롤로[3,4-c]페리딘-2(3H)-카복실레이트(12.5g, 38.9 mmol)의 교반된 혼탁액에, tert-부틸 (1S,2R)-2-아미노사이클로헥실카바메이트(10.01g, 46.7 mmol)의 DMSO(12.00mℓ) 및 DIPEA(8.84mℓ, 50.6 mmol) 용액을 가하였다. 이 반응 혼합물을 90℃에서 16시간 가열하고, 그 시점에서 50℃까지 냉각시키고 물(50mℓ)을 적가하여 석출물을 얻었다. 혼탁액을 50℃에서 1시간 교반하고 실온까지 냉가시켰다. 혼탁액을 50℃까지 15분간 재가열하고 실온까지 2사이클 이상 냉각시켰다. 고체를 이어서 여과하고 아이소프로판올(20mℓ)로 세척하고, 필터 상에서 건조시켜 표제의 화합물(9.538g, 49%)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.18–1.76 (br m, 26 H), 3.83 (br s, 1H), 4.12 (br s, 1H), 4.72 (s, 2H), 6.71 (d, J =7.58 Hz, 1H), 7.22 (d, J =6.32 Hz, 1H).

[1247]

B. tert-부틸 6-((1R,2S)-2-(tert-부톡시카보닐아미노)사이클로헥실아미노)-7-플루오로-4-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-3-옥소-1H-피롤로[3,4-c]페리딘-2(3H)-카복실레이트



[1248]

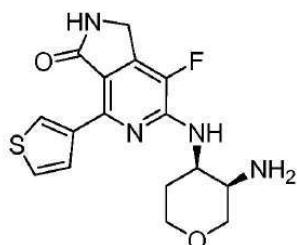
500mℓ 2구 등근 바닥 플라스크에 tert-부틸 6-((1R,2S)-2-(tert-부톡시카보닐아미노)사이클로헥실아미노)-4-클로로-7-플루오로-3-옥소-1H-피롤로[3,4-c]페리딘-2(3H)-카복실레이트(520mg, 1.042 mmol), 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보를란-2-일)-1H-페라졸(282mg, 1.355 mmol), 탄산칼륨(504mg, 3.65 mmol) 및 DMA(3mℓ)를 주입하였다. 이 반응 플라스크를 탈기시키고 나서 1,1-비스(다이-tert-부틸포스피노)페로센 팔라듐 클로라이드(21mg, 0.032 mmol)를 가하였다. N_2 분위기 하에, 이 반응 혼합물을 오일 욕에서 80℃에서 가열하고 나서, 실온까지 냉각시켰다. 별도의 50mℓ 회수 플라스크에, 탈이온된 H_2O (12mℓ)를 가하고, 이 용기를 얼음/물 욕에서 냉각시켰다. 물의 내부 온도가 2℃에 도달한 경우, 이 반응 혼합물을 회수 플라스크에, 내부 온도가 10℃ 이하로 유지되는 속도로 이송시켰다. 첨가 후, 반응 용기를 DMA(1mℓ)로 행구었다. 이 행굼액을 상기 회수 플라스크에 가하고, 얹어진 수성 슬리리를 빙욕에서 10분간 교반하고 나서, 교반 하에 실온까지 가온시켰다. 내부 온도가 22℃에 도달한 경우, 혼합물을 여과시켰다. 그 여과 케이크를 탈이온된 H_2O (2×5mℓ)로 행구고 나서 흡인 하에 공기 건조시켰다. 고체를 빙초산(3mℓ)에 재현탁시키고, 실온에서 1시간 교반하였다. 아이소프로판올(1mℓ)을 가하고 이 혼합물을 실온에서 교반하였다. 탈이온된 물(3.4mℓ)을 가하여 결정화를 유도하였다. 석출이 일어났지만, 일부 고체는 점성으로 되어, 혼합물을 40℃ 오일욕 속에 가하고 20분간 교반하였다. 이 혼합물을 실온까지 교반하에 냉각시키고 나서 여과시켰다. 여과 케이크를 $\text{HOAc}/\text{H}_2\text{O}/\text{IPA}$ (2.1mℓ)의 3:3:1 혼합물로 행구고, 흡인 하에 간단히 공기 건조시키고 나서, 60℃에서 진공 오븐 속에서 건조시켜 표제의 화합물을 황갈색 고체로서(352mg, 62%) 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.35 (s, 9 H), 1.53 (s, 9 H), 1.65 (m, 3H), 1.76 (m, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.03 (br s, 1H), 4.38 (br s, 1H), 4.67 (s, 2H), 5.12 (br s, 1H), 5.77 (br s, 1H), 8.25 (br s, 1H), 8.96 (br s, 1H). $[\text{M}+\text{H}] \text{ C}_{27}\text{H}_{37}\text{FN}_6\text{O}_5$ 에 대한 계산치, 545; 실측치,

545.

[1250] C. 6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-7-플루오로-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-피롤로[3,4-c]피리딘-3(2H)-온

[1251] IPA (21mℓ) 중의 tert-뷰틸 6-((1R,2S)-2-(tert-뷰톡시카보닐아미노)사이클로헥실-아미노)-7-플루오로-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-3-옥소-1H-피롤로[3,4-c]피리딘-2(3H)-카복실레이트(2.148g, 3.94 mmol)의 혼탁액을 70°C까지 가열하고, 이 시점에서 2M HCl 수용액(9.86mℓ, 19.72mmol)을 가하였다. 이 반응 혼합물을 대략 3시간 65°C에서 가열하고, 냉수조에서 1시간 냉각시키고 나서, 여과하였다. 고체를 냉 IPA(15mℓ)로 헹구고 나서, 50°C 진공로 속에서 하룻밤 건조시켜 1.5-2 eq의 결합된 물(¹H NMR에 의해)을 지니는 표제의 화합물의 HCl 염을 담황색 고체로서(1.404g, 3.37 mmol) 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.46 (d, J=7.07 Hz, 2H), 1.57-1.76 (m, 3H), 1.76-2.04 (m, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.67 (br s, 1H), 3.90 (s, 3H), 4.39 (d, J=2.53Hz, 2H), 4.41-4.60 (m, 1H), 6.75 (d, J=6.57 Hz, 1H), 7.96 (br s, 3H), 8.22-8.31 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.84 (s, 1H). [M+H] C₁₇H₂₁FN₆O에 대한 계산치, 345; 실측치, 345.

[1252] 실시예 103: 6-((3R,4R)-3-아미노테트라하이드로-2H-피란-4-일아미노)-7-플루오로-4-(티오펜-3-일)-1H-피롤로[3,4-c]피리딘-3(2H)-온



[1253]

[1254] 표제의 화합물의 TFA 염은 피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일보론산 대신에 티오펜-3-보론산을 이용해서 실시예 92와 마찬가지 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.16-3.17 (m, 2H), 3.61-3.63 (m, 1H), 3.77-3.79 (m, 2H), 3.81-3.83 (m, 2H), 4.41-4.43 (m, 2H), 4.49-5.10 (m, 1H), 7.12-7.13 (m, 1H), 7.52-7.54 (m, 1H), 7.90-7.97 (m, 3H), 8.48 (s, 1H), 8.88 (s, 1H). [M+H] C₁₆H₁₇FN₄O₂S에 대한 계산치, 349; 실측치, 349.

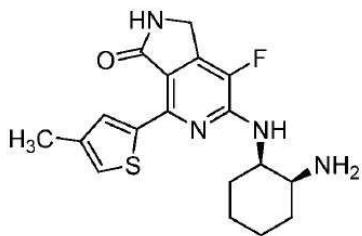
[1255] 실시예 104: 6-((3R,4R)-3-아미노테트라하이드로-2H-피란-4-일아미노)-7-플루오로-4-(4-메틸티오펜-2-일)-1H-피롤로[3,4-c]피리딘-3(2H)-온



[1256]

[1257] 표제의 화합물의 TFA 염은 피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일보론산 대신에 4-메틸티오펜-2-보론산을 이용해서 실시예 92와 마찬가지 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.24 (s, 3H), 3.17 (d, J=4.04 Hz, 2H), 3.35-3.39 (m, 1H), 3.62-3.64 (m, 1H), 3.74-3.75 (m, 2H), 4.00-4.03 (m, 2H), 4.42 (d, J=11.62Hz, 2H), 6.46 (s, 1H), 7.20-7.22 (m, 3H), 8.46 (s, 1H), 8.85 (s, 1H). [M+H] C₁₇H₁₉FN₄O₂S에 대한 계산치, 363; 실측치, 363.

[1258] 실시예 105: 6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-7-플루오로-4-(4-메틸티오펜-2-일)-1H-피롤로[3,4-c]피리딘-3(2H)-온

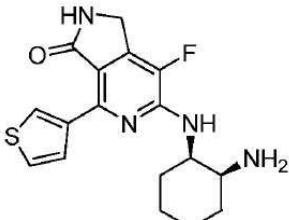


[1259]

표제의 화합물의 TFA 염은 1-(다이플루오로메틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 대신에 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4-메틸티오펜-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란을 이용해서 실시예 62와 마찬가지 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.31-2.04 (m, 8 H), 2.24 (s, 3H), 3.83 (br s, 1H), 4.22 (br s, 1H), 4.36-4.49 (m, 2H), 6.98 (d, $J=5.37$ Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.75 (br s, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.85 (s, 1H). [M+H] $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{OS}$ 에 대한 계산치, 361; 실측치, 361.

[1260]

실시예 106: 6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-7-플루오로-4-(티오펜-3-일)-1H-피롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온

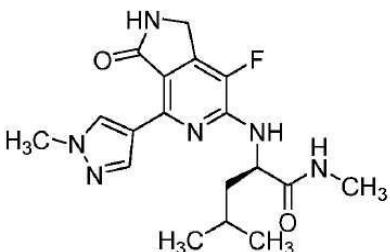


[1261]

표제의 화합물의 TFA 염은 1-(다이플루오로메틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 대신에 4,4,5,5-테트라메틸-2-(티오펜-3-일)-1,3,2-다이옥사보롤란을 이용해서 실시예 62와 마찬가지 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.31-2.05 (m, 8 H), 3.84 (br s, 1H), 4.25 (d, $J=3.42$ Hz, 1H), 4.36-4.50 (m, 2H), 7.01 (d, $J=5.86$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J=5.37, 3.91$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J=4.88, 0.98$ Hz, 1H), 7.75 (br s, 2H), 8.50 (s, 1H), 8.95-9.07 (m, 1H). [M+H] $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{FN}_4\text{OS}$ 에 대한 계산치, 347; 실측치, 347.

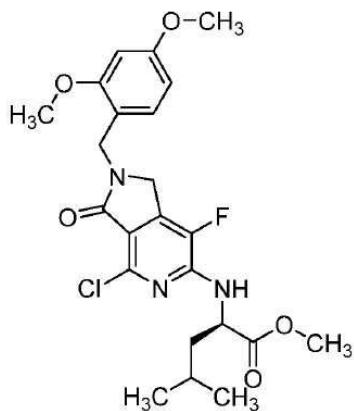
[1262]

실시예 107: (R)-2-(7-플루오로-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-피롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)-N,4-다이메틸펜탄아마이드



[1263]

A. (R)-메틸 2-(4-클로로-2-(2,4-다이메톡시벤질)-7-플루오로-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-피롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)-4-메틸펜타노에이트

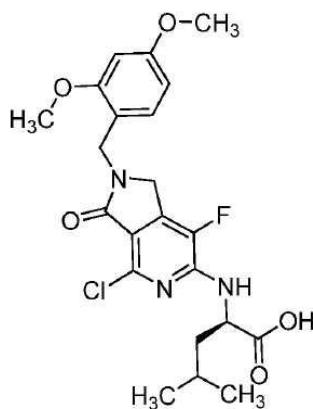


[1267]

[1268] ACN(50mℓ) 중 4,6-다이클로로-2-(2,4-다이메톡시벤질)-7-플루오로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온(3g, 8.08 mmol), (S)-메틸 2-아미노-4-메틸펜타노에이트 염산염(2.94g, 16.16 mmol) 및 N-아이소프로필-N-메틸프로판-2-아민(3.76mℓ, 24.25 mmol)의 혼합물을 100℃에서 3일간 교반하였다. 용매를 제거하고 얻어진 잔류물을 다음 단계에서 추가의 정제 없이 이용되었다. [M+H] C₂₃H₂₇ClFN₃O₅에 대한 계산치, 480; 실측치, 480.

[1269]

B. (R)-2-(4-클로로-2-(2,4-다이메톡시벤질)-7-플루오로-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)-4-메틸펜탄산

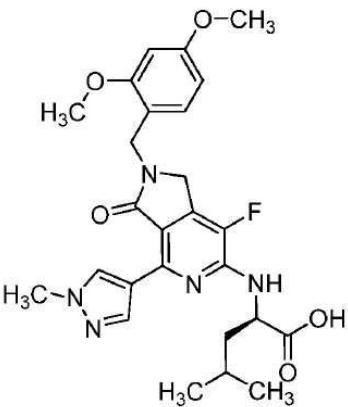


[1270]

[1271] MeOH(10mℓ) 및 1N NaOH(40.0mℓ) 중의 (R)-메틸 2-(4-클로로-2-(2,4-다이메톡시벤질)-7-플루오로-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)-4-메틸펜타노에이트(2.9g, 6.04 mmol)의 혼합물을 50℃에서 2시간 교반하였다. UPLC는 30%의 출발 물질이 남아 있음을 나타내었다. 추가의 포화 NaOH 용액(5mℓ)을 가하고, 이 반응 혼합물을 50℃에서 3시간 교반하였다. 용매를 제거하고 얻어진 잔류물을 H₂O(100mℓ)에 분산시키고, HCl 을 이용해서 pH 3까지 산성화시켰다. 실온까지 2시간 교반 후, 고체를 여과시켜 표제의 화합물을 수득하였다. [M+H] C₂₂H₂₅ClFN₃O₅에 대한 계산치, 466; 실측치, 466.

[1272]

C. (R)-2-(2-(2,4-다이메톡시벤질)-7-플루오로-4-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)-4-메틸펜탄산

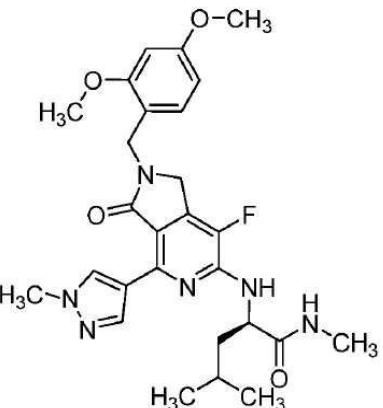


[1273]

(R)-2-(4-클로로-2-(2,4-다이메톡시벤질)-7-플루오로-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-피롤로[3,4-c]피리딘-6-일아미노)-4-메틸펜탄산(1.1g, 2.361 mmol), 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(2.456g, 11.81 mmol) 및 비스(트라이페닐포스핀)팔라듐 클로라이드(1.657g, 2.361 mmol) in 다이옥산(10mL) 및 포화 수성 Na_2CO_3 (10.00mL) 용액을 120°C에서 30분간 가열하였다. 고체를 여과 후, 용매를 여과액으로부터 제거하였다. 얻어진 잔류물을 MeOH 및 DCM 중에 용해시키고, 물(0.05% TFA) 및 ACN(40-70% 구배, 0.035% TFA)으로 용리시키는 분취용 HPLC를 통해서 정제시켰다. 수집된 분획들을 합하고 용매를 회전 증발기를 통해 건조 상태로 스트리핑시켜 표제의 화합물을 수득하였다. $[\text{M}+\text{H}] \text{ C}_{26}\text{H}_{30}\text{FN}_5\text{O}_5$ 에 대한 계산치, 512; 실측치, 512.

[1275]

D. (R)-2-(2-(2,4-다이메톡시벤질)-7-플루오로-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-피롤로[3,4-c]피리딘-6-일아미노)-N,4-다이메틸펜탄아마이드



[1276]

(R)-2-(2-(2,4-다이메톡시벤질)-7-플루오로-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-피롤로[3,4-c]피리딘-6-일아미노)-4-메틸펜탄산(48mg, 0.094 mmol), 메틸아민 염산염(31.7mg, 0.469 mmol) 및 DIPEA(49.2 μl , 0.281 mmol)의 DMF(1mL)을 실온에서 10분간 교반하였다. HATU(71.4mg, 0.188 mmol)를 가하고, 이 혼합물을 실온에서 1시간 교반한 후, UPLC는 약 80%의 출발 물질이 남아 있는 것을 나타내었다. 추가의 메틸아민(58.4 μl , 0.469 mmol, EtOH 중 33%)을 가한 바, 출발 물질이 거의 전환되지 않았다. 용매를 스트리핑하여 제거하고 잔류물을 DMF(1mL)에 용해시켰다. 이 용액에 EDCI 염산염(54.0mg, 0.281 mmol), HOBT 일수화물(43.1mg, 0.281 mmol) 및 메틸아민 염산염(31.7mg, 0.469 mmol)을 가하였다. 이 반응 혼합물을 60°C에서 4시간 가열하였다. 이어서, UPLC는 반응 혼합물이 목적으로 하는 생성물을 95% 함유하는 것을 나타내었다. 이 반응 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 물(50mL) 첨가하고 이 혼합물을 DCM(3×50mL)으로 추출하였다. 유기층을 수집하여, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 나서, 여과 후, 용매를 회전 증발기를 통해 건조 상태로 스트리핑시켜 표제의 화합물을 수득하였고, 이것은 추가의 정제 없이 이용되었다. $[\text{M}+\text{H}] \text{ C}_{27}\text{H}_{33}\text{FN}_6\text{O}_4$ 에 대한 계산치, 525; 실측치, 525.

[1278]

E. (R)-2-(7-플루오로-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-피롤로[3,4-c]피리딘-6-일아미노)-N,4-다이메틸펜탄아마이드

[1279]

(R)-2-(2-(2,4-다이메톡시벤질)-7-플루오로-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-피롤로[3,

4-c]페리딘-6-일아미노)-N,4-다이메틸펜탄아마이드(38mg, 0.072 mmol)의 TFA(5mL) 용액을 65°C에서 4시간 가열하였다. 용매의 제거 후, 잔류물을 MeOH(2mL)로 희석시키고 물(0.05% TFA) 및 ACN(25-30%, 구배, 0.035% TFA)로 용리하는 분취용 HPLC에 의해 정제시켰다. 수집된 분획들을 건조 상태로 스트리핑하여 표제의 화합물을 수득하였다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.84-0.93 (m, 6 H), 1.63-1.81 (m, 2H), 2.57 (d, J =4.39 Hz, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.04-4.19 (m, 2H), 4.36 (s, 2H), 6.99 (d, J =7.32 Hz, 1H), 7.61-7.76 (m, 1H), 7.93 (d, J =4.39 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.83 (s, 1H). [M+H] C₁₈H₂₃FN₆O₂에 대한 계산치, 375; 실측치, 375.

[1280] 실시예 108: 6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-7-플루오로-4-(5-메틸티오펜-2-일)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온

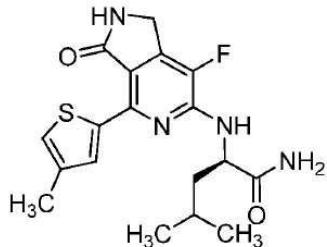


[1281]

[1282] 표제의 화합물의 TFA 염은 1-(다이플루오로메틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보를란-2-일)-1H-페라졸 대신에 4,4,5,5-테트라메틸-2-(5-메틸티오펜-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란을 이용해서 실시예 62와 마찬가지 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.31-2.01 (m, 8 H), 2.46 (d, J =0.51 Hz, 3H), 3.80 (br s, 1H), 4.25 (d, J =4.55 Hz, 1H), 4.36-4.50 (m, 2H), 6.83 (dd, J =3.79, 1.01 Hz, 1H), 6.91 (d, J =6.06 Hz, 1H), 7.73 (br s, 2H), 8.43 (s, 1H), 8.82 (d, J =3.54 Hz, 1H). [M+H] C₁₈H₂₁FN₄OS에 대한 계산치, 361; 실측치, 361.

[1283]

실시예 109: (R)-2-(7-플루오로-4-(4-메틸티오펜-2-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)-4-메틸펜탄아마이드

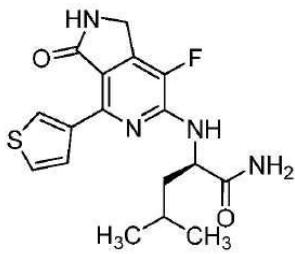


[1284]

[1285] 표제의 화합물은 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-페라졸 대신에 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4-메틸티오펜-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란을 이용해서 실시예 70과 마찬가지 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.82-0.95 (m, 6 H), 1.20-1.32 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 4.38 (s, 2H), 4.59-4.72 (m, 2H), 6.94-6.99 (m, 1H), 7.02-7.08 (m, 1H), 7.15-7.23 (m, 1H), 7.27-7.34 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.78 (d, J =1.26 Hz, 1H). [M+H] C₁₈H₂₁FN₄O₂S에 대한 계산치, 377; 실측치, 377.

[1286]

실시예 110:
(R)-2-(7-플루오로-3-옥소-4-(티오펜-3-일)-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)-4-메틸펜탄아마이드

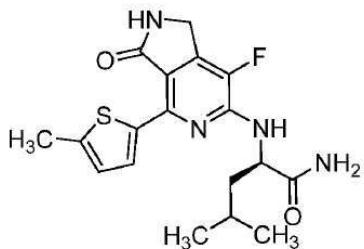


[1287]

표제의 화합물은 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 대신에 4,4,5,5-테트라메틸-2-(티오펜-3-일)-1,3,2-다이옥사보롤란을 이용해서 실시예 70과 마찬가지 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.75-1.00 (m, 6 H), 1.50-1.63 (m, 1H), 1.69-1.83 (m, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.52-4.61 (m, 1H), 6.93 (br s, 1H), 7.01 (d, $J=7.58$ Hz, 1H), 7.38 (br s, 1H), 7.49 (dd, $J=5.05$, 3.03 Hz, 1H), 8.04 (dd, $J=5.05$, 1.26 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.94 (dd, $J=3.03$, 1.01 Hz, 1H). [M+H] $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{FN}_4\text{O}_2\text{S}$ 에 대한 계산치, 363; 실측치, 363.

[1289]

실시예 111: (R)-2-(7-플루오로-4-(5-메틸티오펜-2-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-피롤로[3,4-c]피리딘-6-일아미노)-4-메틸펜탄아마이드



[1290]

표제의 화합물은 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 대신에 4,4,5,5-테트라메틸-2-(5-메틸티오펜-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란을 이용해서 실시예 70과 마찬가지 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.71-0.96 (m, 6 H), 1.52-1.85 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 4.38 (s, 2H), 4.56-4.74 (m, 1H), 6.80 (dd, $J=3.66$, 1.14 Hz, 1H), 6.93-7.10 (m, 2H), 7.30 (br s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.78 (d, $J=3.79$ Hz, 1H). [M+H] $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{O}_2\text{S}$ 에 대한 계산치, 377; 실측치, 377.

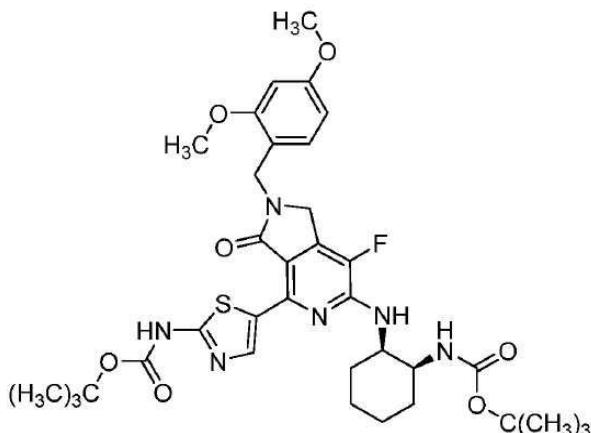
[1292]

실시예 112: 6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-4-(2-아미노티아졸-5-일)-7-플루오로-1H-피롤로[3,4-c]피리딘-3(2H)-온



[1293]

A. tert-뷰틸 (5-(6-(((1R,2S)-2-((tert-뷰톡시카보닐)아미노)사이클로헥실)아미노)-2-(2,4-다이메톡시벤질)-7-플루오로-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-피롤로[3,4-c]피리딘-4-일)-1,3-티아졸-2-일)카바메이트



[1295]

tert-뷰틸 (1S, 2R)-2-(4-클로로-2-(2,4-다이메톡시벤질)-7-플루오로-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)사이클로헥실카바메이트(50mg, 0.091 mmol), tert-뷰틸 5-(트라이뷰틸스tan닐)티아졸-2-일카바메이트(53.5mg, 0.109 mmol) 및 테트라카스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0)(105mg, 0.091 mmol)의 툴루엔(1mℓ) 용액을 102℃까지 24시간 가열하였다. 용매의 제거 후, 얻어진 조질의 물질을 MeOH/DMF(6.0mℓ) 중에 재구성하고 물(0.05% TFA) 및 ACN(70-75% 구배, 0.035% TFA)으로 용리시키는 분취용 HPLC를 통해서 정제시켰다. 분획들을 모아서 회전 증발기를 통해 건조 상태로 스트리핑시켜 표제의 화합물(42mg, 64%)을 수득하였다. [M+H] C₃₅H₄₅FN₆O₇S에 대한 계산치, 713; 실측치, 713.

[1297]

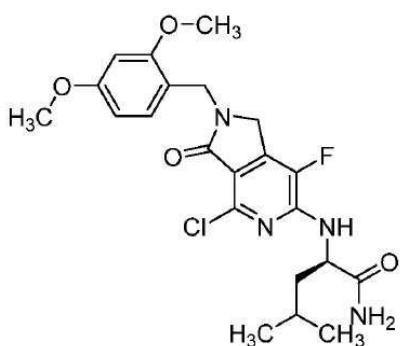
B. 6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-4-(2-아미노티아졸-5-일)-7-플루오로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온

[1298]

tert-뷰틸 (5-(6-(((1R,2S)-2-((tert-뷰톡시카보닐)아미노)사이클로-hex일)아미노)-2-(2,4-다이메톡시벤질)-7-플루오로-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-4-일)-1,3-티아졸-2-일)카바메이트(41.5mg, 0.058 mmol)의 TFA(5mℓ) 용액을 65℃에서 3시간 가열하였다. 용매의 제거 후, 얻어진 조질의 물질을 MeOH/DMF(6.0mℓ) 중에 재구성하고, 물(0.05% TFA) 및 ACN(10-20% 구배, 0.035% TFA)으로 용리시키는 분취용 HPLC를 통해서 정제시켰다. 분획들을 모아서 회전 증발기를 통해 건조 상태로 스트리핑시켜 표제의 화합물을 TFA 염으로서(6.7mg, 32%) 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.12-2.11 (m, 9 H), 3.73 (br s, 2H), 4.19 (d, J=3.79 Hz, 1H), 4.41 (d, J=3.03Hz, 2H), 6.95 (d, J=3.03Hz, 1H), 7.77 (br s, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.93 (s, 1H). [M+H] C₁₆H₁₀FN₆OS에 대한 계산치, 363; 실측치, 363.

[1299]

제조예 50. (R)-2-(4-클로로-2-(2,4-다이메톡시벤질)-7-플루오로-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)-4-메틸펜탄아마이드

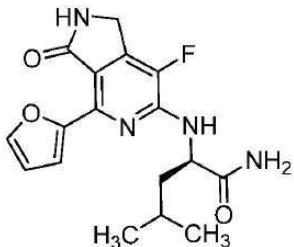


[1300]

ACN(100mℓ) 중의 4,6-다이클로로-2-(2,4-다이메톡시벤질)-7-플루오로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온(7g, 18.86 mmol), N-아이소프로필-N-메틸프로판-2-아민(14.64mℓ, 94 mmol) 및 N-아이소프로필-N-메틸프로판-2-아민(14.64mℓ, 94 mmol)의 혼합물을 100℃에서 3일간 교반하였다 UPLC는 약 10%의 출발 물질이 남아 있는 것을 나타내었다. 반응을 중지시키고, 용매를 제거하고 나서 조질의 생성물을 MeOH/DCM에 재구성하고 실리카겔(10g) 상에 분산시켰다. 용매를 증발시키고 잔류물을 46분의 기간에 걸쳐서 DCM 중 1-3% MeOH로 용리되는 실리카겔 칼럼 상에서 정제시켰다. 수집된 분획들을 합하여 회전 증발기를 통해 건조 상태로 스트리핑시켜 표제의 화합물

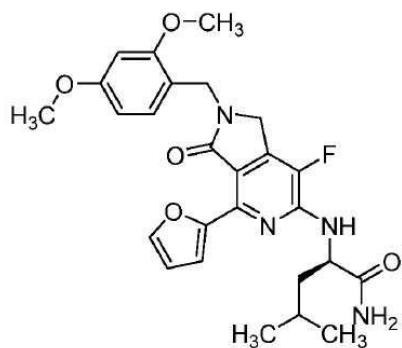
(5.3g, 61%)을 수득하였다. [M+H] C₂₂H₂₆C1FN₄O₄에 대한 계산치, 465; 실측치, 465.

[1302] 실시예 113: (R)-2-(7-플루오로-4-(퓨란-2-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)-4-메틸펜탄아마이드



[1303]

[1304] A. (R)-2-(2-(2,4-다이메톡시벤질)-7-플루오로-4-(퓨란-2-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)-4-메틸펜탄아마이드



[1305]

[1306] (R)-2-(4-클로로-2-(2,4-다이메톡시벤질)-7-플루오로-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)-4-메틸펜탄아마이드(150mg, 0.323 mmol), 트라이뷰틸(퓨란-2-일)스tan난 (138mg, 0.387 mmol) 및 테트라카스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0)(373mg, 0.323 mmol)의 톨루엔(1mℓ) 용액을 102°C까지 하룻밤 가열하였다. 용매의 제거 후, 잔류물을 MeOH/DCM(10mℓ) 중에 희석시키고, 물(0.05% TFA) 및 ACN(45-60% 구배, 0.035% TFA)으로 용리시키는 분취용 HPLC를 통해서 정제시켰다. 분획들을 모아서 회전 증발기를 통해 건조 상태로 스트리핑시켜 표제의 화합물을(93.1mg, 58%)을 수득하였다. [M+H] C₂₆H₂₉FN₄O₅에 대한 계산치, 498; 실측치 498.

[1307]

B. (R)-2-(7-플루오로-4-(퓨란-2-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)-4-메틸펜탄아마이드

[1308]

(R)-2-(2-(2,4-다이메톡시벤질)-7-플루오로-4-(퓨란-2-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)-4-메틸펜탄아마이드(93.1mg, 0.188 mmol)의 TFA(5mℓ) 용액을 65°C까지 3시간 가열하였다. 용매를 제거하고, 얻어진 잔류물을 MeOH/DCM(10mℓ) 중에 희석시킨 후, 물(0.05% TFA) 및 ACN(30%, 0.035% TFA)으로 용리시키는 분취용 HPLC를 통해서 정제시켰다. 분획들을 모아서 회전 증발기를 통해 건조 상태로 스트리핑시켜 표제의 화합물을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.79-0.97 (m, 6 H), 1.52-1.87 (m, 3H), 4.38 (s, 2H), 4.66-4.85 (m, 1H), 6.61 (dd, J=3.54, 1.77 Hz, 1H), 6.92-7.07 (m, 2H), 7.36 (br s, 1H), 7.79 (dd, J=1.64, 0.63Hz, 1H), 8.04 (dd, J=3.54, 0.51Hz, 1H), 8.32 (s, 1H). [M+H] C₁₇H₁₉FN₄O₃에 대한 계산치, 347; 실측치, 347.

[1309]

실시예 114: (R)-2-(7-플루오로-4-(퓨란-3-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)-4-메틸펜탄아마이드

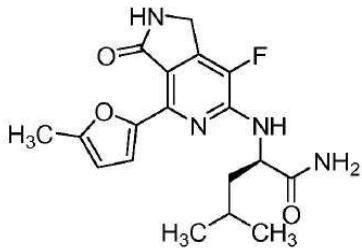


[1310]

[1311] 표제의 화합물은 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 대신에 2-(퓨란-3-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란을 이용해서 실시예 70과 마찬가지 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.80-0.99 (m, 6 H), 1.21-1.33 (m, 1H), 1.50-1.60 (m, 1H), 1.74-1.81 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.47-4.61 (m, 1H), 6.89-6.98 (m, 1H), 7.03 (d, $J=7.81\text{Hz}$, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.98 (s, 1H). [M+H] $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{FN}_4\text{O}_3$ 에 대한 계산치, 347; 실측치, 347.

[1312]

실시예 115: (R)-2-(7-플루오로-4-(5-메틸퓨란-2-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-피롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)-4-메틸펜탄아마이드

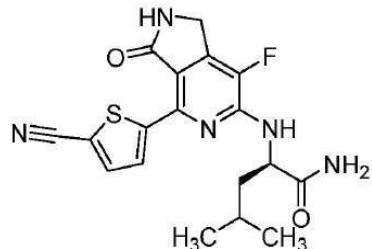


[1313]

[1314] 표제의 화합물은 트라이뷰틸(퓨란-2-일)스tan난 대신에 트라이뷰틸(5-메틸퓨란-2-일)스tan난을 이용해서 실시예 113과 마찬가지 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.84-0.97 (m, 6 H), 1.51-1.78 (m, 3H), 2.29-2.36 (m, 3H), 4.36 (s, 2H), 4.64-4.86 (m, 1H), 6.22 (dd, $J=3.28, 1.01\text{Hz}$, 1H), 6.92 (d, $J=8.08\text{ Hz}$, 1H), 7.01 (br s, 1H), 7.41 (br s, 1H), 7.97 (d, $J=3.03\text{Hz}$, 1H), 8.26 (s, 1H). [M+H] $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{O}_3$ 에 대한 계산치, 361; 실측치, 361.

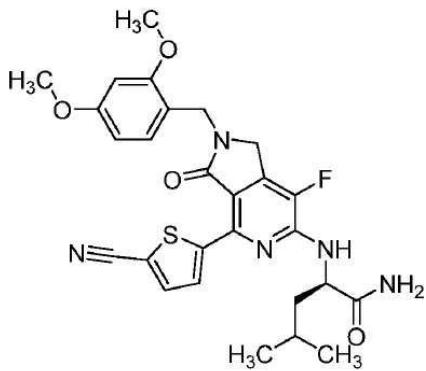
[1315]

실시예 116: (R)-2-(4-(5-사이아노티오펜-2-일)-7-플루오로-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-피롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)-4-메틸펜탄아마이드



[1316]

[1317] A. (R)-2-(4-(5-사이아노티오펜-2-일)-2-(2,4-다이메톡시벤질)-7-플루오로-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-피롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)-4-메틸펜탄아마이드



[1318]

[1319] (R)-2-(4-클로로-2-(2,4-다이메톡시벤질)-7-플루오로-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)-4-메틸펜탄아마이드(114mg, 0.245 mmol), 5-사이아노티오펜-2-일보론산(113mg, 0.736 mmol), 트리스(다이벤질리덴아세톤)다이-팔라듐(0)(13.47mg, 0.015 mmol) 및 2-(다이사이클로헥실포스피노)바이페닐(5.16mg, 0.015 mmol)의 다이옥산(2mℓ) 및 DMF(0.5mℓ) 용액을 마이크로파 조사 하에 160°C까지 45분간 가열하였다. UPLC는 5% 전환율을 보였다. 이 반응 혼합물을 이어서 160°C에서 마이크로파 조사 하에 45분간 가열하였다. 추가의 5-사이아노티오펜-2-일보론산(113mg, 0.736 mmol)을 가하고, 반응 혼합물을 160°C에서 마이크로파 조사 하에 60분간 가열하였다. 용매의 제거 후, 얻어진 조절의 물질을 MeOH/DMF(6.0mℓ) 중에 재구성하고, 물(0.05% TFA) 및 ACN(40-80% 구배, 0.035% TFA)으로 용리시키는 분취용 HPLC를 통해서 정제시켰다. 분획들을 모아서 회전 증발기를 통해 건조 상태로 스트리핑시켜 표제의 화합물을 수득하였다. $[M+H]^+$ $C_{27}H_{28}FN_5O_4S$ 에 대한 계산치, 538; 실측치, 538.

[1320]

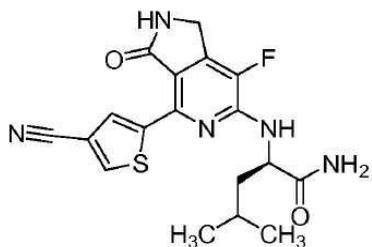
(R)-2-(4-(5-사이아노티오펜-2-일)-7-플루오로-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)-4-메틸페타아마이드.

[1321]

(R)-2-(4-(5-사이아노티오펜-2-일)-2-(2,4-다이메톡시벤질)-7-플루오로-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c] 피리딘-6-일아미노)-4-메틸펜탄아마이드(68mg, 0.126 mmol)의 TFA(2mL) 용액을 65°C에서 3시간 가열하였다. 용매의 제거 후, 얻어진 조질의 물질을 MeOH/DCM(3.0mL) 중에 재구성하고, 물(0.05% TFA) 및 ACN(40%, 0.035% TFA)으로 용리시키는 분취용 HPLC를 통해서 정제시켰다. 수집된 분획들을 합하고 용매를 회전 증발기를 통해 제거하여 표제의 화합물(8.3mg, 17%)을 수득하였다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.86–0.96 (m, 6 H), 1.53–1.62 (m, 1H), 1.67–1.88 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.50–4.57 (m, 1H), 6.96–7.06 (m, 1H), 7.32–7.54 (m, 2H), 7.86–8.02 (m, 1H), 8.61 (s, 1H), 9.00–9.15 (m, 1H). [M+H] $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{FN}_5\text{O}_2\text{S}$ 에 대한 계산치, 388; 실측치, 388.

[1322]

실시예 117: (R)-2-(4-(4-사이아노티오펜-2-일)-7-플루오로-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)-4-메틸펜탄아마이드



[1323]

[1324] 표제의 화합물은 5-사이아노티오펜-2-일보론산 대신에 4-사이아노티오펜-2-일보론산을 이용해서 실시예 116과 마찬가지 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.80–0.96 (m, 6 H), 1.55–1.66 (m, 1H), 1.65–1.86 (m, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.51–4.64 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.04–7.20 (m, 1H), 7.32 (d, J =8.30 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 8.53–8.68 (m, 1H), 9.24 (s, 1H). $[\text{M}+\text{H}]$ $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{FN}_5\text{O}_2\text{S}$ 에 대한 계산치, 388; 실측치, 388.

[1325]

실시예

(R)-2-(7-플루오로-3-옥소-4-(티아졸-5-일)-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)-4-메틸펜탄아마이드



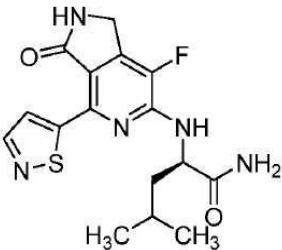
[1326]

[1327]

표제의 화합물은 트라이뷰틸(퓨란-2-일)스탄난 대신에 5-(트라이뷰틸스tan닐)티아졸을 이용해서 실시예 113과 마찬가지 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.77-0.98 (m, 6 H), 1.53-1.68 (m, 1H), 1.71-1.84 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.52-4.66 (m, 1H), 6.95 (br s, 1H), 7.18 (d, $J=8.59$ Hz, 1H), 7.34 (br s, 1H), 8.46 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 9.46 (s, 1H). [M+H] $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{FN}_5\text{O}_2\text{S}$ 에 대한 계산치, 364; 실측치, 364.

[1328]

실시예 119: (R)-2-(7-플루오로-4-(아이소티아졸-5-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)-4-메틸펜탄아마이드



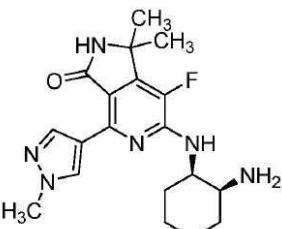
[1329]

[1330]

표제의 화합물은 5-사이아노티오펜-2-일보론산 대신에 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)아이소티아졸을 이용해서 실시예 116과 마찬가지 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.77-0.97 (m, 6 H), 1.56-1.64 (m, 1H), 1.67-1.86 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.49-4.62 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.33 (d, $J=8.30$ Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 8.53-8.65 (m, 2H), 8.91 (d, $J=1.46$ Hz, 1H). [M+H] $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{FN}_5\text{O}_2\text{S}$ 에 대한 계산치, 364; 실측치, 364.

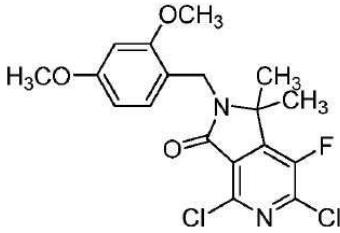
[1331]

실시예 120: 6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-7-플루오로-1,1-다이메틸-4-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온



[1332]

[1333] A. 4,6-다이클로로-2-(2,4-다이메톡시벤질)-7-플루오로-1,1-다이메틸-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온

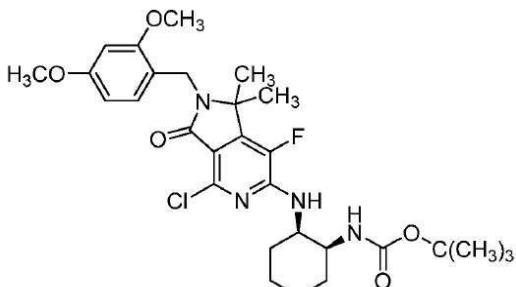


[1334]

[1335] 4,6-다이클로로-2-(2,4-다이메톡시벤질)-7-플루오로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온(500mg, 1.347 mmol)의 DMF(5mℓ) 용액에 0℃에서 수소화나트륨(53.9mg, 1.347 mmol) 및 아이오도메탄(0.084mℓ, 1.347 mmol)을 가하였다. 이 혼합물을 0℃에서 1시간 교반하고 나서, EtOAc(200mℓ)으로 희석하고 염수(200mℓ) 및 물(200mℓ)을 가하였다. 유기상을 건조시키고 잔류물을 얻도록 농축시키고, 이것을 역상 분취용 HPLC에 의해 정제시켜 생성물들 중 하나로서 표제의 화합물(50mg, 9%, 모노-메틸화 생성물이 관찰되었음)을 수득하였다. [M+H] C₁₈H₁₇Cl₂FN₂O₃에 대한 계산치, 400.2; 실측치, 399.4.

[1336]

B. tert-뷰틸 (1S,2R)-2-(4-클로로-2-(2,4-다이메톡시벤질)-7-플루오로-1,1-다이메틸-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)사이클로헥실카바메이트

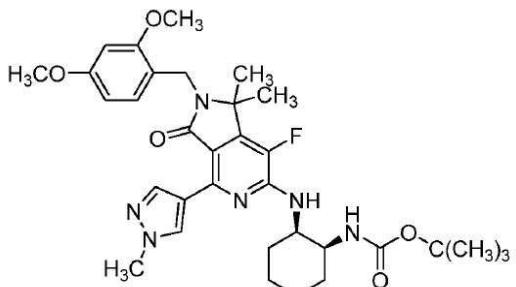


[1337]

[1338] 밀봉식 뚜껑을 구비한 10mℓ 유리 바이얼에, 4,6-다이클로로-2-(2,4-다이메톡시벤질)-7-플루오로-1,1-다이메틸-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온(50mg, 0.125 mmol) 및 tert-뷰틸 (1S,2R)-2-아미노사이클로헥실카바메이트(53.2mg, 0.250 mmol)를 ACN(2mℓ)에 용해시켰다. N-에틸다이아이소프로필아민(0.033mℓ, 0.188 mmol)을 가하고, 뚜껑을 밀봉하고 나서, 반응 혼합물을 95℃에서 72시간 가열하였다. 이 반응 혼합물을 이어서 분취용 HPLC에 의해 정제시키고 염기성화시켜 표제의 화합물 담황색 고체로서(40mg, 55%) 수득하였다. [M+H] C₂₉H₃₈ClFN₄O₅에 대한 계산치, 578.1; 실측치, 577.4.

[1339]

C. tert-뷰틸 (1S,2R)-2-(2-(2,4-다이메톡시벤질)-7-플루오로-1,1-다이메틸-4-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)사이클로헥실카바메이트



[1340]

[1341] 밀봉 튜브에, tert-뷰틸 (1S,2R)-2-(4-클로로-2-(2,4-다이메톡시벤질)-7-플루오로-1,1-다이메틸-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)사이클로헥실카바메이트(30mg, 0.052 mmol), Na₂CO₃ 수용액(2M, 0.065mℓ, 0.130 mmol), 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보를란-2-일)-1H-페라졸(12.98mg, 0.062 m mol), 비스(트라이페닐포스핀)팔로아이드(3.65mg, 5.20 μmol) 및 DMF(1mℓ)의 혼합물을 마이크로파 오븐 속에서 160℃에서 0.5시간 가열하였다. 이 반응 혼합물을 마이크로파 오븐 속에서 160℃에서 추가로 4시간 가

열하고 이어서 분취용 HPLC에 의해 정제시켜 표제의 화합물 담황색 고체로서(5mg, 18%) 수득하였다. [M+H] $C_{28}H_{35}FN_6O_3$ 에 대한 계산치, 524; 실측치, 524.

[1342] D. 6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-7-플루오로-1,1-다이메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-피롤로[3,4-c]피리딘-3(2H)-온

[1343] tert-부틸 (1S,2R)-2-(2-(2,4-다이메톡시벤질)-7-플루오로-1,1-다이메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-피롤로[3,4-c]피리딘-6-일아미노)사이클로헥실카바메이트(5mg, 9.57 μ mol)의 TFA(1mL) 용액을 60°C에서 0.5시간 가열하였다. 이 반응 혼합물을 이어서 분취용 HPLC에 의해 정제시키고, 생성물을 동결건조시켜 표제의 화합물을 TFA 염으로서(2mg, 56%) 수득하였다. [M+H] $C_{19}H_{25}FN_6O$ 에 대한 계산치, 374; 실측치, 374.

[1344] 실시예 121: ((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-7-플루오로-4-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-1H-피롤로[3,4-c]피리딘-3(2H)-온

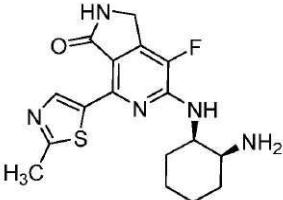


[1345]

밀봉식 뚜껑을 구비한 30mL 유리 바이알 속에서, tert-부틸 (1S,2R)-2-(4-클로로-2-(2,4-다이메톡시벤질)-7-플루오로-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-피롤로[3,4-c]피리딘-6-일아미노)사이클로헥실카바메이트(350mg, 0.637 mmol), 1-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(172mg, 0.829 mmol) 및 $PdCl_2(PPh_3)_2$ (44.7mg, 0.064 mmol)를 다이옥산(5mL)에 용해시켰다. Na_2CO_3 (2M, 0.5mL)의 수성 용액을 가하고, 뚜껑을 밀봉하였다. 이 반응 혼합물을 85°C에서 4시간 가열하고 나서, 물(5mL)로 희석시키고, EtOAc(2×30mL)로 추출하였다. 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 나서, 용매를 증발시켰다. 얻어진 잔류물을 TFA(4mL)로 처리하고, 80°C에서 1.5시간 가열하여 보호기를 제거하였다. 다음에, TFA를 증발시키고, 생성물을 DMSO(8mL)에 용해시키고, 분취용 HPLC에 의해 분취시켰다. 순수한 분획을 합하여, 농축시킨 후, 동결건조시켜 표제의 화합물의 TFA 염을 백색 고체로서(52.3mg, 24%) 수득하였다. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.40–1.95 (m, 8 H), 3.64 (br s, 1H), 3.92 (s, 2H), 4.28–4.49 (m, 3H), 6.76 (d, $J=5.31$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J=2.27$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J=2.27$ Hz, 1H), 7.98 (br s, 3H), 8.39 (s, 1H). [M+H] $C_{17}H_{21}FN_6O_3$ 에 대한 계산치, 345; 실측치, 345.

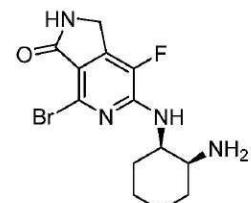
[1347]

실시예 122: 6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-7-플루오로-4-(2-메틸티아졸-5-일)-1H-피롤로[3,4-c]피리딘-3(2H)-온



[1348]

A. 6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-4-브로모-7-플루오로-1H-피롤로[3,4-c]피리딘-3(2H)-온



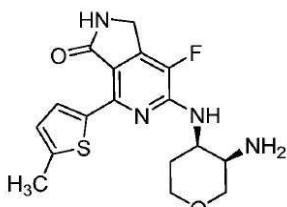
[1350]

[1351] HOAc(10mℓ) 중의 tert-부틸 (1S,2R)-2-(4-클로로-2-(2,4-다이메톡시벤질)-7-플루오로-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-피롤로[3,4-c]피리딘-6-일아미노)사이클로헥실카바메이트(200mg, 0.364 mmol) 및 브롬화수소산의 혼합물을 90℃에서 6시간 교반하였다. 이 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 얻어진 조질의 물질을 MeOH(1.0mℓ) 중에 재구성하고, 물(0.05% TFA) 및 ACN(15-30% 구배, 0.035% TFA)으로 용리시키는 분취용 HPLC를 통해서 정제시켰다. 수집된 분획들을 합하고 ACN을 회전 증발기를 통해 제거하였다. 얻어진 수성 용액을 포화 수성 NaHCO₃로 중화시키고, EtOAc(2×200mℓ)로 세척 후, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 나서, 여과시켰다. 유기상을 회전 증발기를 통해 건조 상태로 스트리핑시켜 표제의 화합물(38mg, 30%)을 수득하였다. [M+H] C₁₃H₁₆BrFN₄O에 대한 계산치, 343; 실측치, 343.

[1352] B. 6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-7-플루오로-4-(2-메틸티아졸-5-일)-1H-피롤로[3,4-c]피리딘-3(2H)-온

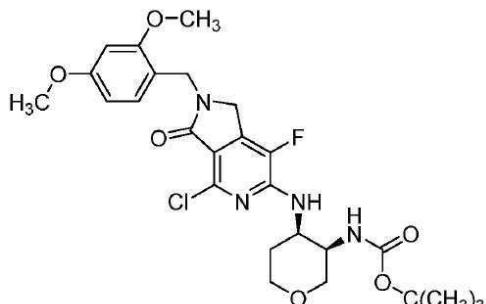
[1353] 6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-4-브로모-7-플루오로-1H-피롤로[3,4-c]피리딘-3(2H)-온(38mg, 0.111 mmol), 2-메틸티아졸-5-카복실산(15.85mg, 0.111 mmol), 아세트산 은(I)(18.48mg, 0.111 mmol), 및 염화구리(II)914.89mg, 0.111 mmol)의 톨루엔(1.8mℓ) 및 DMA(0.2mℓ) 용액을 135℃에서 하룻밤 가열하였다. 이 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과시키고 용매를 진공 중 제거하였다. 얻어진 조질의 물질을 MeOH/DMF(10.0 mℓ) 중에 재구성하고, 물(0.05% TFA) 및 ACN(50-90% 구배, 0.035% TFA)으로 용리시키는 분취용 HPLC를 통해서 정제시켰다. 수집된 분획들을 합하여, 용매를 회전 증발기를 통해 건조 상태로 스트리핑시켜 표제의 화합물을 TFA 염(2.3mg, 6%)으로서 수득하였다. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.37-1.85 (m, 8 H) 2.93 (s, 2H) 2.97-3.08 (m, 3H) 4.22-4.42 (m, 2H) 6.52 (s, 1H) 7.53 (d, J=4.39 Hz, 1H) 7.72 (br s, 1H) 8.08 (br s, 1H) 8.27 (s, 1H) [M+H] C₁₇H₂₀FN₅OS에 대한 계산치, 362; 실측치, 362.

[1354] 실시예 123: 6-((3R,4R)-3-아미노테트라하이드로-2H-피란-4-일아미노)-7-플루오로-4-(5-메틸티오펜-2-일)-1H-피롤로[3,4-c]피리딘-3(2H)-온



[1355]

[1356] A. tert-부틸 (3R,4R)-4-(4-클로로-2-(2,4-다이메톡시벤질)-7-플루오로-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-피롤로[3,4-c]피리딘-6-일아미노)테트라하이드로-2H-피란-3-일카바메이트

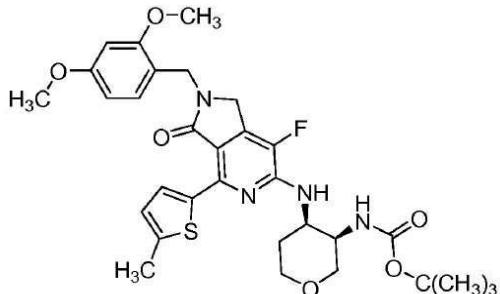


[1357]

[1358] ACN(5mℓ) 중의 4,6-다이클로로-2-(2,4-다이메톡시벤질)-7-플루오로-1H-피롤로[3,4-c]피리딘-3(2H)-온(320mg, 0.862 mmol), tert-부틸 (3R,4R)-4-아미노테트라하이드로-2H-피란-3-일카바메이트(280mg, 1.293 mmol) 및 DIPEA(0.226mℓ, 1.293 mmol)의 혼합물을 85℃에서 하룻밤 교반하였다. UPLC는 출발 물질의 존재를 나타내므로, 이 혼합물을 실온에서 85℃에서 하룻밤 교반하였다. UPLC는 약 50% 전환율을 나타내었다. 추가로 85℃에서 3 일간 및 100℃에서 하룻밤 교반은 전환율을 명백하게 증가시키지 않았으므로, 반응을 중지시키고, 용매를 제거하였다. 얻어진 조질의 물질을 MeOH/DMF(10mℓ) 중에 재구성하고, 물(0.05% TFA) 및 ACN(50%, 0.035% TFA)으로 용리시키는 분취용 HPLC를 통해서 정제시켰다. 수집된 분획들을 합하고 the ACN을 회전 증발기를 통해 제거하

였다. 얻어진 수성 용액을 포화 수성 NaHCO_3 로 중화시키고, $\text{EtOAc}(2\times200\text{mL})$ 로 세척 후, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 나서, 여과시켰다. 유기상을 회전 증발기를 통해 건조 상태로 스트리핑시켜 표제의 화합물(51mg, 11%)을 수득하였다. $[\text{M}+\text{H}] \text{ C}_{26}\text{H}_{32}\text{ClFN}_4\text{O}_6$ 에 대한 계산치, 552; 실측치, 552.

[1359] B. tert-뷰틸 (3R,4R)-4-(2-(2,4-다이메톡시벤질)-7-플루오로-4-(5-메틸티오펜-2-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)테트라하이드로-2H-페란-3-일카바메이트



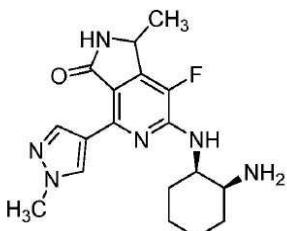
[1360]

[1361] tert-뷰틸 (3R,4R)-4-(4-클로로-2-(2,4-다이메톡시벤질)-7-플루오로-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)테트라하이드로-2H-페란-3-일카바메이트(51mg, 0.093 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(5-메틸티오펜-2-일)-1,3,2-다이옥사보를란(104mg, 0.463 mmol) 및 비스(트라이페닐포스핀)팔라듐 클로라이드(65.0mg, 0.093 mmol)의 다이옥산(1mL) 및 포화 Na_2CO_3 수용액(1mL) 용액을 140°C에서 40분간 가열하였다. 고체를 여과제거 후, 용매를 여과액으로부터 제거하였다. 얻어진 잔류물을 MeOH 및 $\text{DCM}(10\text{mL})$ 중에 용해시키고, 물(0.05% TFA) 및 ACN(80%, 0.035 %TFA)으로 용리시키는 분취용 HPLC를 통해서 정제시켰다. 수집된 분획들을 합하여, 용매를 회전 증발기를 통해 건조 상태로 스트리핑시켜 표제의 화합물(31mg, 55%)을 수득하였다. $[\text{M}+\text{H}] \text{ C}_{31}\text{H}_{37}\text{FN}_4\text{O}_6\text{S}$ 에 대한 계산치, 613; 실측치, 613.

[1362] C. 6-((3R,4R)-3-아미노테트라하이드로-2H-페란-4-일아미노)-7-플루오로-4-(5-메틸티오펜-2-일)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온

[1363] tert-뷰틸 (3R,4R)-4-(2-(2,4-다이메톡시벤질)-7-플루오로-4-(5-메틸티오펜-2-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)테트라하이드로-2H-페란-3-일카바메이트(31mg, 0.051 mmol)의 TFA(10mL) 용액을 80°C에서 시간 동안 가열하였다. 용매를 제거한 후, 잔류물을 MeOH 및 $\text{DCM}(8\text{mL})$ 에 용해시키고, 물(0.05% TFA) 및 ACN(15-30% 구배, 0.035% TFA)으로 용리시키는 분취용 HPLC를 통해서 정제시켰다. 수집된 분획들을 합해서, 용매를 회전 증발기를 통해 건조상태로 스트리핑하여 표제의 화합물을 TFA 염으로서(13.5mg, 74%) 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.78 (d, $J=13.18$ Hz, 1H), 2.03-2.18 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 3.17 (d, $J=4.88$ Hz, 1H), 3.55-3.65 (m, 1H), 3.75 (d, $J=13.18$ Hz, 1H), 3.85 (br s, 1H), 3.96-4.06 (m, 2H), 4.41 (d, $J=7.81$ Hz, 2H), 6.84 (d, $J=2.44$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J=4.88$ Hz, 1H), 7.92 (br s, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.83 (d, $J=3.42$ Hz, 1H). $[\text{M}+\text{H}] \text{ C}_{17}\text{H}_{19}\text{FN}_4\text{O}_2\text{S}$ 에 대한 계산치, 363; 실측치, 363.

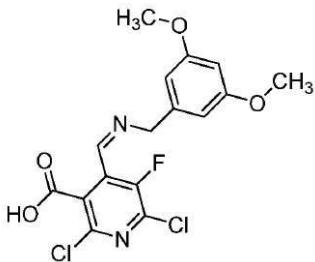
[1364] 실시예 124: 6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-7-플루오로-1-메틸-4-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온



[1365]

[1366]

A. 2,6-다이클로로-4-((3,5-다이메톡시벤질이미노)메틸)-5-플루오로니코틴산

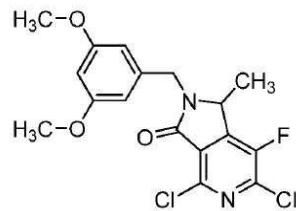


[1367]

(2,4-다이메톡시페닐)메탄아민(4.4g, 26.6 mmol)의 MeOH(50mℓ) 용액에 4,6-다이클로로-7-플루오로-1-하이드록시 푸로[3,4-c]페리딘-3(1H)-온(6.0g, 25.3 mmol)를 가하였다. 얻어진 혼합물을 0.5시간 동안 교반하고, 여과 후, 석유 에터로 세척하여 표제의 화합물을 백색 고체로서(5.8g, 60%) 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 3.75 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.93 (s, 2H), 6.30 (s, 1H), 6.40-6.42 (m, 2H), 7.12 (d, $J=8.4$ Hz, 1H).

[1369]

B. 4,6-다이클로로-2-(3,5-다이메톡시벤질)-7-플루오로-1-메틸-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온



[1370]

THF(120mℓ) 중의 2,6-다이클로로-4-((3,5-다이메톡시벤질이미노)메틸)-5-플루오로니코틴산(5.8g, 25.3 mmol)의 혼합물에 -78°C 에서 메틸-리튬(60.0mℓ, 126.6 mmol)을 적가하였다. 추가 완료 후, 이 혼합물을 추가로 2시간 교반하였다. 이 반응 혼합물을 1N HCl에 의해 pH 7로 산성화하고, THF를 감압 하에 제거하였다. 이 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 염수로 세척하고 나서, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, PE-EtOAc(5:1)로 용리시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물을 백색 고체로서(0.93g, 16%) 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.58 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.35 (d, $J=14.4$ Hz, 1H), 4.52 (q, $J=6.8$ Hz, 1H), 5.07 (d, $J=14.4$ Hz, 1H), 6.43-6.45 (m, 2H), 7.28 (d, $J=9.2$ Hz, 1H). $[\text{M}+\text{H}] \text{ C}_{17}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{FN}_2\text{O}_3$ 에 대한 계산치, 386; 실측치, 385.

[1372]

C. 6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-7-플루오로-1-메틸-4-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온

[1373]

6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-2-(2,4-다이메톡시벤질)-7-플루오로-1-메틸-4-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온(20mg, 0.039 mmol) 및 TFA(1mℓ)의 혼합물을 60°C 에서 2일간 가열하였다. 반응 후, 혼합물을 물(0.05% TFA) 및 ACN(15-25% 구배, 0.035% TFA)로 용리하는 분취용 HPLC에 의해 정제시켜 표제의 화합물을 TFA 염으로서(10mg, 71%) 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.41 (d, $J=6.59$ Hz, 3H), 1.46 (d, $J=7.02$ Hz, 2H), 1.60-1.84 (m, 5H), 3.68 (br s, 1H), 3.89 (s, 2H), 4.44 (br s, 1H), 4.71 (q, $J=6.65$ Hz, 1H), 6.52 (br s, 1H), 6.73 (d, $J=6.53$ Hz, 1H), 7.72 (br s, 2H), 8.24-8.32 (m, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.82 (s, 1H). $[\text{M}+\text{H}] \text{ C}_{18}\text{H}_{23}\text{FN}_6\text{O}$ 에 대한 계산치, 359; 실측치, 359.

[1374]

실시예 125:
6-((3R,4R)-3-아미노테트라하이드로-2H-페란-4-일아미노)-4-(1-(다이플루오로메틸)-1H-페라졸-4-일)-7-플루오로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온



[1375]

A. tert-부틸 6-((3R,4R)-3-(tert-부록시카보닐아미노)테트라하이드로-2H-피란-4-일아미노)-4-클로로-7-플루오로-3-옥소-1H-피롤로[3,4-c]피리딘-2(3H)-카복실레이트

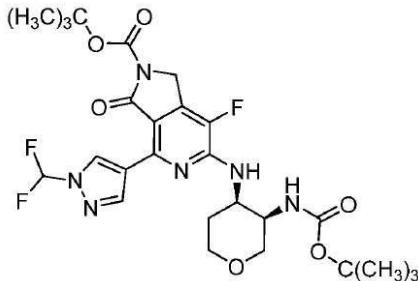


[1377]

DMSO(10ml) 및 2-프로판올(40ml) 중의 tert-부틸 4,6-다이클로로-7-플루오로-3-옥소-1H-피롤로[3,4-c]피리딘-2(3H)-카복실레이트(1.42g, 4.43 mmol), tert-부틸 (3R,4R)-4-아미노테트라하이드로-2H-피란-3-일카바메이트(1.15g, 5.52 mmol), 다이아이소프로필에틸아민(3.87ml, 22.16 mmol)의 혼합물을 오일 욕에서 100°C까지 20시간 가열하였다. 이어서 이 용액을 농축시키고, 얻어진 오일을 물(50ml)에 용해시키고, 오일 욕 속에서 50°C까지 1시간 가열 후 실온까지 냉각시켰다. 이 용액을 이어서 50°C까지 15분간 가열하고 나서 실온까지 냉각시키고, 재차 50°C까지 15분간 가열하고 나서 실온까지 냉각시켰다. 얻어진 석출물을 여과하고 물로 헹구어 표제의 화합물을 얻은 핑크색을 띤 백색 고체(1.90g, 86%, 위치이성질체와의 4:1 혼합물)로서 수득하였고, 이것은 추가의 정제없이 다음 단계에서 이용되었다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.36 (s, 9 H), 1.50 (s, 3H), 1.59-1.61 (m, 1H), 1.97-1.99 (m, 1H), 1.97-1.99 (m, 1H), 3.46-3.49 (m, 2H), 3.80-3.83 (m, 3H), 4.31-4.33 (m, 1H), 4.73 (s, 1H), 6.59 (d, $J=7.30$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J=7.30$ Hz, 1H). [M+H] $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{ClFN}_4\text{O}_6$ 에 대한 계산치, 501; 실측치, 501.

[1379]

B. tert-부틸 6-((3R,4R)-3-(tert-부록시카보닐아미노)테트라하이드로-2H-피란-4-일아미노)-4-(1-(다이플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-7-플루오로-3-옥소-1H-피롤로[3,4-c]피리딘-2(3H)-카복실레이트



[1380]

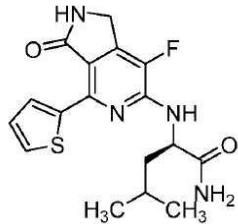
다이옥산(15ml) 및 2M 포화 탄산나트륨(2ml) 중의 tert-부틸 6-((3R,4R)-3-(tert-부록시카보닐아미노)테트라하이드로-2H-피란-4-일아미노)-4-클로로-7-플루오로-3-옥소-1H-피롤로[3,4-c]피리딘-2(3H)-카복실레이트(500mg, 0.998 mmol), 1-(다이플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일보론산(808mg, 4.99 mmol), 비스(트라이페닐포스핀)팔라듐 클로라이드(70.1mg, 0.100 mmol)의 혼합물을 마이크로파에서 30분간 100°C로 가열하였다. 이 용액을 농축시키고, 물(10mM NH_4HCO_3) 및 ACN/물(80/20 v/v, 15-30% 구배, 10mM NH_4HCO_3)로 용리하는 분취용 HPLC에 의해 정제시켜 표제의 화합물을 백색 고체로서(132mg, 23%) 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.35 (s, 9 H), 1.52 (s, 9 H), 1.55-1.56 (m, 1H), 2.46-2.47 (m, 1H), 3.57-3.59 (m, 2H), 3.81-3.84 (m, 3H), 4.61-4.62 (m, 1H), 4.78 (s, 2H), 6.61 (d, $J=6.35$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J=6.83$ Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.54 (s, 1H),

9.24 (s, 1H). [M+H] C₂₆H₃₃F₃N₆O₆에 대한 계산치, 583; 실측치, 583.

[1382] C. 6-((3R,4R)-3-아미노테트라하이드로-2H-페란-4-일아미노)-4-(1-(다이플루오로메틸)-1H-페라졸-4-일)-7-플루오로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온

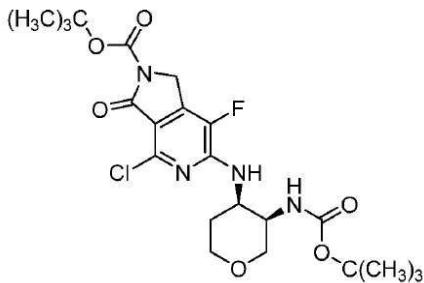
[1383] tert-뷰틸 6-((3R,4R)-3-(tert-뷰톡시카보닐아미노)테트라하이드로-2H-페란-4-일아미노)-4-(1-(다이플루오로메틸)-1H-페라졸-4-일)-7-플루오로-3-옥소-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-2(3H)-카복실레이트(126mg, 0.998 mmol)를 2-프로판올(5mL)에 용해시키고, 이 용액을 75°C까지 가열 블록으로 가열하였다. 이어서 2M HCl(2.5mL)을 가하고, 온도는 65°C까지 낮추고, 반응 혼합물을 3시간 교반하였다. 이 용액을 농축시키고 물(10mM NH₄HCO₃) 및 ACN/물(80/20 v/v, 10-50% 구배, 10mM NH₄HCO₃)로 용리하는 분취용 HPLC에 의해 정제시켜 표제의 화합물을 백색 고체로서(79mg, 96%) 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.75-1.77 (m, 1H), 2.09-2.12 (m, 1H), 3.60-3.63 (m, 1H), 3.76-3.77 (m, 1H), 3.88-3.98 (m, 3H), 4.44 (d, J=6.35 Hz, 2H), 4.54-4.55 (m, 1H), 7.17 (d, J=5.86 Hz, 1H), 7.89 (br s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 9.43 (s, 1H). [M+H] C₁₆H₁₇F₃N₆O₂에 대한 계산치, 383; 실측치, 383.

[1384] 실시예 126: (R)-2-(7-플루오로-3-옥소-4-(티오펜-2-일)-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)-4-메틸페탄아마이드



[1385] 표제의 화합물은 트라이뷰틸(퓨란-2-일)스탄난 대신에 트라이뷰틸(티오펜-2-일)스탄난을 이용해서 실시예 113과 마찬가지 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.80-0.99 (m, 6 H), 1.51-1.84 (m, 3H), 4.40 (s, 2H), 4.59-4.76 (m, 1H), 6.99 (br s, 1H), 7.06-7.17 (m, 2H), 7.34 (br s, 1H), 7.61 (d, J=4.88 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.93-9.05 (m, 1H). [M+H] C₁₇H₁₉FN₄O₂S에 대한 계산치, 363; 실측치, 363.

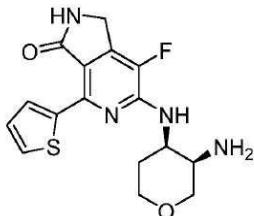
[1387] 제조예 51: tert-뷰틸 6-((3R,4R)-3-(tert-뷰톡시카보닐아미노)테트라하이드로-2H-페란-4-일아미노)-4-클로로-7-플루오로-3-옥소-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-2(3H)-카복실레이트



[1388] DMSO(10mL) 및 2-프로판올(40mL) 중의 tert-뷰틸 4,6-다이클로로-7-플루오로-3-옥소-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-2(3H)-카복실레이트(1.24g, 3.85 mmol), tert-뷰틸 (3R,4R)-4-아미노테트라하이드로-2H-페란-3-일카바메이트(1.00g, 4.62 mmol), 다이아이소프로필에틸아민(3.36mL, 19.27 mmol)의 혼합물을 100°C까지 오일 욕 속에서 20시간 가열하였다. 이 반응을 동일 스케일 상에서 반복하고, 두 반응 용액을 합하여 농축시켰다. 이 혼합물을 EtOAc 및 헥산류(10-50% EtOAc 구배)로 용리하는 실리카겔 플래시 크로마토그래피를 통해 정제시켜 표제의 화합물을 얻은 펑크색을 띤 백색 고체로서(510mg, 13%) 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.36 (s, 9 H), 1.50 (s, 3H), 1.59-1.61 (m, 1H), 1.97-1.99 (m, 1H), 1.97-1.99 (m, 1H), 3.46-3.49 (m, 2H), 3.80-3.83 (m, 3H), 4.31-4.33 (m, 1H), 4.73 (s, 1H), 6.59 (d, J=7.30 Hz, 1H), 7.43 (d, J=7.30 Hz, 1H).

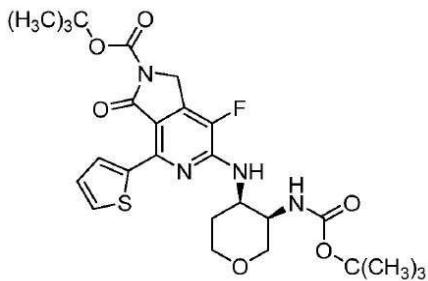
[M+H] C₂₂H₃₀ClFN₄O₆에 대한 계산치, 501; 실측치, 501.

[1390] 실시예 127: 6-((3R,4R)-3-아미노테트라하이드로-2H-페란-4-일아미노)-7-플루오로-4-(티오펜-2-일)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온



[1391]

[1392] A. tert-뷰틸 6-((3R,4R)-3-(tert-뷰톡시카보닐아미노)테트라하이드로-2H-페란-4-일아미노)-7-플루오로-3-옥소-4-(티오펜-2-일)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-2(3H)-카복실레이트



[1393]

[1394] tert-뷰틸 6-((3R,4R)-3-(tert-뷰톡시카보닐아미노)테트라하이드로-2H-페란-4-일아미노)-4-클로로-7-플루오로-3-옥소-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-2(3H)-카복실레이트(50mg, 0.1 mmol), 트라이뷰틸(티오펜-2-일)스tan(44.7mg, 0.12 mmol) 및 테트라카스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0)(115mg, 0.1 mmol)의 톨루엔(3mL)의 용액을 102°C까지 24시간 가열하였다. 이 고체를 셀라이트의 패드를 통해 여과시키고, 얻어진 조절의 물질을 MeOH/DCM(20mL)에 재구성하고, 분취용 HPLC를 통해 정제시켰다. 수집된 분획들을 합하여, 회전 증발기를 통해 건조 상태로 스트리핑하여 표제의 화합물(30mg, 55%)을 수득하였다.

[1395]

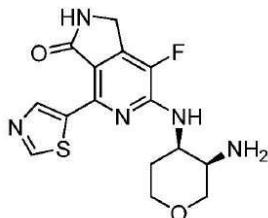
B. 6-((3R,4R)-3-아미노테트라하이드로-2H-페란-4-일아미노)-7-플루오로-4-(티오펜-2-일)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온

[1396]

tert-뷰틸 6-((3R,4R)-3-(tert-뷰톡시카보닐아미노)테트라하이드로-2H-페란-4-일아미노)-7-플루오로-3-옥소-4-(티오펜-2-일)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-2(3H)-카복실레이트(30mg, 0.055 mmol)의 TFA/DCM(1:1, 10mL) 용액을 실온에서 2시간 교반하였다. 용매를 제거하고, 얻어진 조절의 물질을 MeOH/DCM(20mL)에 재구성하고 분취용 HPLC를 통해 정제시켰다. 수집된 분획들을 합하여 회전 증발기를 통해 건조 상태로 스트리핑하여 표제의 화합물(16mg, 85%)을 수득하였다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.79 (d, J=9.76 Hz, 1H), 2.12 (qd, J=12.94, 5.13Hz, 1H), 3.56-3.68 (m, 1H), 3.75 (d, J=11.72Hz, 1H), 3.89 (br s, 1H), 4.02 (d, J=11.72Hz, 2H), 4.28-4.37 (m, 1H), 4.38-4.49 (m, 2H), 7.10-7.20 (m, 1H), 7.28 (d, J=4.88 Hz, 1H), 7.59-7.70 (m, 1H), 7.93 (br s, 2H), 8.52 (s, 1H), 9.02 (dd, J=3.91, 0.98 Hz, 1H). [M+H] C₁₆H₁₇FN₄O₂S에 대한 계산치, 349; 실측치, 349.

[1397]

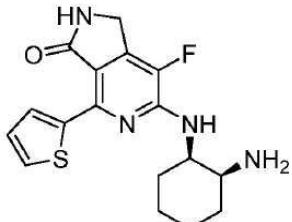
실시예 128: 6-((3R,4R)-3-아미노테트라하이드로-2H-페란-4-일아미노)-7-플루오로-4-(티아졸-5-일)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온



[1398]

[1399] 표제의 화합물의 TFA 염은 트라이뷰틸(티오펜-2-일)스탄난 대신에 5-(트라이뷰틸스탄닐)티아졸을 이용해서 실시 예 127과 마찬가지 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.78 (dd, $J=13.67, 4.39$ Hz, 1H), 2.04-2.20 (m, 1H), 3.53-3.66 (m, 1H), 3.69-3.85 (m, 2H), 4.01 (d, $J=11.72$ Hz, 2H), 4.25-4.38 (m, 1H), 4.41-4.55 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.94 (br s, 2H), 8.62 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 9.52 (s, 1H). [M+H] $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{FN}_5\text{O}_2\text{S}$ 에 대한 계산치, 350; 실측치, 350.

[1400] 실시예 129: 6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-7-플루오로-4-(티오펜-2-일)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온

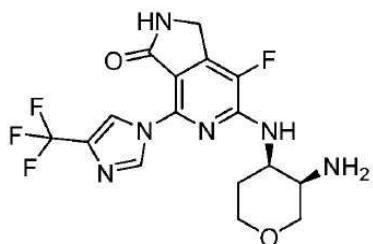


[1401]

[1402] 뚜껑 밀봉식 30ml 유리 바이얼 속에서, tert-뷰틸 (1S,2R)-2-(4-클로로-2-(2,4-다이메톡시벤질)-7-플루오로-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)사이클로헥실카바메이트(300mg, 0.546 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(티오펜-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란(172mg, 0.820 mmol) 및 트랜스-다이클로로-비스(트라이페닐포스핀)팔라듐-II(38.4mg, 0.055 mmol)를 다이옥산(5ml)에 용해시켰다. 2N Na_2CO_3 (0.5ml)의 수성 용액을 가하고 뚜껑을 밀봉한 후, 혼합물을 85°C에서 3시간 반응시켰다. 이 반응 혼합물을 이어서 물(5ml)로 희석시키고 EtOAc (2×30ml)로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 증발시켰다. 얻어진 잔류물을 TFA(4 ml)로 처리하고 80°C에서 1시간 가열하여 보호기를 제거하였다. 다음에, TFA를 반응 혼합물로부터 증발시켰다. 생성물을 DMSO(8ml) 중에 재구성하고, 물(0.05% TFA) 및 ACN(15-45% 구배, 0.035% TFA)으로 용리시키는 분취용 HPLC를 통해서 정제시켰다. 순수한 분획들을 합하여 최소 용적으로 되도록 증발시켰다. 포화 수성 NaHCO_3 (10 ml)를 가하고 이 혼합물을 EtOAc (3×25ml)로 추출하였다. 유기층을 합하여, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 증발시켜 표제의 화합물을 담황색 고체로서(83mg, 44%) 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.16-1.80 (m, 8 H), 3.18 (br s, 1H), 3.86-4.11 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 6.60 (d, $J=6.57$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J=5.05, 3.79$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J=5.18, 1.14$ Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.00 (dd, $J=3.79, 1.01$ Hz, 1H). [M+H] $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{FN}_4\text{OS}$ 에 대한 계산치, 347; 실측치, 347.

[1403]

실시예 130: 6-((3R,4R)-3-아미노테트라하이드로-2H-페란-4-일아미노)-7-플루오로-4-(4-(트라이플루오로메틸)-1H-이미다졸-1-일)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온



[1404]

[1405] 뚜껑 밀봉식 10ml 유리 바이얼에, tert-뷰틸 6-((3R,4R)-3-(tert-뷰토시카보닐아미노)테트라하이드로-2H-페란-4-일아미노)-4-클로로-7-플루오로-3-옥소-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-2(3H)-카복실레이트(60mg, 0.120 mmol), 4-(트라이플루오로메틸)-1H-이미다졸(48.9mg, 0.359 mmol) 및 K_2CO_3 (66.2mg, 0.479 mmol)를 ACN(2ml)에 용해시켰다. 뚜껑을 밀봉하고, 이 혼합물을 100°C에서 16시간 반응시켰다. 이 반응 혼합물을 이어서 브흐너 깔때기를 통해 여과시켜 용해되지 않은 K_2CO_3 를 제거하였다. 고체를 ACN(2×5ml)으로 세정하고 여과액을 증발시켜 잔류물을 얻었고, 이것을 실온에서 TFA(2ml)로 20분간 처리하여 보호기를 제거하였다. 다음에, TFA를 상기 반응 혼합물로부터 증발시켰다. 생성물을 DMSO(5ml)에 재구성하고, 물(0.05% TFA) 및 ACN(15-45% 구배, 0.035% TFA)으로 용리하는 분취용 HPLC에 의해 정제시켰다. 순수한 분획들을 합하여 최소 용적으로 증발시키고, 동결건조시켜 표

제의 화합물의 TFA 염을 갈색 고체(4.2mg, 8.8%)로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.67 (m, 1H), 2.05 (td, $J=12.88, 7.33\text{Hz}$, 1H), 3.30–3.90 (m, 4 H), 3.78–3.99 (m, 2H), 4.44 (s, 2H), 6.49 (br s, 2H), 7.54 (d, $J=5.56\text{ Hz}$, 1H), 7.85 (br s, 2H), 8.67–8.80 (m, 2H). [M+H] $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{F}_4\text{N}_6\text{O}_2$ 에 대한 계산치, 401; 실측치, 401.

[1406] 실시예 131: 6-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실아미노)-7-플루오로-4-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온

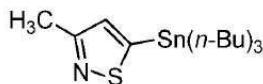


[1407]

[1408] 뚜껑 밀봉식 10m ℓ 유리 바이얼 속에서, tert-뷰틸 (1S,2R)-2-(4-클로로-2-(2,4-다이메톡시벤질)-7-플루오로-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-6-일아미노)사이클로헥실카바메이트(50mg, 0.091 mmol), 4-메틸-1H-이미다졸(22.43mg, 0.273 mmol) 및 K_2CO_3 (50.3mg, 0.364 mmol)를 ACN(2m ℓ)에 용해시켰다. 뚜껑을 밀봉하고, 이 혼합물을 100°C에서 16시간 반응시켰다. 이 반응 혼합물을 이어서 브흐너 깔때기를 통해 여과시켜 용해되지 않은 고체를 제거하였다. 이 고체를 ACN(2×5m ℓ)으로 세척하고 여과액을 증발시켜 잔류물을 얻었고, 이것을 TFA(4m ℓ)로 처리하고 80°C에서 1시간 가열하여 보호기를 제거하였다. 다음에, TFA를 반응 혼합물로부터 증발시켰다. 얻어진 잔류물을 DMSO(5m ℓ) 중에 재구성하고, 물(0.05% TFA) 및 ACN(15–65% 구배, 0.035% TFA)으로 용리시키는 분취용 HPLC를 통해서 정제시켰다. 순수한 분획들을 합해서 최소 용적으로 증발시키고, 동결건조시켜 표제의 화합물의 TFA 염을 백색 고체로서(7.2mg, 23%) 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.20–1.65 (m, 8 H), 3.65–3.79 (m, 5 H), 4.15 (s, 2H), 6.40 (d, 1H), 6.51 (d, 1H), 6.73 (m, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 8.68 (br s, 1H). [M+H] $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{FN}_6\text{O}$ 에 대한 계산치, 345; 실측치, 345.

[1409]

제조예 52: 3-메틸-5-(트라이뷰틸스탄닐)아이소티아졸



[1410]

[1411] 무수 THF(2.0m ℓ) 중 3-메틸아이소티아졸(100mg, 1.0 mmol)의 냉(-78°C) 용액에 n-뷰틸리튬(0.693m ℓ , 1.1 mmol)을 적가하였다. -78°C에서 60분간 교반 후, 이 반응 혼합물에 트라이뷰틸클로로스탄난(0.326m ℓ , 1.210 mmol)의 무수 THF(0.5m ℓ) 용액을 가하였다. 이 반응 혼합물을 -78°C에서 30분간 교반하고 나서 실온까지 2 내지 3시간의 기간에 걸쳐서 가온시켰다. 포화 수성 NaHCO_3 를 가하고, 수상을 EtOAc (3×50m ℓ)로 추출하였다. 유기상을 합하여, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과 후, 진공 중 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(9:1헥산/ EtOAc , 플래시 60 칼럼)에 의해 정제시켜 표제의 화합물을 수득하였다. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.86–0.94 (m, 9 H), 1.05–1.21 (m, 6 H), 1.26–1.38 (m, 6 H), 1.44–1.65 (m, 6 H), 2.56 (s, 3H), 6.97–7.04 (m, 1H).

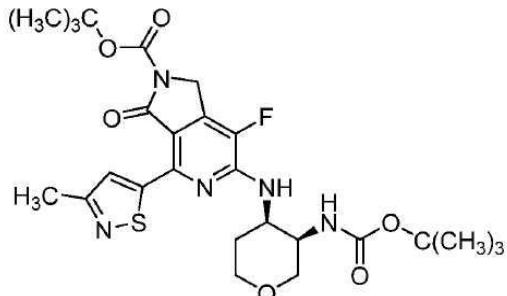
[1412]

실시예 132: 6-((3R,4R)-3-아미노테트라하이드로-2H-페란-4-일아미노)-7-플루오로-4-(3-메틸아이소티아졸-5-일)-1H-페롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온



[1413]

A. tert-뷰틸 6-((3R,4R)-3-(tert-뷰톡시카보닐아미노)테트라하이드로-2H-피란-4-일아미노)-7-플루오로-4-(3-메틸아이소티아졸-5-일)-3-옥소-1H-피롤로[3,4-c]페리딘-2(3H)-카복실레이트



[1415]

tert-뷰틸 6-((3R,4R)-3-(tert-뷰톡시카보닐아미노)테트라하이드로-2H-피란-4-일아미노)-4-클로로-7-플루오로-3-옥소-1H-피롤로[3,4-c]페리딘-2(3H)-카복실레이트(10mg, 0.02 mmol), 3-메틸-5-(트라이뷰틸스탄닐)아이소티아졸(23.25mg, 0.06 mmol) 및 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0)(23.07mg, 0.02 mmol)의 톨루엔(3ml) 용액을 마이크로파 조사 하에 120°C까지 45분간 가열하였다. 이 반응 혼합물을 물에 끓고 EtOAc로 추출하였다. 유기 추출물을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과 후, 진공 중 증발시켰다. 용매의 제거 후, 얻어진 조질의 물질을 DMF 중에 재구성하고, 물(0.05% TFA) 및 ACN(55-80% 구배, 0.035% TFA)으로 용리시키는 분취용 HPLC를 통해서 정제시켰다. 수집된 분획들을 합하고 ACN을 회전 증발기를 통해 제거하였다. 얻어진 수성 용액을 포화 수성 NaHCO₃로 중화시키고, EtOAc(2×50ml)로 세척 후, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과 후, 유기상을 회전 증발기를 통해 건조상태로 스트리핑하여 표제의 화합물을 수득하였다. [M+H] C₂₆H₃₄FN₅O₆S에 대한 계산치, 564; 실측치, 564.

[1416]

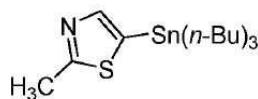
B. 6-((3R,4R)-3-아미노테트라하이드로-2H-피란-4-일아미노)-7-플루오로-4-(3-메틸아이소티아졸-5-일)-1H-피롤로[3,4-c]페리딘-3(2H)-온

[1417]

tert-뷰틸 6-((3R,4R)-3-(tert-뷰톡시카보닐아미노)테트라하이드로-2H-피란-4-일아미노)-7-플루오로-4-(3-메틸아이소티아졸-5-일)-3-옥소-1H-피롤로[3,4-c]페리딘-2(3H)-카복실레이트(5.5mg, 9.76 μmol)의 DCM(2.0ml) 용액에 TFA(2.0ml, 26.0 mmol)를 가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 실온에서 1시간 교반하고, 진공 중 농축시켰다. 얻어진 조질의 물질을 DMF 중에 재구성하고, 물(0.05% TFA) 및 ACN(55-80% 구배, 0.035% TFA)으로 용리시키는 분취용 HPLC를 통해서 정제시켰다. 수집된 분획들을 합하고 the ACN을 회전 증발기를 통해 제거하였다. 얻어진 수성 용액을 NaHCO₃로 중화시키고, EtOAc(2×50ml)로 세척 후, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고 나서, 유기상을 회전 증발기를 통해 건조 상태로 스트리핑시켰다. 잔류물을 THF/헥산으로부터 재결정시켜 표제의 화합물의 TFA 염을 수득하였다. [M+H] C₁₆H₁₈FN₅O₂S에 대한 계산치, 364; 실측치, 364.

[1418]

제조예 53: 1: 2-메틸-5-(트라이뷰틸스탄닐)티아졸

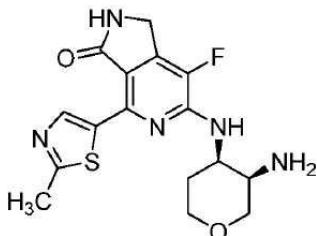


[1419]

2-메틸티아졸(2.80g, 28.2 mmol)의 무수 THF(100ml) 냉(-78°C) 용액에 뷔틸리튬(19.41ml, 31.1 mmol)을 적가하였다. -78°C에서 60분간 교반 후, 이 반응 혼합물에 트라이뷰틸클로로스탄난(9.14ml, 33.9 mmol)의 무수 THF 용액을 가하였다. 이 반응 혼합물을 -78°C에서 30분간 교반하고 나서 실온까지 2 내지 3시간의 기간에 걸쳐서 가온

시켰다. 포화 수성 NaHCO_3 를 가하고, 수상을 에터($3\times200\text{mL}$)로 추출하였다. 유기상을 합하여 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고 나서, 진공 중 증발시켰다. 조질의 생성물을 60분의 기간에 걸쳐서 헥산 중 10-50% EtOAc 로 용리되는 실리카겔 칼럼 상에서 정제시켰다. 분획들을 모아서 용매를 진공 중 제거하여 표제의 화합물을 황색 오일로서(72%) 수득하였다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.71-0.92 (m, 9 H), 0.96-1.18 (m, 6 H), 1.23-1.38 (m, 6 H), 1.40-1.64 (m, 6 H), 2.69 (s, 3H), 7.56 (d, $J=12.69$ Hz, 1H).

[1422] 실시예 133: 6-((3R,4R)-3-아미노테트라하이드로-2H-피란-4-일아미노)-7-플루오로-4-(2-메틸티아졸-5-일)-1H-피롤로[3,4-c]파리딘-3(2H)-온



[1423]

[1424] 표제의 화합물의 TFA 염은 3-메틸-5-(트라이뷰틸스tan닐)아이소티아졸 대신에 2-메틸-5-(트라이뷰틸스tan닐)티아졸을 이용해서 실시예 132와 마찬가지 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.24 (s, 1H), 1.73 (d, $J=12.69$ Hz, 1H), 1.93-2.03 (m, 1H), 2.57-2.71 (m, 4 H), 3.38-3.44 (m, 1H), 3.48-3.55 (m, 1H), 3.67 (d, $J=11.72$ Hz, 1H), 3.82-3.97 (m, 2H), 4.22 (br s, 1H), 4.43 (s, 2H), 7.06 (br s, 1H), 8.52 (s, 1H), 9.21-9.34 (m, 1H). $[\text{M}+\text{H}] \text{ C}_{16}\text{H}_{18}\text{FN}_5\text{O}_2\text{S}$, 364; 실측치, 364.

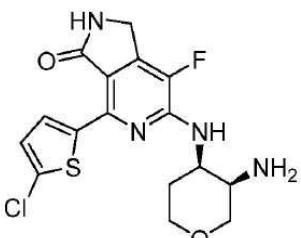
[1425] 실시예 134: (R)-2-(7-플루오로-4-(2-메틸티아졸-5-일)-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-피롤로[3,4-c]파리딘-6-일아미노)-4-메틸펜탄아마이드



[1426]

[1427] 표제의 화합물은 트라이뷰틸(퓨란-2-일)스tan난 대신에 2-메틸-5-(트라이뷰틸스tan닐)티아졸을 이용해서 실시예 113과 마찬가지 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.74-0.98 (m, 6 H), 1.54-1.63 (m, 1H), 1.64-1.83 (m, 2H), 2.61-2.68 (m, 3H), 4.41 (s, 2H), 4.56 (ddd, $J=10.50, 8.30, 4.15$ Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.19 (d, $J=7.81$ Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 9.22 (s, 1H). $[\text{M}+\text{H}] \text{ C}_{17}\text{H}_{20}\text{FN}_5\text{O}_2\text{S}$ 에 대한 계산치, 378; 실측치, 378.

[1428] 실시예 135: 6-((3R,4R)-3-아미노테트라하이드로-2H-피란-4-일아미노)-4-(5-클로로티오펜-2-일)-7-플루오로-1H-피롤로[3,4-c]파리딘-3(2H)-온



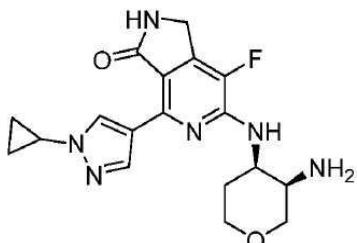
[1429]

[1430] 6-((3R,4R)-3-아미노테트라하이드로-2H-피란-4-일아미노)-7-플루오로-4-(티오펜-2-일)-1H-피롤로[3,4-c]파리딘-

3(2H)-온(12mg, 0.034 mmol)의 DCM(3mL) 용액에 피리딘(8.17mg, 0.103 mmol) 및 1-클로로파롤리딘-2,5-다이온(4.60mg, 0.034 mmol)을 가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 실온에서 3시간 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 이어서 MeOH(3mL) 중에 희석시키고, 물(0.05% TFA) 및 ACN(45-70% 구배, 0.035% TFA)으로 용리시키는 분취용 HPLC를 통해서 정제시켰다. 수집된 분획들을 합하고, 용매를 회전 증발기를 통해 제거하였다. 얻어진 생성물을 0.035% TFA(aq) 중 15-45% ACN의 구배 용리액을 이용해서 2회째 정제시켰다. 수집된 분획들을 합해서 회전 증발기를 통해 용매를 제거하여 표제의 화합물의 TFA염(2mg, 15%)을 수득하였다. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.92 (d, $J=13.18$ Hz, 1H), 2.14 (dd, $J=12.69$, 4.88 Hz, 1H), 3.56-3.66 (m, 2H), 3.65-3.78 (m, 1H), 3.90 (d, $J=12.20$ Hz, 1H), 4.04-4.19 (m, 3H), 4.37-4.47 (m, 1H), 6.99 (d, $J=3.91$ Hz, 1H), 8.80 (d, $J=3.91$ Hz, 1H). [M+H] $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClFN}_4\text{O}_2\text{S}$, 383에 대한 계산치, 383; 실측치, 383.

[1431]

실시예 136: 6-((3R,4R)-3-아미노테트라하이드로-2H-피란-4-일아미노)-4-(1-사이클로프로필-1H-피라졸-4-일)-7-플루오로-1H-파롤로[3,4-c]파리딘-3(2H)-온



[1432]

2mL 마이크로파 바이알에 *tert*-뷰틸 6-((3R,4R)-3-(*tert*-뷰톡시카보닐아미노)테트라하이드로-2H-피란-4-일아미노)-4-클로로-7-플루오로-3-옥소-1H-파롤로[3,4-c]파리딘-2(3H)-카복실레이트(55mg, 0.11 mmol), 1-사이클로프로필-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(77mg, 0.329 mmol) 및 비스(트라이페닐포스핀)팔라듐 클로라이드(15.41mg, 0.022 mmol)를 주입하고, 불활성 분위기 하에 놓았다. 다이옥산(1.1mL)을 가하고, 얻어진 황색 슬러리를 5분간 탈기하였다. 이 슬러리에 Na_2CO_3 (220 μ L, 0.439 mmol)를 가하여, 해당 반응 슬러리를 오렌지 색으로 변화시켰다. 이 혼합물을 추가로 3분간 탈기시켰다. 상기 용기에 뚜껑을 닫고 반응 혼합물을 80°C까지 4시간 동안 가열하였다. 이 반응 혼합물을 이어서 EtOAc (10mL)로 희석시키고, 물(8mL)로 세척하고 나서 염수(8mL)로 세척하였다. 유기상을 수집하여, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 나서, 오일로 농축시키고, 이것을 DCM(2mL)으로 희석시키고 HCl (다이옥산 중 4M, 1mL)로 처리하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고 나서, 농축시켰다. 잔류물을 MeOH (2mL)로 희석하고 분취용 HPLC를 통해서 정제시켜 표제의 화합물의 TFA염을 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 1.75 (t, 1H), 2.03-2.17 (m, 1H), 3.57-3.67 (m, 1H), 3.78 (br s, 1H), 3.82-3.88 (m, 1H), 3.93-4.02 (m, 2H), 4.39 (d, $J=5.3$ Hz, 2H), 4.45-4.54 (m, 1H), 4.82 (d, $J=5.8$ Hz, 2H), 5.15 (dd, $J=17.2$, 1.5 Hz, 1H), 5.22 (dd, $J=10.2$, 1.4 Hz, 1H), 6.04 (dd, $J=16.8$, 10.6, 5.8, 5.7 Hz, 1H), 7.09 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J=4.3$ Hz, 3H), 8.32 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.85-9.03 (m, 1H). [M+H] $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{FN}_6\text{O}_2$ 에 대한 계산치, 373; 실측치, 373.

[1434]

이하의 표 1은 실시예들에 기재된 많은 화합물에 대한 SYK 억제 데이터를 나열하며, 여기서, pIC_{50} 값이 클수록 역가가 높은 것을 나타낸다. 이들 화합물은 본 명세서의 99페이지에 기재된 검정법에 따라서 시험되었다.

표 1

실시 예(Ex) 화합물에 대한 SYK 억제(pIC₅₀)

Ex	pIC ₅₀	Ex	pIC ₅₀	Ex	pIC ₅₀						
1	8.1	21	6.3	41	5.9	61	7.2	81	8.5	101	7.2
2	6.9	22	5.7	42	6.8	62	8.0	82	9.2	102	8.4
3	7.6	23	8.7	43	5.3	63	8.1	83	6.6	103	6.9
4	7.8	24	7.6	44	6.2	64	8.0	84	7.7	104	8.7
5	6.2	25	9.0	45	6.1	65	8.0	85	8.4	105	9.0
6	6.3	26	7.5	46	5.8	66	6.3	86	5.6	106	8.6
7	6.0	27	7.4	47	8.6	67	7.4	87	7.2	107	6.3
8	8.1	28	8.6	48	6.1	68	7.0	88	8.5	108	8.6
9	5.1	29	8.5	49	<4.7	69	6.8	89	8.4	109	8.5
10	<4.7	30	8.4	50	8.6	70	8.8	90	8.0	110	7.3
11	5.9	31	8.6	51	7.2	71	8.1	91	6.6	111	8.1
12	5.7	32	5.4	52	7.2	72	7.5	92	7.9	112	8.7
13	8.7	33	7.3	53	5.8	73	8.1	93	8.0	113	6.7
14	6.9	34	6.5	54	6.6	74	8.3	94	8.5	114	6.6
15	6.0	35	7.3	55	7.8	75	9.1	95	5.4	115	6.5
16	5.5	36	7.6	56	5.6	76	9.3	96	6.7	116	8.1
17	7.4	37	6.0	57	7.8	77	7.5	97	6.8	117	7.9
18	7.1	38	6.2	58	5.8	78	8.4	98	5.7	118	7.9
19	6.6	39	5.5	59	7.1	79	7.7	99	8.5	119	7.8
20	6.7	40	6.6	60	7.8	80	5.5	100	6.8	120	6.6

[1435]

[1436] 본 명세서 및 첨부된 특허청구범위에서 이용하는 바와 같이, 단수 표현은 달리 명백하게 표시된 경우를 제외하고 단일의 대상체 혹은 복수의 대상체를 지칭할 수 있다. 이와 같이 해서, 예를 들어, "화합물"을 함유하는 조성물에 대한 언급은 단일의 화합물 또는 2종 이상의 화합물을 포함할 수 있다. 이상의 설명은 예시적일 뿐 제한적이지 않도록 의도된 것임을 이해할 필요가 있다. 많은 실시형태는 이상의 상세한 설명을 읽음으로써 당업자에게 명백할 것이다. 따라서, 본 발명의 범위는 첨부된 특허청구범위를 참조하여 결정되어야만 하고 이러한 특허청구범위에 부여된 등가물의 전체 범위를 포함한다. 특히 공보, 특히 출원 및 간행물을 비롯하여 모든 논문 및 인용문헌의 개시내용은 모든 목적을 위하여 참조로 그들의 전문이 본 명세서에 포함된다.