(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0017814
(43) 공개일자 2024년02월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 487/04 (2006.01) *A61K 47/55* (2017.01)
A61P 17/00 (2006.01) *A61P 19/02* (2006.01)
A61P 29/00 (2023.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01) *A61P 37/00* (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01) *C07D 513/04* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 487/04 (2022.08)
A61K 47/55 (2017.08)
(21) 출원번호 10-2023-7041952
(22) 출원일자(국제) 2022년05월05일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년12월05일
(86) 국제출원번호 PCT/US2022/027888
(87) 국제공개번호 WO 2022/235945
국제공개일자 2022년11월10일
(30) 우선권주장
63/184,439 2021년05월05일 미국(US)

(71) 출원인
바이오젠 엠에이 인코포레이티드
미국 02142 매사추세츠주 캠브리지 비니 스트리트 225
씨4 테라퓨틱스, 인코포레이티드
미국 02472 메사추세츠 워터타운 스위트 120 아스날 웨이 490
(72) 발명자
구키안, 케빈 엠.
미국 02142 매사추세츠 캠브리지 비니 스트리트 225 바이오젠 엠에이 인코포레이티드 내
슈테판, 에릭
미국 02142 매사추세츠 캠브리지 비니 스트리트 225 바이오젠 엠에이 인코포레이티드 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 101 항

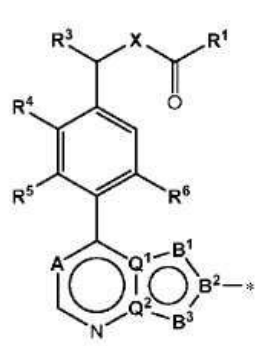
(54) 발명의 명칭 **브루톤 티로신 키나제의 분해를 표적으로 하는 화합물**

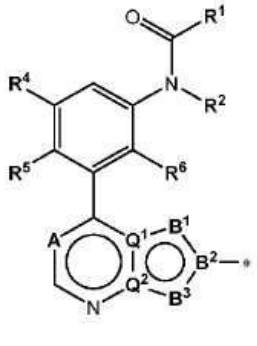
(57) 요 약

본 개시내용은 화학식 (A)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다:

BTK—L—DSM (A)

상기 식에서 DSM은 링커 L에 공유적으로 부착된 분해 신호전달 모이어티이고, L은 BTK를 DSM에 공유적으로 부착하는 링커이고, BTK는 링커 L에 공유적으로 부착된 화학식 (I) 또는 화학식 (II)로 표현된 Btk 결합 모이어티이고:


(I)


(II)

여기서 변수 모두는 본 출원에 정의된 바와 같다. 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 유비퀴틴-프로테아솜 경로(UPP)를 통해서 Btk 단백질의 선택적 유비퀴틴화를 활성화하여 Btk 단백질을 분해시킬 수 있다. 본 개시내용은 또한 본 명세서에 기재된 적어도 하나의 화합물을 사용하여 Btk 활성의 조절 및/또는 Btk의 분해에 반응성인 장애를 치료하는 방법을 제공한다.

(52) CPC특허분류
A61P 17/00 (2018.01)
A61P 19/02 (2018.01)
A61P 29/00 (2023.02)
A61P 35/00 (2018.01)
A61P 35/02 (2018.01)
A61P 37/00 (2018.01)
C07D 471/04 (2022.08)
C07D 513/04 (2013.01)
(72) 발명자
앤더슨, 코리 돈
미국 02135 매사추세츠 브라이튼 엔 크레선트 서컷 24
안, 재 영
미국 02144 매사추세츠 서머빌 베이 스테이트 에비뉴 넘버2 12
오셔, 모건 웰젤
미국 02451 매사추세츠 월썸 브루스터 로드 91
얍, 제레미 엘.
미국 01776 매사추세츠 서드베리 파인우드 에비뉴 8
청, 신펑
미국 02472 매사추세츠 워터타운 유닛 2227 아스날 스트리트 140
홉킨스, 브라이언 티.
미국 02142 매사추세츠 캠브리지 비니 스트리트 225 바이오젠 엠에이 인코포레이티드 내
마르크스, 이삭
미국 02142 매사추세츠 캠브리지 비니 스트리트 225 바이오젠 엠에이 인코포레이티드 내
네발라이넨, 마르타
미국 02142 매사추세츠 캠브리지 비니 스트리트 225 바이오젠 엠에이 인코포레이티드 내

명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 (A)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

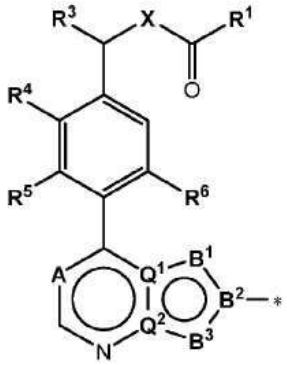
BTK—L—DSM (A)

상기 식에서,

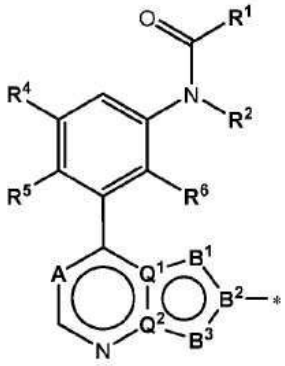
DSM은 링커 L에 공유적으로 부착된 분해 신호전달 모이어티이고;

L은 BTK를 DSM에 공유적으로 부착시키는 링커이며;

BTK는 링커 L에 공유적으로 부착된 하기 화학식 (I) 또는 화학식 (II) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염으로 표현되는 Btk 결합 모이어티이고:



(I)



(II)

상기 식에서,

A는 CR^7 및 N으로부터 선택되고;

B^1은 CR^8, N 및 NR^8로부터 선택되며;

B^2는 C 또는 N이고;

B^3은 CR^8, N, NR^8 및 S로부터 선택되며;

Q^1 및 Q^2 중 하나는 N이고, 나머지 하나는 C이거나; Q^1 및 Q^2 둘 다는 C이고;

X는 O 및 NR^2로부터 선택되며;

R^1은 $-N(R^{1a})_2$, C_{1-10} 알킬, 3- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴, 3- 내지 7-원 단환식 헤테로사이클릴, 7- 내지 10-원 이환식 카보사이클릴, 및 7- 내지 10-원 이환식 헤테로사이클릴로부터 선택되되; R^1로 표현된 C_{1-10} 알킬, 3- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴, 3- 내지 7-원 단환식 헤테로사이클릴, 7- 내지 10-원 이환식 카보사이클릴 및 7- 내지 10-원 이환식 헤테로사이클릴은 각각 선택적으로 하나 이상의 R^{10}으로 치환되고;

R^{1a}는, 각각의 경우에, H, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6}알킨일로부터 독립적으로 선택되고, R^{1a}로 표현된 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일 및 C_{2-6} 알킨일은 각각 하나 이상의 R^{10}으로 선택적으로 치환되거나; 대안적으로 2개의 R^{1a}는 이들의 개재 원자와 함께 합쳐져서 하나 이상의 R^{10}으로 선택적으로 치환된 3- 내지 7-원 단환식 헤테로사이클릴을

형성하고;

R^{10}은, 각각의 경우에, H, 할로겐, $-OR^{10a}$, $-S(O)_2R^{10a}$, -CN, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴, 및 4- 내지 6-원 단환식 헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택되되; R^{10}으로 표현된 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴 및 4- 내지 6-원 단환식 헤테로사이클릴은 각각 하나 이상의 R^{15}로 선택적으로 치환되거나;

대안적으로 2개의 R^{10}은 이들의 개재 원자와 함께 합쳐져서 3- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴, 3- 내지 7-원 단환식 헤테로사이클릴, 7- 내지 10-원 이환식 카보사이클릴 및 7- 내지 10-원 이환식 헤테로사이클릴로부터 선택된 고리 A를 형성하되, 상기 고리 A는 하나 이상의 R^{15}로 선택적으로 치환되고;

R^{10a}는, 각각의 경우에, H, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴 및 4- 내지 6-원 단환식 헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택되며;

R^{15}는, 각각의 경우에, C_{1-6} 알킬, 할로겐, -CN, 3- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴 및 $-OR^{15a}$로부터 독립적으로 선택되되; R^{15}로 표현된 상기 C_{1-6} 알킬 및 3- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴은 하나 이상의 R^{15a}로 선택적으로 치환되거나; 2개의 R^{15}는 이들의 개재 원자와 함께 합쳐져서 3- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴 또는 4- 내지 6-원 단환식 헤테로사이클릴을 형성하고;

R^{15a}는 H, 할로겐 및 적어도 하나의 할로겐으로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬로부터 선택되며;

R^{2}는 H, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일 및 C_{2-6} 알킨일로부터 선택되고;

R^{3}은 H, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, $-C(O)N(R^{3a})_2$, $-C(O)OR^{3a}$ 및 $-C(O)R^{3a}$로부터 선택되되, R^{3}으로 표현된 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일 및 C_{2-6}알킨일은 각각 하나 이상의 R^{30}으로 선택적으로 치환되고;

R^{3a}는, 각각의 경우에, H, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일로부터 독립적으로 선택되되, R^{3a}로 표현된 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일 및 C_{2-6} 알킨일은 각각 하나 이상의 R^{30}으로 선택적으로 치환되며;

R^{30}은, 각각의 경우에, 할로겐, $-OR^{30a}$, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴 및 4- 내지 6-원 단환식 헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택되고;

R^{30a}는 H, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3- 내지 6-원 단환식 카보사이클릴 및 4- 내지 6-원 단환식 헤테로사이클릴로부터 선택되거나;

대안적으로 R^{1}과 R^{2}는 이들의 개재 원자와 함께 합쳐져서 3- 내지 7-원 단환식 헤테로사이클릴 및 7- 내지 14-원 이환식 헤테로사이클릴로부터 선택된 고리 B를 형성하되; 상기 고리 B는 하나 이상의 R^{200}으로 선택적으로 치환되거나;

대안적으로 R^{2}과 R^{3}은 이들의 개재 원자와 함께 합쳐져서 3- 내지 7-원 단환식 헤테로사이클릴 및 7- 내지 10-원 이환식 헤테로사이클릴로부터 선택된 고리 C를 형성하되; 상기 고리 C는 하나 이상의 R^{200}으로 선택적으로 치환되고;

R^{200}은, 각각의 경우에, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴, 4- 내지 6-원 단환식 헤테로사이클릴, 할로겐, -CN, $-C(O)R^{200a}$, $-C(O)_2R^{200a}$; $-C(O)N(R^{200a})_2$, $-N(R^{200a})_2$, $-N(R^{200a})C(O)R^{200a}$,

$-N(R^{200a})C(O)_2R^{200a}$, $-N(R^{200a})C(O)N(R^{200a})_2$, $-N(R^{200a})S(O)_2R^{200a}$, $-OR^{200a}$, $-OC(O)R^{200a}$, $-OC(O)N(R^{200a})_2$, $-SR^{200a}$, $-S(O)R^{200a}$, $-S(O)_2R^{200a}$, $-S(O)N(R^{200a})_2$, $-S(O)_2N(R^{200a})_2$로부터 독립적으로 선택되되; R^{200}으로 표현된 상기 C_{1-6}알킬, C_{2-6}알켄일, C_{2-6}알킨일, 3- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴, 4- 내지 6-원 단환식 헤테로사이클릴은 각각 하나 이상의 R^{250}으로 선택적으로 치환되거나; 2개의 R^{200}은 이들의 개재 원자와 함께 합쳐져서 4- 내지 6-원 단환식 헤테로사이클릴 또는 3- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴을 형성하고, 이들 각각은 하나 이상의 R^{250}으로 선택적으로 치환되며;

R^{200a}는, 각각의 경우에, H, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴 및 4- 내지 6-원 단환식 헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택되되, R^{200a}로 표현된 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴 및 4- 내지 6-원 단환식 헤테로사이클릴은 각각 하나 이상의 R^{250}으로 선택적으로 치환되고;

R^{250}은, 각각의 경우에, C_{1-6} 알킬, 할로겐 및 $-OR^{250a}$로부터 독립적으로 선택되며;

R^{250a}는 H 또는 C_{1-6} 알킬이고;

R^4는 H, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴, 4- 내지 6-원 단환식 헤테로사이클릴, 할로겐, $-NO_2$, -CN, $-OR^{4a}$, $-SR^{4a}$, $-N(R^{4a})_2$, $-C(O)R^{4a}$, $-C(O)OR^{4a}$, $-S(O)R^{4a}$, $-S(O)_2R^{4a}$, $-C(O)N(R^{4a})_2$, $-SO_2N(R^{4a})_2$, $-OC(O)R^{4a}$, $-N(R)C(O)R^{4a}$, $-N(R)C(O)OR^{4a}$,$-N(R)SO_2R^{4a}$ 및 $-OC(O)N(R^{4a})_2$로부터 선택되되; R^4로 표현된 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴 및 4- 내지 6-원 단환식 헤테로사이클릴은 각각 하나 이상의 R^{40}으로 선택적으로 치환되며;

R^{4a}는 H, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴 및 4- 내지 6-원 단환식 헤테로사이클릴이되, R^{4a}로 표현된 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴 및 4- 내지 6-원 단환식 헤테로사이클릴은 각각 하나 이상의 R^{40}로 선택적으로 치환되고;

R^{40}은, 각각의 경우에, 할로겐, $-OR^{40a}$, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴 및 4- 내지 6-원 단환식 헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택되되; R^{40}으로 표현된 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴 및 4- 내지 6-원 단환식 헤테로사이클릴은 각각 하나 이상의 R^{45}로 선택적으로 치환되며;

R^{40a}는 H, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴 및 4- 내지 6-원 단환식 헤테로사이클릴이되, 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴 및 4- 내지 6-원 단환식 헤테로사이클릴은 각각 하나 이상의 R^{45}로 선택적으로 치환되고;

R^{45}는, 각각의 경우에, C_{1-6} 알킬, 할로겐 및 $-OR^{45a}$로부터 독립적으로 선택되며;

R^{45a}는 H 또는 C_{1-6} 알킬이거나;

대안적으로 R^3과 R^4는, 이들의 개재 원자와 함께 합쳐져서 5- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴 및 O, N 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 5- 내지 7-원 단환식 헤테로사이클릴로부터 선택된 고리 D를 형성하되; 상기 고리 D는 하나 이상의 R^{300}으로 선택적으로 치환되고;

R^{300}은, 각각의 경우에, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴, 4- 내지 6-원 단환식 헤테로사이클릴, 할로겐, $-C(O)R^{300a}$, $-OR^{300a}$ 및 $-S(O)_2R^{300a}$로부터 독립적으로 선택되되; R^{300}으로 표현된 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴 및 4- 내지 6-원 단환식 헤테로사이클릴은 각각 하나 이상의 R^{350}으로 선택적으로 치환되며;

R^{300a}는 H, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴 및 4- 내지 6-원 단환식 헤테로사이클릴로부터 선택되되, R^{300a}로 표현된 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴 및 4- 내지 6-원 단환식 헤테로사이클릴은 각각 하나 이상의 R^{350}으로 선택적으로 치환되고;

R^{350}은, 각각의 경우에, C_{1-6} 알킬, 할로겐, -CN, $-C(O)R^{350a}$, $-C(O)N(R^{350a})_2$, $-C(R^{350a})_2N(R^{350a})_2$ 및 $-OR^{350a}$로부터 독립적으로 선택되며;

R^{350a}는, 각각의 경우에, 독립적으로 H 또는 1 내지 3개의 할로겐으로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이거나, 2개의 R^{350a}는 이들이 부착되는 N 원자와 함께 N 및 O로부터 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4- 내지 6-원 단환식 헤테로사이클릴을 형성하고;

R^5는 H, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, 할로겐 및 $-OR^{5a}$로부터 선택되되; R^5로 표현된 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일 및 C_{2-6} 알킨일은 하나 이상의 할로겐으로 선택적으로 치환되고;

R^{5a}는 H, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴 및 4- 내지 6-원 단환식 헤테로사이클릴로부터 선택되되, R^{5a}로 표현된 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3- 내지 6-원 단환식 카보사이클릴은 각각 하나 이상의 할로겐으로 선택적으로 치환되며;

R^6은 H, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, 할로겐, $-OR^{6a}$로부터 선택되되; R^6으로 표현된 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일 및 C_{2-6} 알킨일은 각각 하나 이상의 할로겐으로 선택적으로 치환되고;

R^{6a}는 H, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3- 내지 6-원 단환식 카보사이클릴 및 4- 내지 6-원 단환식 헤테로사이클릴이되, R^{6a}로 표현된 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3- 내지 6-원 단환식 카보사이클릴 및 4- 내지 6-원 단환식 헤테로사이클릴은 각각 하나 이상의 할로겐으로 선택적으로 치환되며;

R^7은 H, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, -CN, $-OR^{7a}$, $-C(O)N(R^{7a})_2$, $-C(O)OR^{7a}$ 및 $-C(O)R^{7a}$로부터 선택되되; R^7로 표현된 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일 및 C_{2-6} 알킨일은 각각 하나 이상의 R^{70}으로 선택적으로 치환되고;

R^{7a}는, 각각의 경우에, H, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴 및 4- 내지 6-원 단환식 헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택되되, R^{7a}로 표현된 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴 및 4- 내지 6-원 단환식 헤테로사이클릴은 각각 하나 이상의 R^{70}으로 선택적으로 치환되고;

R^{70}은, 각각의 경우에, 할로겐, $-OR^{70a}$, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴 및 4- 내지 6-원 단환식 헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택되되; R^{70}으로 표현된 상기 C_{1-6}알킬, C_{2-6}알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴 및 4- 내지 6-원 단환식 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^{75}로 선택적으로 치환되며;

R^{70a}는 H, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴 및 4- 내지 6-원 단환식 헤테로사이클릴로부터 선택되되, R^{70a}로 표현된 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴 및 4- 내지 6-원 단환식 헤테로사이클릴은 각각 하나 이상의 R^{75}로 선택적으로 치환되고;

R^{75}는, 각각의 경우에, C_{1-6} 알킬, 할로겐 및 $-OR^{75a}$로부터 독립적으로 선택되며;

R^{75a}는 H 또는 C_{1-6} 알킬이고;

R^{8}은, 각각의 경우에, H, 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, -CN, $-C(O)R^{8a}$, $-C(O)_2R^{8a}$, $-C(O)N(R^{8a})_2$, $-N(R^{8a})_2$, $-N(R^{8a})C(O)R^{8a}$, $-N(R^{8a})C(O)_2R^{8a}$, $-N(R^{8a})C(O)N(R^{8a})_2$, $-N(R^{8a})S(O)_2R^{8a}$, $-OR^{8a}$, $-OC(O)R^{8a}$, $-OC(O)N(R^{8a})_2$, $-SR^{8a}$, $-S(O)R^{8a}$, $-S(O)_2R^{8a}$, $-S(O)N(R^{8a})_2$, $-S(O)_2N(R^{8a})_2$, 3- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴, 4- 내지 6-원 단환식 헤테로사이클릴 및 7- 내지 10-원 이환식 헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택되되; R^{8}로 표현된 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴, 4- 내지 6-원 단환식 헤테로사이클릴 및 7- 내지 10-원 이환식 헤테로사이클릴은 각각 하나 이상의 R^{80}으로 선택적으로 치환되며;

R^{8a}는, 각각의 경우에, H, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴 및 4- 내지 6-원 단환식 헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택되되, R^{8a}로 표현된 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴 및 4- 내지 6-원 단환식 헤테로사이클릴은 각각 하나 이상의 R^{80}으로 선택적으로 치환되거나; 2개의 R^{8a}는, 이들의 개재 원자와 함께 합쳐져서, 하나 이상의 R^{80}으로 선택적으로 치환된 4- 내지 6-원 단환식 헤테로사이클릴을 형성하고;

R^{80}은, 각각의 경우에, 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, -CN, $-C(O)R^{80a}$, $-C(O)_2R^{80a}$, $-C(O)N(R^{80a})_2$, $-N(R^{80a})_2$, $-N(R^{80a})C(O)R^{80a}$, $-N(R^{80a})C(O)_2R^{80a}$, $-N(R^{80a})C(O)N(R^{80a})_2$, $-N(R^{80a})S(O)_2R^{80a}$, $-OR^{80a}$, $-OC(O)R^{80a}$, $-OC(O)N(R^{80a})_2$, $-SR^{80a}$, $-S(O)R^{80a}$, $-S(O)_2R^{80a}$, $-S(O)N(R^{80a})_2$, $-S(O)_2N(R^{80a})_2$, 3- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴 및 4- 내지 6-원 단환식 헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택되되; R^{80}으로 표현된 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴 및 4- 내지 6-원 단환식 헤테로사이클릴은 각각 하나 이상의 R^{85}로 선택적으로 치환되거나; 2개의 R^{80}은 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 옥소기(-C=O)-)를 형성하며;

R^{80a}는, 각각의 경우에, H, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3- 내지 6-원 단환식 카보사이클릴 및 4- 내지 6-원 단환식 헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택되되; R^{80a}로 표현된 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6}알킨일, 3- 내지 6-원 단환식 카보사이클릴 및 4- 내지 6-원 단환식 헤테로사이클릴은 각각 하나 이상의 R^{85}로 선택적으로 치환되고;

R^{85}는, 각각의 경우에, 독립적으로 C_{1-6} 알킬, 할로겐 및 $-OR^{85a}$이며;

R^{85a}는 H 또는 C_{1-6} 알킬이고;

$-*$는 링커 L에 대한 결합을 나타낸다.

청구항 2

제1항에 있어서,

(i) A는 N이고, Q^1은 C이며, Q^2는 N이거나;

(ii) A는 CH이고, Q^1은 C이며, Q^2는 C이거나;

(iii) A는 CH이고, Q^1은 N이며, Q^2는 C이거나;

(iv) A는 CH이고, Q^1은 C이며, Q^2는 N인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

(i) B^1은 CH이고, B^2는 C이며, B^3은 CH이거나;

(ii) B^1은 CH이고, B^2는 C이며, B^3은 S이거나;

(iii) B^1은 N이고, B^2는 C이며, B^3은 CH이거나;

(iv) B^1은 CH이고, B^2는 C이며, B^3은 NR^8이거나;

(v) B^1은 N이고, B^2는 N이며, B^3은 CH이거나;

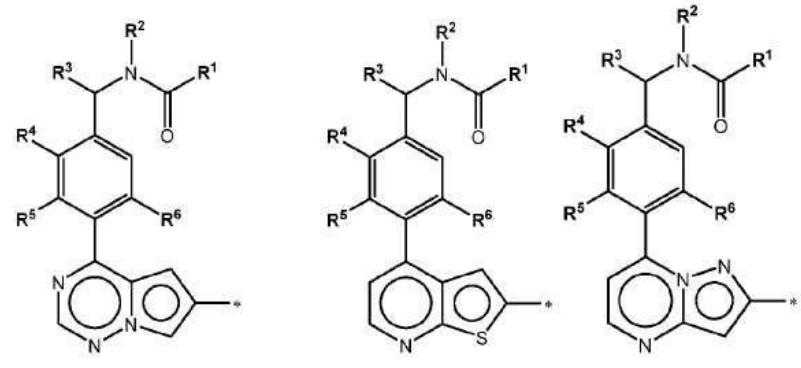
(vi) B^1은 CH이고, B^2는 N이며, B^3은 N인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 4

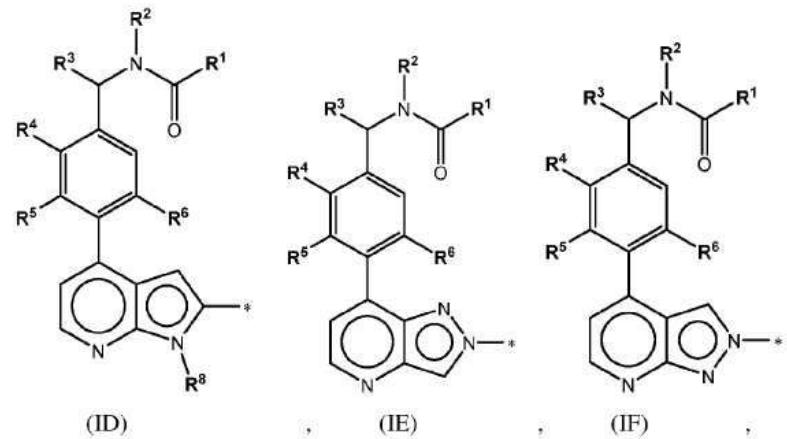
제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, X는 NR^2인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 5

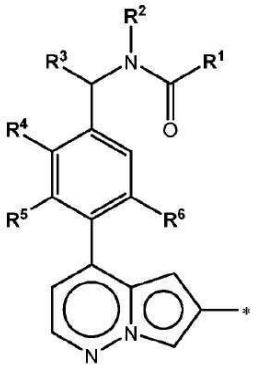
제1항에 있어서, 화학식 (A)에서 BTK는 하기 화학식 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 중 하나로 표현되는 Btk 결합 모이어티인, 화합물:



(IA) , (IB) , (IC) ,

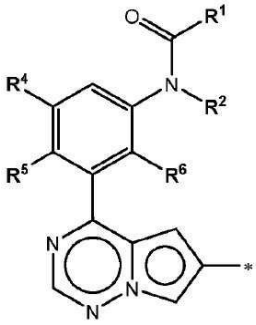


(ID) , (IE) , (IF) ,



(IG)

및



(IIA)

.

청구항 6

제5항에 있어서, 화학식 (A)에서 BTK는 화학식 (IA) 또는 (IC)로 표현되는 Btk 결합 모이어티 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 C_{1-6} 알킬, 3- 내지 6-원 단환식 또는 이환식 카보사이클릴, 4- 내지 6-원 포화 단환식 헤테로사이클릴, 5- 내지 6-원 단환식 헤테로아릴 및 9- 내지 10-원 이환식 헤테로아릴로부터 선택되되; R^1로 표현된 상기 C_{1-6} 알킬, 페닐, 단환식 또는 이환식 C_{3-7} 사이클로알킬, 4- 내지 6-원 포화 헤테로사이클릴, 5- 내지 6-원 단환식 헤테로아릴 및 9- 내지 10-원 이환식 헤테로아릴은 각각 하나 이상의 R^{10}으로 선택적으로 치환되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 1 내지 3개의 R^{10}으로 선택적으로 치환된 5-원 단환식 헤테로아릴인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 9

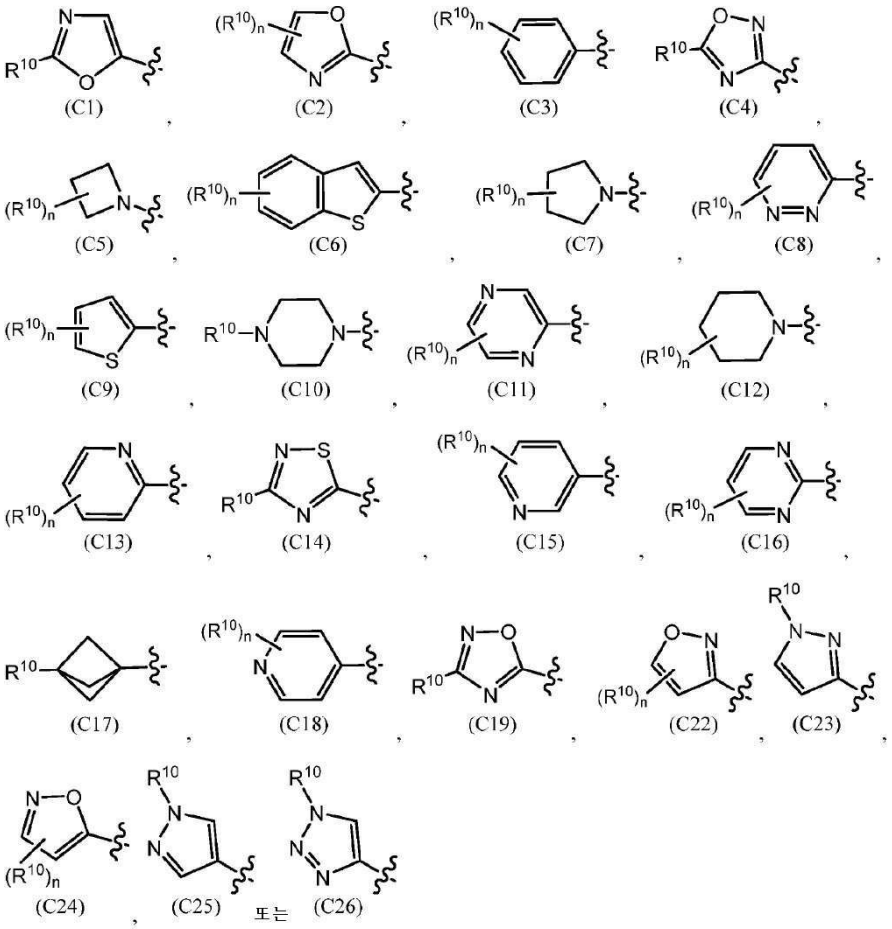
제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 메틸, 부틸, 펜틸, 페닐, 바이사이클로[1.1.1]펜탄일, 아제티딘일, 아이속사졸릴, 1,2,4-옥사다이아졸릴, 옥사졸릴, 피라졸릴, 트라이아졸릴, 피페리딘일, 피페라진일, 피라진일, 피리딘일, 피리미딘일, 피롤리딘일, 피리다진일, 1,2,4-티아다이아졸릴, 티오페닐, 벤조티오페닐로부터 선택되고, 이들 각각은 1 내지 3개의 R^{10}으로 선택적으로 치환되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 10

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 메틸, 부틸, 펜틸, 페닐, 바이사이클로[1.1.1]펜탄일, 아제티딘일, 아이속사졸릴, 1,2,4-옥사다이아졸릴, 옥사졸릴, 피라졸릴, 피페리딘일, 피페라진일, 피라진일, 피리딘일, 피리미딘일, 피롤리딘일, 피리다진일, 1,2,4-티아다이아졸릴, 티오페닐, 벤조티오페닐로부터 선택되고, 이들 각각은 1 또는 3개의 R^{10}으로 선택적으로 치환되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 11

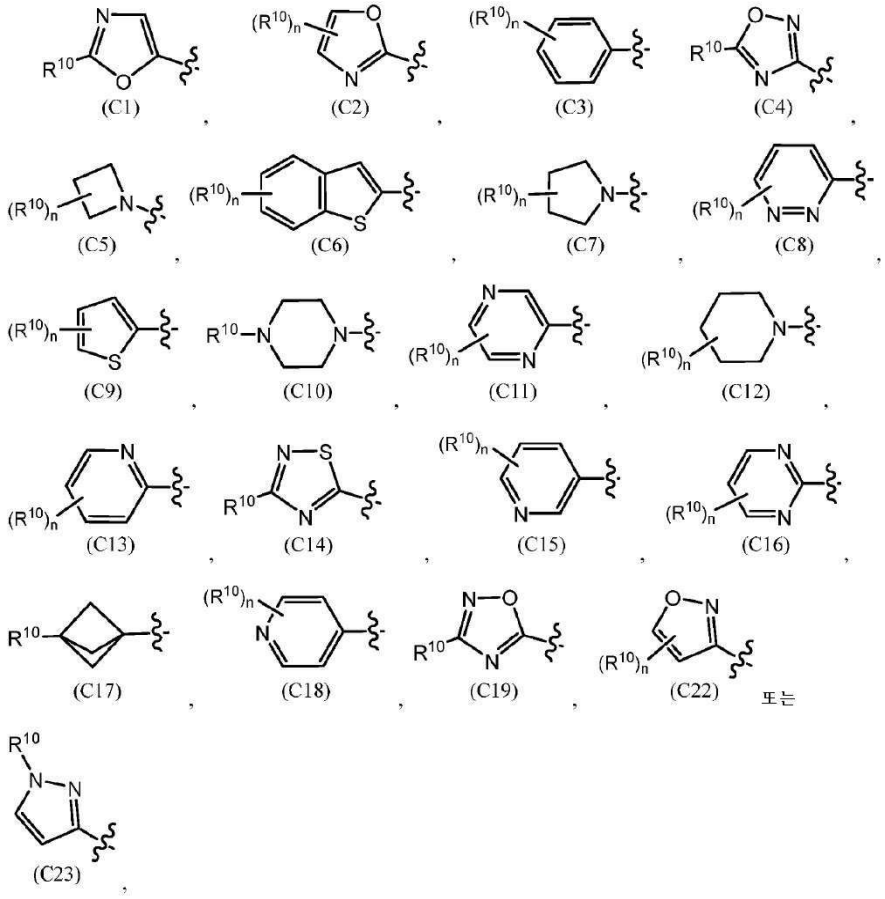
제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 하기 화학식 중 하나로 표현되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



상기 식에서, n은 0 내지 3 범위의 정수를 나타낸다.

청구항 12

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 하기 화학식 중 하나로 표현되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



상기 식에서, n은 0 내지 3 범위의 정수를 나타내되, 단 R^1의 최대 원자가는 초과하지 않는다.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서,

R^{10}은, 각각의 경우에, 할로겐, $-OR^{10a}$, $-S(O)_2R^{10a}$, C_{1-6} 알킬 및 3- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴로부터 독립적으로 선택되되, R^{10}으로 표현된 상기 C_{1-6} 알킬 및 3- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴은 각각 하나 이상의 R^{15}로 선택적으로 치환되거나; 대안적으로 2개의 R^{10}은, 이들의 개재 원자와 함께 합쳐져서, 하나 이상의 R^{15}로 선택적으로 치환된 5- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴을 형성하고;

R^{10a}은, 각각의 경우에, H 또는 C_{1-6} 알킬이며;

R^{15}는, 각각의 경우에, C_{1-6} 알킬, 할로겐, $-OR^{15a}$ 및 3- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴로부터 독립적으로 선택되되; R^{15}로 표현된 상기 C_{1-6} 알킬 및 3- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴은 하나 이상의 R^{15a}로 선택적으로 치환되고;

R^{15a}는 H, 할로겐 및 적어도 하나의 할로겐으로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 14

제13항에 있어서,

R^{10}은, 각각의 경우에, 할로겐, $-OR^{10a}$, $-S(O)_2R^{10a}$, C_{1-6} 알킬 및 C_{3-6} 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되되, 상

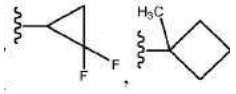
기 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-6} 사이클로알킬은 1 내지 3개의 R^{15}로 선택적으로 치환되거나, 대안적으로 2개의 R^{10}은, 이들의 개재 원자와 함께 합쳐져서, 1 또는 3개의 R^{15}로 선택적으로 치환된 5- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴을 형성하고;

R^{10a}은, 각각의 경우에, H 또는 C_{1-6} 알킬이며;

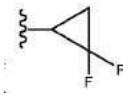
R^{15}는, 각각의 경우에, C_{1-6} 알킬, 할로겐, $-OR^{15a}$ 및 C_{3-6} 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되되; R^{15}로 표현된 상기 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-6} 사이클로알킬은 1 내지 3개의 R^{15a}로 선택적으로 치환되고;

R^{15a}는 H, 할로겐 및 1 내지 3개의 할로겐으로 선택적으로 치환된 C_{1-3} 알킬로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 15

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, R^{10}은, 각각의 경우에, Cl, F, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CH_2-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CHF_2$, $-C(CH_3)F_2$, $-CH_2-CF_3$, $-CH_2-C(CH_3)_3$, $-OCH_3$, $-C(CH_3)_3$, $-O-CH(CH_3)_2$, $-O-C(CH_3)_3$, $-O-CH_2-C(CH_3)_3$, $-C(CH_3)_2OH$, -사이클로프로필-CF_3, $-CH_2$-사이클로프로필-CF_3,  및 $-S(O)_2-CH_3$로부터 독립적으로 선택되거나; 대안적으로 2개의 R^{10}은, 이들의 개재 원자와 함께 합쳐져서, 사이클로헥산을 형성하는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 16

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, R^{10}은, 각각의 경우에, Cl, F, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CH_2-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CHF_2$, $-C(CH_3)F_2$, $-CH_2-CF_3$, $-CH_2-C(CH_3)_3$, $-OCH_3$, $-C(CH_3)_3$, $-O-CH(CH_3)_2$, $-O-C(CH_3)_3$, $-O-CH_2-C(CH_3)_3$, $-C(CH_3)_2OH$, -사이클로프로필-CF_3, $-CH_2$-사이클로프로필-CF_3,  및 $-S(O)_2-CH_3$로부터 독립적으로 선택되거나; 대안적으로 2개의 R^{10}은, 이들의 개재 원자와 함께 합쳐져서, 사이클로헥산을 형성하는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, R^2는 H 또는 C_{1-3} 알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 18

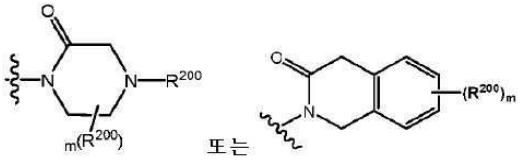
제17항에 있어서, R^2는 H인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 19

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, R^1과 R^2는, 이들의 개재 원자와 함께 합쳐져서, 3- 내지 7-원 단환식 헤테로사이클릴 및 9- 내지 10-원 이환식 헤테로사이클릴로부터 선택된 고리 B를 형성하되; 상기 고리 B는 1 내지 3개의 R^{200}으로 선택적으로 치환되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 20

제19항에 있어서, 상기 고리 B는 하기 화학식으로 표현되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



또는

상기 식에서, m은 0, 1, 2 또는 3이다.

청구항 21

제19항 또는 제20항에 있어서, R^{200}은 할로 또는 1 내지 3개의 할로겐으로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 22

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, X는 O인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 23

제22항에 있어서, R^{1}은 1 내지 3개의 R^{10}으로 선택적으로 치환된 4- 내지 6-원 단환식 헤테로사이클릴인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 24

제22항에 있어서, R^{1}은 피롤리딘일, 피페리딘일 또는 피페라진일이고, 이들 각각은 1개 또는 3개의 R^{10}으로 선택적으로 치환되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 25

제22항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서,

R^{10}은 각각의 경우에 독립적으로 $-OR^{10a}$ 또는 1 내지 3개의 할로겐으로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이고;

R^{10a}는 C_{1-6} 알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 26

제22항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, R^{10}은 $-CH_2-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CF_3$ 및 $-O-C(CH_3)_3$으로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, R^{3}은 H 또는 C_{1-4} 알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 28

제27항에 있어서, R^{3}은 H인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서,

R^{4}는 H, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 할로겐 및 $-OR^{4a}$로부터 선택되고;

R^{4a}는 H, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 할로알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 30

제29항에 있어서,

R^{4}는 H, C_{1-4} 알킬, 할로겐 및 $-OR^{4a}$로부터 선택되고;

R^{4a}는 C_{1-4} 알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, R^{4}는 H, F, Cl, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$ 및 $-OCH_3$로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 32

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, R^{3}과 R^{4}는 이들의 개재 원자와 함께 N 및 O로부터 선택된 1개의 헤테로원자를 갖는 7-원 단환식 헤테로사이클릴인 고리 D를 형성하고, 고리 D는 R^{300}으로 선택적으로 치환되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 33

제32항에 있어서, 고리 D는 R^{300}으로 선택적으로 치환된 옥세판 또는 아제판이고, R^{300}은 C_{1-6} 알킬, 3- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴 또는 4- 내지 6-원 단환식 헤테로사이클릴인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 34

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, R^{5}는 H, C_{1-4} 알킬 또는 할로겐인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 35

제34항에 있어서, R^{5}는 H인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 36

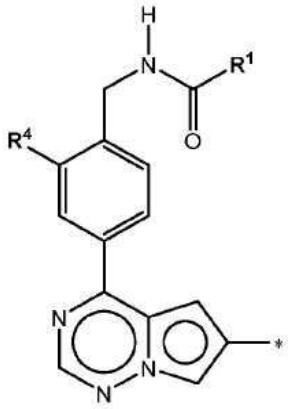
제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, R^{6}은 H, C_{1-4} 알킬 또는 할로겐인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

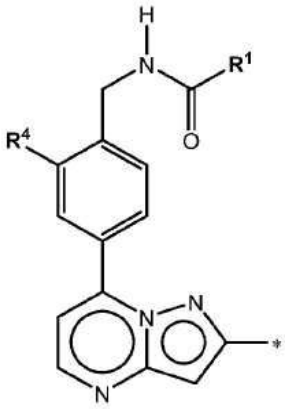
청구항 37

제36항에 있어서, R^{6}은 H, $-CH_3$ 또는 F인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 38

제1항에 있어서, 화학식 (A)에서 BTK는 하기 화학식 (III) 또는 화학식 (IV) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염으로 표현되는 Btk 결합 모이어티인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:


(III)


(IV)

상기 식에서, R^1은 페닐, 4- 내지 6-원 포화 단환식 헤테로사이클릴, 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴이고, 이들 각각은 1 내지 3개의 R^{10}으로 선택적으로 치환되고;

R^{10}은, 각각의 경우에, 할로겐, $-OR^{10a}$, $-S(O)_2R^{10a}$, C_{1-6} 알킬 및 C_{3-6} 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되되, C_{1-6} 알킬 및 C_{3-6} 사이클로알킬은 1 내지 3개의 R^{15}로 선택적으로 치환되거나, 대안적으로 2개의 R^{10}은, 이들의 개재 원자와 함께 합쳐져서, 1 내지 3개의 R^{15}로 선택적으로 치환된 5- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴을 형성하고;

R^{10a}은, 각각의 경우에, H 또는 C_{1-6} 알킬이며;

R^{15}는, 각각의 경우에, C_{1-6} 알킬, 할로겐, $-OR^{15a}$ 및 C_{3-6} 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되되; R^{15}로 표현된 상기 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-6} 사이클로알킬은 1 내지 3개의 R^{15a}로 선택적으로 치환되고;

R^{15a}는 H, 할로겐 및 1 내지 3개의 할로겐으로 선택적으로 치환된 C_{1-3} 알킬로부터 선택된다.

청구항 39

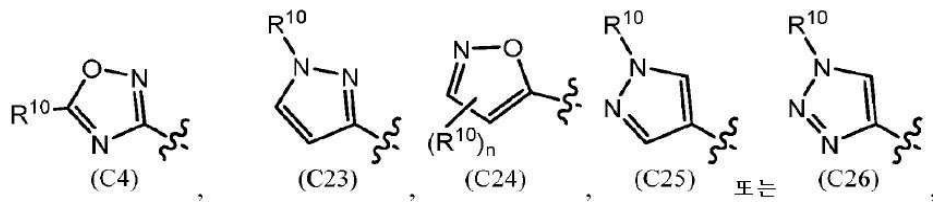
제38항에 있어서, R^1은 페닐, 아이속사졸릴, 1,2,4-옥사다이아졸릴, 피라졸릴, 트라이아졸릴 또는 아제티딘일이고, 이들 각각은 1 내지 3개의 R^{10}으로 선택적으로 치환되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 40

제38항에 있어서, R^1은 페닐, 1,2,4-옥사다이아졸릴, 피라졸릴 또는 아제티딘일이고, 이들 각각은 1 내지 3개의 R^{10}으로 선택적으로 치환되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 41

제38항에 있어서, R^1은 하기 화학식으로 표현되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

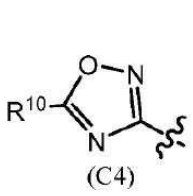

(C4), (C23), (C24), (C25) 또는 (C26)

상기 식에서, R^{10}은 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬 또는 1 내지 3개의 할로겐으로 선택적으로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬

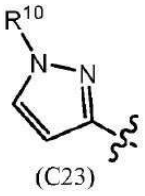
이고, n은 0 또는 1이다.

청구항 42

제38항에 있어서, R^1은 하기 화학식으로 표현되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

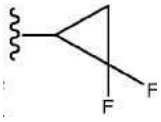

(C4)

또는


(C23)

상기 식에서, R^{10}은 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬 또는 1 내지 3개의 할로겐으로 선택적으로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬이다.

청구항 43

제38항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, R^{10}은 $-C(CH_3)_3$ 또는  인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 44

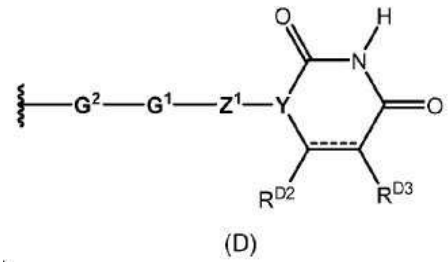
제38항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, R^4는 C_{1-3} 알킬 또는 할로겐인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 45

제38항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, R^4는 $-CH_3$ 또는 F인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 46

제1항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, DSM은 하기 화학식 (D)의 분해 신호전달 모이어티인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:


(D)

상기 식에서,

 는 링커 L에 대한 결합을 나타내고;

------ 는 선택적인 이중 결합을 나타내며;

Y는 CR^{D1} 또는 N이고;

Z^1은 결합, $-NR^{D6}-$, $-O-$, $-CH_2-$, $*-C(O)-CH_2-*$, $*-C_{1-8}$ 알킬$-NR^{D6}-*$, $*-NR^{D6}-C_{1-8}$ 알킬$-*$로부터 선택되되; $*-$는 G^1에 대한 결합을 나타내고, $*-$는 Y에 대한 결합을 나타내며;

G^1은 결합, 3- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴, 5- 내지 6-원 단환식 헤테로사이클릴, 9- 내지 14-원 이환식 또는 삼환식 헤테로사이클릴로부터 선택되되; G^1로 표현된 상기 3- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴, 5- 내지 6-원 단환식 헤테로사이클릴, 9- 내지 14-원 이환식 또는 삼환식 헤테로사이클릴은 각각 하나 이상의 R^{D4}로 선택적으로 치환되고;

G^2는 결합, $-NR^{D6}-$, $-C(O)-$, $*-NR^{D6}-C_{1-4}$ 알킬$-*$, $*-NR^{D6}-C_{1-4}$ 알킬$-O-*$, 3- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴, Het, $*-NR^{D6}-Het-*$ 및 $*-Het-C_{1-4}$ 알킬$-*$로부터 선택되되; $*-$는 링커 L에 대한 결합을 나타내고, $*-$는 G^1에 대한 결합을 나타내되; G^2로 표현된 상기 3- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴 및 Het는 각각 하나 이상의 R^{D5}로 선택적으로 치환되며;

Het는 4- 내지 7-원 단환식 헤테로사이클릴 또는 9- 내지 11-원 이환식 헤테로사이클릴이고,

R^{D1}, R^{D2} 및 R^{D3}은 각각 독립적으로 H 또는 C_{1-6} 알킬이거나;

대안적으로 R^{D1}과 R^{D3}은, 선택적인 이중 결합이 존재하지 않는 경우 이들의 개재 원자와 함께 합쳐져서, 4- 내지 6-원 카보사이클릴을 형성하고;

R^{D4}는, 각각의 경우에, H, 할로겐, 옥소, C_{1-4} 알킬, C_{1-4}할로알킬 및 C_{1-4} 알콕시로부터 독립적으로 선택되거나;

대안적으로 2개의 R^{D4}는, 이들의 개재 원자와 함께 합쳐져서, 4- 내지 6-원 단환식 헤테로사이클릴을 형성하며;

R^{D5}는, 각각의 경우에, H, 할로겐, OH, C_{1-4} 알킬, C_{1-4}할로알킬 및 C_{1-4} 알콕시로부터 독립적으로 선택되거나; 대안적으로 2개의 R^{D5}는, 이들의 개재 원자와 함께 합쳐져서, 3- 내지 6-원 단환식 카보사이클릴 또는 4- 내지 6-원 단환식 헤테로사이클릴을 형성하고;

R^{D6}은 H 또는 C_{1-3} 알킬이되,

단 Z^1, G^1 및 G^2 중 적어도 하나는 결합이 아니다.

청구항 47

제46항에 있어서,

 는 링커 L에 대한 결합을 나타내고;

-----는 선택적인 이중 결합을 나타내며;

Y는 CR^{D1} 또는 N이고;

Z^1은 결합, $-NR^{D6}-$, $-O-$, $-CH_2-$, $*-C(O)-CH_2-*$, $*-C_{1-8}$ 알킬$-NR^{D6}-*$, $*-NR^{D6}-C_{1-8}$ 알킬$-*$로부터 선택되되; $*-$는 G^1에 대한 결합을 나타내고, $*-$는 Y에 대한 결합을 나타내며;

G^1는 결합, 3- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴, 5- 내지 6-원 단환식 헤테로사이클릴 및 9- 내지 11-원 이환식 헤테로사이클릴로부터 선택되되; G^1로 표현된 상기 3- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴, 5- 내지 6-원 단환식 헤테로사이클릴 및 9- 내지 11-원 이환식 헤테로사이클릴은 각각 하나 이상의 R^{D4}로 선택적으로 치환되고;

G^2는 결합, $-NR^{D6}-$, $-C(O)-$, $*-NR^{D6}-C_{1-4}$ 알킬-**, $*-NR^{D6}-C_{1-4}$ 알킬-O-**, 3- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴, Het, $*-NR^{D6}$-Het-** 및 *-Het-C_{1-4} 알킬-**로부터 선택되되; *-는 링커 L에 대한 결합을 나타내고, **-는 G^1에 대한 결합을 나타내되; G^2로 표현된 3- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴 및 Het는 각각 하나 이상의 R^{D5}로 선택적으로 치환되며;

Het는 4- 내지 7-원 단환식 헤테로사이클릴 또는 9- 내지 11-원 이환식 헤테로사이클릴이고,

R^{D1}, R^{D2} 및 R^{D3}은 각각 독립적으로 H 또는 C_{1-6} 알킬이거나;

대안적으로 R^{D1}과 R^{D3}은, 선택적인 이중 결합이 존재하지 않는 경우 이들의 개재 원자와 함께 합쳐져서, 4- 내지 6-원 카보사이클릴을 형성하고;

R^{D4}는, 각각의 경우에, H, 할로겐, 옥소, C_{1-4} 알킬, C_{1-4}할로알킬 및 C_{1-4} 알콕시로부터 독립적으로 선택되거나;

대안적으로 2개의 R^{D4}는, 이들의 개재 원자와 함께 합쳐져서, 4- 내지 6-원 단환식 헤테로사이클릴을 형성하며;

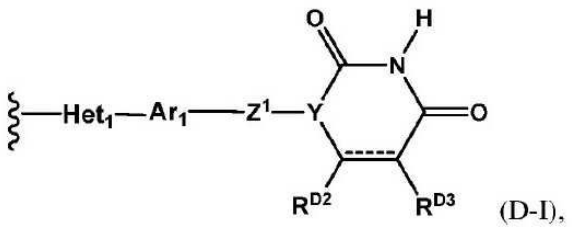
R^{D5}는, 각각의 경우에, H, 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{1-4}할로알킬 및 C_{1-4} 알콕시로부터 독립적으로 선택되거나; 대안적으로 2개의 R^{D5}는, 이들의 개재 원자와 함께 합쳐져서, 3- 내지 6-원 단환식 카보사이클릴 또는 4- 내지 6-원 단환식 헤테로사이클릴을 형성하고;

R^{D6}은 H 또는 C_{1-3} 알킬이되,

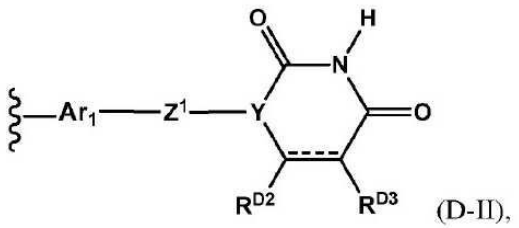
단 Z^1, G^1 및 G^2 중 적어도 하나는 결합이 아니다.

청구항 48

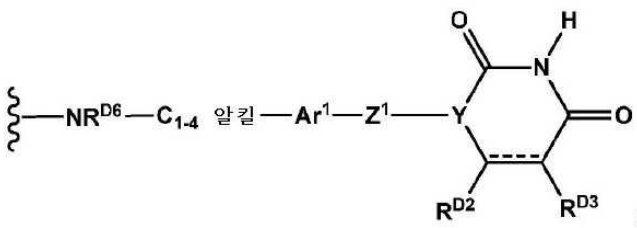
제1항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, DSM은 하기 화학식 (D-I), (D-II), (D-III) 또는 (D-IV)의 분해 신호전달 모이어티인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



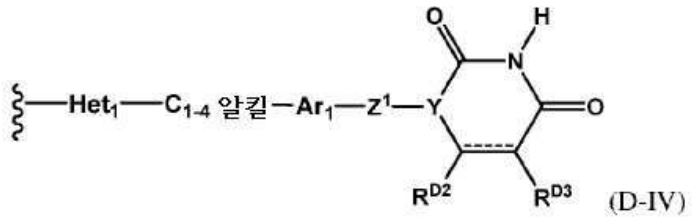
(D-I),



(D-II),



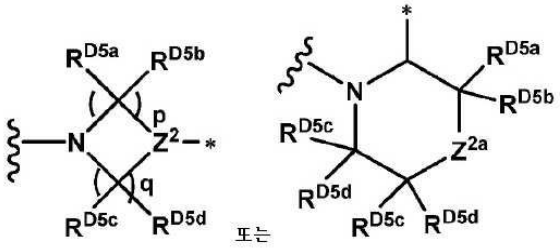
(D-III) 또는



(D-IV)

상기 식에서,

Het_1은 하기 화학식으로 표현되고:



또는

*는 화학식 (D-I)에서 Ar_1 또는 화학식 (D-IV)에서 상기 C_{1-4}알킬기에 대한 연결점을 나타내고;

p는 1 또는 2이며;

q는 1, 2 또는 3이고;

Z^2는 CH 또는 N이며;

Z^{2a}는 CH_2 또는 O이고;

R^{D5a} 및 R^{D5b}는, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, 할로겐, OH 또는 C_{1-4} 알콕시이거나; R^{D5a}와 R^{D5b}는 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 C_{3-6} 사이클로알킬을 형성하며;

R^{D5c} 및 R^{D5d}는, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, 할로겐, OH 또는 C_{1-4} 알콕시이거나; R^{D5a}와 R^{D5c}는 함께 $-(CH_2)_t-$를 형성하고;

t는 1, 2 또는 3이며;

Ar_1은 페닐, 5- 내지 7-원 헤테로사이클릴과 융합된 페닐, 5- 내지 7-원 헤테로사이클릴과 융합된 나프탈렌일, 5- 내지 6-원 단환식 헤테로아릴 또는 9- 내지 10-원 이환식 헤테로아릴이되, 상기 페닐, 5- 내지 7-원 헤테로사이클릴과 융합된 페닐, 5- 내지 6-원 단환식 헤테로아릴 및 9- 내지 10-원 이환식 헤테로아릴은 각각 1 내지 3개의 R^{D4}로 선택적으로 치환되고;

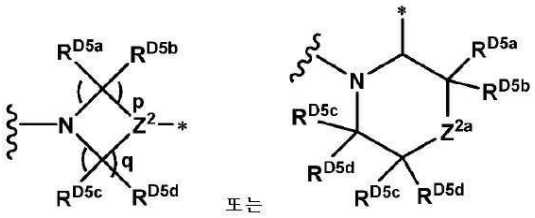
Z^1은 결합, NR^{D6} 또는 O이며;

R^{D6}은 H 또는 C_{1-4} 알킬이다.

청구항 49

제48항에 있어서,

Het_1은 하기 화학식으로 표현되고:



또는

*는 화학식 (D-I)에서 Ar_1 또는 화학식 (D-IV)에서 상기 C_{1-4}알킬기에 대한 연결점을 나타내고;

p는 1 또는 2이며;

q는 1, 2 또는 3이고;

Z^2는 CH 또는 N이며;

Z^{2a}는 CH_2 또는 O이고;

R^{D5a} 및 R^{D5b}는, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬 또는 할로겐이거나; R^{D5a}와 R^{D5b}는 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 C_{3-6} 사이클로알킬을 형성하며;

R^{D5c} 및 R^{D5d}는, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬 또는 할로겐이거나; R^{D5a}와 R^{D5c}는 함께 $-(CH_2)_t-$를 형성하고;

t는 1, 2 또는 3이며;

Ar_1은 페닐, 5- 내지 7-원 헤테로사이클릴과 융합된 페닐, 5- 내지 6-원 단환식 헤테로아릴 또는 9- 내지 10-원 이환식 헤테로아릴이되, 상기 페닐, 5- 내지 7-원 헤테로사이클릴과 융합된 페닐, 5- 내지 6-원 단환식 헤테로아릴 및 9- 내지 10-원 이환식 헤테로아릴은 각각 1 내지 3개의 R^{D4}로 선택적으로 치환되고;

Z^1은 결합, NR^{D6} 또는 O이며;

R^{D6}은 H 또는 C_{1-4} 알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 50

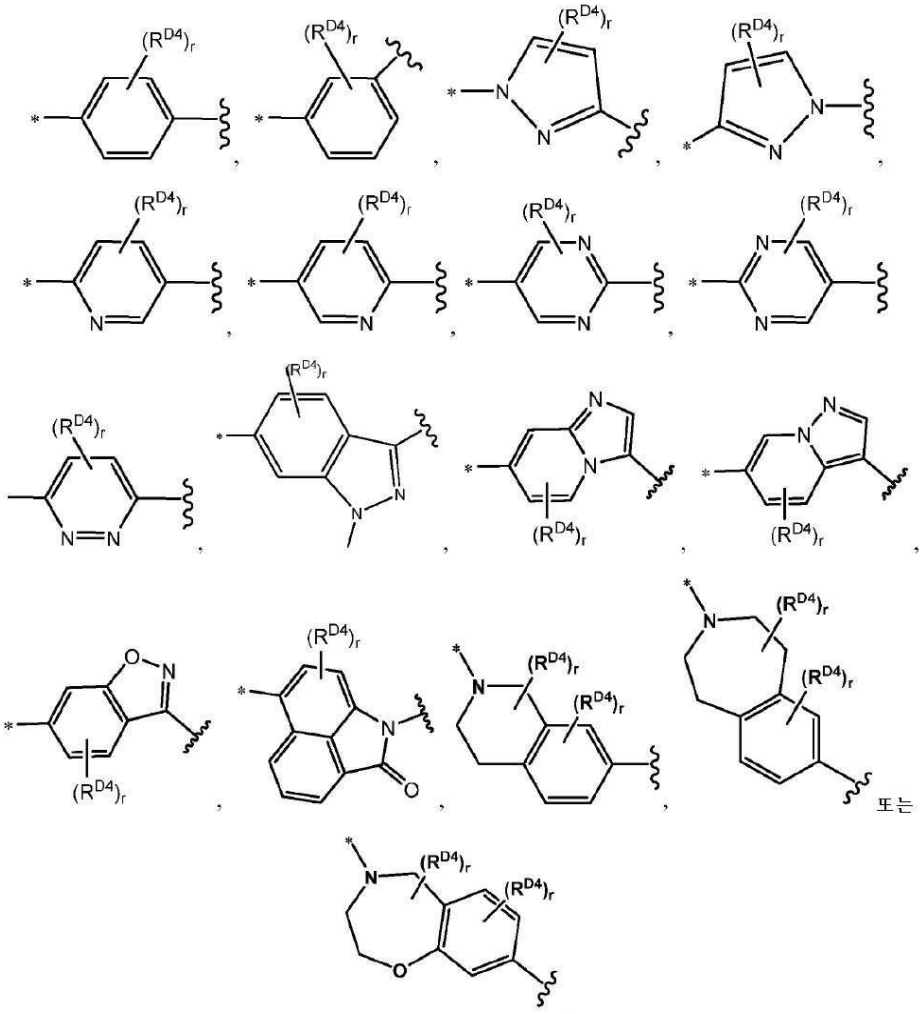
제48항 또는 제49항에 있어서, Ar_1은 페닐, 피라졸, 피라졸로-피리딘일, 피리딘일, 피리미딘일, 피리다진일, 벤조아이속사졸릴, 벤조[*cd*]인돌-2(1*H*)-온일, 이미다조-피리딘일 또는 인다졸릴이되, 이들 각각은 1 내지 3개의 R^{D4}로 선택적으로 치환되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 51

제48항 또는 제49항에 있어서, Ar_1은 페닐, 피라졸, 피리딘일, 피리미딘일, 피리다진일 또는 인다졸릴이되, 이들 각각은 1 내지 3개의 R^{D4}로 선택적으로 치환되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 52

제48항 또는 제49항에 있어서, Ar_1은 하기 화학식으로 표현되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



상기 식에서,

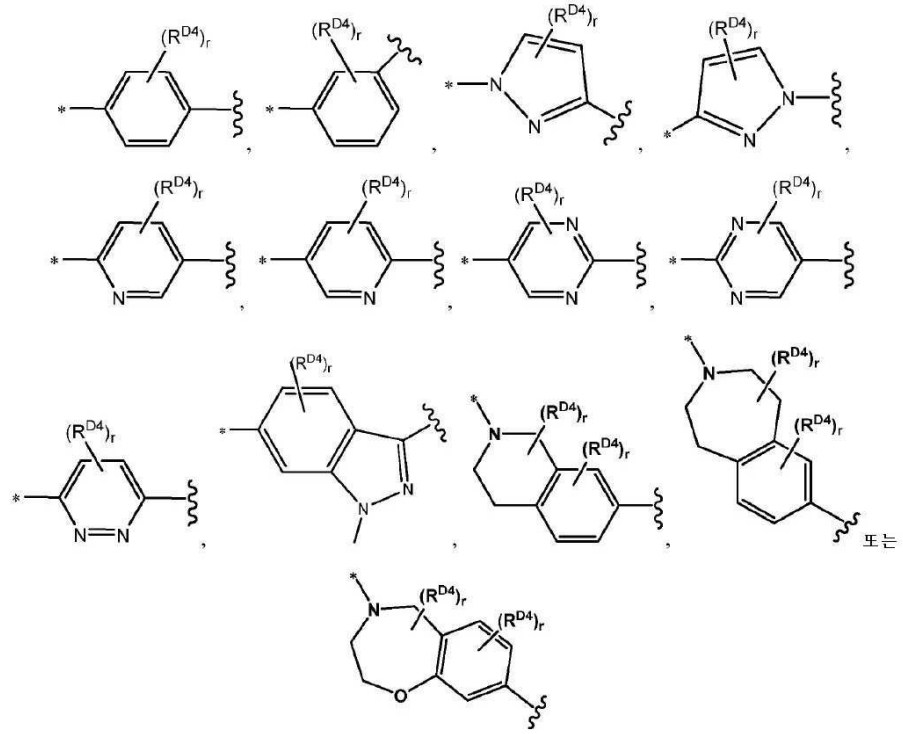
*—는 Het_1에 대한 결합을 나타내고; ≈— 는 Z^1에 대한 결합을 나타내며;

R^{D4}는, 각각의 경우에, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, 할로겐 및 C_{1-4} 알콕시로부터 독립적으로 선택되고;

r은 0, 1 또는 2이다.

청구항 53

제48항 또는 제49항에 있어서, Ar_1은 하기 화학식으로 표현되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



상기 식에서,

*—는 Het_1에 대한 결합을 나타내고; 는 Z^1에 대한 결합을 나타내며;

R^{D4}는, 각각의 경우에, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, 할로겐 및 C_{1-4} 알콕시로부터 독립적으로 선택되고;

r은 0, 1 또는 2이다.

청구항 54

제52항 또는 제53항에 있어서, R^{D4}는, 각각의 경우에, $-CH_3$, F, Cl, CF_3 및 $-OCH_3$로부터 독립적으로 선택되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 55

제48항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서,

(i) p는 1이고 q는 1이거나;

(ii) p는 2이고 q는 2이거나;

(iii) p는 1이고 q는 3인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 56

제48항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, Het_1은 아제티딘, 피페리딘, 피페라진, 피롤리딘, 아자바이사이클로[3.2.1]옥탄 또는 아자스피로[2.5]옥탄이되, 이들 각각은 C_{1-3} 알킬, 할로겐, OH 및 C_{1-3} 알콕시로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 선택적으로 치환되거나, 상기 치환체 중 2개는 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 C_{3-6} 사이클로알킬을 형성하는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 57

제48항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, Het_1은 아제티딘, 피페리딘, 피페라진, 피롤리딘, 아자바이사이클

로[3.2.1]옥탄 또는 아자스피로[2.5]옥탄이되, 이들 각각은 C_{1-3} 알킬 및 할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 선택적으로 치환되거나, 상기 치환체 중 2개는 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 C_{3-6} 사이클로알킬을 형성하는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 58

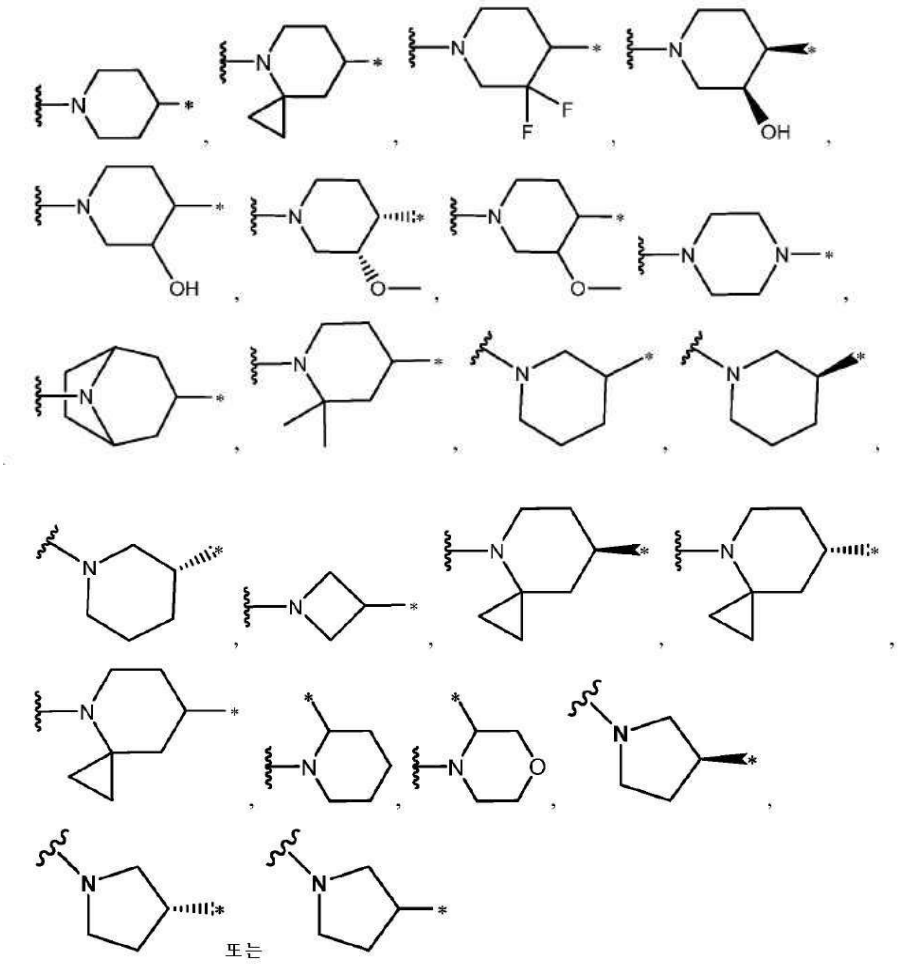
제56항 또는 제57항에 있어서, 상기 치환체는 $-CH_3$, F, Cl, OH 및 $-OCH_3$로부터 독립적으로 선택되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 59

제56항 또는 제57항에 있어서, 상기 치환체는 $-CH_3$, F 및 Cl로부터 독립적으로 선택되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

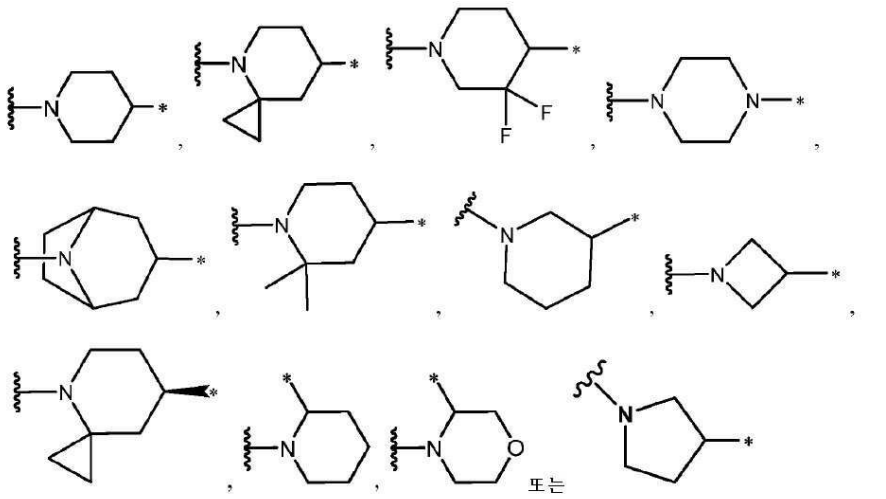
청구항 60

제48항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, Het_1은 하기 화학식으로 표현되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



청구항 61

제48항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, Het_1은 하기 화학식으로 표현되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



청구항 62

제46항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, R^{D1}, R^{D2}, R^{D3}은 각각 독립적으로 H 또는 $-CH_3$인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 63

제62항에 있어서, R^{D1}, R^{D2}, R^{D3}은 H인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 64

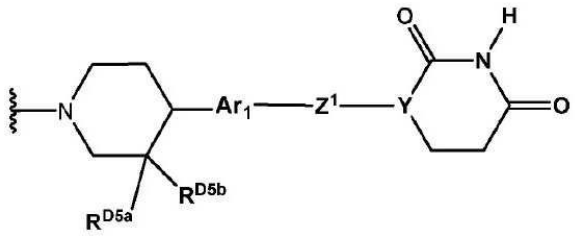
제46항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, R^{D6}은 H 또는 $-CH_3$인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 65

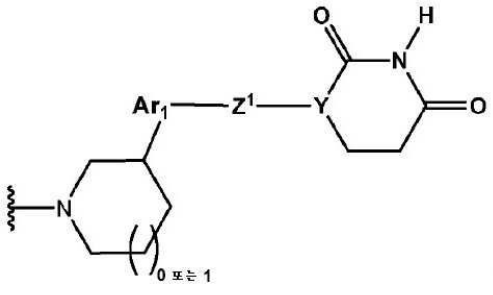
제64항에 있어서, R^{D6}은 H인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 66

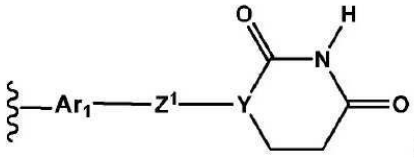
제46항에 있어서, DSM은 하기 화학식으로 표현되는 분해 신호전달 모이어티인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



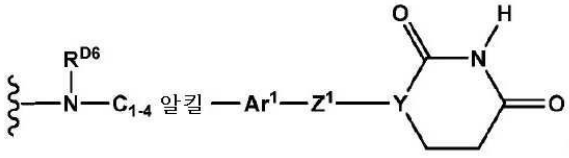
(D-IA1-1),



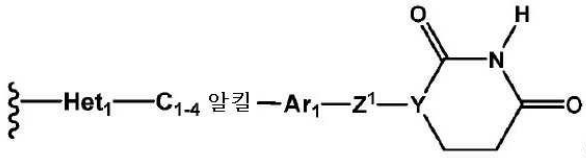
(D-IA3),



(D-IIA),



(D-IIIA) 또는



(D-IVA)

상기 식에서,

Ar^1은 페닐, 피라졸, 피라졸로-피리딘일, 피리딘일, 피리미딘일, 피리다진일, 벤조아이속사졸릴, 벤조[*cd*]인돌-2(1*H*)-온일, 이미다조-피리딘일 또는 인다졸릴이되, 이들 각각은 할로겐 및 C_{1-3} 알킬로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환체로 선택적으로 치환되고;

Z^1은 결합, NH 또는 O이며;

R^{D5a} 및 R^{D5b}는 각각 독립적으로 H, OH, F 또는 $-OCH_3$이고;

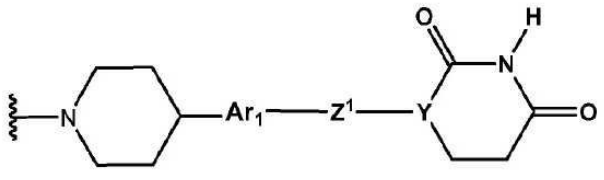
R^{D6}은 H 또는 CH_3이며;

Het_1은 피페리딘, 피페라진 또는 피롤리딘이고,

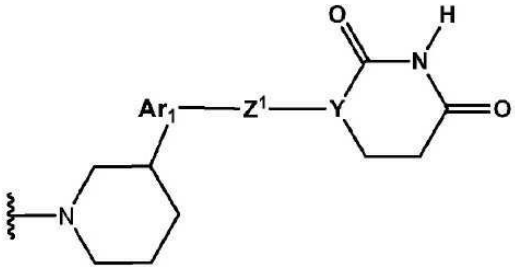
Y는 CH, $C(CH_3)$ 또는 -N-이다.

청구항 67

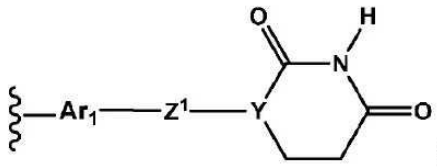
제47항에 있어서, DSM은 하기 화학식으로 표현되는 분해 신호전달 모이어티인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



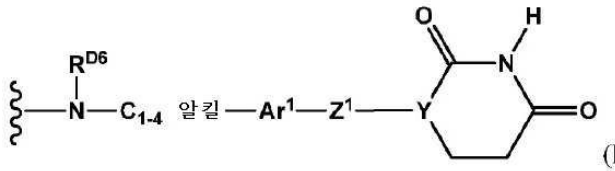
(D-IA1),



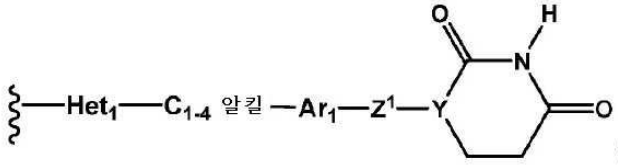
(D-IA2),



(D-IIA) 또는



(D-IIIA),



(D-IVA),

상기 식에서,

Ar^1은 페닐, 피라졸, 피리딘일, 피리미딘일, 피리다진일 또는 인다졸릴이고, 이들 각각은 1 또는 2개의 할로겐으로 선택적으로 치환되고;

Z^1은 결합, NH 또는 O이며;

R^{D6}은 H 또는 CH_3이고;

Het_1은 피페리딘, 피페라진 또는 피롤리딘이며,

Y는 CH, $C(CH_3)$ 또는 -N-이다.

청구항 68

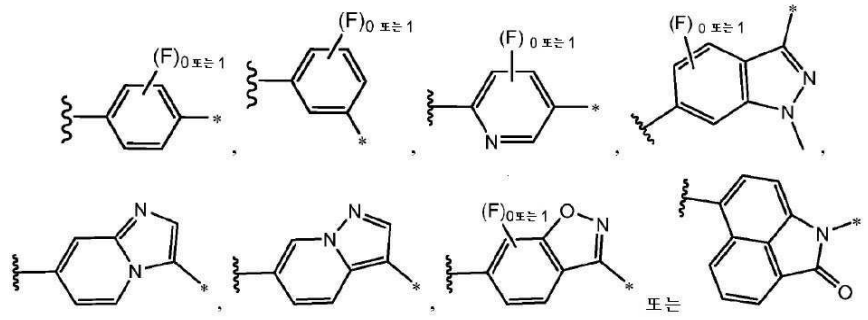
제66항 또는 제67항에 있어서, Ar^1은 페닐, 피라졸로-피리딘일, 피리딘일, 벤조아이속사졸릴, 벤조[*cd*]인돌-2(1*H*)-온일, 이미다조-피리딘일 또는 인다졸릴이되, 이들 각각은 할로겐 및 C_{1-3}알킬로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환체로 선택적으로 치환되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 69

제66항 또는 제67항에 있어서, Ar^1은 페닐 또는 인다졸릴인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 70

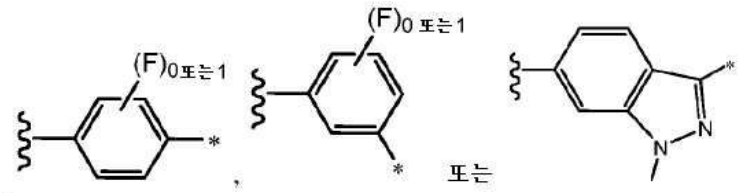
제68항에 있어서, Ar^1은 하기 화학식으로 표현되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



*—는 Z^1에 대한 결합을 나타낸다.

청구항 71

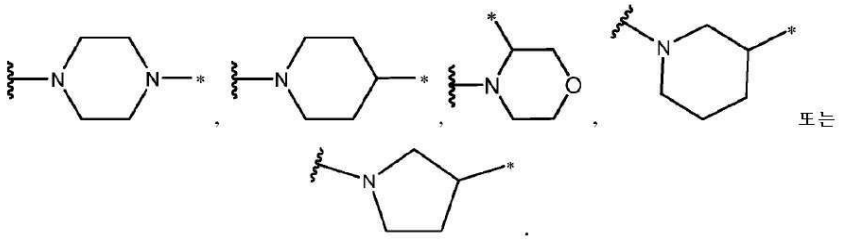
제68항 또는 제69항에 있어서, Ar^1은 하기 화학식으로 표현되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



*—는 Z^1에 대한 결합을 나타낸다.

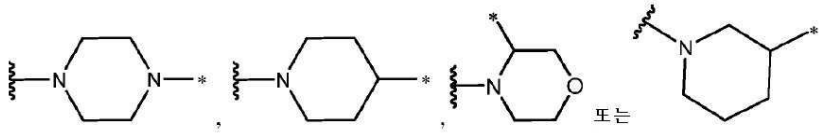
청구항 72

제66항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, Het_1은 하기 화학식으로 표현되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



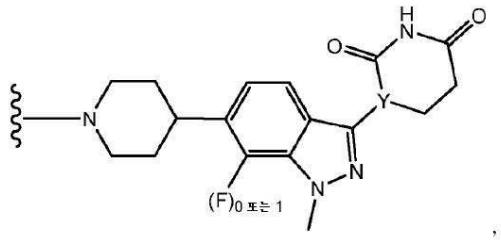
청구항 73

제66항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, Het_1은 하기 화학식으로 표현되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

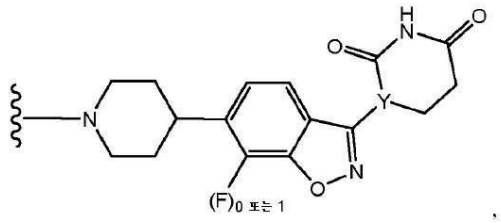


청구항 74

제1항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, DSM은 하기 중 임의의 하나로 표현되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



,

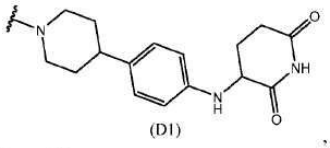


,

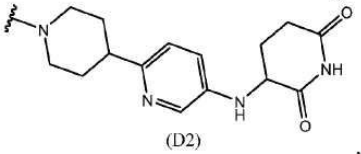
상기 식에서, Y는 CH 또는 N이다.

청구항 75

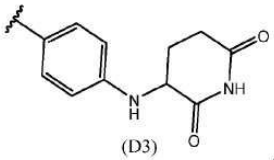
제1항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, DSM은 L에 부착된 하기 중 임의의 하나를 나타내는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



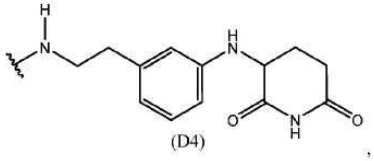
(D1)



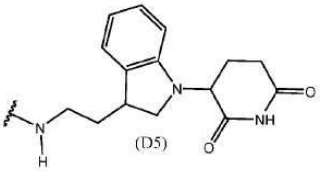
(D2)



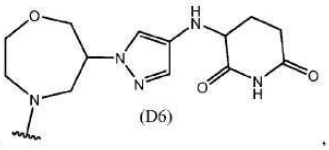
(D3)



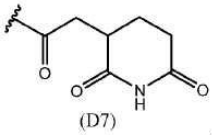
(D4)



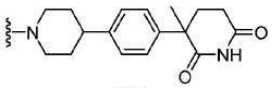
(D5)



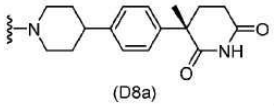
(D6)



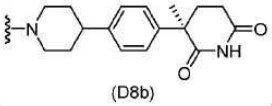
(D7)



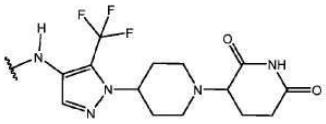
(D8)



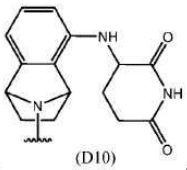
(D8a)



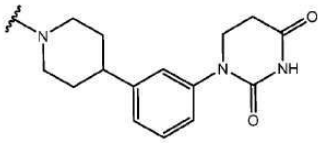
(D8b)



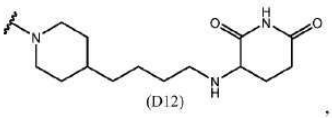
(D9)



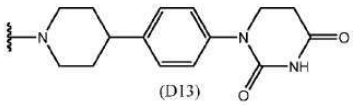
(D10)



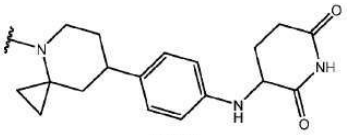
(D11)



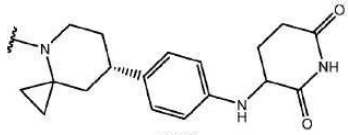
(D12)



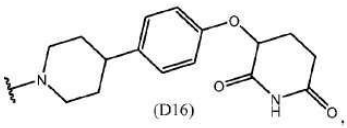
(D13)



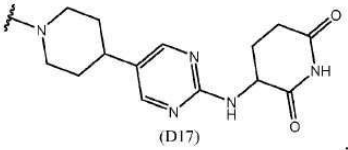
(D14)



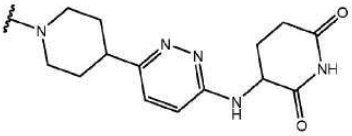
(D15)



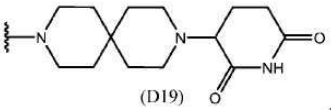
(D16)



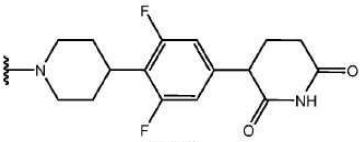
(D17)



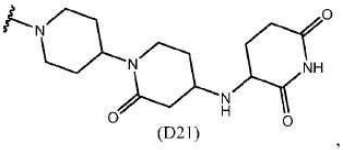
(D18)



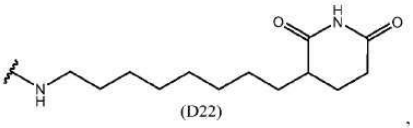
(D19)



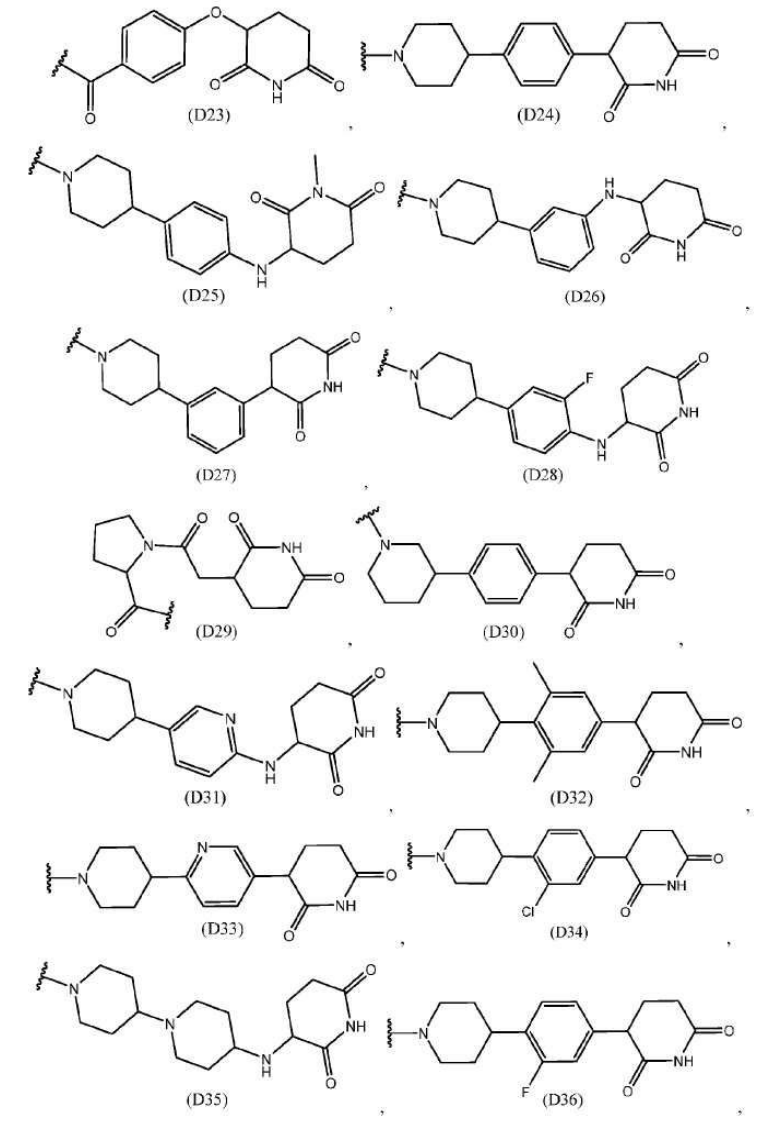
(D20)

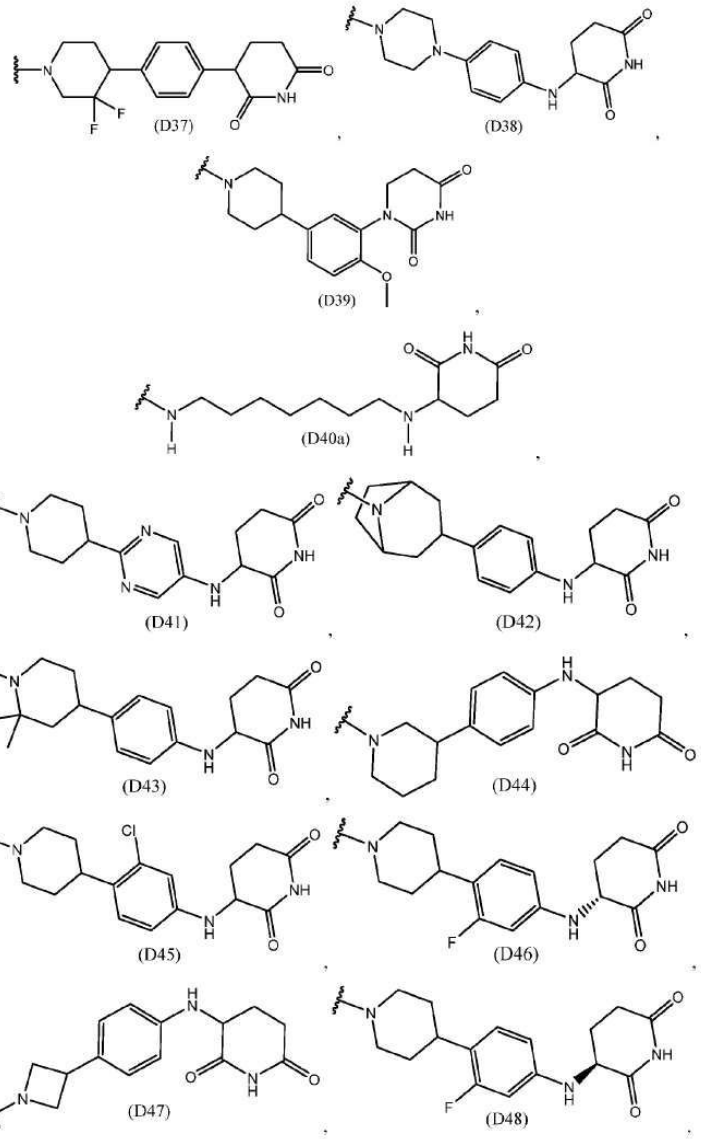


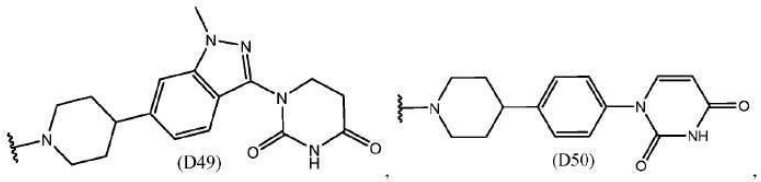
(D21)



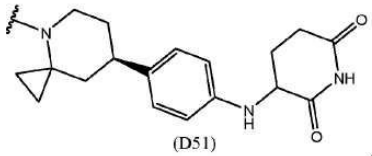
(D22)

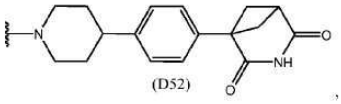

(D23)
(D24)
(D25)
(D26)
(D27)
(D28)
(D29)
(D30)
(D31)
(D32)
(D33)
(D34)
(D35)
(D36)

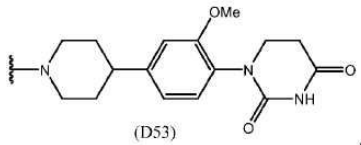

(D37)
(D38)
(D39)
(D40a)
(D41)
(D42)
(D43)
(D44)
(D45)
(D46)
(D47)
(D48)

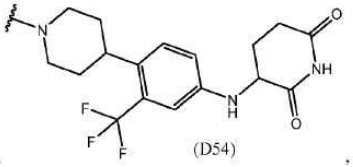

(D49)

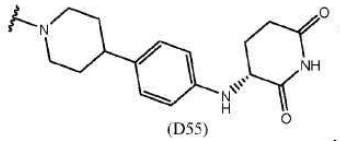
(D50)

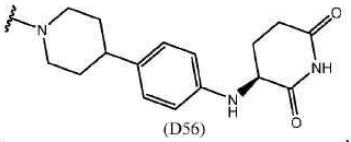

(D51)

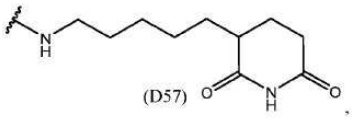

(D52)

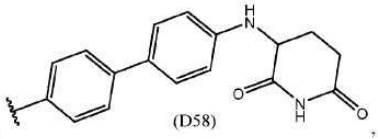

(D53)


(D54)

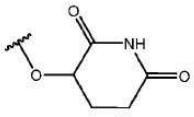

(D55)

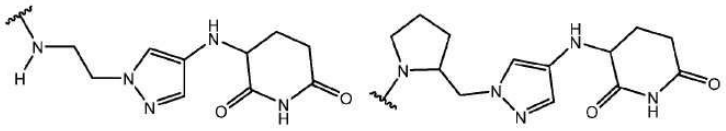

(D56)


(D57)


(D58)

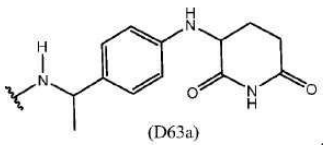

(D59)


(D60)

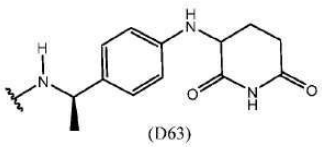


(D61)

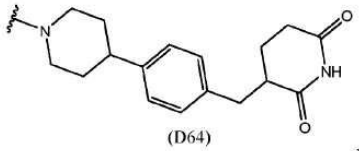
(D62)



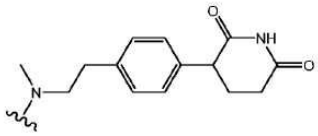
(D63a)



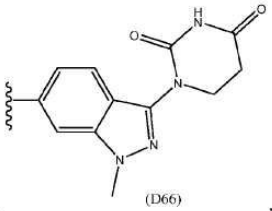
(D63)



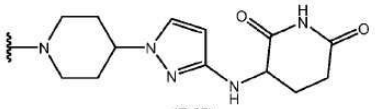
(D64)



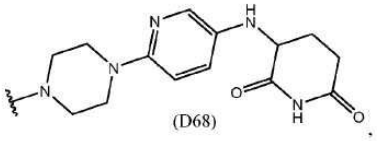
(D65)



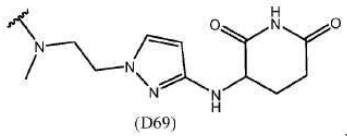
(D66)



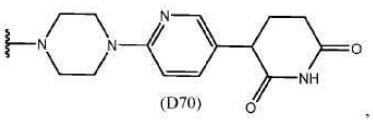
(D67)



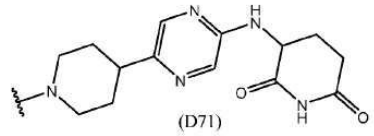
(D68)



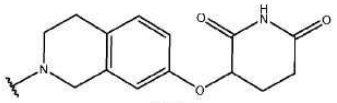
(D69)



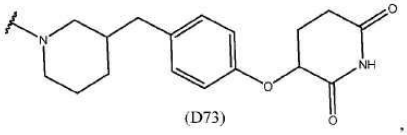
(D70)



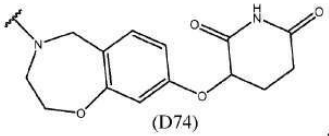
(D71)



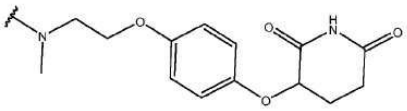
(D72)



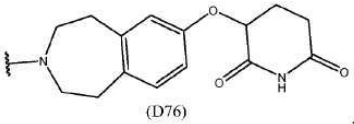
(D73)



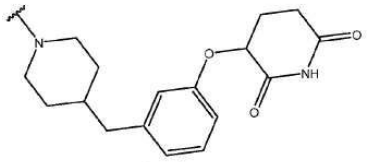
(D74)



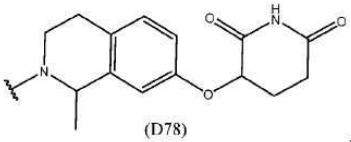
(D75)



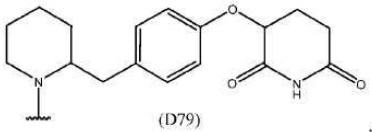
(D76)



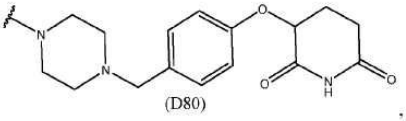
(D77)



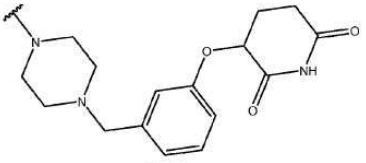
(D78)



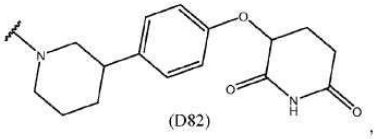
(D79)



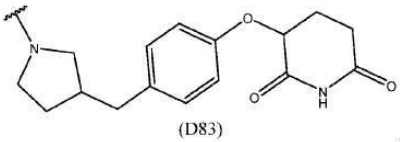
(D80)



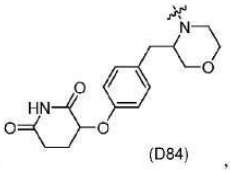
(D81)



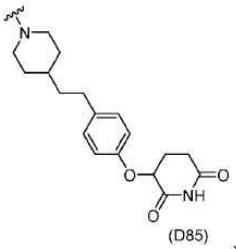
(D82)



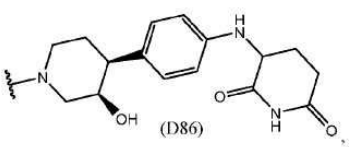
(D83)



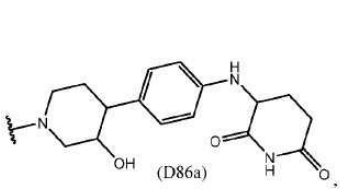
(D84)



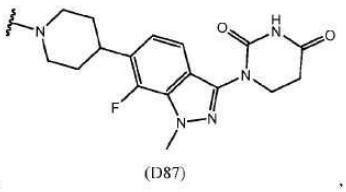
(D85)



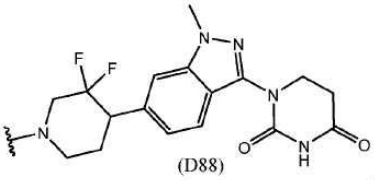
(D86)



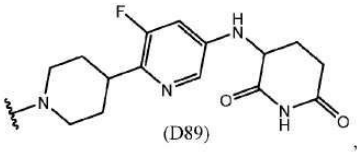
(D86a)



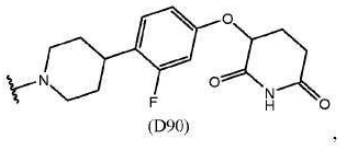
(D87)



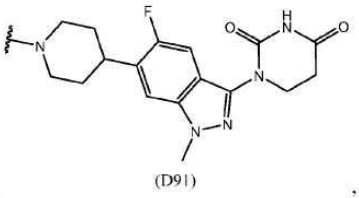
(D88)



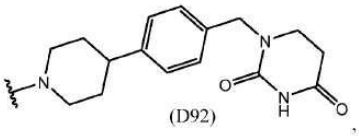
(D89)



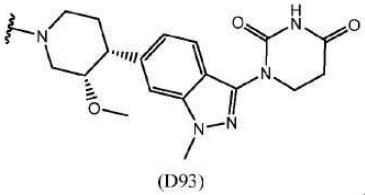
(D90)



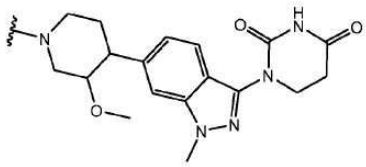
(D91)



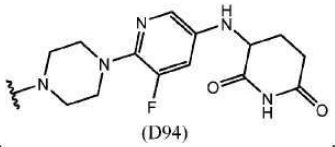
(D92)



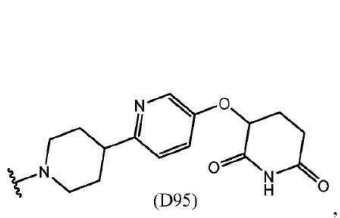
(D93)



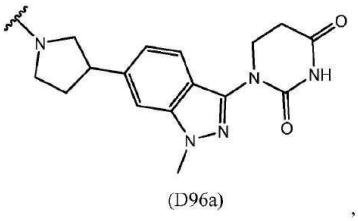
(D93a)



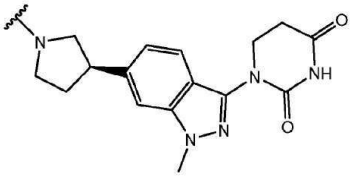
(D94)



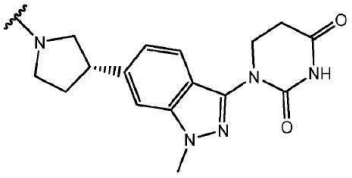
(D95),



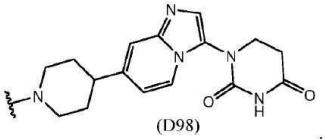
(D96a),



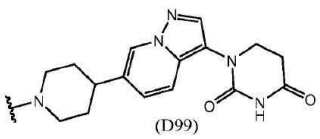
(D96),



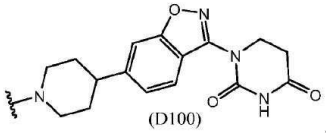
(D97),



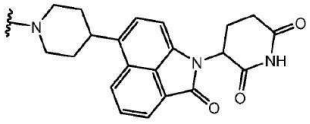
(D98),



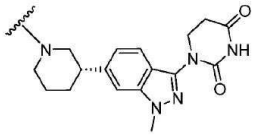
(D99);



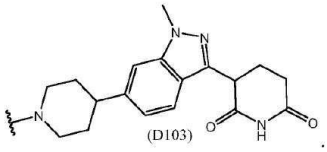
(D100),



(D101),



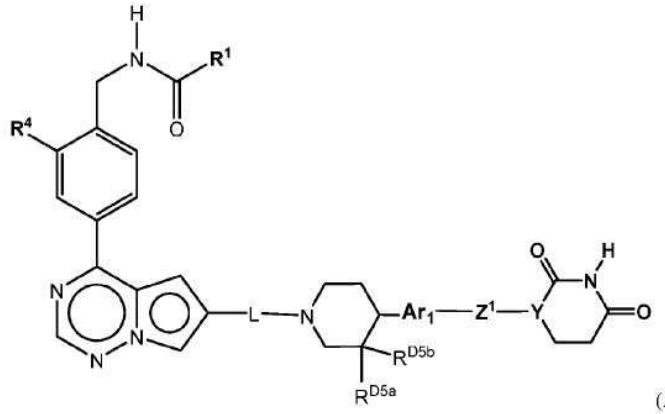
(D102) 또는



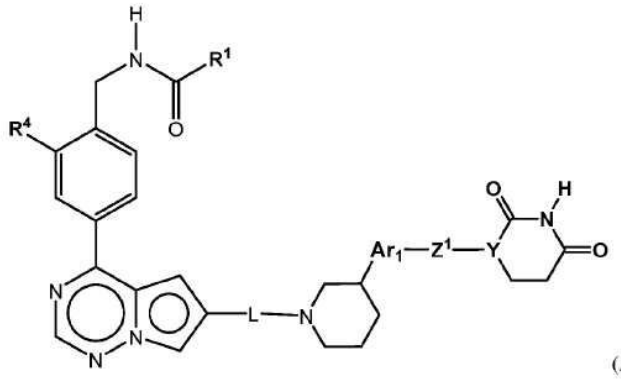
(D103).

청구항 76

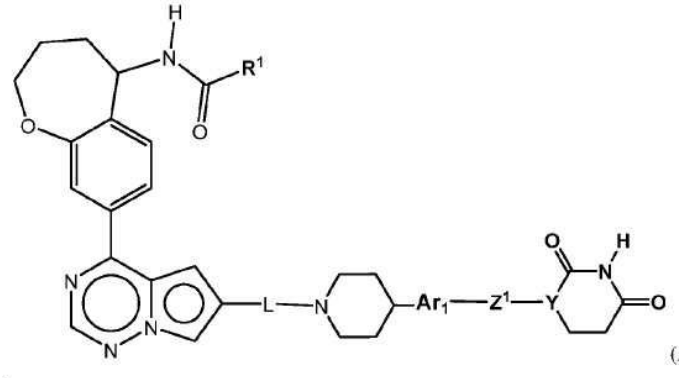
제1항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식으로 표현되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



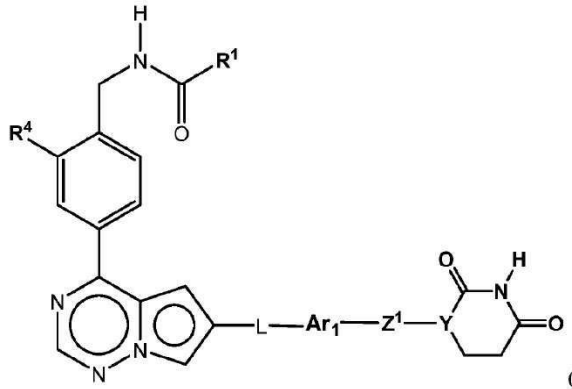
(A-Ia-1);



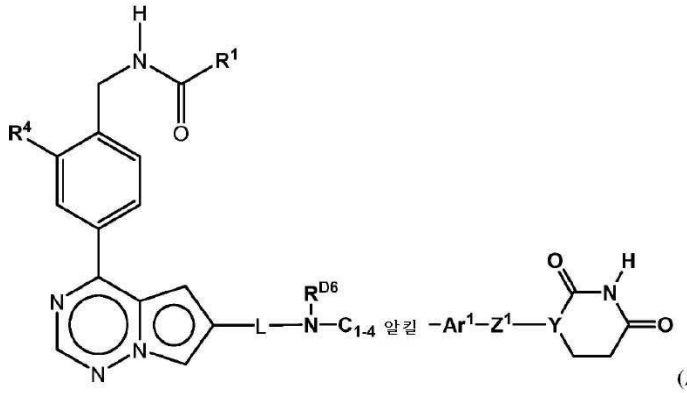
(A-Ib);



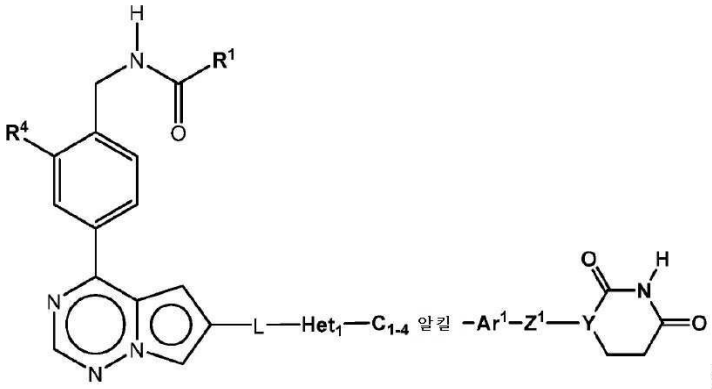
(A-Ic);



(A-II);



(A-III) 또는



(A-IV),

상기 식에서, R^1은 페닐, 1,2,4-옥사다이아졸릴, 피라졸릴, 트라이아졸릴 또는 아제티딘일이되, 이들 각각은 1 내지 3개의 R^{10}으로 선택적으로 치환되고;

R^{10}은 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬 또는 1 내지 3개의 할로겐으로 선택적으로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬이며;

R^4는 H, C_{1-4} 알킬, 할로겐 및 $-OR^{4a}$로부터 선택되고;

R^{4a}는 C_{1-4} 알킬이며;

Ar^1은 페닐, 피라졸, 피라졸로-피리딘일, 피리딘일, 피리미딘일, 피리다진일, 벤조아이속사졸릴, 벤조[*cd*]인돌-2(1*H*)-온일, 이미다조-피리딘일 또는 인다졸릴이되, 이들 각각은 1 또는 2개의 할로겐으로 선택적으로 치환되고;

Z^1은 결합, CH_2, NH 또는 O이며;

R^{D5a} 및 R^{D5b}는 각각 독립적으로 H, OH, F 또는 $-OCH_3$이고;

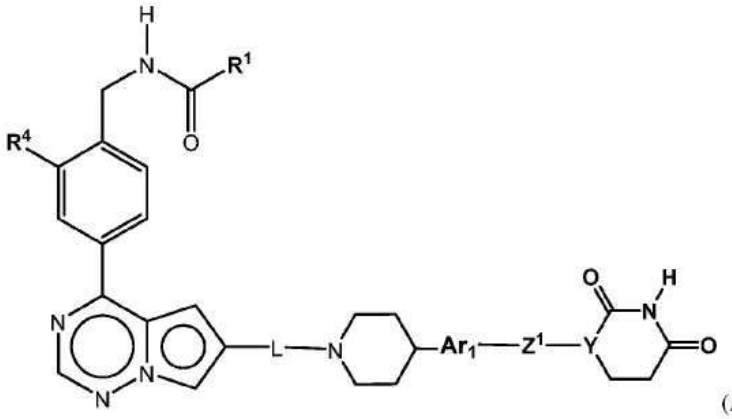
R^{D6}은 H 또는 CH_3이며;

Het_1은 피페리딘 또는 피페라진이고;

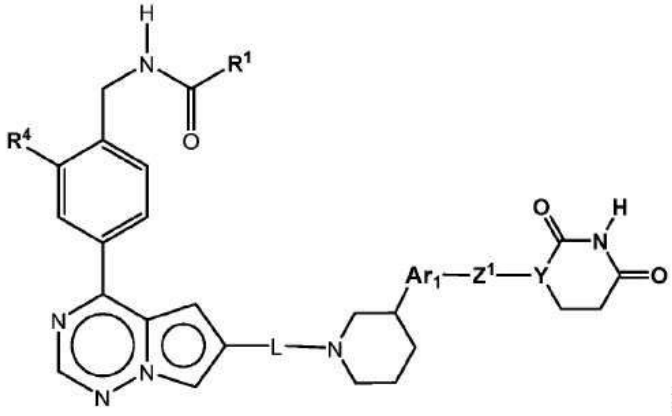
Y는 CH, $C(CH_3)$ 또는 -N-이다.

청구항 77

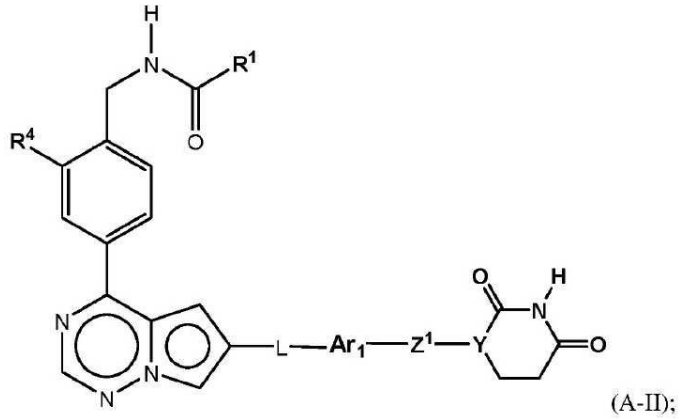
제1항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식으로 표현되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



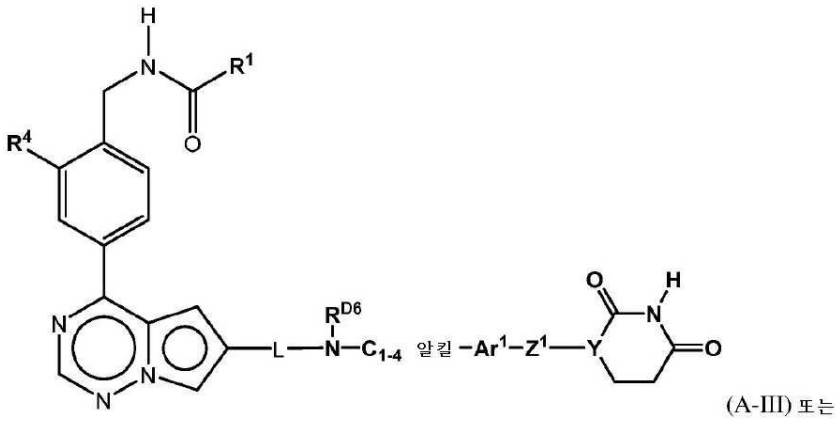
(A-Ia);



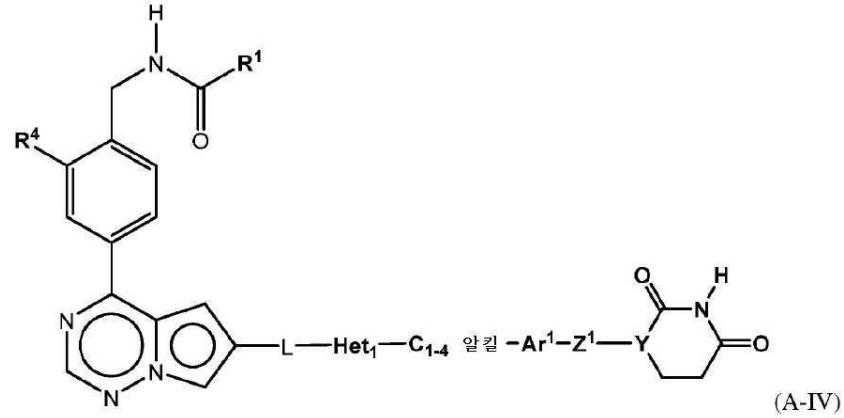
(A-Ib);



(A-II);



(A-III) 또는



(A-IV)

상기 식에서,

R^1은 페닐, 1,2,4-옥사다이아졸릴, 피라졸릴 또는 아제티딘일이되, 이들 각각은 1 내지 3개의 R^{10}으로 선택적으로 치환되고;

R^{10}은 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬 또는 1 내지 3개의 할로겐으로 선택적으로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬이며;

R^4는 H, C_{1-4} 알킬, 할로겐 및 $-OR^{4a}$로부터 선택되고;

R^{4a}는 C_{1-4} 알킬이며;

Ar^1은 페닐, 피라졸, 피리딘일, 피리미딘일, 피리다진일 또는 인다졸릴이고, 이들 각각은 1 또는 2개의 할로겐으로 선택적으로 치환되고;

Z^1은 결합, NH 또는 O이며;

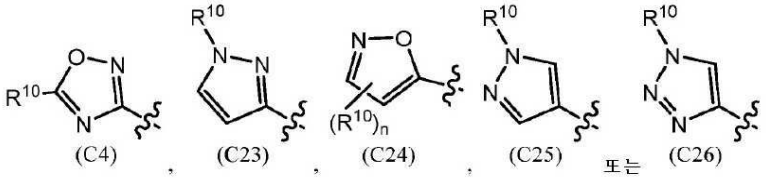
R^{D6}은 H 또는 CH_3이며;

Het_1은 피페리딘 또는 피페라진이고;

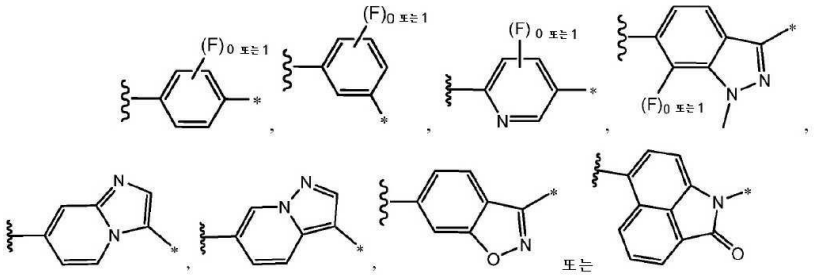
Y는 CH, $C(CH_3)$ 또는 -N-이다.

청구항 78

제76항 또는 제77항에 있어서, R^1은 하기 화학식으로 표현되고:

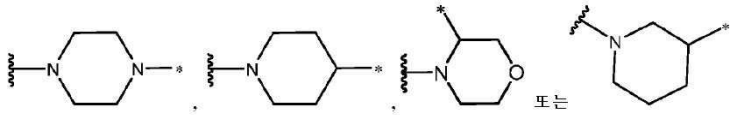


;



Ar^1은 이되,

*—는 Z^1에 대한 결합을 나타내며;

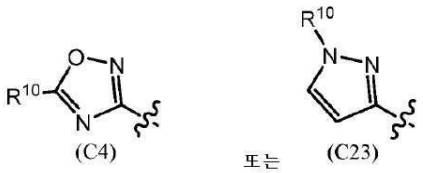


Het_1은 이되,

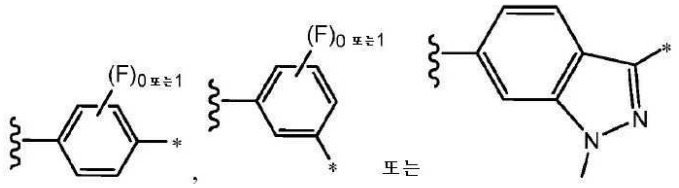
*—는 C_{1-4} 알킬에 대한 결합을 나타내는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 79

제76항 또는 제77항에 있어서, R^1은 하기 화학식으로 표현되고:

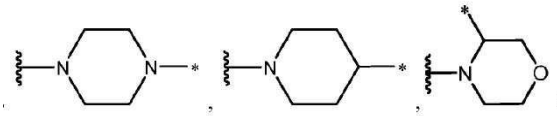
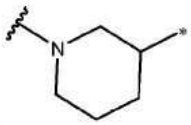


이고,



Ar^1은 이되,

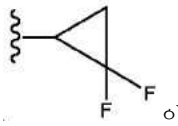
*—는 Z^1에 대한 결합을 나타내고;

Het_1은  또는  이되,

*— 는 C_{1-4} 알킬에 대한 결합을 나타내는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 80

제76항 내지 제79항 중 어느 한 항에 있어서,

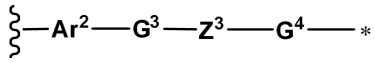
R^{10}은 $-C(CH_3)_3$ 또는  이고;

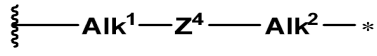
R^4는 F 또는 $-CH_3$이며;

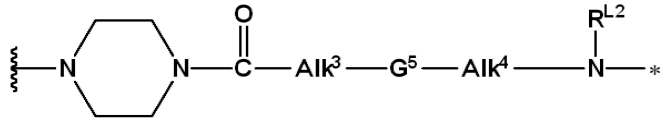
Y는 CH 또는 N인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

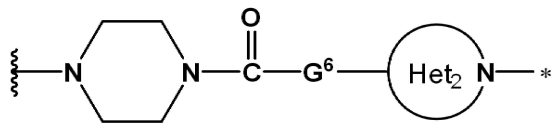
청구항 81

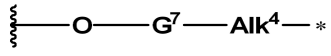
제1항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, L은 하기 화학식으로 표현되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

(a)  (L-1),

(b)  (L-2),

(c)  (L-3),

(d)  (L-4), 또는

(e)  (L-5),

Ar^2는 페닐, 나프틸, 5- 또는 6-원 헤테로사이클과 융합된 페닐, 5- 또는 6-원 단환식 헤테로아릴 또는 9- 내지 10-원 이환식 헤테로아릴이되, 이들 각각은 1 내지 3개의 R^{L1}로 선택적으로 치환되고;

G^3은 결합, C_{1-6} 알킬, -O- 또는 -O-C_{1-6}알킬-O-이며;

Z^3은 결합, $-NR^{L2}-$, -O-, -C(=O)-, C_{4-6} 사이클로알킬, 페닐, 4- 내지 6-원 포화 단환식 헤테로사이클릴 또는 5- 내지 6-원 단환식 헤테로아릴이되, 상기 페닐, 4- 내지 6-원 포화 단환식 헤테로사이클릴 및 5- 내지 6-원 단환식 헤테로아릴은 각각 1 내지 3개의 R^{L1}로 선택적으로 치환되며;

G^4는 결합 또는 C_{1-8} 알킬이고,

R^{L1}은, 각각의 경우에, 독립적으로 H, 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬 또는 C_{1-4} 알콕시이며;

R^{L2}는 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

Alk^1은 결합, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알킨일 또는 C_{3-6} 사이클로알킬이되, 상기 C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알킨일 및 C_{3-6} 사이클로알킬은 각각 1 내지 3개의 할로겐으로 선택적으로 치환되며;

Z^4는 결합, -O-, $-NR^{L2}$ 또는 4- 내지 10-원 포화 단환식 또는 이환식 헤테로사이클릴이고;

Alk^2는 결합 또는 1 내지 3개의 할로겐으로 선택적으로 치환된 C_{1-8} 알킬이며;

G^5는 결합, 페닐, 나프틸, 5- 또는 6-원 헤테로아릴, 4- 내지 10-원 단환식 또는 이환식 포화 헤테로사이클릴, 3- 내지 10-원 단환식 또는 이환식 포화 카보사이클릴 또는 $-(O-CH_2-CH_2)_t-$이되, 상기 페닐, 나프틸, 5- 또는 6-원 헤테로아릴, 4- 내지 10-원 단환식 또는 이환식 포화 헤테로사이클릴, 3- 내지 10-원 단환식 및 이환식 포화 카보사이클릴은 각각 1 내지 3개의 R^{L1}로 선택적으로 치환되고;

t는 2 내지 8의 정수이며;

Alk^3은 결합 또는 1 내지 3개의 할로겐으로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-6} 사이클로알킬이고;

Alk^4는 결합 또는 1 내지 3개의 할로겐으로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이며;

G^6은 결합, C_{1-6} 알킬 또는 $-C_{1-4}$ 알킬-NH-C(=O)-**이되, -**는 Het_2에 대한 결합을 나타내고;

Het_2는 4- 내지 10-원 포화 단환식 또는 이환식 헤테로사이클릴이며;

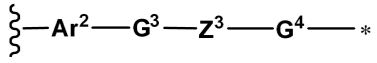
G^7은 C_{3-7} 사이클로알킬이고;

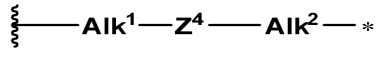
*—는 DSM에 대한 결합을 나타내며;  는 BTK에 대한 결합을 나타내되,

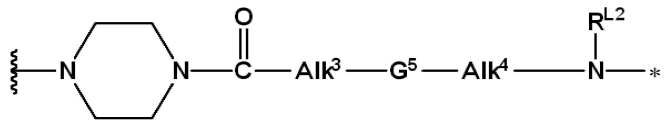
단, 화학식 (L-2)의 경우, Alk^1 및 Alk^2 중 하나는 결합이 아니고; 화학식 (L-3)의 경우, Alk^3, G^5 및 Alk^4 중 적어도 하나는 결합이 아니다.

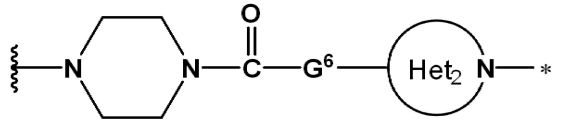
청구항 82

제1항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, L은 하기 화학식으로 표현되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

(a)  (L-1),

(b)  (L-2),

(c)  (L-3) 또는

(d)  (L-4),

Ar^2는 페닐, 나프틸, 5- 또는 6-원 헤테로사이클과 융합된 페닐, 5- 또는 6-원 단환식 헤테로아릴 또는 9- 내지 10-원 이환식 헤테로아릴이되, 이들 각각은 1 내지 3개의 R^{L1}로 선택적으로 치환되고;

G^3은 결합, C_{1-6} 알킬, -O- 또는 -O-C_{1-6}알킬-O-이며;

Z^3은 결합, -NR^{L2}-, -O-, -C(=O)-, C_{4-6} 사이클로알킬, 페닐, 4- 내지 6-원 포화 단환식 헤테로사이클릴 또는 5- 내지 6-원 단환식 헤테로아릴이되, 상기 페닐, 4- 내지 6-원 포화 단환식 헤테로사이클릴 및 5- 내지 6-원 단환식 헤테로아릴은 각각 1 내지 3개의 R^{L1}로 선택적으로 치환되며;

G^4는 결합 또는 C_{1-8} 알킬이고,

R^{L1}은, 각각의 경우에, 독립적으로 H, 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬 또는 C_{1-4} 알콕시이며;

R^{L2}는 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

Alk^1은 결합, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알킨일 또는 C_{3-6} 사이클로알킬이되, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알킨일 및 C_{3-6} 사이클로알킬은 각각 1 내지 3개의 할로겐으로 선택적으로 치환되며;

Z^4는 결합, -O-, -NR^{L2} 또는 4- 내지 10-원 포화 단환식 또는 이환식 헤테로사이클릴이고;

Alk^2는 결합 또는 1 내지 3개의 할로겐으로 선택적으로 치환된 C_{1-8} 알킬이며;

G^5는 결합, 페닐, 나프틸, 5- 또는 6-원 헤테로아릴, 4- 내지 10-원 단환식 또는 이환식 포화 헤테로사이클릴, 3- 내지 10-원 단환식 또는 이환식 포화 카보사이클릴 또는 -$(O-CH_2-CH_2)_t$-이되, 상기 페닐, 나프틸, 5- 또는 6-원 헤테로아릴, 4- 내지 10-원 단환식 또는 이환식 포화 헤테로사이클릴, 3- 내지 10-원 단환식 및 이환식 포화 카보사이클릴은 각각 1 내지 3개의 R^{L1}로 선택적으로 치환되고;

t는 2 내지 8의 정수이며;

Alk^3은 결합 또는 1 내지 3개의 할로겐으로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-6} 사이클로알킬이고;

Alk^4는 결합 또는 1 내지 3개의 할로겐으로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이며;

G^6은 결합, C_{1-6} 알킬 또는 -C_{1-4} 알킬-NH-C(=O)-**이되, -**는 Het_2에 대한 결합을 나타내고;

Het_2는 4- 내지 10-원 포화 단환식 또는 이환식 헤테로사이클릴이며;

*— 는 DSM에 대한 결합을 나타내며;  는 BTK에 대한 결합을 나타내되,

단, 화학식 (L-2)의 경우, Alk^1 및 Alk^2 중 하나는 결합이 아니고; 화학식 (L-3)의 경우, Alk^3, G^5 및 Alk^4 중 적어도 하나는 결합이 아니다.

청구항 83

제81항 또는 제82항에 있어서,

Ar^2는 페닐, 나프틸, 피리딘일, 피리미딘일, 피라졸릴, 티아졸릴, 티오페닐, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 이미다졸티아졸릴, 이미다조피리딘일, 인다졸릴, 티엔오피리딘일, 2λ^2-아이소인돌린일, 2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신일 또는 3,4-다이하이드로-1H-2λ^2-아이소퀴놀린일이되, 이들 각각은 1 내지 2개의 R^{L1}로 선택적으로 치환

되고;

Z^3은 결합, $-NR^{L2}-$, -O-, -C(=O)-, 사이클로부틸, 피페라진일 또는 피라졸릴이며;

G^5는 페닐, 나프틸, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로헥실, 테트라하이드로퓨란일, 아제티딘일, 옥사졸릴, 피라졸릴 또는 피리딘일이되, 이들 각각은 1 또는 2개의 R^{L1}로 선택적으로 치환되고;

Z^4는 결합, -O-, $-NR^{L2}$, 아자스피로[3.3]헵탄일 또는 피페라진일이며;

Het_2는 아자스피로[5.5]운데칸일, 아자스피로[2.4]헵탄일, 아자스피로[4.4]노난일, 아자스피로[3.4]옥탄일, 6-옥사-아자스피로[3.4]옥탄일, 헥사하이드로-2H-티엔오[2,3-c]피롤릴 1,1-다이옥사이드, 피롤리딘일, 몰폴린일, 피페리딘일 또는 아제판일인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 84

제81항 또는 제82항에 있어서,

Ar^2는 페닐, 나프틸, 피리딘일, 피리미딘일, 티아졸릴, 티오페닐, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 이미다졸티아졸릴, 이미다조피리딘일, 인다졸릴, 티엔오피리딘일, $2\lambda^2$-아이소인돌린일, 2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신일 또는 3,4-다이하이드로-1H-$2\lambda^2$-아이소퀴놀린일이되, 이들 각각은 1 내지 2개의 R^{L1}로 선택적으로 치환되고;

Z^3은 결합, $-NR^{L2}-$, -O-, -C(=O)-, 사이클로부틸, 피페라진일 또는 피라졸릴이며;

G^5는 페닐, 나프틸, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로헥실, 테트라하이드로퓨란일, 아제티딘일, 옥사졸릴, 피라졸릴 또는 피리딘일이되, 이들 각각은 1 또는 2개의 R^{L1}로 선택적으로 치환되고;

Z^4는 결합, -O-, $-NR^{L2}$, 아자스피로[3.3]헵탄일 또는 피페라진일이며;

Het_2는 아자스피로[5.5]운데칸일, 아자스피로[2.4]헵탄일, 아자스피로[4.4]노난일, 아자스피로[3.4]옥탄일, 6-옥사-아자스피로[3.4]옥탄일, 헥사하이드로-2H-티엔오[2,3-c]피롤릴 1,1-다이옥사이드, 피롤리딘일, 몰폴린일, 피페리딘일 또는 아제판일인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 85

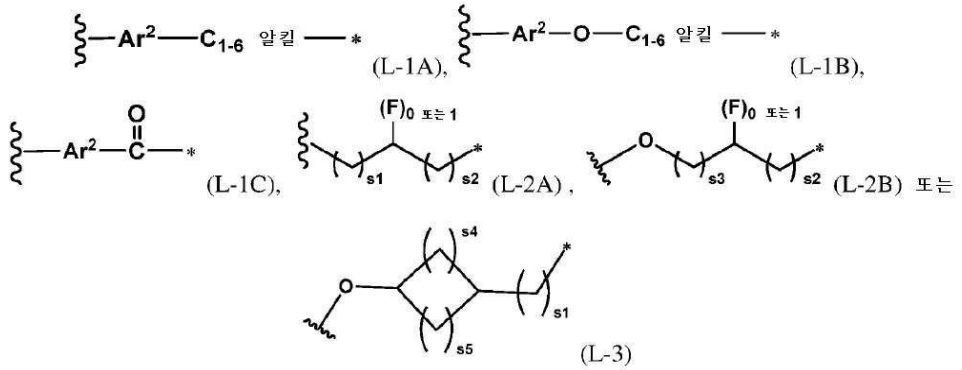
제81항 내지 제84항 중 어느 한 항에 있어서,

R^{L1}은, 각각의 경우에, 독립적으로 F, Cl, CH_3 또는 OCH_3이고;

R^{L2}는 H 또는 CH_3인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 86

제81항에 있어서, L은 하기 화학식으로 표현되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



상기 식에서,

Ar^2는 페닐, 5-원 헤테로사이클과 융합된 페닐, 6-원 포화 단환식 헤테로사이클릴 또는 6-원 헤테로아릴이되, 이들 각각은 1 또는 2개의 할로겐으로 선택적으로 치환되고;

s1은 0 또는 1 내지 4의 정수이며;

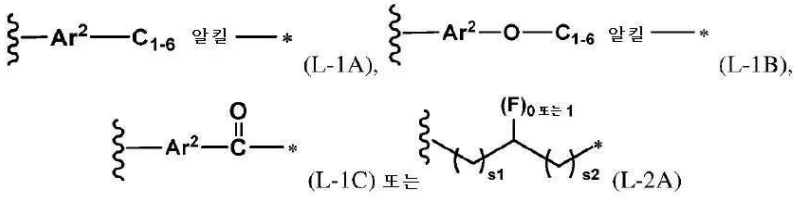
s2는 0 또는 1 내지 4의 정수이고;

s3은 1 내지 3의 정수이며;

s4 및 s5는 각각 독립적으로 0 또는 1 내지 3의 정수이되, 단, s4 및 s5 중 적어도 하나는 0이 아니다.

청구항 87

제81항에 있어서, L은 하기 화학식으로 표현되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



상기 식에서,

Ar^2는 페닐, 5-원 헤테로사이클과 융합된 페닐, 6-원 포화 단환식 헤테로사이클릴 또는 6-원 헤테로아릴이되, 이들 각각은 1 또는 2개의 할로겐으로 선택적으로 치환되고;

s1은 0 또는 1 내지 4의 정수이며;

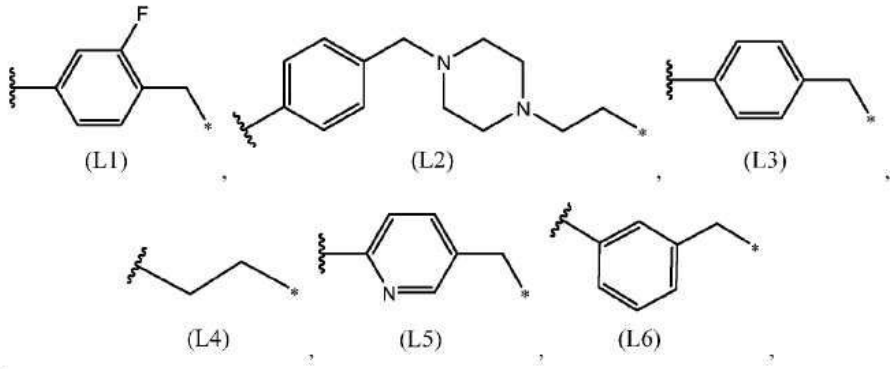
s2는 0 또는 1 내지 4의 정수이다.

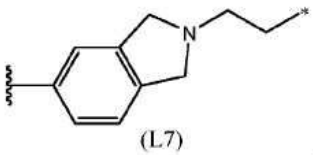
청구항 88

제86항 또는 제87항에 있어서, Ar^2는 피페라진일, 페닐, 피리딘, 피리미딘 또는 $2\lambda^2$-아이소인돌린이되, 이들 각각은 1 또는 2개의 F로 선택적으로 치환된다.

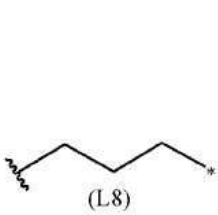
청구항 89

제1항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, L은 하기 중 임의의 하나를 나타내는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

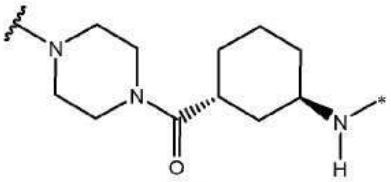




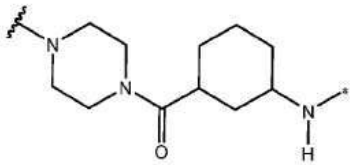
(L7)



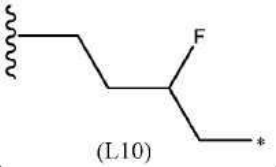
(L8)



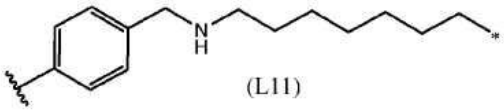
(L9)



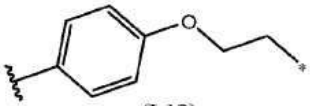
(L9a)



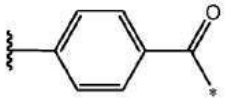
(L10)



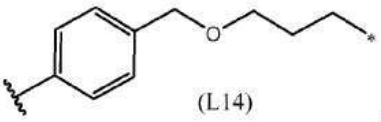
(L11)



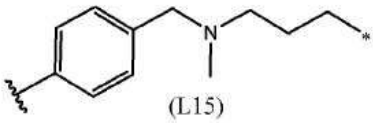
(L12)



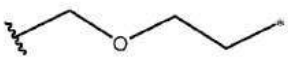
(L13)



(L14)



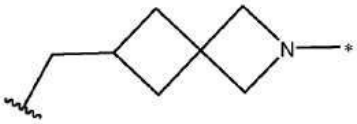
(L15)



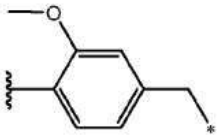
(L16)



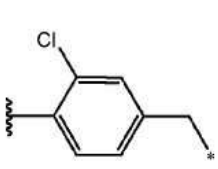
(L17)



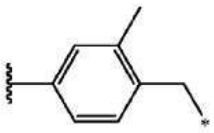
(L18)



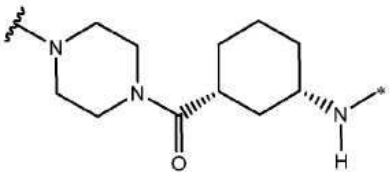
(L19)



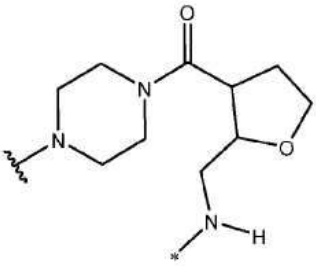
(L20)



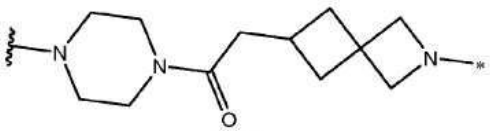
(L21)



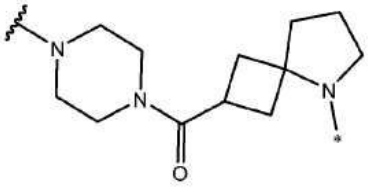
(L22)



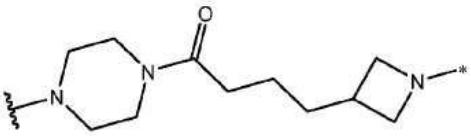
(L23)



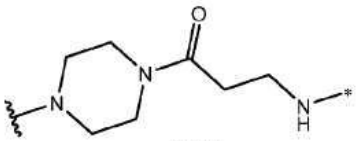
(L24)



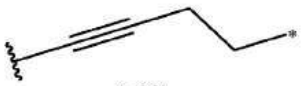
(L25)



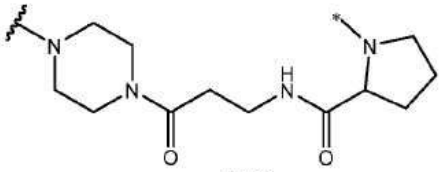
(L26)



(L27)



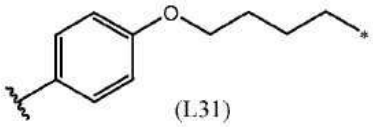
(L28)



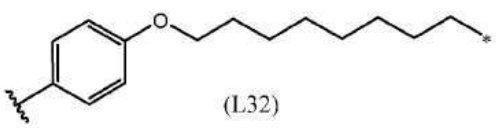
(L29)



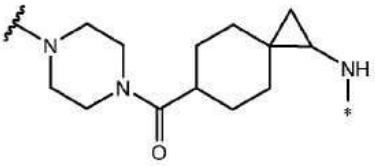
(L30)



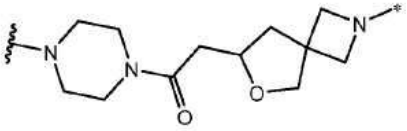
(L31)



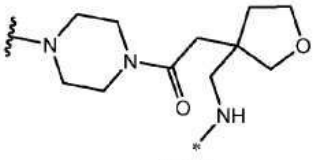
(L32)



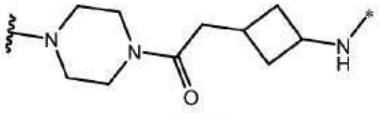
(L33)



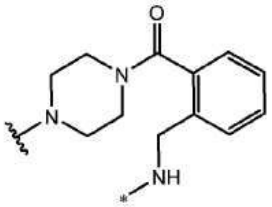
(L34)



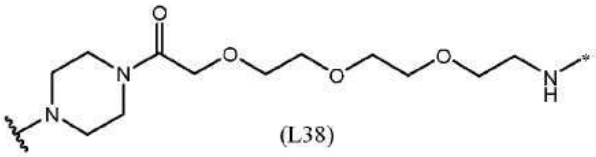
(L35)



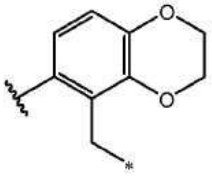
(L36)



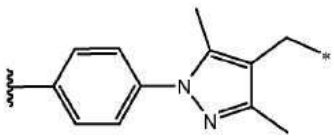
(L37)



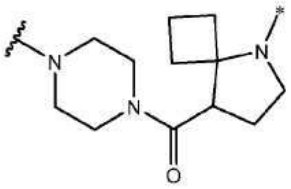
(L38)



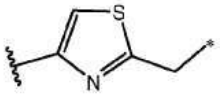
(L39)



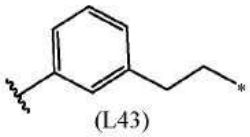
(L40)



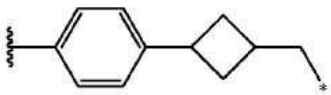
(L41)



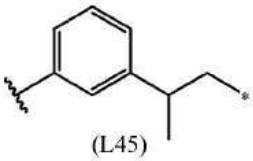
(L42)



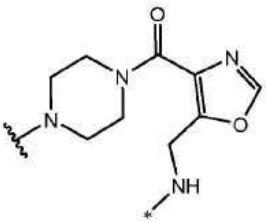
(L43)



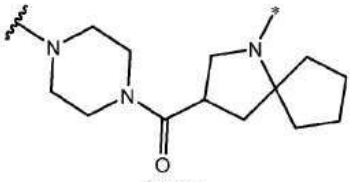
(L44)



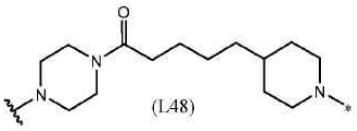
(L45)



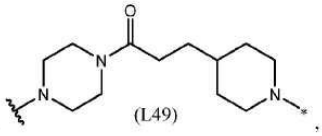
(L46)



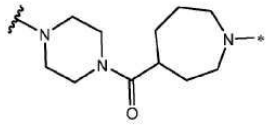
(L47)



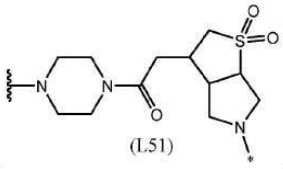
(L48)



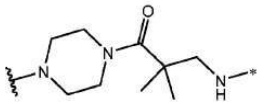
(L49)



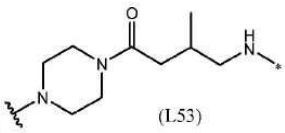
(L50)



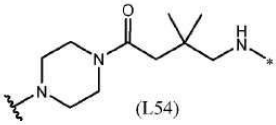
(L51)



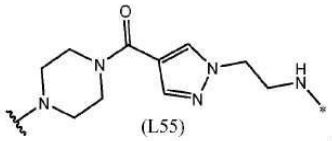
(L52)



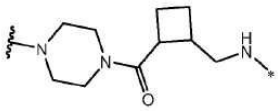
(L53)



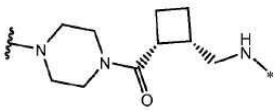
(L54)



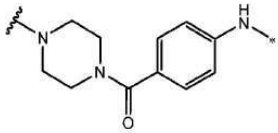
(L55)



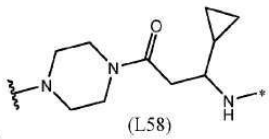
(L56a)



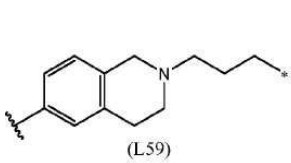
(L56)



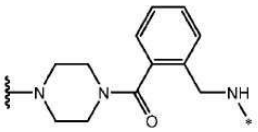
(L57)



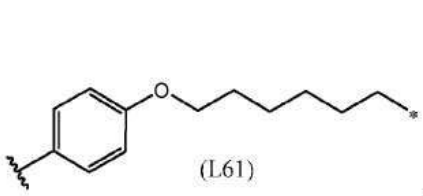
(L58)



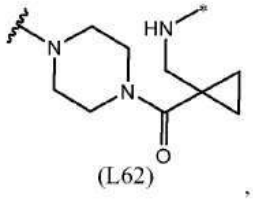
(L59)



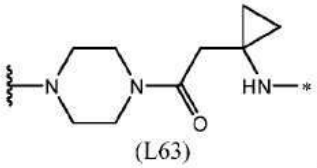
(L60)



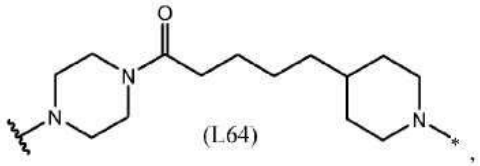
(L61)



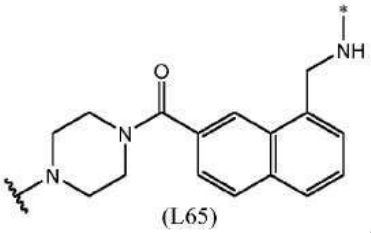
(L62)



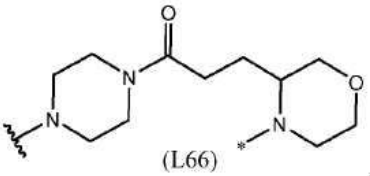
(L63)



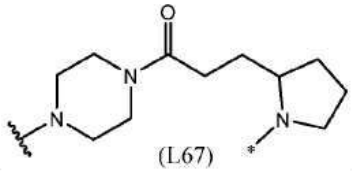
(L64)



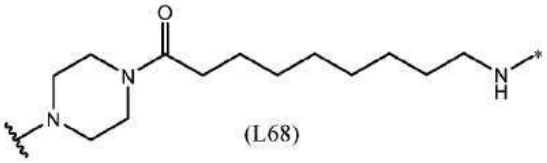
(L65)



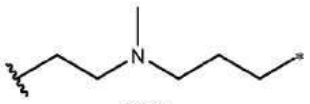
(L66)



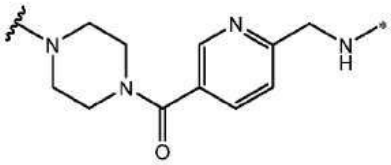
(L67)



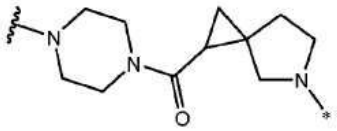
(L68)



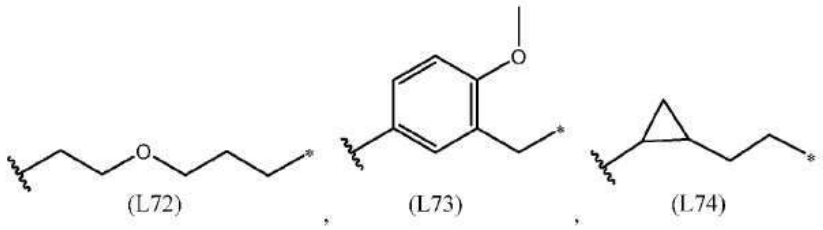
(L69)



(L70)

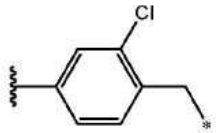


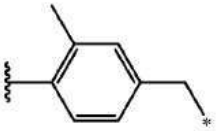
(L71)

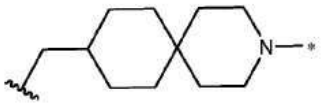

(L72)

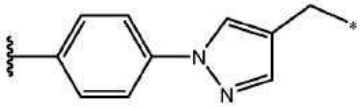
(L73)

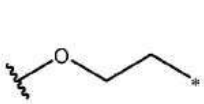
(L74)

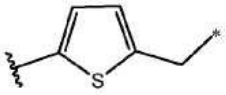

(L75)

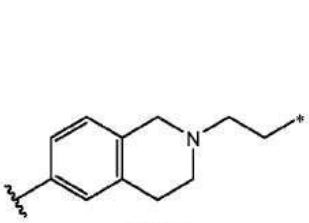

(L76)

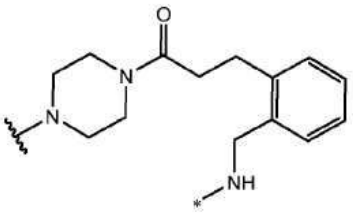

(L77)

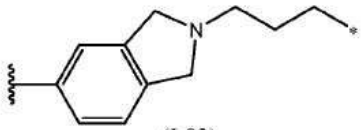

(L78)

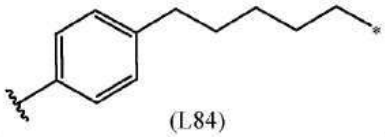

(L79)

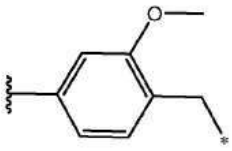

(L80)


(L81)

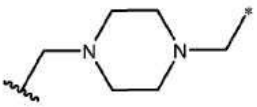

(L82)

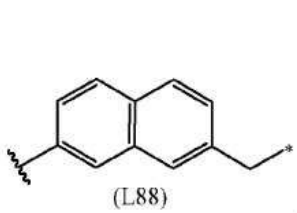

(L83)


(L84)

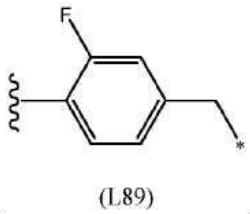

(L85)


(L86)

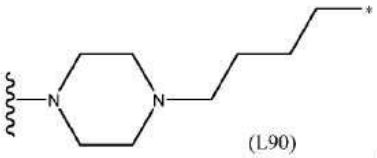

(L87)



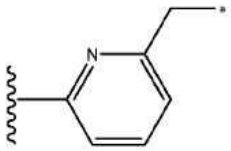
(L88)



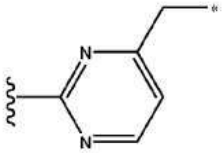
(L89)



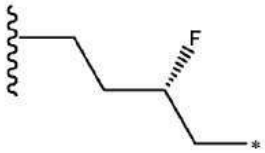
(L90)



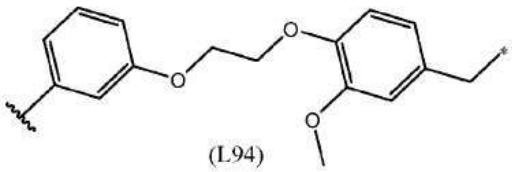
(L91)



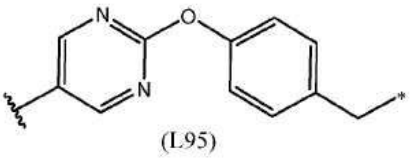
(L92)



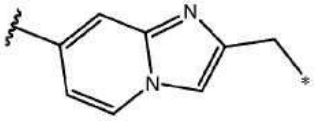
(L93)



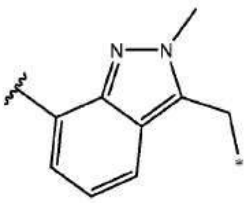
(L94)



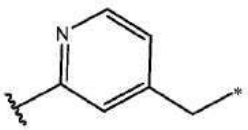
(L95)



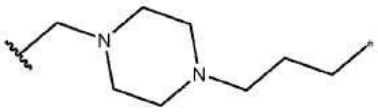
(L96)



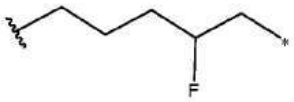
(L97)



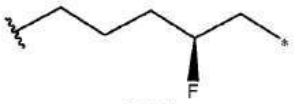
(L98),



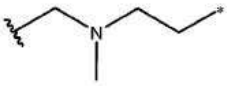
(L99),



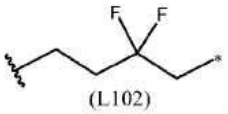
(L100a),



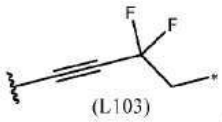
(L100),



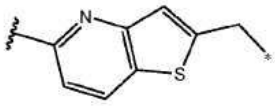
(L101),



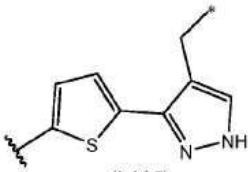
(L102),



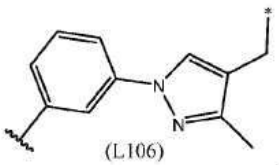
(L103),



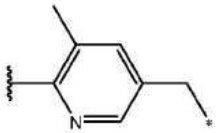
(L104),



(L105),



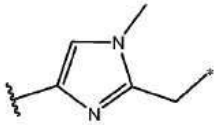
(L106),



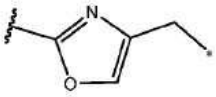
(L107),



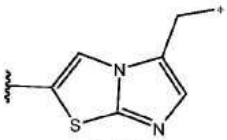
(L108),



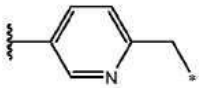
(L109),



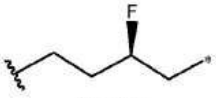
(L110),



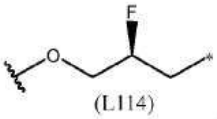
(L111),



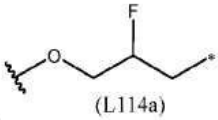
(L112),



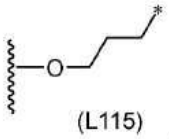
(L113),



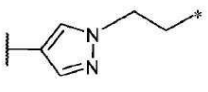
(L114),



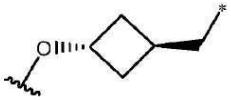
(L114a),



(L115),



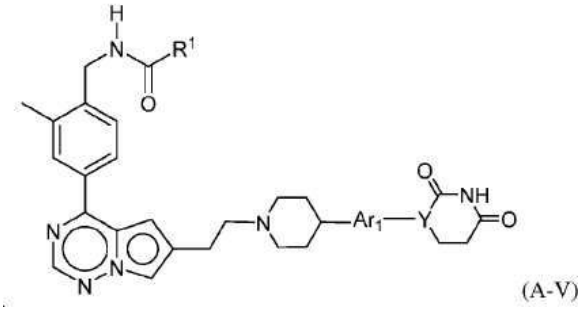
(L116) 또는



(L117).

청구항 90

제1항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식으로 표현되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



(A-V)

상기 식에서,

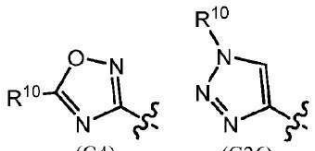
R^1은 1,2,4-옥사다이아졸릴 또는 트라이아졸릴이되, 이들 각각은 R^{10}으로 치환되고, R^{10}은 C_{1-4}알킬이고;

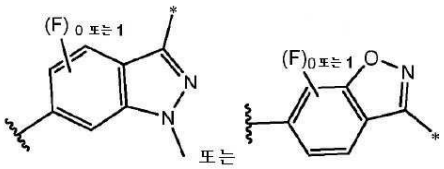
Y는 N 또는 CH이며;

Ar_1은 인도졸릴 또는 벤조아이속사졸릴이되, 이들 각각은 할로 및 C_{1-2}알킬로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환체로 선택적으로 치환된다.

청구항 91

제90항에 있어서,

R^1은  이고;

Ar_1은  이되, *— 는 Y에 대한 결합을 나타내는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 92

제90항 또는 제91항에 있어서, R^{10}은 $-C(CH_3)_3$인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 93

제1항 내지 제92항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 94

대상체에서 브루톤 타이로신 키나제의 분해 및/또는 저해에 반응성인 장애를 치료하는 방법으로서, 상기 대상체에게 유효량의 제1항 내지 제92항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 제93항의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 95

제94항에 있어서, 상기 장애는 자가면역 장애인, 방법.

청구항 96

제95항에 있어서, 상기 자가면역 장애는 다발성 경화증인, 방법.

청구항 97

제94항에 있어서, 상기 장애는 류마티스 관절염인, 방법.

청구항 98

제94항에 있어서, 상기 장애는 전신 홍반 루푸스(systemic lupus erythematosus)인, 방법.

청구항 99

제94항에 있어서, 상기 장애는 아토피 피부염(atopic dermatitis)인, 방법.

청구항 100

제94항에 있어서, 상기 장애는 암인, 방법.

청구항 101

제94항에 있어서, 상기 장애는 백혈병 또는 림프종인, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원**

[0002] 본 출원은 미국 가출원 제63/184,439호(출원일: 2021년 5월 5일)의 35 U.S.C. § 119(e) 하의 출원일 이익을 주장하며, 상기 기초출원의 전문은 본 명세서에 참조에 의해 원용된다.

[0003] **기술분야**

[0004] 브루톤 타이로신 키나제(Bruton's tyrosine kinase: Btk)의 분해를 표적으로 하는 특정 작용제 및 이러한 작용제의 제조 방법 및 사용 방법이 제공된다.

배 경 기 술

[0005] 단백질 분해는 세포 항상성을 유지하는 고도로 규제되고 필수적인 과정이다. 손상되거나 잘못 접혀 있거나 과도한 단백질의 선택적 식별 및 제거는 유비퀴틴-프로테아솜 경로(UPP)를 통해 달성된다.

[0006] UPP는 항원 처리, 아폽토시스, 세포 소기관의 생합성, 세포 순환, DNA 전사 및 복구, 분화 및 발달, 면역 반응 및 염증, 신경 및 근육 변성, 신경망의 형태형성, 세포 표면 수용체, 이온 채널 및 분비 경로의 조절, 스트레스 및 세포외 조절제에 대한 반응, 리보솜 생물발생 및 바이러스 감염을 포함하는 거의 모든 세포 과정의 조절에 중요하다.

[0007] E3 유비퀴틴 리가제에 의한 다수의 유비퀴틴 분자의 말단 라이신 잔기에 대한 공유 부착은 프로테아솜 분해에 대한 단백질을 표시하며, 여기서 단백질은 작은 펩타이드로 소화되고 결국에는 새로운 단백질에 대한 빌딩 블록 역할을 하는 구성 아미노산으로 소화된다. 생체내에서 상이한 단백질의 유비퀴틴화를 촉진하는 600개를 초과하는 E3 유비퀴틴 리가제가 존재하며, 이는 HECT-도메인 E3, U-박스 E3, 단량체 RING E3 및 다중-소단위 E3의 4개의 계열로 나뉠 수 있다.

[0008] 유비퀴틴-프로테아솜 경로(UPP)는 표적 단백질의 유비퀴틴화를 활성화할 수 있는 키메라 화합물을 사용함으로써 치료 개입을 위해 활용될 수 있는 것으로 알려져 있으며, 여기서 키메라 화합물은 유비퀴틴화 인식 요소에 공유 연결된 표적 단백질 결합 요소를 포함한다. 표적 단백질 및 유비퀴틴 리가제에 결합할 수 있는 이러한 키메라 화합물은 표적 단백질이 UPP를 통해 선택적으로 분해되도록 할 수 있다. 예를 들어, 탈리도마이드가 세레블론 E3 유비퀴틴 리가제에 결합한다는 발견은 단백질의 표적화 파괴를 위해 탈리도마이드 및 특정 유도체를 키메라

화합물로 통합하는 연구로 이어졌다.

[0009] 단백질 키나제는 종양학, 신경학 및 면역학에서 수많은 인간 질환의 발달 및 치료에서 중대한 역할을 하는 500개 초과의 단백질로 이루어진 큰 다유전자 계열이다. Tec 키나제는 5개의 구성원(Tec(간세포 암종에서 발현된 타이로신 키나제), Btk(브루톤 타이로신 키나제), Itk(인터류킨-2(IL-2)-유도성 T-세포 키나제; Emt 또는 Tsk로도 알려져 있음), Rlk(휴식 림프구 키나제; Txk로도 알려져 있음) 및 Bmx(염색체 X 상의 뼈-골수 타이로신 키나제 유전자; Etk로도 알려져 있음))으로 이루어진 비-수용체 타이로신 키나제이고, Bmx 및 Tec의 발현이 내피 및 간 세포에서 검출되었지만, 조혈 세포에서 주로 발현된다. Tec 키나제(Itk, Rlk 및 Tec)는 T 세포에서 발현되고 모두 조절 B 세포 활성화, 증식 및 분화에 관여하는 T-세포의 하류에서 활성화된다. 더 구체적으로, Btk는 포스파티딜이노시톨(3,4,5)-트리스포스페이트(PIP3)를 결합하는 PH 도메인을 함유한다. PIP3 결합은 Btk를 포스포릴레이트 포스포리파제 C(PLCy)에 유도시키고, 이는 차례로 PIP2를 가수분해시켜 2개의 2차 메신저, 이노시톨 트라이포스페이트(IP3) 및 다이아실 글리세롤(DAG)을 생산하고, 이들은 단백질 키나제 PKC를 활성화시키고, 그 다음 추가의 B-세포 신호전달을 유도한다. Btk 효소적 활성을 무력하게 하는 돌연변이는 XLA 증후군(X-관련 무감마글로불린혈증), 1차 면역결핍을 초래한다. Tec 키나제는 B-세포 및 T-세포 신호전달 둘 다에서 중대한 역할을 하기 때문에, Tec 키나제는 자가면역 장애에 대한 관심 표적이다.

[0010] Btk가 B-세포 신호전달에서 중요한 역할을 한다는 것을 고려할 때, Btk 단백질의 유비퀴틴화 및 분해를 활성화시킬 수 있는 키메라 화합물을 개발하는 것에 대한 상당한 요구가 있다. 본 개시내용의 목적은 생체내에서 유비퀴틴-프로테아솜 경로(UPP)를 통해서 Btk 단백질의 선택적 분해에 유용한 새로운 화합물, 방법, 조성물 및 제조 방법을 제공하는 것이다.

발명의 내용

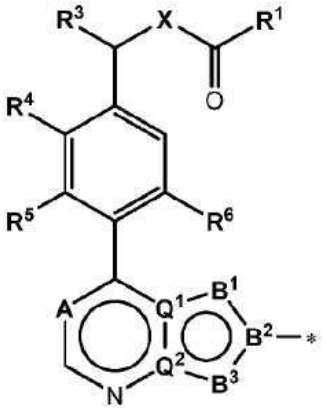
[0011] 본 개시내용의 제1 양상은 하기 화학식 (A)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다:

[0012] BTK—L—DSM (A)

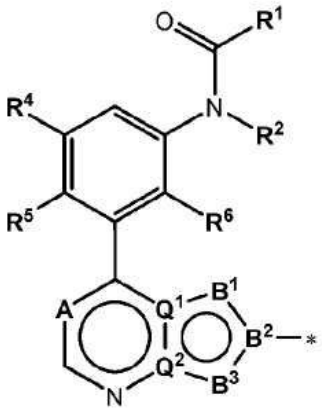
[0013] 상기 식에서, DSM은 링커 L에 공유적으로 부착된 분해 신호전달 모이어티이고,

[0014] L은 BTK를 DSM에 공유적으로 부착시키는 링커이며;

[0015] BTK는 링커 L에 공유적으로 부착된 화학식 (I) 또는 화학식 (II) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염으로 표현되는 Btk 결합 모이어티이고:



(I)



(II)

[0016]

[0017] 상기 식에서,

[0018] A는 CR^7 및 N으로부터 선택되고;

[0019] B^1은 CR^8, N 및 NR^8로부터 선택되며;

[0020] B^2는 C 또는 N이고;

[0021] B^3은 CR^8, N, NR^8 및 S로부터 선택되며;

[0022] Q^1 및 Q^2 중 하나는 N이고, 나머지 하나는 C이거나; Q^1 및 Q^2 둘 다는 C이고;

[0023] X는 O 및 NR^2로부터 선택되며;

[0024] R^1은 $-N(R^{1a})_2$, C_{1-10} 알킬, 3- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴, 3- 내지 7-원 단환식 헤테로사이클릴, 7- 내지 10-원 이환식 카보사이클릴, 및 7- 내지 10-원 이환식 헤테로사이클릴로부터 선택되되; R^1로 표현된 C_{1-10} 알킬, 3- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴, 3- 내지 7-원 단환식 헤테로사이클릴, 7- 내지 10-원 이환식 카보사이클릴 및 7- 내지 10-원 이환식 헤테로사이클릴은 각각 하나 이상(예를 들어, 1 내지 6개, 1 내지 3개 또는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개)의 R^{10}으로 선택적으로 치환되고;

[0025] R^{1a}는, 각각의 경우에, H, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일로부터 독립적으로 선택되되, R^{1a}로 표현된 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일 및 C_{2-6} 알킨일은 각각 하나 이상(예를 들어, 1 내지 6개, 1 내지 3개 또는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개)의 R^{10}으로 선택적으로 치환되거나;

[0026] 대안적으로 2개의 R^{1a}는 이들의 개재 원자와 함께 합쳐져서 하나 이상(예를 들어, 1 내지 6개, 1 내지 3개 또는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개)의 R^{10}으로 선택적으로 치환된 3- 내지 7-원 단환식 헤테로사이클릴을 형성하고;

[0027] R^{10}은, 각각의 경우에, H, 할로겐, $-OR^{10a}$, $-S(O)_2R^{10a}$, -CN, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴, 및 4- 내지 6-원 단환식 헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택되되; R^{10}으로 표현된 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴 및 4- 내지 6-원 단환식 헤테로사이클릴은 각각 하나 이상(예를 들어, 1 내지 6개, 1 내지 3개 또는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개)의 R^{15}로 선택적으로 치환되거나;

[0028] 대안적으로 2개의 R^{10}은 이들의 개재 원자와 함께 합쳐져서 3- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴, 3- 내지 7-원 단환식 헤테로사이클릴, 7- 내지 10-원 이환식 카보사이클릴 및 7- 내지 10-원 이환식 헤테로사이클릴로부터 선택된 고리 A를 형성하되, 고리 A는 하나 이상(예를 들어, 1 내지 6개, 1 내지 3개 또는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개)의 R^{15}로 선택적으로 치환되고;

[0029] R^{10a}는, 각각의 경우에, H, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴 및 4- 내지 6-원 단환식 헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택되며;

[0030] R^{15}는, 각각의 경우에, C_{1-6} 알킬, 할로겐, -CN, 3- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴 및 $-OR^{15a}$로부터 독립적으로 선택되되; R^{15}로 표현된 C_{1-6} 알킬 및 3- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴은 하나 이상(예를 들어, 1 내지 6개, 1 내지 3개 또는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개)의 R^{15a}로 선택적으로 치환되거나; 2개의 R^{15}는 이들의 개재 원자와 함께 합쳐져서 3- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴 또는 4- 내지 6-원 단환식 헤테로사이클릴을 형성하고;

[0031] R^{15a}는 H, 할로겐 및 적어도 하나의 할로겐으로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬로부터 선택되며;

[0032] R^2는 H, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일 및 C_{2-6} 알킨일로부터 선택되고;

[0033] R^3은 H, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, $-C(O)N(R^{3a})_2$, $-C(O)OR^{3a}$ 및 $-C(O)R^{3a}$로부터 선택되되, R^3으로 표현된 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일 및 C_{2-6}알킨일은 각각 하나 이상(예를 들어, 1 내지 6개, 1 내지 3개 또는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개)의 R^{30}으로 선택적으로 치환되고;

[0034] R^{3a}는, 각각의 경우에, H, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일로부터 독립적으로 선택되되, R^{3a}로 표현된 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일 및 C_{2-6} 알킨일은 각각 하나 이상(예를 들어, 1 내지 6개, 1 내지 3개 또는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개)의 R^{30}으로 선택적으로 치환되며;

[0035] R^{30}은, 각각의 경우에, 할로겐, $-OR^{30a}$, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3- 내지 7-원 단환식 카보사이클일 및 4- 내지 6-원 단환식 헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택되고;

[0036] R^{30a}는 H, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3- 내지 6-원 단환식 카보사이클릴 및 4- 내지 6-원 단환식 헤테로사이클릴로부터 선택되거나;

[0037] 대안적으로 R^1과 R^2는 이들의 개재 원자와 함께 합쳐져서 3- 내지 7-원 단환식 헤테로사이클릴 및 7- 내지 14-원 이환식 헤테로사이클릴로부터 선택된 고리 B를 형성하되; 고리 B는 하나 이상(예를 들어, 1 내지 6개, 1 내지 3개 또는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개)의 R^{200}으로 선택적으로 치환되거나;

[0038] 대안적으로 R^2과 R^3은 이들의 개재 원자와 함께 합쳐져서 3- 내지 7-원 단환식 헤테로사이클릴 및 7- 내지 10-원 이환식 헤테로사이클릴로부터 선택된 고리 C를 형성하되; 고리 C는 하나 이상(예를 들어, 1 내지 6개, 1 내지 3개 또는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개)의 R^{200}으로 선택적으로 치환되고;

[0039] R^{200}은, 각각의 경우에, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴, 4- 내지 6-원 단환식 헤테로사이클릴, 할로겐, $-CN$, $-C(O)R^{200a}$, $-C(O)_2R^{200a}$; $-C(O)N(R^{200a})_2$, $-N(R^{200a})_2$, $-N(R^{200a})C(O)R^{200a}$, $-N(R^{200a})C(O)_2R^{200a}$, $-N(R^{200a})C(O)N(R^{200a})_2$, $-N(R^{200a})S(O)_2R^{200a}$, $-OR^{200a}$, $-OC(O)R^{200a}$, $-OC(O)N(R^{200a})_2$, $-SR^{200a}$, $-S(O)R^{200a}$, $-S(O)_2R^{200a}$, $-S(O)N(R^{200a})_2$, $-S(O)_2N(R^{200a})_2$로부터 독립적으로 선택되되; R^{200}으로 표현된 C_{1-6}알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6}알킨일, 3- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴, 4- 내지 6-원 단환식 헤테로사이클릴은 각각 하나 이상(예를 들어, 1 내지 6개, 1 내지 3개 또는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개)의 R^{250}으로 선택적으로 치환되거나; 2개의 R^{200}은 이들의 개재 원자와 함께 합쳐져서 4- 내지 6-원 단환식 헤테로사이클릴 또는 3- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴을 형성하고, 이들 각각은 하나 이상(예를 들어, 1 내지 6개, 1 내지 3개 또는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개)의 R^{250}으로 선택적으로 치환되며;

[0040] R^{200a}는, 각각의 경우에, H, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴 및 4- 내지 6-원 단환식 헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택되되, R^{200a}로 표현된 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴 및 4- 내지 6-원 단환식 헤테로사이클릴은 각각 하나 이상(예를 들어, 1 내지 6개, 1 내지 3개 또는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개)의 R^{250}으로 선택적으로 치환되고;

[0041] R^{250}은, 각각의 경우에, C_{1-6} 알킬, 할로겐 및 $-OR^{250a}$로부터 독립적으로 선택되며;

[0042] R^{250a}는 H 또는 C_{1-6} 알킬이고;

[0043] R^4는 H, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴, 4- 내지 6-원 단환식 헤테로사이클릴, 할로겐, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^{4a}$, $-SR^{4a}$, $-N(R^{4a})_2$, $-C(O)R^{4a}$, $-C(O)OR^{4a}$, $-S(O)R^{4a}$, $-S(O)_2R^{4a}$, $-C(O)N(R^{4a})_2$, $-SO_2N(R^{4a})_2$, $-OC(O)R^{4a}$, $-N(R)C(O)R^{4a}$, $-N(R)C(O)OR^{4a}$,$-N(R)SO_2R^{4a}$ 및 $-OC(O)N(R^{4a})_2$로부터 선택되되; R^4로 표현된 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴 및 4- 내지 6-원 단환식 헤테로사이클릴은 각각 하나 이상(예를 들어, 1 내지 6개, 1 내지 3개 또는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개)의 R^{40}으로 선택적으로 치

환되며;

[0044] R^{4a}는 H, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴 및 4- 내지 6-원 단환식 헤테로사이클릴이되, R^{4a}로 표현된 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴 및 4- 내지 6-원 단환식 헤테로사이클릴은 각각 하나 이상(예를 들어, 1 내지 6개, 1 내지 3개 또는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개)의 R^{40}로 선택적으로 치환되고;

[0045] R^{40}은, 각각의 경우에, 할로겐, $-OR^{40a}$, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴 및 4- 내지 6-원 단환식 헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택되되; R^{40}으로 표현된 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴 및 4- 내지 6-원 단환식 헤테로사이클릴은 각각 하나 이상(예를 들어, 1 내지 6개, 1 내지 3개 또는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개)의 R^{45}로 선택적으로 치환되며;

[0046] R^{40a}는 H, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴 및 4- 내지 6-원 단환식 헤테로사이클릴이되, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴 및 4- 내지 6-원 단환식 헤테로사이클릴은 각각 하나 이상(예를 들어, 1 내지 6개, 1 내지 3개 또는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개)의 R^{45}로 선택적으로 치환되고;

[0047] R^{45}는, 각각의 경우에, C_{1-6} 알킬, 할로겐 및 $-OR^{45a}$로부터 독립적으로 선택되며;

[0048] R^{45a}는 H 또는 C_{1-6} 알킬이거나;

[0049] 대안적으로 R^{3}과 R^{4}는, 이들의 개재 원자와 함께 합쳐져서 5- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴 및 O, N 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 5- 내지 7-원 단환식 헤테로사이클릴로부터 선택된 고리 D를 형성하되; 고리 D는 하나 이상(예를 들어, 1 내지 6개, 1 내지 3개 또는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개)의 R^{300}으로 선택적으로 치환되고;

[0050] R^{300}은, 각각의 경우에, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴, 4- 내지 6-원 단환식 헤테로사이클릴, 할로겐, $-C(O)R^{300a}$, $-OR^{300a}$ 및 $-S(O)_2R^{300a}$로부터 독립적으로 선택되되; R^{300}으로 표현된 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴 및 4- 내지 내지 6-원 단환식 헤테로사이클릴은 각각 하나 이상(예를 들어, 1 내지 6개, 1 내지 3개 또는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개)의 R^{350}으로 선택적으로 치환되며;

[0051] R^{300a}는 H, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴 및 4- 내지 6-원 단환식 헤테로사이클릴로부터 선택되되, R^{300a}로 표현된 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴 및 4- 내지 6-원 단환식 헤테로사이클릴은 각각 하나 이상(예를 들어, 1 내지 6개, 1 내지 3개 또는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개)의 R^{350}으로 선택적으로 치환되고;

[0052] R^{350}은, 각각의 경우에, C_{1-6} 알킬, 할로겐, -CN, $-C(O)R^{350a}$, $-C(O)N(R^{350a})_2$, $-C(R^{350a})_2N(R^{350a})_2$ 및 $-OR^{350a}$로부터 독립적으로 선택되며;

[0053] R^{350a}는, 각각의 경우에, 독립적으로 H 또는 1 내지 3개의 할로겐으로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이거나, 2개의 R^{350a}는 이들이 부착되는 N 원자와 함께 N 및 O로부터 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4- 내지 6-원 단환식 헤테로사이클릴을 형성하고;

[0054] R^{5}는 H, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, 할로겐 및 $-OR^{5a}$로부터 선택되되; R^{5}로 표현된 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일

및 C_{2-6} 알킨일은 하나 이상(예를 들어, 1 내지 6개, 1 내지 3개 또는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개)의 할로겐으로 선택적으로 치환되며;

[0055] R^{5a}는 H, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴 및 4- 내지 6-원 단환식 헤테로사이클릴로부터 선택되되, R^{5a}로 표현된 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3- 내지 6-원 단환식 카보사이클릴은 각각 하나 이상(예를 들어, 1 내지 6개, 1 내지 3개 또는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개)의 할로겐으로 선택적으로 치환되며;

[0056] R^{6}은 H, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, 할로겐, $-OR^{6a}$로부터 선택되되; R^{6}으로 표현된 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일 및 C_{2-6} 알킨일은 각각 하나 이상(예를 들어, 1 내지 6개, 1 내지 3개 또는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개)의 할로겐으로 선택적으로 치환되고;

[0057] R^{6a}는 H, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3- 내지 6-원 단환식 카보사이클릴 및 4- 내지 6-원 단환식 헤테로사이클릴이되, R^{6a}로 표현된 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3- 내지 6-원 단환식 카보사이클릴 및 4- 내지 6-원 단환식 헤테로사이클릴은 각각 하나 이상(예를 들어, 1 내지 6개, 1 내지 3개 또는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개)의 할로겐으로 선택적으로 치환되며;

[0058] R^{7}은 H, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, -CN, $-OR^{7a}$, $-C(O)N(R^{7a})_2$, $-C(O)OR^{7a}$ 및 $-C(O)R^{7a}$로부터 선택되되; R^{7}로 표현된 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일 및 C_{2-6} 알킨일은 각각 하나 이상(예를 들어, 1 내지 6개, 1 내지 3개 또는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개)의 R^{70}으로 선택적으로 치환되고;

[0059] R^{7a}는, 각각의 경우에, H, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴 및 4- 내지 6-원 단환식 헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택되되, R^{7a}로 표현된 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴 및 4- 내지 6-원 단환식 헤테로사이클릴은 각각 하나 이상(예를 들어, 1 내지 6개, 1 내지 3개 또는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개)의 R^{70}으로 선택적으로 치환되고;

[0060] R^{70}은, 각각의 경우에, 할로겐, $-OR^{70a}$, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴 및 4- 내지 6-원 단환식 헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택되되; R^{70}으로 표현된 C_{1-6}알킬, C_{2-6}알켄일, C_{2-6}알킨일, 3- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴 및 4- 내지 6-원 단환식 헤테로사이클릴은 하나 이상(예를 들어, 1 내지 6개, 1 내지 3개 또는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개)의 R^{75}로 선택적으로 치환되며;

[0061] R^{70a}는 H, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴 및 4- 내지 6-원 단환식 헤테로사이클릴로부터 선택되되, R^{70a}로 표현된 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴 및 4- 내지 6-원 단환식 헤테로사이클릴은 각각 하나 이상(예를 들어, 1 내지 6개, 1 내지 3개 또는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개)의 R^{75}로 선택적으로 치환되고;

[0062] R^{75}는, 각각의 경우에, C_{1-6} 알킬, 할로겐 및 $-OR^{75a}$로부터 독립적으로 선택되며;

[0063] R^{75a}는 H 또는 C_{1-6} 알킬이고;

[0064] R^{8}은, 각각의 경우에, H, 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, -CN, $-C(O)R^{8a}$, $-C(O)_2R^{8a}$, $-C(O)N(R^{8a})_2$, $-N(R^{8a})_2$, $-N(R^{8a})C(O)R^{8a}$, $-N(R^{8a})C(O)_2R^{8a}$, $-N(R^{8a})C(O)N(R^{8a})_2$, $-N(R^{8a})S(O)_2R^{8a}$, $-OR^{8a}$, $-OC(O)R^{8a}$, $-OC(O)N(R^{8a})_2$, $-SR^{8a}$, $-S(O)R^{8a}$, $-S(O)_2R^{8a}$, $-S(O)N(R^{8a})_2$, $-S(O)_2N(R^{8a})_2$, 3- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴, 4- 내지 6-원 단환

식 헤테로사이클릴 및 7- 내지 10-원 이환식 헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택되되; R^{8}로 표현된 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴, 4- 내지 6-원 단환식 헤테로사이클릴 및 7- 내지 10-원 이환식 헤테로사이클릴은 각각 하나 이상(예를 들어, 1 내지 6개, 1 내지 3개 또는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개)의 R^{80}으로 선택적으로 치환되며;

[0065] R^{8a}는, 각각의 경우에, H, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴 및 4- 내지 6-원 단환식 헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택되되, R^{8a}로 표현된 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴 및 4- 내지 6-원 단환식 헤테로사이클릴은 각각 하나 이상(예를 들어, 1 내지 6개, 1 내지 3개 또는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개)의 R^{80}으로 선택적으로 치환되거나; 2개의 R^{8a}는, 이들의 개재 원자와 함께 합쳐져서, 하나 이상(예를 들어, 1 내지 6개, 1 내지 3개 또는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개)의 R^{80}으로 선택적으로 치환된 4- 내지 6-원 단환식 헤테로사이클릴을 형성하고;

[0066] R^{80}은, 각각의 경우에, 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, -CN, $-C(O)R^{80a}$, $-C(O)_2R^{80a}$, $-C(O)N(R^{80a})_2$, $-N(R^{80a})_2$, $-N(R^{80a})C(O)R^{80a}$, $-N(R^{80a})C(O)_2R^{80a}$, $-N(R^{80a})C(O)N(R^{80a})_2$, $-N(R^{80a})S(O)_2R^{80a}$, $-OR^{80a}$, $-OC(O)R^{80a}$, $-OC(O)N(R^{80a})_2$, $-SR^{80a}$, $-S(O)R^{80a}$, $-S(O)_2R^{80a}$, $-S(O)N(R^{80a})_2$, $-S(O)_2N(R^{80a})_2$, 3- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴 및 4- 내지 6-원 단환식 헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택되되; R^{80}으로 표현된 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴 및 4- 내지 6-원 단환식 헤테로사이클릴은 각각 하나 이상(예를 들어, 1 내지 6개, 1 내지 3개 또는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개)의 R^{85}로 선택적으로 치환되거나; 2개의 R^{80}은 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 옥소기(-C=O)-)를 형성하며;

[0067] R^{80a}는, 각각의 경우에, H, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3- 내지 6-원 단환식 카보사이클릴 및 4- 내지 6-원 단환식 헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택되되; R^{80a}로 표현된 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6}알킨일, 3- 내지 6-원 단환식 카보사이클릴 및 4- 내지 6-원 단환식 헤테로사이클릴은 각각 하나 이상(예를 들어, 1 내지 6개, 1 내지 3개 또는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개)의 R^{85}로 선택적으로 치환되고;

[0068] R^{85}는, 각각의 경우에, 독립적으로 C_{1-6} 알킬, 할로겐 및 $-OR^{85a}$이며;

[0069] R^{85a}는 H 또는 C_{1-6} 알킬이고;

[0070] ‘*’는 링커 L에 대한 결합을 나타낸다.

[0071] 또 다른 양상에서, 본 개시내용은 대상체에서 Btk 활성의 조절 및/또는 Btk의 분해에 반응성인 장애의 치료 방법을 제공하며, 이 방법은 대상체에게 유효량의 본 명세서에 기재된 적어도 1종의 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 본 발명은 또한 Btk 활성의 조절 및/또는 Btk의 분해에 반응성인 장애의 치료를 위한 의약의 제조를 위한, 본 명세서에 기재된 적어도 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 용도를 포함한다. 또한 Btk 활성의 조절 및/또는 Btk의 분해에 반응성인 장애의 치료에 사용하기 위한 본 명세서에 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다. 본 명세서에 기재된 화합물 및 임의의 합성 중간체의 제조 방법이 또한 본 개시내용에 포함된다.

[0072] 다른 특징 또는 이점은 몇 개의 실시형태의 하기의 상세한 설명으로부터, 그리고 또한 첨부된 청구범위로부터 명백할 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0073] 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 유비퀴틴-프로테아솜 경로(UPP)를 통해서 Btk 단백질의 선택적 유비퀴틴화를 활성화하여 Btk 단백질을 분해시킬 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 기재된 바와 같은 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 Btk 활성을 조절할 수

있다.

[0074] **I. 정의**

[0075] 화합물은 표준 명명법을 사용하여 기재된다. 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 본 발명이 속한 기술 분야의 당업자가 일반적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다.

[0076] 단수 표현은 수량의 제한을 의미하는 것이 아니라, 언급된 항목 중 적어도 하나의 존재를 나타낸다. 값의 범위에 대한 언급은 본 명세서에 달리 명시되지 않는 한 범위 내에 속하는 각각의 개별 값을 개별적으로 언급하는 약식 방법으로 제공되며, 각각의 개별 값은 본 명세서에 개별적으로 인용된 것처럼 본 명세서에 포함된다. 모든 범위의 종점은 범위 내에 포함되며 독립적으로 조합 가능하다. 본 명세서에 기재된 모든 방법은 본 명세서에 달리 제시되지 않거나 문맥상 명확하게 모순되지 않는 한 적합한 순서로 수행될 수 있다. 예 또는 예시적인 언어(예를 들어, "예컨대")의 사용은 단지 본 발명을 더 잘 설명하기 위한 것이며 달리 청구되지 않는 한 본 발명의 범주를 제한하지 않는다.

[0077] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "알킬"은 완전 포화 분지형 또는 비분지형 탄화수소 모이어티를 지칭한다. 일부 실시형태에서, 알킬은 1 내지 20개의 탄소 원자, 1 내지 10개의 탄소 원자, 1 내지 8개의 탄소 원자, 1 내지 6개의 탄소 원자 또는 1 내지 4개의 탄소 원자를 포함한다. 일부 실시형태에서, 알킬은 6 내지 20개의 탄소 원자를 포함한다. 알킬의 대표적인 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소-프로필, n-부틸, sec-부틸, 아이소-부틸, tert-부틸, n-펜틸, 아이소펜틸, 네오펜틸 또는 n-헥실을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0078] "알켄일"은 선형 또는 분지형일 수 있고 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 불포화 탄화수소기를 지칭한다. 일부 실시형태에서, 알켄일기는 2 내지 20개의 탄소 원자, 2 내지 10개의 탄소 원자 또는 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다. 알켄일기는 1, 2 또는 3개의 탄소-탄소 이중 결합 또는 그 초과를 함유할 수 있다. 알켄일기의 예는 에텐일, n-프로펜일, 아이소-프로펜일, n-부트-2-엔일, n-헥스-3-엔일 등을 포함한다.

[0079] "알킨일"은 선형 또는 분지형일 수 있고 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 불포화 탄화수소기를 지칭한다. 일부 실시형태에서, 알킨일기는 2 내지 20개의 탄소 원자를 갖고, 2 내지 10개의 탄소 원자 또는 2 내지 6개의 탄소 원자가 바람직할 수 있다. 알킨일기는 1, 2 또는 3개의 탄소-탄소 삼중 결합 또는 그 초과를 함유할 수 있다. 알킨일기는 에틴일, n-프로핀일, n-부트-2-인일, n-헥스-3-인일 등을 포함한다.

[0080] 일부 실시형태에서, 기 내의 탄소 원자의 수는 아래첨자 "C_{x-xx}"에 의해서 본 명세서에서 명시되고, 식 중 x 및 xx는 정수이다. 예를 들어, "C_{1-4} 알킬"는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬기이다.

[0081] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "카보사이클릴", "카보사이클" 또는 "카보사이클릭 고리"는 3 내지 10개, 3 내지 8개, 3 내지 7개, 3 내지 5개, 3 내지 6개, 4 내지 6개, 5 내지 7개 또는 7 내지 10개의 탄소 원자를 지칭한다. 용어 "카보사이클릴"은 사이클로알킬기 및 방향족기(즉, 아릴)를 포함한다. 용어 "사이클로알킬"은 3 내지 7개의 탄소 원자, 3 내지 6개의 탄소 원자 또는 5 내지 7개의 탄소 원자의 완전히 포화된 단환식 또는 이환식 또는 스피로 탄화수소기를 지칭한다. 일부 실시형태에서, 사이클로알킬은 3- 내지 6-원 단환식 사이클로알킬이다. 예시적인 이환식 카보사이클릴기는 바이사이클로[2.1.1]헥실, 바이사이클로[2.2.1]헵틸, 바이사이클로[2.2.1]헵텐일, 6,6-다이메틸바이사이클로-[3.1.1]헵틸, 2,6,6-트라이메틸바이사이클로[3.1.1]헵틸, 스피로[2.2]펜탄일 및 스피로[3.3]헵탄일을 포함한다.

[0082] 일 실시형태에서, 카보사이클릴은 7- 내지 10-원 이환식 카보사이클릴이다. 예시적인 7- 내지 10-원 이환식 카보사이클릴은 바이사이클로[2.2.1]헵틸, 바이사이클로[2.2.1]헵텐일, 6,6-다이메틸바이사이클로[3.1.1]헵틸, 2,6,6-트라이메틸바이사이클로[3.1.1]헵틸, 스피로[3.3]헵탄일, 스피로[2.5]옥탄일, 바이사이클로[3.3.0]옥탄일, 바이사이클로[2.2.2]옥탄일, 바이사이클로[3.3.1] 노난일, 바이사이클로[3.3.2]데칸일, 데칼린일, 나프틸 및 인단일을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 일 실시형태에서, 카보사이클릴은 3- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴이다. 예시적인 3- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로프로펜일, 사이클로부텐일, 사이클로펜텐일, 사이클로헥센일, 사이클로헵텐일, 사이클로부타다이엔일, 사이클로펜타다이엔일, 사이클로헥사다이엔일, 사이클로헵타다이엔일, 페닐 및 사이클로헵타트라이엔일을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 일 실시형태에서, 카보사이클릴은 5- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴, 예컨대, 비제한적으로 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로펜텐일, 사이클로헥센일, 사이클로헵텐일, 사이클로펜타다이엔일, 사이클로헥사다이엔일, 사이클로헵타다이엔일, 페닐 또는 사이클로헵타트라이엔일이다. 또 다른 실시형태에서, 카보사이클릴은 4- 내지 6-원 단환식

카보사이클릴, 예컨대, 비제한적으로 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로부텐일, 사이클로펜텐일, 사이클로헥센일, 사이클로부타다이엔일, 사이클로펜타다이엔일, 사이클로헥사다이엔일 또는 페닐이다. 또 다른 실시형태에서, 카보사이클릴은 3- 내지 6-원 카보사이클릴, 예컨대, 비제한적으로 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로프로펜일, 사이클로부텐일, 사이클로펜텐일, 사이클로헥센일, 사이클로부타다이엔일, 사이클로펜타다이엔일, 사이클로헥사다이엔일 또는 페닐이다. 또 다른 실시형태에서, 카보사이클릴은 3- 내지 6-원 단환식 사이클로알킬, 예컨대, 비제한적으로 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실이다. 추가의 또 다른 실시형태에서, 카보사이클릴은 페닐이다. 추가의 또 다른 실시형태에서, 카보사이클릴은 사이클로프로필이다.

[0083] "할로겐" 또는 "할로"는 플루오로, 클로로, 브로모 또는 아이오도일 수 있다.

[0084] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "헤테로사이클릴"은 3- 내지 14-고리원 또는 특히 3- 내지 8-고리원, 3- 내지 7-고리원, 3- 내지 6- 고리원 또는 5- 내지 7- 고리원, 4- 내지 7- 고리원 또는 4- 내지 6-고리원을 갖고 이들 중 최대 4개(예를 들어, 1, 2, 3 또는 4개)는 헤테로원자일 수 있는 포화 또는 불포화, 단환식 또는 다환식(예를 들어, 이환식 또는 삼환식) 고리계(예를 들어, 융합된, 브리지된 또는 스피로 고리계)를 지칭하고, 헤테로원자는 O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택되고, C는 산화될 수 있고(예를 들어, C(O)), N은 산화되거나(예를 들어, N(O)) 또는 4차화될 수 있고, S는 선택적으로 설폭사이드 및 설폰으로 산화될 수 있다. 불포화 헤테로사이클릭 고리는 헤테로아릴 고리를 포함한다. 헤테로사이클릴기는 헤테로원자 또는 탄소 원자에서 본 발명의 화합물의 나머지에 부착될 수 있다. 용어 아자사이클릭은 적어도 하나의 질소 고리 원자를 갖는 비-방향족 헤테로사이클릴을 지칭한다. 아자사이클릭의 예는 아제티딘, 피롤리딘, 피페리딘, 피페라진 및 몰폴린을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0085] 일 실시형태에서, 헤테로사이클릴은 O, S 및 N으로부터 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 3- 내지 7-원 단환식 헤테로사이클릴(포화 또는 부분적으로 불포화(즉, 비-방향족))이다. 3- 내지 7-원 단환식 헤테로사이클릴의 예는 아지리딘일, 옥시란일, 티란일, 옥사지리딘일, 옥사제판일, 아제티딘일, 옥세탄일, 티에탄일, 피롤리딘일, 테트라하이드로퓨란일, 티올란일, 이미다졸리딘일, 피라졸리딘일, 옥사졸리딘일, 이속사졸리딘일, 티아졸리딘일, 아이소티아졸리딘일, 다이옥솔란일, 다이티올란일, 옥사티올란일, 피페리딘일, 테트라하이드로피란일, 티안일, 피페라진일, 몰폴린일, 티오몰폴린일, 다이옥산일, 다이티안일, 트라이옥산일, 트라이티안일, 아제판일, 옥세판일, 티에판일, 다이하이드로퓨란일, 이미다졸린일 및 다이하이드로피란일포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 일 실시형태에서, 헤테로사이클릴은 5- 내지 7-원 단환식 헤테로사이클릴(포화 또는 부분적으로 불포화됨)이다. 예는 피롤리딘일, 테트라하이드로퓨란일, 티올란일, 이미다졸리딘일, 피라졸리딘일, 옥사졸리딘일, 옥사제판일, 이속사졸리딘일, 티아졸리딘일, 아이소티아졸리딘일, 다이옥솔란일, 다이티올란일, 옥사티올란일, 피페리딘일, 테트라하이드로피란일, 티안일, 피페라진일, 몰폴린일, 티오몰폴린일, 다이옥산일, 다이티안일, 트라이옥산일, 트라이티안일, 아제판일, 옥세판일, 티에판일, 다이하이드로퓨란일, 이미다졸린일 및 다이하이드로피란일을 포함한다.

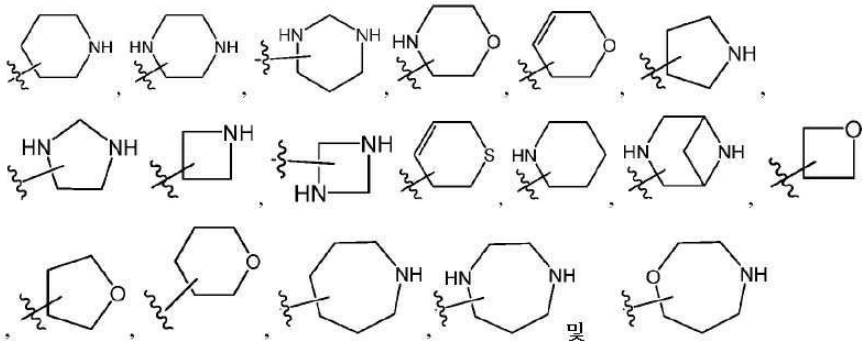
[0086] 또 다른 실시형태에서, 헤테로사이클릴은 O, S 및 N으로부터 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4- 내지 7-원 단환식 헤테로사이클릴(포화 또는 부분적으로 불포화됨)이다. 4- 내지 7-원 단환식 헤테로사이클릭의 예는 아제티딘일, 다이아제티딘일, 옥세탄일, 티에탄일, 피롤리딘일, 테트라하이드로퓨란일, 티올란일, 이미다졸리딘일, 피라졸리딘일, 옥사졸리딘일, 옥사제판일, 옥사졸리딘일, 티아졸리딘일, 아이소티아졸리딘일, 다이옥솔란일, 다이티올란일, 옥사티올란일, 피페리딘일, 테트라하이드로피란일, 티안일, 피페라진일, 몰폴린일, 티오몰폴린일, 다이옥산일, 다이티안일, 트라이옥산일, 트라이티안일, 아제판일, 옥세판일, 티에판일, 다이하이드로퓨란일, 이미다졸린일 및 다이하이드로피란일을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0087] 일 실시형태에서, 헤테로사이클릴은 O, S 및 N으로부터 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4- 내지 6-원 단환식 헤테로사이클릴(포화 또는 부분적으로 불포화됨)이다. 4- 내지 6-원 단환식 헤테로사이클릭의 예는 아제티딘일, 다이아제티딘일, 피롤리딘일, 테트라하이드로퓨란일, 티올란일, 이미다졸리딘일, 피라졸리딘일, 옥사졸리딘일, 이속사졸리딘일, 티아졸리딘일, 아이소티아졸리딘일, 다이옥솔란일, 다이티올란일, 옥사티올란일, 피페리딘일, 테트라하이드로피란일, 티안일, 피페라진일, 몰폴린일, 티오몰폴린일, 다이옥산일, 다이티안일, 다이하이드로퓨란일, 이미다졸린일, 다이하이드로피란일, 피롤릴, 퓨란일, 티오페닐(또는 티엔일), 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 아이속사졸릴, 티아졸릴, 아이소티아졸릴, 퍼아잔일, 옥사다이아졸릴, 티아다이아졸릴, 다이티아졸릴, 트라이아졸릴, 테트라졸릴, 피리딘일, 피란일, 티오피란일, 피라진일, 피리미딘일, 피리다진일, 옥사진일, 티아진일, 다이옥신일, 다이티인일, 옥사티안일, 트라이아진일 및 테트라진일을 포함하지만 이들로 제한되

지 않는다.

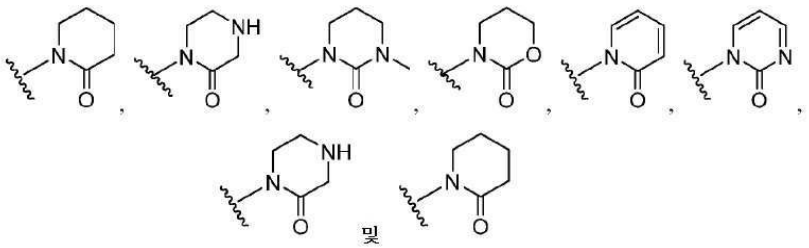
[0088] 또 다른 실시형태에서, 헤테로사이클릴은 O, S 및 N으로부터 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 포화 4- 내지 6-원 단환식 헤테로사이클릴이다. 포화 4- 내지 6-원 단환식 헤테로사이클릭 고리계의 예는 아제티딘일, 다이아제티딘일, 피롤리딘일, 테트라하이드로퓨란일, 티올란일, 이미다졸리딘일, 피라졸리딘일, 옥사졸리딘일, 이속사졸리딘일, 티아졸리딘일, 아이소티아졸리딘일, 다이옥솔란일, 다이티올란일, 옥사티올란일, 피페리딘일, 테트라하이드로피란일, 티안일, 피페라진일, 몰폴린일, 티오몰폴린일, 다이옥산일 및 다이티인일을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 일 실시형태에서, 포화 4- 내지 6-원 단환식 헤테로사이클릴은 아제티딘일, 옥세탄일, 피롤리딘일, 테트라하이드로퓨란일, 티올란일, 이미다졸리딘일, 피라졸리딘일, 옥사졸리딘일, 이속사졸리딘일, 티아졸리딘일, 아이소티아졸리딘일, 다이옥솔란일, 다이티올란일, 옥사티올란일, 피페리딘일, 테트라하이드로피란일, 티안일, 피페라진일, 몰폴린일, 티오몰폴린일 또는 다이옥신일이다. 또 다른 실시형태에서, 포화 4- 내지 6-원 단환식 헤테로사이클릴은 옥세탄일, 테트라하이드로퓨란일 또는 테트라하이드로피란일이다.

[0089] 일 실시형태에서, 헤테로사이클릴은 하기로부터 선택된 4- 내지 6-원 단환식 헤테로사이클릴이다:



[0090] 및 .

[0091] 일 실시형태에서, 헤테로사이클릴은 하기로부터 선택된 4- 내지 6-원 단환식 헤테로사이클릴이다:

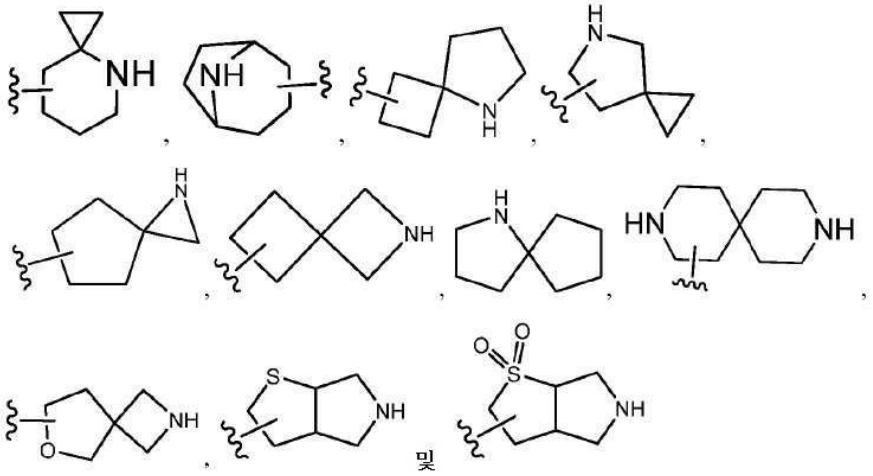


[0092] 및 .

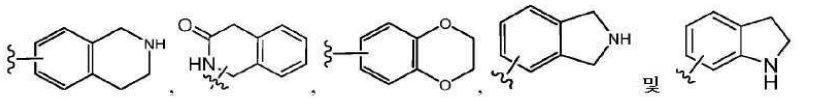
[0093] 일 실시형태에서, 헤테로사이클릴은 7-원 단환식 헤테로사이클릴(포화 또는 부분적으로 불포화됨), 예컨대, O 및 N으로부터 선택된 하나의 헤테로원자를 갖는 7-원 단환식 헤테로사이클릴이다. 7-원 단환식 헤테로사이클릴의 예는 아제판일, 아제핀일, 옥세판일, 옥세핀일, 티에판일, 티에핀일, 다이아제판일, 다이아제핀일 및 티아제핀일을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

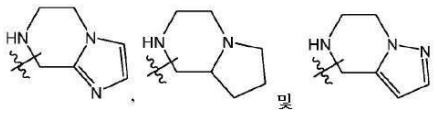
[0094] 또 다른 실시형태에서, 헤테로사이클릴은 7- 내지 11-원 또는 7- 내지 10-원 이환식 헤테로사이클릴이다. 추가의 또 다른 실시형태에서, 헤테로사이클릴은 9- 내지 10-원 비-방향족 포화 또는 불포화 이환식 헤테로사이클릴이다. 또 다른 실시형태에서, 헤테로사이클릴은 9- 내지 10-원 융합된 비-방향족 포화 또는 불포화 이환식 헤테로사이클릴이다. 또 다른 실시형태에서, 헤테로사이클릴은 1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린, 3,4-다이하이드로-1H-2λ^2-아이소퀴놀린일, 헥사하이드로-2H-티엔오[2,3-c]피롤릴, 헥사하이드로-2H-티엔오[2,3-c]피롤-1,1-다이옥사이드-일, 2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신일, 아자스피로[4.4] 노난일, 아자바이사이클로[3.2.1]옥탄일, 아자스피로[2.5]옥탄일, 아자스피로[2.4]헵탄일, 5-아자스피로[2.4]헵탄일, 아자스피로[3.4]옥탄일, 6-옥사-2-아자스피로 [3.4]옥탄일, 2-아자스피로[3.3] 헵탄일, 아자스피로[5.5]운데칸일, 인돌린일 및 아이소인돌린일로부터 선택된 7- 내지 11-원 또는 7- 내지 10-원 이환식 헤테로사이클릴이다이다. 헤테로사이클릴기는 헤테로원자 또는 탄소 원자에서 본 발명의 화합물의 나머지에 부착될 수 있다.

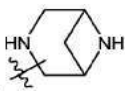
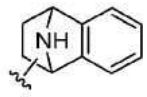
[0095] 일 실시형태에서, 헤테로사이클릴은 하기로부터 선택된 8- 내지 11-원 이환식 헤테로사이클릴이다:

[0096] 

[0097] 일 실시형태에서, 헤테로사이클릴은 하기로부터 선택된 9- 내지 10-원, 비-방향족 불포화 융합된 이환식 헤테로사이클릴이다:

[0098] 

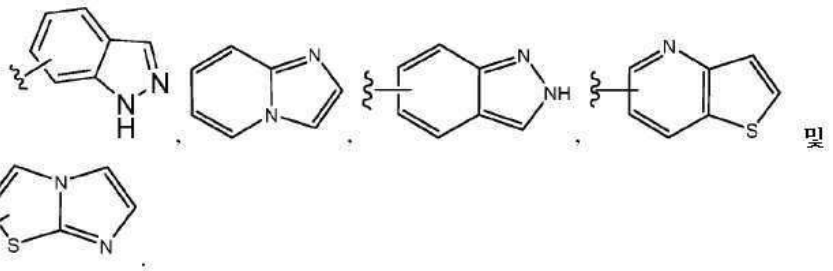
[0099] 일 실시형태에서, 헤테로사이클릴은  로부터 선택된 9- 내지 11-원 융합된 비-방향족 이환식 헤테로사이클릴이다.

[0100] 일 실시형태에서, 헤테로사이클릴은 7- 내지 11-원 브리지된 비-방향족 포화 또는 불포화 이환식 및/또는 융합된 헤테로사이클릴, 예컨대,  또는  이다.

[0101] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "아릴"은 6 내지 10개의 탄소 원자를 함유하는 카보사이클릭(모두 탄소) 방향족 단환식 또는 이환식 고리계를 지칭한다. 6 내지 10원 아릴기의 예는 페닐 및 나프틸을 포함한다. 일부 실시형태에서, 아릴은 페닐이다.

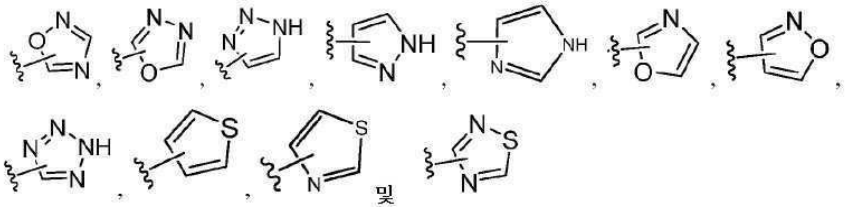
[0102] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "헤테로아릴"은 O, S 및 N로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는, 방향족 5- 또는 6-원 단환식 또는 8- 내지 10-원 이환식 고리계를 지칭하고, N은 산화되거나(예를 들어, N(O)) 또는 사차화될 수 있고, S는 설폭사이드 및 설폰으로 선택적으로 산화될 수 있다. 5- 내지 6-원 단환식 헤테로아릴의 예는 피롤릴, 퓨란일, 티오페닐 (or thi엔일), 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 아이속사졸릴, 티아졸릴, 아이소티아졸릴, 퓨라진일, 옥사다이아졸릴, 티아다이아졸릴, 다이티아졸릴, 트라이아졸릴, 테트라졸릴, 피리딘일, 피라진일, 피리미딘일, 피리다진일, 트라이아진일, 테트라진일 등을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다 일 실시형태에서, 헤테로아릴은 5-원 헤테로아릴이다. 5-원 헤테로아릴의 예는 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 아이속사졸릴, 1,2,3-옥사다이아졸릴, 1,3,4-옥사다이아졸릴, 1,2,4-옥사다이졸릴, 1,2,3-티아다이아졸릴, 1,3,4-티아다이아졸릴, 1,2,4-티아다이아졸릴, 1,2,3-트라이아졸릴, 1,2,4-트라이아졸릴 및 테트라졸릴을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 8- 내지 10-원 이환식 헤테로아릴의 예는 이미다졸티아졸릴, 이미다조피리딘일, 이미다조[1,2-a]피리딘일, 이미다조[2,1-b]티아졸릴, 인다졸릴, 2H-인다졸릴, 인돌릴, 아이소인돌릴, $2\lambda^2$-아이소인돌린일, 벤즈이미다졸릴, 벤조퓨란일, 벤조티오페닐, 벤조티아졸릴, 퀴놀린일, 아이소퀴놀린일, 퀴나졸린일, 퓨린일, 티엔오피리딘일 및 티엔오[3,2-b]피리딘일을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 9- 내지 10-원 이환식 헤테로아릴의 예는 이미다조피리딘일, 이미다조[1,2-a]피리딘일, 인다졸릴, 2H-인다졸릴, 인돌릴, 아이소인돌릴, $2\lambda^2$-아이소인돌린일, 벤즈이미다졸릴, 벤조퓨란일, 벤조티오페닐, 벤조티아졸릴, 퀴놀린일, 아이소퀴놀린일, 퀴나졸린일, 퓨린일, 티엔오피리딘일 및 티엔오[3,2-b]피리딘일을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0103] 또 다른 실시형태에서, 헤테로아릴은 하기로부터 선택된 8- 내지 9-원 이환식 헤테로아릴이다:



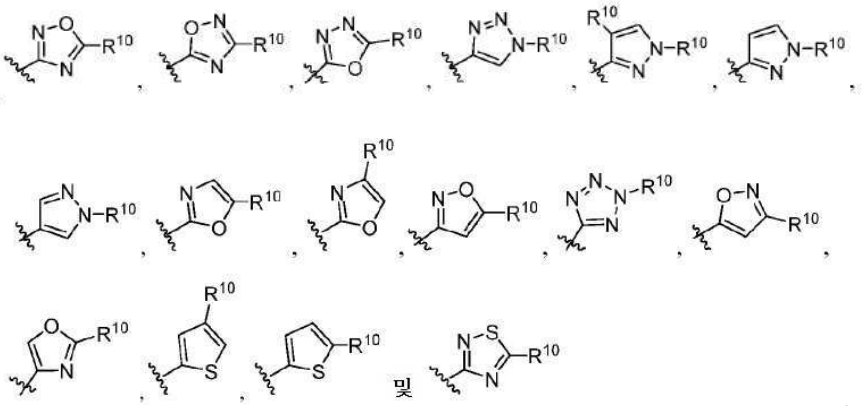
[0104]

[0105] 일 실시형태에서, 5-원 헤테로아릴은 하기로부터 선택된다:



[0106]

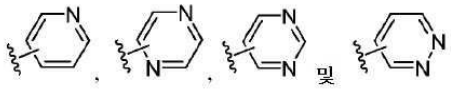
[0107] 일 실시형태에서, 5-원 헤테로아릴은 하기로부터 선택된다:



[0108]

[0109]

[0110] 일 실시형태에서, 6-원 헤테로아릴은 하기로부터 선택된다:



[0111]

[0112] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "융합된 고리계"는 각각 카보사이클릴 또는 헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택된 2개의 고리를 갖고 2개의 고리 구조가 2개의 인접한 고리 원자를 공유하는 고리계이다. 일 실시형태에서, 융합된 고리계는 8 내지 12개의 고리원을 갖는다.

[0113] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "브리지된 고리계"은 카보사이클릴 또는 헤테로사이클릴 고리를 갖고 고리의 2개의 인접하지 않은 원자가 C, N, O 및 S로부터 선택된 하나 이상(바람직하게는 1 내지 3개)의 원자에 의해서 연결된(브리지된) 고리계이다. 일 실시형태에서, 브리지된 고리계는 6 내지 8개의 고리원을 갖는다.

[0114] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "스피로 고리계"는 각각 카보사이클릴 또는 헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택된 2개의 고리를 갖고 2개의 고리 구조가 공통적으로 하나의 고리 원자를 갖는 고리계이다. 일 실시형태에서, 스피로 고리계는 5 내지 8개의 고리원을 갖는다.

[0115] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "옥소"는 카보닐기(C=O)의 이중-결합 산소기(=O)를 지칭한다.

[0116] 본 명세서에 제공된 화합물이 충분히 염기성 또는 산성이어서 안정적인 비독성 산 또는 염기 염을 형성하는 경우에, 약제학적으로 허용 가능한 염으로서 화합물의 제조 및 투여가 적절할 수 있다. 약제학적으로 허용 가능한 염의 예는 생리적으로 허용 가능한 음이온을 형성하는 산으로 형성된 유기 산 부가 염이고, 그 예는 하기이다:

토실레이트, 메탄설포네이트, 아세테이트, 시트레이트, 말로네이트, 타타레이트, 석시네이트, 벤조에이트, 아스코르베이트, α-케토글루타레이트, 또는 α-글리세로포스페이트. 하이드로클로라이드, 설페이트, 니트레이트, 바이카보네이트, 및 카보네이트 염을 포함하는 무기 염이 또한 형성될 수 있다.

[0117] 약제학적으로 허용 가능한 염은 표준 절차 당업계에 널리 공지된 표준 절차를 사용하여, 예를 들어, 충분히 염기성인 화합물, 예컨대, 아민을 적합한 산과 반응시켜 생리적으로 허용 가능한 음이온을 얻는 것으로 수득될 수 있다. 카복실산의 알칼리 금속(예를 들어, 나트륨, 칼륨 또는 리튬) 또는 알칼리 토금속(예를 들어, 칼슘) 염이 또한 제조될 수 있다.

[0118] 약제학적으로-허용 가능한 염기 부가 염은 무기 및 유기 염기로부터 제조될 수 있다. 무기 염기로부터의 염은, 비제한적으로, 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘 또는 마그네슘 염을 포함할 수 있다. 유기 염기로부터 유래된 염은 1차, 2차 또는 3차 아민, 예컨대, 알킬 아민, 다이알킬 아민, 트라이알킬 아민, 치환된 알킬 아민, 다이(치환된 알킬) 아민, 트라이(치환된 알킬) 아민, 알켄일 아민, 다이알켄일 아민, 트라이알켄일 아민, 치환된 알켄일 아민, 다이(치환된 알켄일) 아민, 트라이(치환된 알켄일) 아민, 사이클로알킬 아민, 다이(사이클로알킬) 아민, 트라이(사이클로알킬) 아민, 치환된 사이클로알킬 아민, 다이치환된 사이클로알킬 아민, 삼치환된 사이클로알킬 아민, 사이클로알켄일 아민, 다이(사이클로알켄일) 아민, 트라이(사이클로알켄일) 아민, 치환된 사이클로알켄일 아민, 이치환된 사이클로알켄일 아민, 삼치환된 사이클로알켄일 아민, 아릴 아민, 다이아릴 아민, 트라이아릴 아민, 헤테로아릴 아민, 다이헤테로아릴 아민, 트라이헤테로아릴 아민, 헤테로사이클로알킬 아민, 다이헤테로사이클로알킬 아민, 트라이헤테로사이클로알킬 아민 또는 혼합 다이- 및 트라이-아민의 염을 포함할 수 있지만 이들로 제한되지 않으며, 여기서 아민 상의 치환체 중 적어도 2개는 상이할 수 있고, 알킬, 치환된 알킬, 알켄일, 치환된 알켄일, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 치환된 사이클로알켄일, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬 등일 수 있다. 2개 또는 3개의 치환체가, 아미노 질소와 함께, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴기를 형성하는 아민이 또한 포함된다. 아민의 비제한적인 예는 아아이소프로필아민, 트라이메틸 아민, 다이에틸 아민, 트라이(아이소-프로필) 아민, 트라이(n-프로필) 아민, 에탄올아민, 2-다이메틸아미노에탄올, 트라이메트아민, 라이신, 아르기닌, 히스티딘, 카페인, 프로카인, 하이드라브아민, 콜린, 베타인, 에틸렌다이아민, 글루코사민, N-알킬글루카민, 테오브로민, 퓨린, 피페라진, 피페리딘, 몰폴린 또는 N-에틸피페리딘 등을 포함할 수 있다. 다른 카복실산 유도체가 유용할 수 있고, 이의 예는 카복사마이드, 저급 알킬 카복사마이드 또는 다이알킬 카복사마이드를 비롯한 카복실산 아마이드 등이다.

[0119] 본 명세서에서 기재된 바와 같은 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 분자에서 하나 이상의 비대칭 중심을 함유할 수 있다. 본 개시내용에 따르면, 입체화학을 지정하지 않은 임의의 구조는 순수한 또는 실질적으로 순수한 형태의 모든 다양한 입체이성질체(예를 들어, 부분입체이성질체 및 거울상이성질체), 뿐만 아니라 이들의 혼합물(예컨대, 라세미체 혼합물, 또는 거울상이성질체적으로 풍부한 혼합물)을 포괄하는 것으로 이해되어야 한다. 이러한 광학 활성 형태를 제조하는 방법은 당업계에서 잘 알려져 있다(예를 들어, 재결정화 기술에 의한 라세미체 형태의 분할, 광학적으로-활성 개시 물질로부터 합성, 카이럴 합성, 또는 카이럴 고정상을 사용하는 크로마토그래피 분리에 의해).

[0120] 화합물의 특정 입체이성질체가 명칭 또는 구조에 의해 묘사될 때, 화합물의 입체화학적 순도는 적어도 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 97%, 99%, 99.5% 또는 99.9%이다. "입체화학적 순도"는 모든 입체이성질체의 결합 중량에 대한 원하는 입체이성질체의 중량 퍼센트를 의미한다.

[0121] 개시된 화합물의 입체화학이 구조에 의해 명명 또는 묘사되고, 상기 명명된 또는 묘사된 구조가 하나 초과의 입체이성질체(예를 들어, 부분입체이성질체 쌍에서와 같이)를 포괄할 때, 포괄된 입체이성질체 또는 포괄된 입체이성질체의 임의의 혼합물 중 하나가 포함되는 것으로 이해된다. 명명된 또는 묘사된 입체이성질체의 입체이성질체 순도는 적어도 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 97%, 99%, 99.5% 또는 99.9%인 것으로 추가로 이해되어야 한다. 입체이성질체 순도는 모든 입체이성질체의 조합된 중량에 대한 명칭 또는 구조에 의해 포괄된 원하는 입체이성질체의 중량 퍼센트이다.

[0122] 개시된 화합물이 입체화학을 나타내지 않으면서 구조에 의해 명명 또는 묘사되고, 화합물이 하나의 카이럴 중심을 갖는 경우, 이 명칭 또는 구조가 순수한 또는 실질적으로 순수한 형태의 화합물의 하나의 거울상이성질체, 뿐만 아니라 이들의 혼합물(예컨대, 화합물의 라세미체 혼합물 및 그것의 상응하는 광학 이성질체에 비해 하나의 거울상이성질체가 풍부한 혼합물)을 포함하는 것으로 이해해야 한다.

[0123] 개시된 화합물이 입체화학을 나타내지 않으면서 구조에 의해 명명 또는 묘사되고, 예를 들어, 이 화합물이 적어도 2개의 카이럴 중심을 갖는 경우, 이러한 명칭 또는 구조가 순수한 또는 실질적으로 순수한 형태의 하나의 입

체이성질체, 뿐만 아니라 이들의 혼합물(예컨대 입체이성질체들의 혼합물, 및 입체이성질체들의 혼합물을 포함하되, 하나 이상의 입체이성질체는 다른 입체이성질체(들))에 비해 풍부한 것으로 이해해야 한다.

[0124] 개시된 화합물은 호변이성질체 형태 및 혼합물로 존재할 수 있고 별개의 개별 호변이성질체가 고려된다. 또한, 일부 화합물은 다형성을 나타낼 수 있다.

[0125] 일 실시형태에서, 본 발명은 본 명세서에 개시된 중수소화된 화합물을 제공하며, 여기서 수소가 점유한 임의의 또는 그 초과의 위치는 중수소의 자연 존재비를 초과하는 중수소에 의한 농축을 포함할 수 있다. 예를 들어, 하나 이상의 수소 원자는 0.015%인 자연 중수소 존재비보다 적어도 3340배(즉, 적어도 50.1%의 중수소의 혼입), 적어도 3500배(각각의 지정된 중수소 원자에서 52.5%의 중수소 혼입), 적어도 4000배(60% 중수소 혼입), 적어도 4500배(67.5% 중수소 혼입), 적어도 5000배(75% 중수소), 적어도 5500배(82.5% 중수소 혼입), 적어도 6000배(90% 중수소 혼입), 적어도 6333.3배(95% 중수소 혼입), 적어도 6466.7배(97% 중수소 혼입), 적어도 6600배(99% 중수소 혼입) 또는 적어도 6633.3배(99.5% 중수소 혼입) 더 큰 존재비의 중수소로 대체된다. 일 실시형태에서, 수소는 이의 자연 존재비로 모든 위치에 존재한다. 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 호변이성질체 형태 및 혼합물로 존재할 수 있고 별개의 개별 호변이성질체가 고려된다.

[0126] **II. 본 개시내용의 화합물**

[0127] 본 개시내용의 화합물은 E3 리가제(예를 들어, 셀레블론 단백질), Btk 결합 또는 표적화 모이어티에 결합할 수 있는 분해 신호전달 모이어티(DSM) 및 선택적으로 DSM을 Btk 결합 또는 표적화 모이어티에 공유 연결하는 링커를 포함한다.

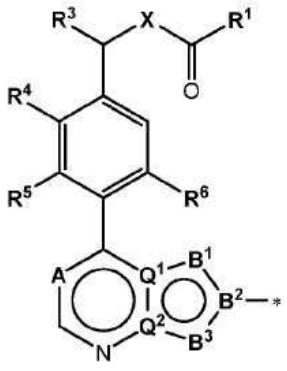
[0128] 제1 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물은 하기 화학식 (A)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다:

[0129] BTK—L—DSM (A),

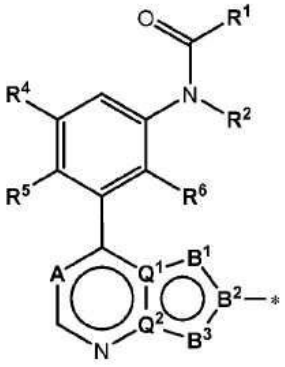
[0130] 여기서 화학식 (A)에서 BTK, L 및 DSM 부분은 상기 제1 실시형태에 기재된 바와 같다. 일부 실시형태에서, 화학식 (A)에서 DSM, BTK 및 링커 부분은 하기에 기재된 바와 같다.

[0131] **A. BTK 결합 또는 표적화 모이어티**

[0132] 본 개시내용의 제2 실시형태에서, 화학식 (A)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 경우, Btk 결합 모이어티 또는 표적화 모이어티(화학식 (A)에서 BTK로 표현됨)는 하기 화학식 (I) 또는 화학식 (II) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염으로 표현된다:



(I)



(II)

[0133]

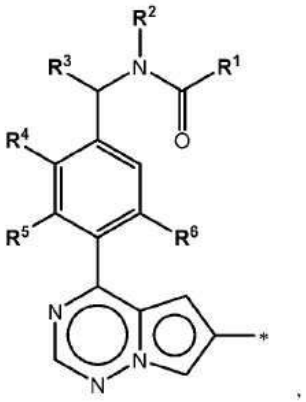
[0134] 상기 식에서 (i) A는 N이고, Q^1은 C이며, Q^2는 N이거나;(ii) A는 CH이고, Q^1은 C이며, Q^2는 C이거나;(iii) A는 CH이고, Q^1은 N이며, Q^2는 C이거나;(iv) A는 CH이고, Q^1은 C이며, Q^2는 N이고; 다른 변수에 대한 정의는 제1 실시형태에 정의된 바와 같다.

[0135] 본 개시내용의 제3 실시형태에서, 화학식 (A)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 경우, Btk 결합 모이어티 또는 표적화 모이어티 BTK는 화학식 (I) 또는 화학식 (II)로 표현되고, 상기 식에서, (i) B^1은

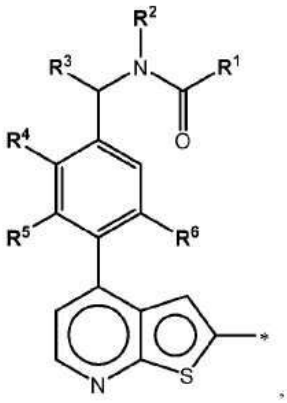
CH이고, B^2는 C이며, B^3은 CH이거나;(ii) B^1은 CH이고, B^2는 C이며, B^3은 S이거나;(iii) B^1은 N이고, B^2는 C이며, B^3은 CH이거나;(iv) B^1은 CH이고, B^2는 C이며, B^3은 NR^8이거나; (v) B^1은 N이고, B^2는 N이며, B^3은 CH이거나;(vi) B^1은 CH이고, B^2는 N이며, B^3은 N이며; 다른 변수에 대한 정의는 제1 또는 제2 실시형태에 정의된 바와 같다.

[0136] 본 개시내용의 제4 실시형태에서, 화학식 (A)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 경우, Btk 결합 모이어티 또는 표적화 모이어티 BTK는 화학식 (I) 또는 화학식 (II)로 표현되고, 여기서 X는 NR^2이고; 다른 변수에 대한 정의는 제1, 제2 또는 제3 실시형태에 정의된 바와 같다.

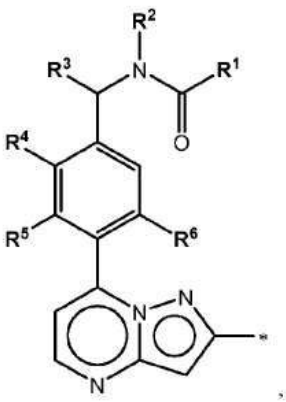
[0137] 본 개시내용의 제5 실시형태에서, 화학식 (A)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 경우, 화학식 (A)에서 BTK는 하기 화학식 중 하나로 표현된 Btk 결합 모이어티 또는 표적화 모이어티이다:



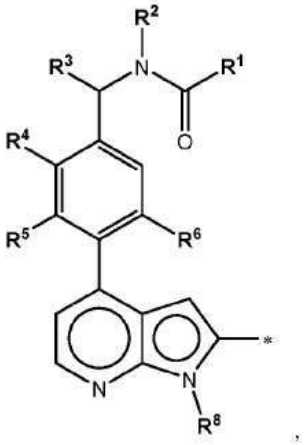
(IA)



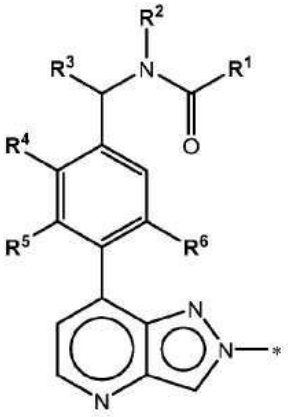
(IB)



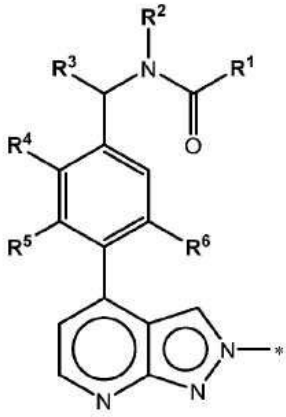
(IC)



(ID)

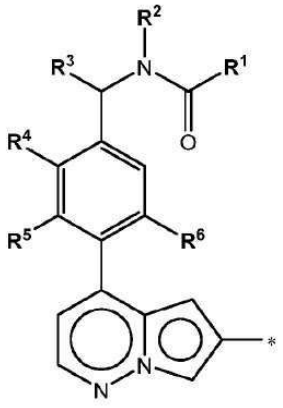


(IE)



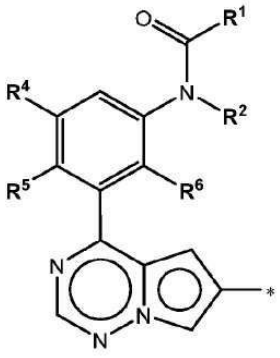
(IF)

[0138]



(IG)

및



(IIA)

[0139]

[0140] 여기서 다른 변수에 대한 정의는 제1 실시형태에 정의된 바와 같다.

[0141] 본 개시내용의 제6 실시형태에서, 화학식 (A)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 경우, 화학식 (A)에서 BTK는 화학식 (IA) 또는 (IC)로 표현된 Btk 결합 모이어티이고; 다른 변수에 대한 정의는 제1 실시형태에 정의된 바와 같다.

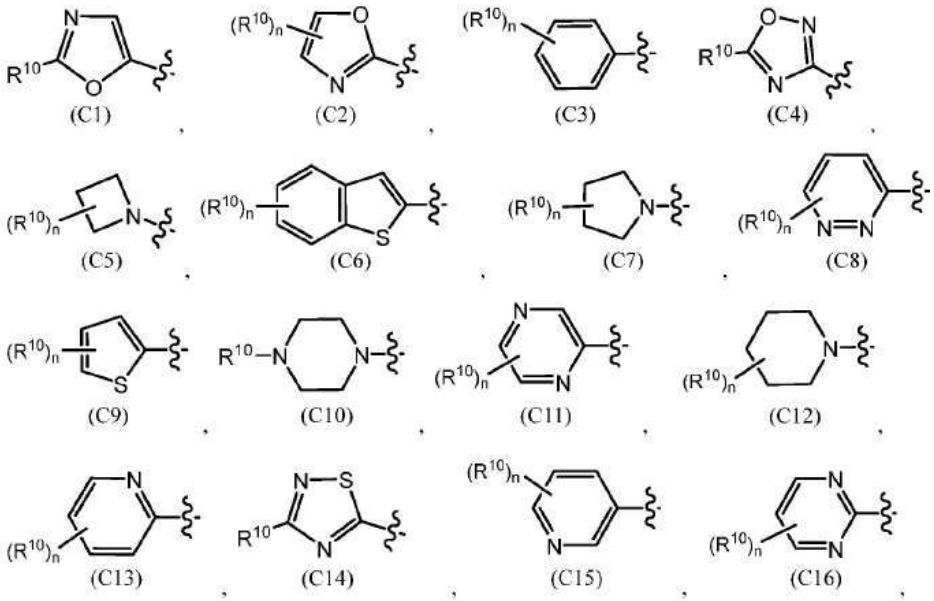
[0142] 본 개시내용의 제7 실시형태에서, 화학식 (A)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 경우, 화학식 (A)에서 Btk 결합 모이어티 또는 표적화 모이어티 BTK는 화학식 (I), (II), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IG) 또는 (IIA)로 표현되고, 여기서 R^1은 C_{1-6} 알킬, 3- 내지 6-원 단환식 또는 이환식 카보사이클릴, 4- 내지 6-원 포화 단환식 헤테로사이클릴, 5- 내지 6-원 단환식 헤테로아릴 및 9- 내지 10-원 이환식 헤테로아릴로부터 선택되되; R^1로 표현된 C_{1-6} 알킬, 페닐, 단환식 또는 이환식 C_{3-7} 사이클로알킬, 4- 내지 6-원 포화 헤테로사이클릴, 5- 내지 6-원 단환식 헤테로아릴 및 9- 내지 10-원 이환식 헤테로아릴은 각각 하나 이상(예를 들어, 1 내지 6개, 1 내지 3개 또는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개)의 R^{10}으로 선택적으로 치환된다. 다른 변수에 대한 정의는 제1, 제2, 제3, 제4, 제5 또는 제6 실시형태에 정의된 바와 같다.

[0143] 본 개시내용의 제8 실시형태에서, 화학식 (A)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 경우, 화학식 (A)에서 Btk 결합 모이어티 또는 표적화 모이어티 BTK는 화학식 (I), (II), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IG) 또는 (IIA)로 표현되고, 여기서 R^1은 1 내지 3개의 R^{10}으로 선택적으로 치환된 5-원 단환식 헤테로아릴이며; 다른 변수에 대한 정의는 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6 또는 제7 실시형태에 정의된 바와 같다.

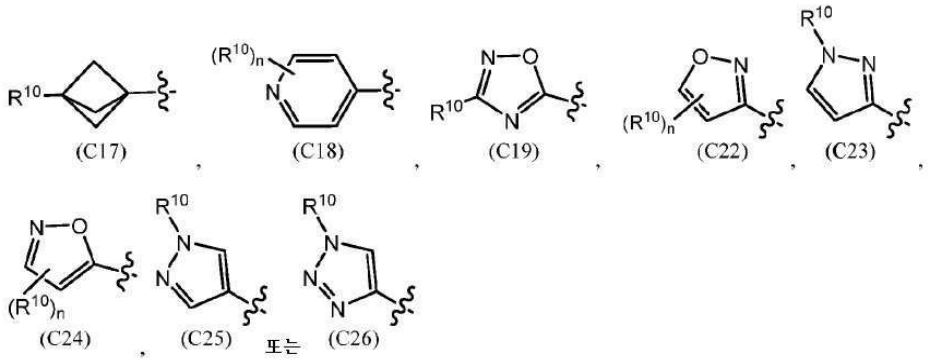
[0144] 본 개시내용의 제9 실시형태에서, 화학식 (A)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 경우, 화학식 (A)에서 Btk 결합 모이어티 또는 표적화 모이어티 BTK는 화학식 (I), (II), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IG) 또는 (IIA)로 표현되고, 여기서 R^1은 메틸, 부틸, 펜틸, 페닐, 바이사이클로[1.1.1]펜탄일, 아제티딘일, 아이속사졸릴, 1,2,4-옥사다이아졸릴, 옥사졸릴, 피라졸릴, 트라이아졸릴, 피페리딘일, 피페라진일, 피라진일, 피리딘일, 피리미딘일, 피롤리딘일, 피리다진일, 1,2,4-티아다이아졸릴, 티오페닐, 벤조티오페닐로부터 선택되고, 이들 각각은 1 내지 3개의 R^{10}으로 선택적으로 치환되고; 다른 변수에 대한 정의는 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6 또는 제7 실시형태에 정의된 바와 같다.

[0145] 본 개시내용의 제10 실시형태에서, 화학식 (A)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 경우, 화학식 (A)에서 Btk 결합 모이어티 또는 표적화 모이어티 BTK는 화학식 (I), (II), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IG) 또는 (IIA)로 표현되고, 여기서 R^1은 메틸, 부틸, 펜틸, 페닐, 바이사이클로[1.1.1]펜탄일, 아제티딘일, 아이속사졸릴, 1,2,4-옥사다이아졸릴, 옥사졸릴, 피라졸릴, 피페리딘일, 피페라진일, 피라진일, 피리딘일, 피리미딘일, 피롤리딘일, 피리다진일, 1,2,4-티아다이아졸릴, 티오페닐, 벤조티오페닐로부터 선택되고, 이들 각각은 1개 또는 3개의 R^{10}으로 선택적으로 치환되고; 다른 변수에 대한 정의는 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6 또는 제7 실시형태에 정의된 바와 같다.

[0146] 본 개시내용의 제11 실시형태에서, 화학식 (A)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 경우, 화학식 (A)에서 Btk 결합 모이어티 또는 표적화 모이어티 BTK는 화학식 (I), (II), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IG) 또는 (IIA)로 표현되고, 여기서 R^1은 하기 화학식 중 하나로 표현되고:



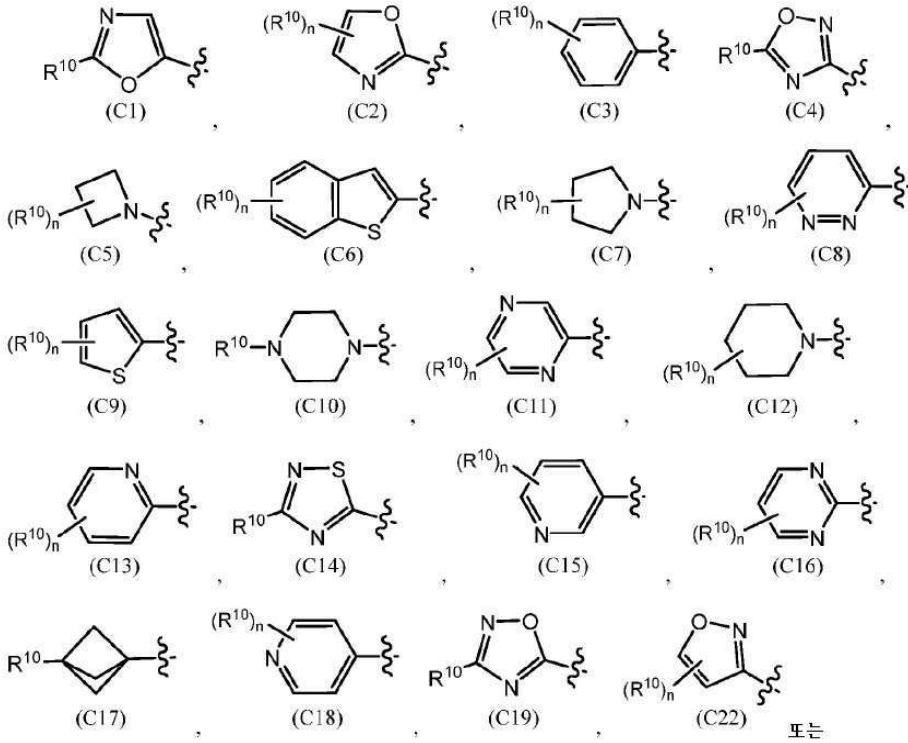
[0147]



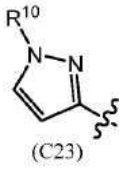
[0148]

[0149] 여기서 n은 0 내지 3 범위의 정수를 나타내고; 다른 변수에 대한 정의는 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6 또는 제7 실시형태에 정의된 바와 같다.

[0150] 본 개시내용의 제12 실시형태에서, 화학식 (A)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 경우, 화학식 (A)에서 Btk 결합 모이어티 또는 표적화 모이어티 BTK는 화학식 (I), (II), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IG) 또는 (IIA)로 표현되고, 여기서 R^1은 하기 화학식 중 하나로 표현되고:

[0151] 

또는

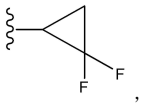
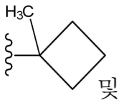


[0152] , 여기서 n은 0 내지 3 범위의 정수를 나타내되; 단 R^1의 최대 원자가를 초과하지 않고; 다른 변수에 대한 정의는 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6 또는 제7 실시형태에 정의된 바와 같다.

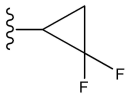
[0153] 본 개시내용의 제13 실시형태에서, 화학식 (A)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 경우, 화학식 (A)에서 Btk 결합 모이어티 또는 표적화 모이어티 BTK는 화학식 (I), (II), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IG) 또는 (IIA)로 표현되고, 여기서 R^{10}은, 각각의 경우에, 할로겐, $-OR^{10a}$, $-S(O)_2R^{10a}$, C_{1-6} 알킬 및 3- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴로부터 독립적으로 선택되되, R^{10}으로 표현된 C_{1-6} 알킬 및 3- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴은 각각 하나 이상(예를 들어, 1 내지 6개, 1 내지 3개 또는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개)의 R^{15}로 선택적으로 치환되거나; 대안적으로 2개의 R^{10}은, 이들의 개재 원자와 함께 합쳐져서, 하나 이상(예를 들어, 1 내지 6개, 1 내지 3개 또는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개)의 R^{15}로 선택적으로 치환된 5- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴을 형성하고; R^{10a}은, 각각의 경우에, H 또는 C_{1-6} 알킬이며; R^{15}는, 각각의 경우에, C_{1-6} 알킬, 할로겐, $-OR^{15a}$ 및 3- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴로부터 독립적으로 선택되되; R^{15}로 표현된 C_{1-6} 알킬 및 3- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴은 하나 이상(예를 들어, 1 내지 6개, 1 내지 3개 또는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개)의 R^{15a}로 선택적으로 치환되고; R^{15a}는 H, 할로겐 및 적어도 하나(예를 들어, 1 내지 6개, 1 내지 3개 또는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개)의 할로겐으로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬로부터 선택되며; 다른 변수에 대한 정의는 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제7, 제8, 제9, 제10, 제11 또는 제12 실시형태에 정의된 바와 같다.

[0154] 본 개시내용의 제14 실시형태에서, 화학식 (A)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 경우, 화학식 (A)에서 Btk 결합 모이어티 또는 표적화 모이어티 BTK는 화학식 (I), (II), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IG) 또는 (IIA)로 표현되고, 여기서 R^{10}은, 각각의 경우에, 할로겐, $-OR^{10a}$, $-S(O)_2R^{10a}$, C_{1-6} 알킬 및 C_{3-6} 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되되, C_{1-6} 알킬 및 C_{3-6} 사이클로알킬은 1 내지 3개의 R^{15}로 선택적으로 치환

되거나, 대안적으로 2개의 R^{10}은, 이들의 개재 원자와 함께 합쳐져서, 1 또는 3개의 R^{15}로 선택적으로 치환된 5- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴을 형성하고; R^{10a}은, 각각의 경우에, H 또는 C_{1-6} 알킬이며; R^{15}는, 각각의 경우에, C_{1-6} 알킬, 할로겐, $-OR^{15a}$ 및 C_{3-6} 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되되; R^{15}로 표현된 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-6} 사이클로알킬은 1 내지 3개의 R^{15a}로 선택적으로 치환되고; R^{15a}는 H, 할로겐 및 1 내지 3개의 할로겐으로 선택적으로 치환된 C_{1-3} 알킬로부터 선택되며; 다른 변수에 대한 정의는 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제7, 제8, 제9, 제10, 제11 또는 제12 실시형태에 정의된 바와 같다.

[0155] 본 개시내용의 제15 실시형태에서, 화학식 (A)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 경우, 화학식 (A)에서 Btk 결합 모이어티 또는 표적화 모이어티 BTK는 화학식 (I), (II), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IG) 또는 (IIA)로 표현되고, 여기서 R^{10}은, 각각의 경우에, Cl, F, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CH_2-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CHF_2$, $-C(CH_3)F_2$, $-CH_2-CF_3$, $-CH_2-C(CH_3)_3$, $-OCH_3$, $-C(CH_3)_3$, $-O-CH(CH_3)_2$, $-O-C(CH_3)_3$, $-O-CH_2-C(CH_3)_3$, $-C(CH_3)_2OH$, -사이클로프로필-CF_3, $-CH_2$-사이클로프로필-CF_3,  , 

및 $-S(O)_2-CH_3$로부터 독립적으로 선택되거나; 대안적으로 2개의 R^{10}은, 이들의 개재 원자와 함께 합쳐져서, 사이클로헥산을 형성하며; 다른 변수에 대한 정의는 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제7, 제8, 제9, 제10, 제11 또는 제12 실시형태에 정의된 바와 같다.

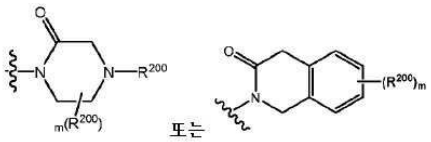
[0156] 본 개시내용의 제16 실시형태에서, 화학식 (A)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 경우, 화학식 (A)에서 Btk 결합 모이어티 또는 표적화 모이어티 BTK는 화학식 (I), (II), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IG) 또는 (IIA)로 표현되고, 여기서 R^{10}은, 각각의 경우에, Cl, F, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CH_2-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CHF_2$, $-C(CH_3)F_2$, $-CH_2-CF_3$, $-CH_2-C(CH_3)_3$, $-OCH_3$, $-C(CH_3)_3$, $-O-CH(CH_3)_2$, $-O-C(CH_3)_3$, $-O-CH_2-C(CH_3)_3$, $-C(CH_3)_2OH$, -사이클로프로필-CF_3, $-CH_2$-사이클로프로필-CF_3,  , 및 $-S(O)_2-CH_3$로부터 독립적으로 선택되거나; 대안적으로 2개의 R^{10}은, 이들의 개재 원자와 함께 합쳐져서, 사이클로헥산을 형성하며; 다른 변수에 대한 정의는 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제7, 제8, 제9, 제10, 제11 또는 제12 실시형태에 정의된 바와 같다.

[0157] 본 개시내용의 제17 실시형태에서, 화학식 (A)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 경우, 화학식 (A)에서 Btk 결합 모이어티 또는 표적화 모이어티 BTK는 화학식 (I), (II), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IG) 또는 (IIA)로 표현되고, R^2는 H 또는 C_{1-3} 알킬이고; 다른 변수에 대한 정의는 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제7, 제8, 제9, 제10, 제11, 제12, 제13, 제14, 제15 또는 제16 실시형태에 정의된 바와 같다.

[0158] 본 개시내용의 제18 실시형태에서, 화학식 (A)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 경우, 화학식 (A)에서 Btk 결합 모이어티 또는 표적화 모이어티 BTK는 화학식 (I), (II), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IG) 또는 (IIA)로 표현되고, R^2는 H이고; 다른 변수에 대한 정의는 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제7, 제8, 제9, 제10, 제11, 제12, 제13, 제14, 제15 또는 제16 실시형태에 정의된 바와 같다.

[0159] 본 개시내용의 제19 실시형태에서, 화학식 (A)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 경우, 화학식 (A)에서 Btk 결합 모이어티 또는 표적화 모이어티 BTK는 화학식 (I), (II), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IG) 또는 (IIA)로 표현되고, 여기서 R^1과 R^2는, 이들의 개재 원자와 함께 합쳐져서, 3- 내지 7-원 단환식 헤테로사이클릴 및 9- 내지 10-원 이환식 헤테로사이클릴로부터 선택된 고리 B를 형성하되; 고리 B는 1 내지 3개의 R^{200}으로 선택적으로 치환되며; 다른 변수에 대한 정의는 제1, 제2, 제3, 제4, 제5 또는 제6 실시형태에 정의된 바와 같다.

[0160] 본 개시내용의 제20 실시형태에서, 제16 실시형태에 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 경우, 고리 B는 하기 화학식으로 표현되고:

[0161] 

[0162] 여기서 m은 0, 1, 2 또는 3이고; 다른 변수에 대한 정의는 제19 실시형태에 정의된 바와 같다.

[0163] 본 개시내용의 제21 실시형태에서, 제16 또는 제17 실시형태에 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 경우, R^{200}은 할로 또는 1 내지 3개의 할로겐으로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이고; 다른 변수에 대한 정의는 제19 또는 제20 실시형태에 정의된 바와 같다.

[0164] 본 개시내용의 제22 실시형태에서, 화학식 (A)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 경우, 화학식 (A)에서 Btk 결합 모이어티 또는 표적화 모이어티 BTK는 화학식 (I), (II), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IG) 또는 (IIA)로 표현되고, 여기서 X는 O이고; 다른 변수에 대한 정의는 제1, 제2 또는 제3 실시형태에 정의된 바와 같다.

[0165] 본 개시내용의 제23 실시형태에서, 제19 실시형태에 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 경우, R^1은 1 내지 3개의 R^{10}으로 선택적으로 치환된 4- 내지 6-원 단환식 헤테로사이클릴이고; 여기서 다른 변수에 대한 정의는 제22 실시형태에 정의된 바와 같다.

[0166] 본 개시내용의 제24 실시형태에서, 제19 실시형태에 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 경우, R^1은 피롤리딘일, 피페리딘일 또는 피페라진일이고, 이들 각각은 1개 또는 3개의 R^{10}으로 선택적으로 치환되고; 여기서 다른 변수에 대한 정의는 제22 실시형태에 정의된 바와 같다.

[0167] 본 개시내용의 제25 실시형태에서, 제19, 제20 또는 제21 실시형태에 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 경우, R^{10}은 각각의 경우에 독립적으로 $-OR^{10a}$ 또는 1 내지 3개의 할로겐으로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이고; R^{10a}는 C_{1-6} 알킬이며; 다른 변수에 대한 정의는 제22, 제23 또는 제24 실시형태에 정의된 바와 같다.

[0168] 본 개시내용의 제26 실시형태에서, 제19, 제20 또는 제21 실시형태에 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 경우, R^{10}은 $-CH_2-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CF_3$ 및 $-O-C(CH_3)_3$으로부터 선택되며; 여기서 다른 변수에 대한 정의는 제22, 제23 또는 제24 실시형태에 정의된 바와 같다.

[0169] 본 개시내용의 제27 실시형태에서, 화학식 (A)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 경우, 화학식 (A)에서 Btk 결합 모이어티 또는 표적화 모이어티 BTK는 화학식 (I), (II), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IG) 또는 (IIA)로 표현되고, 여기서 R^3은 H 또는 C_{1-4} 알킬이고; 다른 변수에 대한 정의는 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제7, 제8, 제9, 제10, 제11, 제12, 제13, 제14, 제15, 제16, 제17, 제18, 제19, 제20, 제21, 제22, 제23, 제24, 제25 또는 제26 실시형태에 정의된 바와 같다.

[0170] 본 개시내용의 제28 실시형태에서, 화학식 (A)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 경우, 화학식 (A)에서 Btk 결합 모이어티 또는 표적화 모이어티 BTK는 화학식 (I), (II), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IG) 또는 (IIA)로 표현되고, 여기서 R^3은 H이고; 다른 변수에 대한 정의는 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제7, 제8, 제9, 제10, 제11, 제12, 제13, 제14, 제15, 제16, 제17, 제18, 제19, 제20, 제21, 제22, 제23, 제24, 제25 또는 제26 실시형태에 정의된 바와 같다.

[0171] 본 개시내용의 제29 실시형태에서, 화학식 (A)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 경우, 화학식 (A)에서 Btk 결합 모이어티 또는 표적화 모이어티 BTK는 화학식 (I), (II), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IG) 또는 (IIA)로 표현되고, 여기서 R^4는 H, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 할로겐 및 $-OR^{4a}$로부터 선택되고; R^{4a}는 H, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 할로알킬이며; 다른 변수에 대한 정의는 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제7, 제8, 제9, 제10, 제11, 제12, 제13, 제14, 제15, 제16, 제17, 제18, 제19, 제20, 제21, 제22, 제23, 제24, 제25, 제26, 제27 또는 제28 실시형태에 정의된 바와 같다.

[0172] 본 개시내용의 제30 실시형태에서, 화학식 (A)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 경우, 화학식 (A)에서 Btk 결합 모이어티 또는 표적화 모이어티 BTK는 화학식 (I), (II), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IG) 또는 (IIA)로 표현되고, 여기서 R^4는 H, C_{1-4} 알킬, 할로겐 및 $-OR^{4a}$로부터 선택되고; R^{4a}는 C_{1-4} 알킬이며; 다른 변수에 대한 정의는 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제7, 제8, 제9, 제10, 제11, 제12, 제13, 제14, 제15, 제16, 제17, 제18, 제19, 제20, 제21, 제22, 제23, 제24, 제25, 제26, 제27 또는 제28 실시형태에 정의된 바와 같다.

[0173] 본 개시내용의 제31 실시형태에서, 화학식 (A)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 경우, 화학식 (A)에서 Btk 결합 모이어티 또는 표적화 모이어티 BTK는 화학식 (I), (II), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IG) 또는 (IIA)로 표현되고, 여기서 R^4는 H, F, Cl, $-CH_3$, $CH(CH_3)_2$ 및 $-OCH_3$로부터 선택되고; 다른 변수에 대한 정의는 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제7, 제8, 제9, 제10, 제11, 제12, 제13, 제14, 제15, 제16, 제17, 제18, 제19, 제20, 제21, 제22, 제23, 제24, 제25, 제26, 제27, 제28, 제29 또는 제30 실시형태에 정의된 바와 같다.

[0174] 본 개시내용의 제32 실시형태에서, 화학식 (A)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 경우, 화학식 (A)에서 Btk 결합 모이어티 또는 표적화 모이어티 BTK는 화학식 (I), (II), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IG) 또는 (IIA)로 표현되고, 여기서 R^3과 R^4는 이들의 개재 원자와 함께 N 및 O로부터 선택된 1개의 헤테로원자를 갖는 7-원 단환식 헤테로사이클릴인 고리 D를 형성하고, 고리 D는 R^{300}으로 선택적으로 치환되며; 다른 변수에 대한 정의는 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제7, 제8, 제9, 제10, 제11, 제12, 제13, 제14, 제15, 제16, 제17, 제18, 제19, 제20, 제21, 제22, 제23, 제24, 제25 또는 제26 실시형태에 정의된 바와 같다.

[0175] 본 개시내용의 제33 실시형태에서, 화학식 (A)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 경우, 화학식 (A)에서 Btk 결합 모이어티 또는 표적화 모이어티 BTK는 화학식 (I), (II), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IG) 또는 (IIA)로 표현되고, 여기서 고리 D는 옥세판 또는 아제판이고, 이들 각각은 R^{300}으로 선택적으로 치환되며; R^{300}은 C_{1-6} 알킬, 3- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴 또는 4- 내지 6-원 단환식 헤테로사이클릴이고; 다른 변수에 대한 정의는 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제7, 제8, 제9, 제10, 제11, 제12, 제13, 제14, 제15, 제16, 제17, 제18, 제19, 제20, 제21, 제22, 제23, 제24, 제25 또는 제26 실시형태에 정의된 바와 같다.

[0176] 본 개시내용의 제34 실시형태에서, 화학식 (A)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 경우, 화학식 (A)에서 Btk 결합 모이어티 또는 표적화 모이어티 BTK는 화학식 (I), (II), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IG) 또는 (IIA)로 표현되고, 여기서 R^5는 H, C_{1-4} 알킬 또는 할로겐이고; 다른 변수에 대한 정의는 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제7, 제8, 제9, 제10, 제11, 제12, 제13, 제14, 제15, 제16, 제17, 제18, 제19, 제20, 제21, 제22, 제23, 제24, 제25, 제26, 제27, 제28, 제29, 제30, 제31, 제32 또는 제33 실시형태에 정의된 바와 같다.

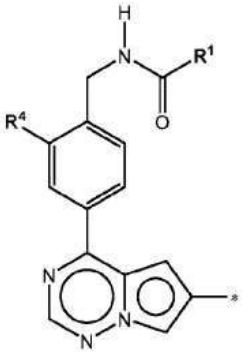
[0177] 본 개시내용의 제35 실시형태에서, 화학식 (A)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 경우, 화학식 (A)에서 Btk 결합 모이어티 또는 표적화 모이어티 BTK는 화학식 (I), (II), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IG) 또는 (IIA)로 표현되고, 여기서 R^5는 H이고; 다른 변수에 대한 정의는 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제7, 제8, 제9, 제10, 제11, 제12, 제13, 제14, 제15, 제16, 제17, 제18, 제19, 제20, 제21, 제22, 제23, 제24, 제25, 제26, 제27, 제28, 제29, 제30, 제31, 제32 또는 제33 실시형태에 정의된 바와 같다.

[0178] 본 개시내용의 제36 실시형태에서, 화학식 (A)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 경우, 화학식 (A)에서 Btk 결합 모이어티 또는 표적화 모이어티 BTK는 화학식 (I), (II), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IG) 또는 (IIA)로 표현되고, 여기서 R^6은 H, C_{1-4} 알킬 또는 할로겐이며; 다른 변수에 대한 정의는 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제7, 제8, 제9, 제10, 제11, 제12, 제13, 제14, 제15, 제16, 제17, 제18, 제19, 제20, 제21, 제22, 제23, 제24, 제25, 제26, 제27, 제28, 제29, 제30, 제31, 제32, 제33, 제34 또는 제35 실시형태에 정의된 바와 같다.

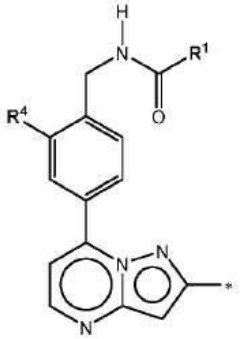
[0179] 본 개시내용의 제37 실시형태에서, 화학식 (A)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 경우, 화학식 (A)에서 Btk 결합 모이어티 또는 표적화 모이어티 BTK는 화학식 (I), (II), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE),

(IF), (IG) 또는 (IIA)로 표현되고, 여기서 R^6은 H, $-CH_3$ 또는 F이며; 다른 변수에 대한 정의는 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제7, 제8, 제9, 제10, 제11, 제12, 제13, 제14, 제15, 제16, 제17, 제18, 제19, 제20, 제21, 제22, 제23, 제24, 제25, 제26, 제27, 제28, 제29, 제30, 제31, 제32, 제33, 제34 또는 제35 실시형태에 정의된 바와 같다.

[0180] 본 개시내용의 제38 실시형태에서, 화학식 (A)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 경우, 화학식 (A)에서 Btk 결합 모이어티 또는 표적화 모이어티 BTK는 하기 화학식 (III) 또는 화학식 (IV)로 표현된다:



(III)



(IV)

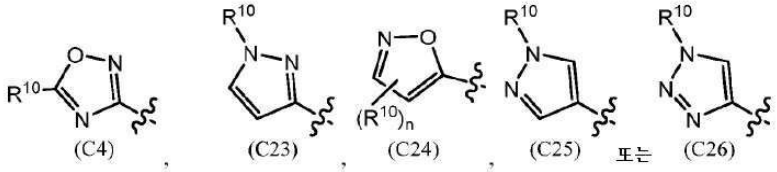
[0181]

[0182] 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염: 상기 식에서, R^1은 페닐, 4- 내지 6-원 포화 단환식 헤테로사이클릴, 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴이고, 이들 각각은 1 내지 3개의 R^{10}으로 선택적으로 치환되고; R^{10}은, 각각의 경우에, 할로겐, $-OR^{10a}$, $-S(O)_2R^{10a}$, C_{1-6} 알킬 및 C_{3-6} 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되되, C_{1-6} 알킬 및 C_{3-6} 사이클로알킬은 1 내지 3개의 R^{15}로 선택적으로 치환되거나, 대안적으로 2개의 R^{10}은, 이들의 개재 원자와 함께 합쳐져서, 1 또는 3개의 R^{15}로 선택적으로 치환된 5- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴을 형성하고; R^{10a}은, 각각의 경우에, H 또는 C_{1-6} 알킬이며; R^{15}는, 각각의 경우에, C_{1-6} 알킬, 할로겐, $-OR^{15a}$ 및 C_{3-6} 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되되; R^{15}로 표현된 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-6} 사이클로알킬은 1 내지 3개의 R^{15a}로 선택적으로 치환되고; R^{15a}는 H, 할로겐 및 1 내지 3개의 할로겐으로 선택적으로 치환된 C1-3 알킬로부터 선택되며; 다른 변수에 대한 정의는 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제7, 제8, 제9, 제10, 제11 또는 제12 실시형태에 정의된 바와 같고; 다른 변수에 대한 정의는 제1 실시형태에 정의된 바와 같다.

[0183] 본 개시내용의 제39 실시형태에서, 화학식 (A)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 경우, 화학식 (A)에서 Btk 결합 모이어티 또는 표적화 모이어티 BTK는 화학식 (III) 또는 화학식 (IV)로 표현되고, 여기서, R^1은 페닐, 아이속사졸릴, 1,2,4-옥사다이아졸릴, 피라졸릴, 트라이아졸릴 또는 아제티딘일이고, 이들 각각은 1 내지 3개의 R^{10}으로 선택적으로 치환되고; 다른 변수에 대한 정의는 제38 실시형태에 정의된 바와 같다.

[0184] 본 개시내용의 제40 실시형태에서, 화학식 (A)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 경우, 화학식 (A)에서 Btk 결합 모이어티 또는 표적화 모이어티 BTK는 화학식 (III) 또는 화학식 (IV)로 표현되고, 여기서, R^1은 페닐, 1,2,4-옥사다이아졸릴, 피라졸릴 또는 아제티딘일이되, 이들 각각은 1 내지 3개의 R^{10}으로 선택적으로 치환되고; 다른 변수에 대한 정의는 제38 실시형태에 정의된 바와 같다.

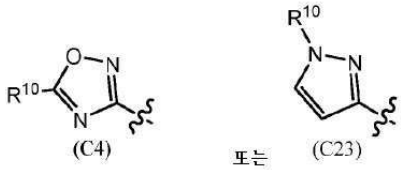
[0185] 본 개시내용의 제41 실시형태에서, 화학식 (A)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 경우, 화학식 (A)에서 Btk 결합 모이어티 또는 표적화 모이어티 BTK는 화학식 (III) 또는 화학식 (IV)로 표현되고, 여기서 R^1은 하기 화학식으로 표현되고:



[0186]

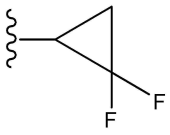
[0187] 상기 식에서, R^{10}은 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬 또는 1 내지 3개의 할로겐으로 선택적으로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬이고, n은 0 또는 1이고; 다른 변수에 대한 정의는 제38 실시형태에 정의된 바와 같다.

[0188] 본 개시내용의 제42 실시형태에서, 화학식 (A)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 경우, 화학식 (A)에서 Btk 결합 모이어티 또는 표적화 모이어티 BTK는 화학식 (III) 또는 화학식 (IV)로 표현되고, 여기서 R^1은 하기 화학식으로 표현되고:



[0189]

[0190] 상기 식에서, R^{10}은 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬 또는 1 내지 3개의 할로겐으로 선택적으로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬이고; 다른 변수에 대한 정의는 제38 실시형태에 정의된 바와 같다.

[0191] 본 개시내용의 제43 실시형태에서, 화학식 (A)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 경우, 화학식 (A)에서 Btk 결합 모이어티 또는 표적화 모이어티 BTK는 화학식 (III) 또는 화학식 (IV)로 표현되고, R^{10}은 $-C(CH_3)_3$ 또는 

이고; 다른 변수에 대한 정의는 제38, 제39, 제40, 제41 또는 제42 실시형태에 정의된 바와 같다.

[0192] 본 개시내용의 제44 실시형태에서, 화학식 (A)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 경우, 화학식 (A)에서 Btk 결합 모이어티 또는 표적화 모이어티 BTK는 화학식 (III) 또는 화학식 (IV)로 표현되고, 여기서 R^4는 C_{1-3} 알킬 또는 할로겐이며; 다른 변수에 대한 정의는 제38, 제39, 제40, 제41, 제42 또는 제43실시형태에 정의된 바와 같다.

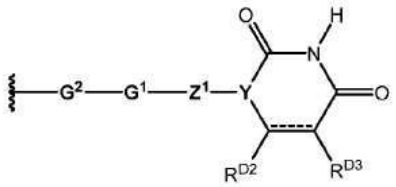
[0193] 본 개시내용의 제45 실시형태에서, 화학식 (A)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 경우, 화학식 (A)에서 Btk 결합 모이어티 또는 표적화 모이어티 BTK는 화학식 (III) 또는 화학식 (IV)로 표현되고, 여기서 R^4는 $-CH_3$ 또는 F이고; 다른 변수에 대한 정의는 제38, 제39, 제40, 제41, 제42, 제43 또는 제44 실시형태에 정의된 바와 같다.

[0194] **B. 분해 신호전달 모이어티(DSM)**

[0195] 화학식 (A)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에서 분해 신호전달 모이어티(DSM)는 E3 유비퀴틴 리가제(예를 들어, 세레블론 단백질)에 결합하는 적합한 모이어티, 예를 들어, WO2020/210630(발명의 명칭: "Tricyclic Degraders of Ikaros and Aiolos"); WO2020/181232(발명의 명칭: "Heterocyclic Compounds for Medical Treatment"); WO2020/132561(발명의 명칭: "Targeted Protein Degradation"); WO2019/204354(발명의 명칭: "Spirocyclic Compounds"); WO2019/099868(발명의 명칭: "Degraders and Degrons for Targeted Protein Degradation"); WO2018/237026(발명의 명칭: "N/O-Linked Degrons and Degronimers for Protein Degradation"); WO2017/197051(발명의 명칭: "Amine-Linked C3-Glutarimide Degronimers for Target Protein Degradation"); WO2017/197055(발명의 명칭: "Heterocyclic Degronimers for Target Protein Degradation"); WO2017/197036(발명의 명칭: "Spirocyclic Degronimers for Target Protein Degradation"); WO2017/197046(발

명의 명칭: "C3-Carbon Linked Glutarimide Degronimers for Target Protein Degradation"); 및 WO2017/197056(발명의 명칭: "Bromodomain Targeting Degronimers for Target Protein Degradation")에 기재된 데그론 또는 E3 유비퀴틴 리가제 결합 또는 표적화 모이어티일 수 있다. 사용될 수 있는 다른 분해 신호전달 모이어티 또는 E3유비퀴틴 리가제 결합 또는 표적화 모이어티는 WO2015/160845; WO2016/105518; WO2016/118666; WO2016/149668; WO2016/197032; WO2016/197114; WO2017/007612; WO2017/011371; WO2017/011590; WO2017/030814; WO2017/046036; WO2017/176708; WO2017/176957; WO2017/180417; WO2018/053354; WO2018/071606; WO2018/102067; WO2018/102725; WO2018/118598; WO2018/119357; WO2018/119441; WO2018/119448; WO2018/140809; WO2018/144649; WO2018/119448; WO2018/226542; WO2019/023553, WO2019/195201, WO2019/199816 및 WO2019/099926에 기재되어 있다. 상기에 언급된 PCT 공보의 전체 개시는 본 명세서에 참조에 의해 포함된다.

[0196] 본 개시내용의 제46 실시형태에서, 화학식 (A)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 경우, DSM은 화학식 (D)의 분해 신호전달 모이어티이다:



(D)

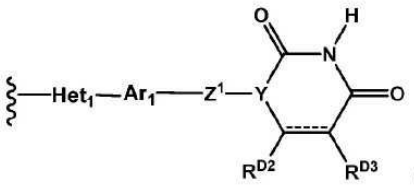
[0197]

[0198] 상기 식에서, ⟝ 는 링커 L에 대한 결합을 나타내고; ----- 는 선택적인 이중 결합을 나타내며; Y는 CR^{D1} 또는 N이고; Z^1은 결합, $-NR^{D6}-$, -O-, $-CH_2-$, *-C(O)-CH_2-*, *-C_{1-8} 알킬-NR^{D6}-*, *-NR^{D6}-C_{1-8} 알킬-*로부터 선택되되; *-는 G^1에 대한 결합을 나타내고, *-는 Y에 대한 결합을 나타내며; G^1은 결합, 3- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴, 5- 내지 6-원 단환식 헤테로사이클릴, 9- 내지 14-원 이환식 또는 삼환식 헤테로사이클릴로부터 선택되되; G^1로 표현된 3- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴, 5- 내지 6-원 단환식 헤테로사이클릴, 9- 내지 14-원 이환식 또는 삼환식 헤테로사이클릴은 각각 하나 이상(예를 들어, 1 내지 6개, 1 내지 3개 또는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개)의 R^{D4}로 선택적으로 치환되고; G^2는 결합, $-NR^{D6}-$, -C(O)-, *-NR^{D6}-C_{1-4} 알킬-*, *-NR^{D6}-C_{1-4} 알킬-O-*, 3- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴, Het, *-NR^{D6}-Het-* 및 *-Het-C_{1-4} 알킬-*로부터 선택되되; *-는 링커 L에 대한 결합을 나타내고, *-는 G^1에 대한 결합을 나타내되; G^2로 표현된 3- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴 및 Het는 각각 하나 이상(예를 들어, 1 내지 6개, 1 내지 3개 또는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개)의 R^{D5}로 선택적으로 치환되며;Het는 4- 내지 7-원 단환식 헤테로사이클릴 또는 9- 내지 11-원 이환식 헤테로사이클릴이고, R^{D1}, R^{D2} 및 R^{D3}은 각각 독립적으로 H 또는 C_{1-6} 알킬이거나; 대안적으로 R^{D1}과 R^{D3}은, 선택적인 이중 결합이 존재하지 않는 경우 이들의 개재 원자와 함께 합쳐져서, 4- 내지 6-원 카보사이클릴을 형성하고; R^{D4}는, 각각의 경우에, H, 할로겐, 옥소, C_{1-4} 알킬, C_{1-4}할로알킬 및 C_{1-4} 알콕시로부터 독립적으로 선택되거나; 대안적으로 2개의 R^{D4}는, 이들의 개재 원자와 함께 합쳐져서, 4- 내지 6-원 단환식 헤테로사이클릴을 형성하며; R^{D5}는, 각각의 경우에, H, 할로겐, OH, C_{1-4} 알킬, C_{1-4}할로알킬 및 C_{1-4} 알콕시로부터 독립적으로 선택되거나; 대안적으로 2개의 R^{D5}는, 이들의 개재 원자와 함께 합쳐져서, 3- 내지 6-원 단환식 카보사이클릴 또는 4- 내지 6-원 단환식 헤테로사이클릴을 형성하고; R^{D6}는 H 또는 C_{1-3} 알킬이되, 단 Z^1, G^1 및 G^2 중 적어도 하나는 결합이 아니고; 다른 변수에 대한 정의는 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제7, 제8, 제9, 제10, 제11, 제12, 제13, 제14, 제15, 제16, 제17, 제18, 제19, 제20, 제21, 제22, 제23, 제24, 제25, 제26, 제27, 제28, 제29, 제30, 제31, 제32, 제33, 제34, 제35, 제36, 제37, 제38, 제39, 제40, 제41, 제42, 제43, 제44, 제45 또는 제46 실시형태에 정의된 바와 같다.

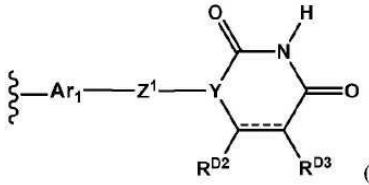
[0199] 본 개시내용의 제47 실시형태에서, 화학식 (A)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 경우, DSM

은 화학식 (D)의 분해 신호전달 모이어티이고, 여기서 Y는 CR^{D1} 또는 N이고; Z^1은 결합, $-NR^{D6}-$, -O-, $-CH_2-$, *-C(O)-CH_2-*, *-C_{1-8} 알킬-NR^{D6}-*, *-NR^{D6}-C_{1-8} 알킬-*로부터 선택되되; *-는 G^1에 대한 결합을 나타내고, *-는 Y에 대한 결합을 나타내며; G^1는 결합, 3- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴, 5- 내지 6-원 단환식 헤테로사이클릴 및 9- 내지 11-원 이환식 헤테로사이클릴로부터 선택되되; G^1로 표현된 3- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴, 5- 내지 6-원 단환식 헤테로사이클릴 및 9- 내지 11-원 이환식 헤테로사이클릴은 각각 하나 이상(예를 들어, 1 내지 6개, 1 내지 3개 또는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개)의 R^{D4}로 선택적으로 치환되고; G^2는 결합, $-NR^{D6}-$, -C(O)-, *-NR^{D6}-C_{1-4} 알킬-*, *-NR^{D6}-C_{1-4} 알킬-O-*, 3- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴, Het, *-NR^{D6}-Het-* 및 *-Het-C_{1-4} 알킬-*로부터 선택되되; *-는 링커 L에 대한 결합을 나타내고, *-는 G^1에 대한 결합을 나타내되; G^2로 표현된 3- 내지 7-원 단환식 카보사이클릴 및 Het는 각각 하나 이상(예를 들어, 1 내지 6개, 1 내지 3개 또는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개)의 R^{D5}로 선택적으로 치환되며;Het는 4- 내지 7-원 단환식 헤테로사이클릴 또는 9- 내지 11-원 이환식 헤테로사이클릴이고,R^{D1}, R^{D2} 및 R^{D3}은 각각 독립적으로 H 또는 C_{1-6} 알킬이거나; 대안적으로 R^{D1}과 R^{D3}은, 선택적인 이중 결합이 존재하지 않는 경우 이들의 개재 원자와 함께 합쳐져서, 4- 내지 6-원 카보사이클릴을 형성하고; R^{D4}는, 각각의 경우에, H, 할로겐, 옥소, C_{1-4} 알킬, C_{1-4}할로알킬 및 C_{1-4} 알콕시로부터 독립적으로 선택되거나; 대안적으로 2개의 R^{D4}는, 이들의 개재 원자와 함께 합쳐져서, 4- 내지 6-원 단환식 헤테로사이클릴을 형성하며; R^{D5}는, 각각의 경우에, H, 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{1-4}할로알킬 및 C_{1-4} 알콕시로부터 독립적으로 선택되거나; 대안적으로 2개의 R^{D5}는, 이들의 개재 원자와 함께 합쳐져서, 3- 내지 6-원 단환식 카보사이클릴 또는 4- 내지 6-원 단환식 헤테로사이클릴을 형성하고; R^{D6}는 H 또는 C_{1-3} 알킬이되, 단 Z^1, G^1 및 G^2 중 적어도 하나는 결합이 아니고; 다른 변수에 대한 정의는 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제7, 제8, 제9, 제10, 제11, 제12, 제13, 제14, 제15, 제16, 제17, 제18, 제19, 제20, 제21, 제22, 제23, 제24, 제25, 제26, 제27, 제28, 제29, 제30, 제31, 제32, 제33, 제34, 제35, 제36, 제37, 제38, 제39, 제40, 제41, 제42, 제43, 제44, 제45 또는 제46 실시형태에 정의된 바와 같다.

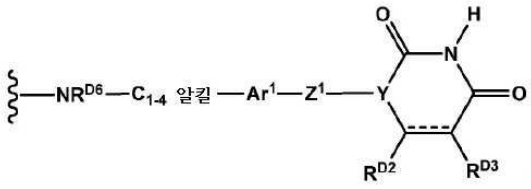
[0200] 본 개시내용의 제48 실시형태에서, 화학식 (A)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 경우, DSM은 하기 화학식 (D-I), (D-II), (D-III) 또는 (D-IV)의 분해 신호전달 모이어티이다:



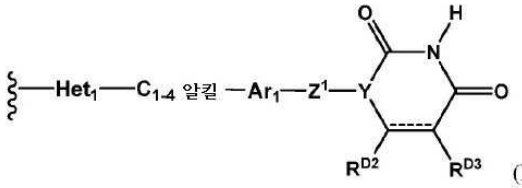
(D-I),



(D-II),



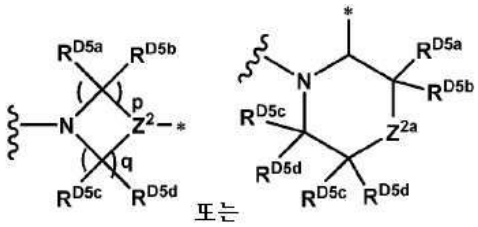
(D-III) 또는



(D-IV),

[0201]

[0202] 상기 식에서, Het_1은 하기 화학식으로 표현되고:

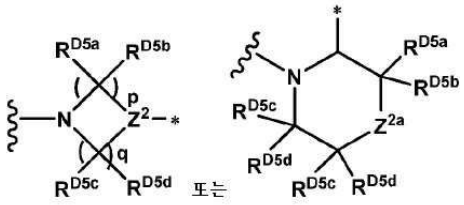


또는

[0203] ,

[0204] 상기 식에서, *는 화학식 (D-I)에서 Ar_1 또는 화학식 (D-IV)에서 C_{1-4}알킬기에 대한 연결점을 나타내고; p는 1 또는 2이며; q는 1, 2 또는 3이고; Z^2는 CH 또는 N이며; Z^{2a}는 CH_2 또는 O이고; R^{D5a} 및 R^{D5b}는, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, 할로겐, OH 또는 C_{1-4} 알콕시이거나; R^{D5a}와 R^{D5b}는 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 C_{3-6} 사이클로알킬을 형성하며; R^{D5c} 및 R^{D5d}는, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, 할로겐, OH 또는 C_{1-4} 알콕시이거나; R^{D5a}와 R^{D5c}는 함께 $-(CH_2)_t-$를 형성하고; t는 1, 2 또는 3이며; Ar_1은 페닐, 5- 내지 7-원 헤테로사이클릴과 융합된 페닐, 5- 내지 7-원 헤테로사이클릴과 융합된 나프탈렌일, 5- 내지 6-원 단환식 헤테로아릴 또는 9- 내지 10-원 이환식 헤테로아릴이되, 페닐, 5- 내지 7-원 헤테로사이클릴과 융합된 페닐, 5- 내지 6-원 단환식 헤테로아릴 및 9- 내지 10-원 이환식 헤테로아릴은 각각 1 내지 3개의 R^{D4}로 선택적으로 치환되고; Z^1은 결합, NR^{D6} 또는 O이며; R^{D6}은 H 또는 C_{1-4} 알킬이고; 다른 변수에 대한 정의는 제46 실시형태에 정의된 바와 같다.

[0205] 본 개시내용의 제49 실시형태에서, 화학식 (A)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 경우, DSM은 하기 화학식 (D-I), (D-II), (D-III) 또는 (D-IV)의 분해 신호전달 모이어티이고, 여기서 Het_1은 하기 화학식으로 표현되고:

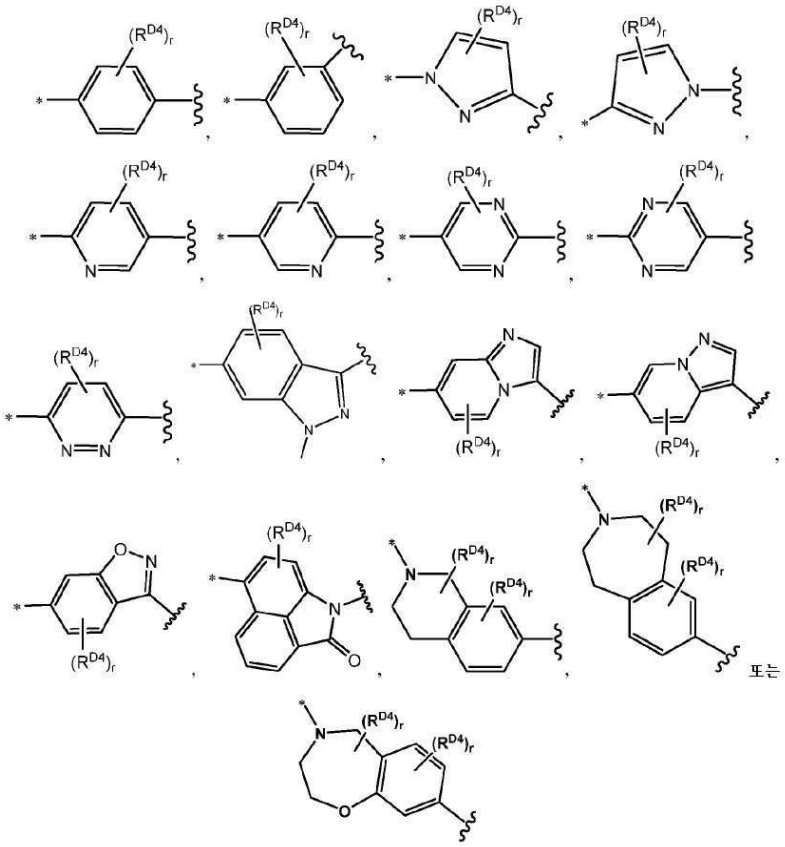
[0206] 

[0207] 상기 식에서, *는 Ar_1에 대한 연결점을 나타내고; p는 1 또는 2이며; q는 1, 2 또는 3이고; Z^2는 CH 또는 N이며; Z^{2a}는 CH_2 또는 O이고; R^{D5a} 및 R^{D5b}는, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬 또는 할로겐이거나; R^{D5a}와 R^{D5b}는 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 C_{3-6} 사이클로알킬을 형성하며; R^{D5c} 및 R^{D5d}는, 각각의 경우에, 각각 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬 또는 할로겐이거나; R^{D5a}와 R^{D5c}는 함께 $-(CH_2)_t-$를 형성하고; t는 1, 2 또는 3이며; Ar_1은 페닐, 5- 내지 7-원 헤테로사이클릴과 융합된 페닐, 5- 내지 6-원 단환식 헤테로아릴 또는 9- 내지 10-원 이환식 헤테로아릴이되, 페닐, 5- 내지 7-원 헤테로사이클릴과 융합된 페닐, 5- 내지 6-원 단환식 헤테로아릴 및 9- 내지 10-원 이환식 헤테로아릴은 각각 1 내지 3개의 R^{D4}로 선택적으로 치환되고; Z^1은 결합, NR^{D6} 또는 O이며; R^{D6}은 H 또는 C_{1-4} 알킬이고; 다른 변수에 대한 정의는 제46 실시형태에 정의된 바와 같다.

[0208] 본 개시내용의 제50 실시형태에서, 화학식 (A)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 경우, DSM은 하기 화학식 (D-I), (D-II), (D-III) 또는 (D-IV)의 분해 신호전달 모이어티이고, 여기서 Ar_1은 페닐, 피라졸, 피라졸로-피리딘일, 피리딘일, 피리미딘일, 피리다진일, 벤조아이속사졸릴, 벤조[*cd*]인돌-2(1*H*)-온일, 이미다조-피리딘일 또는 인다졸릴이되, 이들 각각은 1 내지 3개의 R^{D4}로 선택적으로 치환되며; 다른 변수에 대한 정의는 제48 또는 제49 실시형태에 정의된 바와 같다.

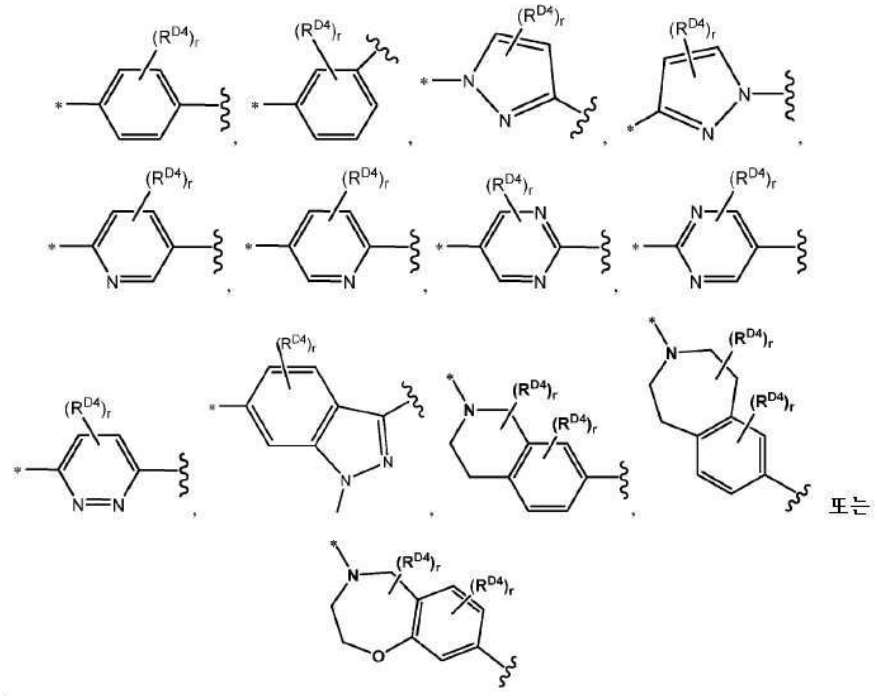
[0209] 본 개시내용의 제51 실시형태에서, 화학식 (A)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 경우, DSM은 하기 화학식 (D-I), (D-II), (D-III) 또는 (D-IV)의 분해 신호전달 모이어티이고, 여기서 Ar_1은 페닐, 피라졸, 피리딘일, 피리미딘일, 피리다진일 또는 인다졸릴이되, 이들 각각은 1 내지 3개의 R^{D4}로 선택적으로 치환되고; 다른 변수에 대한 정의는 제48 또는 제49 실시형태에 정의된 바와 같다.

[0210] 본 개시내용의 제52 실시형태에서, 화학식 (A)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 경우, DSM은 하기 화학식 (D-I), (D-II), (D-III) 또는 (D-IV)의 분해 신호전달 모이어티이고, 여기서 Ar_1은 하기 화학식으로 표현되고:



[0211]

[0212] 여기서 *—는 Het_1에 대한 결합을 나타내고;  는 Z^1에 대한 결합을 나타내고, R^{D4}는, 각각의 경우에, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, 할로겐 및 C_{1-4} 알콕시로부터 독립적으로 선택되며; r은 0, 1 또는 2이고; 다른 변수에 대한 정의는 제48 실시형태에 정의된 바와 같다. 본 개시내용의 제53 실시형태에서, 화학식 (A)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 경우, DSM은 하기 화학식 (D-I), (D-II), (D-III) 또는 (D-IV)의 분해 신호전달 모이어티이고, 여기서 Ar_1은 하기 화학식으로 표현되고:



[0213]

[0214] 여기서 *—는 Het_1에 대한 결합을 나타내고;  는 Z^1에 대한 결합을 나타내고, R^{D4}는, 각각의 경우에, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, 할로겐 및 C_{1-4} 알콕시로부터 독립적으로 선택되며; r은 0, 1 또는 2이고; 다른 변수에 대한 정의는 제48 또는 제49 실시형태에 정의된 바와 같다.

[0215] 본 개시내용의 제54 실시형태에서, 화학식 (A)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 경우, DSM은 하기 화학식 (D-I), (D-II), (D-III) 또는 (D-IV)의 분해 신호전달 모이어티이고, 여기서 R^{D4}는, 각각의 경우에, $-CH_3$, F, Cl, CF_3 및 $-OCH_3$로부터 독립적으로 선택되며; 다른 변수에 대한 정의는 제52 또는 제53 실시형태에 정의된 바와 같다.

[0216] 본 개시내용의 제55 실시형태에서, 화학식 (A)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 경우, DSM은 하기 화학식 (D-I), (D-II), (D-III) 또는 (D-IV)의 분해 신호전달 모이어티이고, 여기서 (i) p는 1이고 q는 1이거나; (ii) p는 2이고 q는 2이거나; (iii) p는 1이고 q는 3이며; 다른 변수에 대한 정의는 제48, 제49, 제50, 제51, 제52, 제53 또는 제54 실시형태에 정의된 바와 같다.

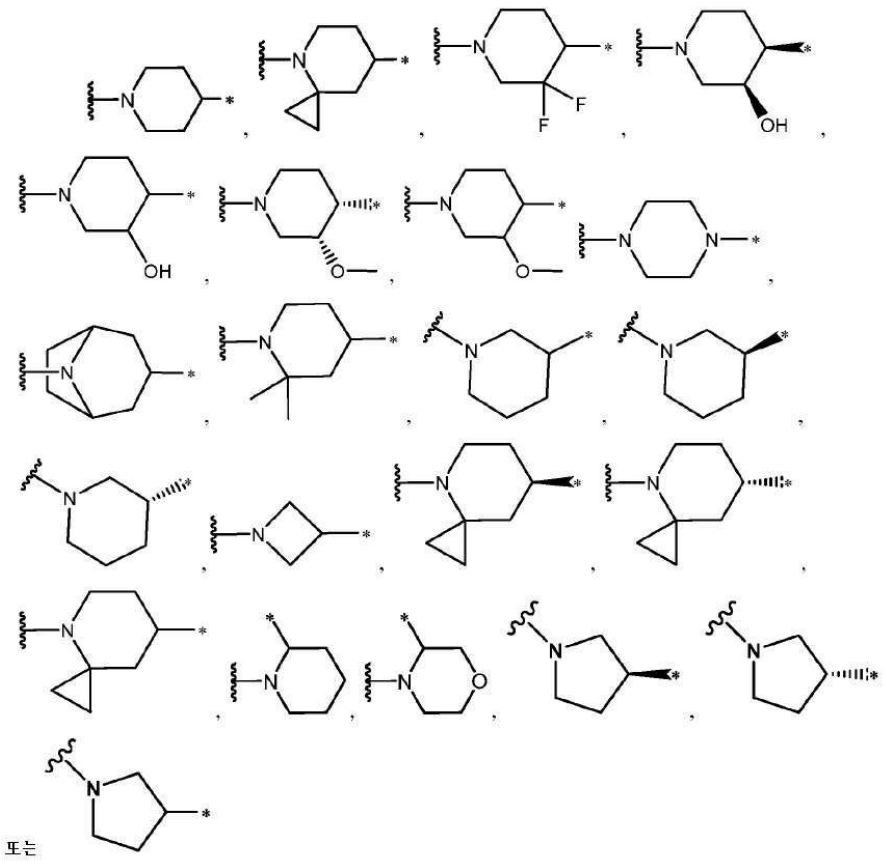
[0217] 본 개시내용의 제56 실시형태에서, 화학식 (A)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 경우, DSM은 하기 화학식 (D-I), (D-II), (D-III) 또는 (D-IV)의 분해 신호전달 모이어티이고, 여기서 Het_1은 아제티딘, 피페리딘, 피페라진, 피롤리딘, 아자바이사이클로[3.2.1]옥탄 또는 아자스피로[2.5]옥탄이되, 이들 각각은 C_{1-3} 알킬, 할로겐, OH 및 C_{1-3} 알콕시로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 선택적으로 치환되거나, 치환체 중 2개는 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 C_{3-6} 사이클로알킬을 형성하고; 다른 변수에 대한 정의는 제48, 제49, 제50, 제51, 제52, 제53 또는 제54 실시형태에 정의된 바와 같다.

[0218] 본 개시내용의 제57 실시형태에서, 화학식 (A)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 경우, DSM은 하기 화학식 (D-I), (D-II), (D-III) 또는 (D-IV)의 분해 신호전달 모이어티이고, 여기서 Het_1은 아제티딘, 피페리딘, 피페라진, 피롤리딘, 아자바이사이클로[3.2.1]옥탄 또는 아자스피로[2.5]옥탄이되, 이들 각각은 C_{1-3} 알킬 및 할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 선택적으로 치환되거나, 치환체 중 2개는 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 C_{3-6} 사이클로알킬을 형성하며, 다른 변수에 대한 정의는 제48, 제49, 제50, 제51, 제52, 제53 또는 제54 실시형태에 정의된 바와 같다.

[0219] 본 개시내용의 제58 실시형태에서, 화학식 (A)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 경우, DSM은 하기 화학식 (D-I), (D-II), (D-III) 또는 (D-IV)의 분해 신호전달 모이어티이고, 여기서 치환체는 $-CH_3$, F, Cl, OH 및 $-OCH_3$로부터 독립적으로 선택되고; 다른 변수에 대한 정의는 제56 또는 제57 실시형태에 정의된 바와 같다.

[0220] 본 개시내용의 제59 실시형태에서, 화학식 (A)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 경우, DSM은 하기 화학식 (D-I), (D-II), (D-III) 또는 (D-IV)의 분해 신호전달 모이어티이고, 여기서 치환체는 $-CH_3$, F 및 Cl로부터 독립적으로 선택되며; 다른 변수에 대한 정의는 제56 또는 제57 실시형태에 정의된 바와 같다.

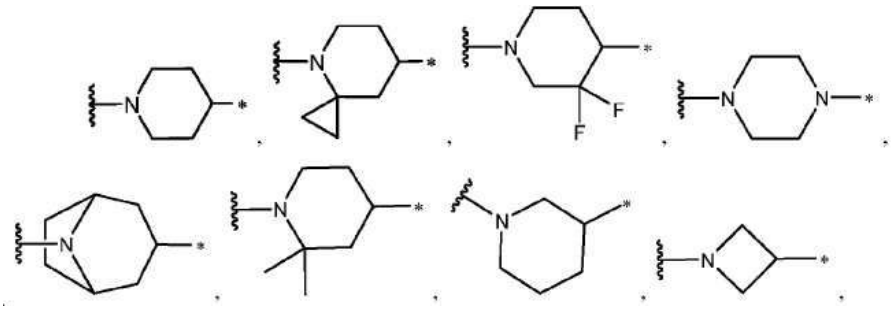
[0221] 본 개시내용의 제60 실시형태에서, 화학식 (A)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 경우, DSM은 하기 화학식 (D-I), (D-II), (D-III) 또는 (D-IV)의 분해 신호전달 모이어티이고, 여기서 Het_1은 하기 화학식으로 표현되고:

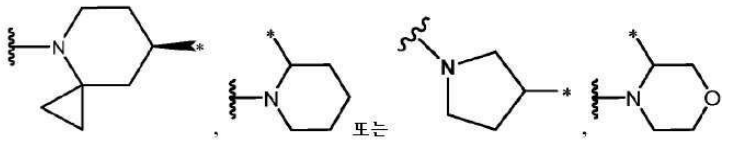
[0222] 

;

[0223] 다른 변수에 대한 정의는 제48, 제49, 제50, 제51, 제52, 제53 또는 제54 실시형태에 정의된 바와 같다.

[0224] 본 개시내용의 제61 실시형태에서, 화학식 (A)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 경우, DSM은 하기 화학식 (D-I), (D-II), (D-III) 또는 (D-IV)의 분해 신호전달 모이어티이고, 여기서 Het_1은 하기 화학식으로 표현되고:

[0225] 

[0226] 

; 다른 변수에 대한 정의는 제48, 제49, 제50, 제51, 제52, 제53 또는 제54 실시형태에 정의된 바와 같다.

[0227] 본 개시내용의 제62 실시형태에서, 화학식 (A)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 경우, DSM은 하기 화학식 (D), (D-I), (D-II), (D-III) 또는 (D-IV)의 분해 신호전달 모이어티이고, 여기서, R^{D1}, R^{D2}, R^{D3}은 각각 독립적으로 H 또는 $-CH_3$이며; 다른 변수에 대한 정의는 제46, 제47, 제48, 제49, 제50, 제51, 제52, 제53, 제54, 제55, 제56, 제57, 제58, 제59, 제60 또는 제61 실시형태에 정의된 바와 같다.

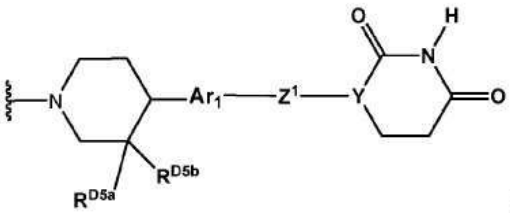
[0228] 본 개시내용의 제63 실시형태에서, 화학식 (A)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 경우, DSM

은 하기 화학식 (D), (D-I), (D-II), (D-III) 또는 (D-IV)의 분해 신호전달 모이어티이고, 여기서 R^{D1}, R^{D2}, R^{D3}은 H이며; 다른 변수에 대한 정의는 제62 실시형태에 정의된 바와 같다.

[0229] 본 개시내용의 제64 실시형태에서, 화학식 (A)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 경우, DSM은 하기 화학식 (D), (D-I), (D-II), (D-III) 또는 (D-IV)의 분해 신호전달 모이어티이고, 여기서 R^{D6}은 H 또는 $-CH_3$이며; 다른 변수에 대한 정의는 제46, 제47, 제48, 제49, 제50, 제51, 제52, 제53, 제54, 제55, 제56, 제57, 제58, 제59, 제60, 제61, 제62 또는 제63 실시형태에 정의된 바와 같다.

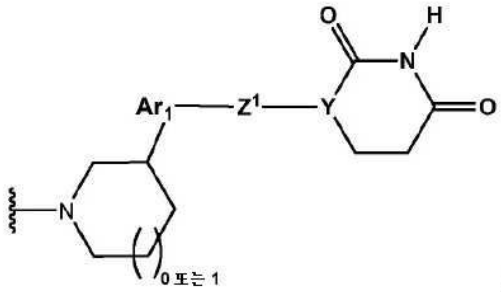
[0230] 본 개시내용의 제65 실시형태에서, 화학식 (A)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 경우, DSM은 하기 화학식 (D), (D-I), (D-II), (D-III) 또는 (D-IV)의 분해 신호전달 모이어티이고, 여기서 R^{D6}는 H이고; 다른 변수에 대한 정의는 제64 실시형태에 정의된 바와 같다.

[0231] 본 개시내용의 제66 실시형태에서, 화학식 (A)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 경우, DSM은 화학식 (D-IA1-1), (D-IA3), (D-IIA), (D-IIIA) 또는 (D-IVA)로 표현된 분해 신호전달 모이어티이다:

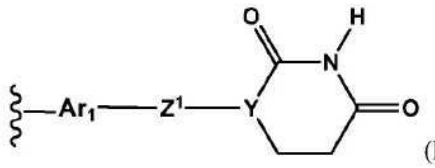


(D-IA1-1),

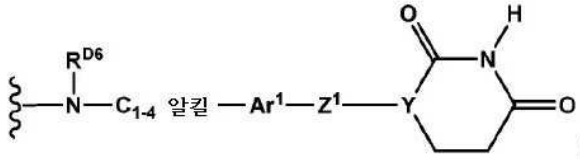
[0232]



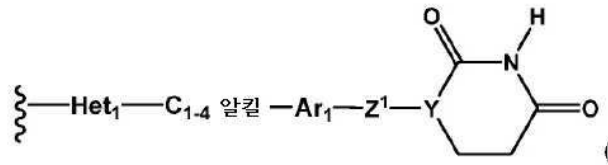
(D-IA3),



(D-IIA),



(D-IIIA) 또는



(D-IVA)

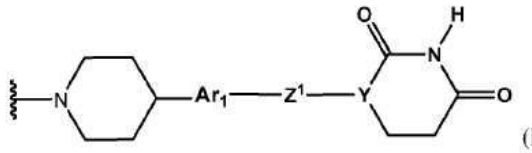
[0233]

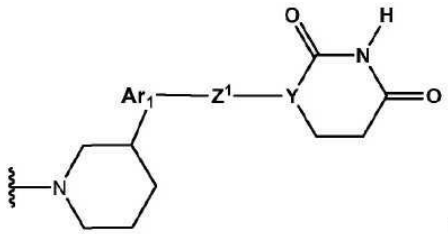
[0234] 상기 식에서, Ar^1은 페닐, 피라졸, 피라졸로-피리딘일, 피리딘일, 피리미딘일, 피리다진일, 벤조아이속사졸릴, 벤조[*cd*]인돌-2(1*H*)-온일, 이미다조-피리딘일 또는 인다졸릴이되, 이들 각각은 할로겐 및 C_{13} 알킬로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환체로 선택적으로 치환되고; Z^1은 결합, NH 또는 O이며; R^{D5a} 및 R^{D5b}는 각각 독립

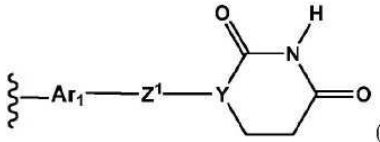
적으로 H, OH, F 또는 -OCH_3이고; R^{D6}은 H 또는 CH_3이며; Het_1은 피페리딘, 피페라진 또는 피롤리딘이고, Y는 CH, $C(CH_3)$ 또는 -N-이며; 다른 변수에 대한 정의는 제46 실시형태에 정의된 바와 같다.

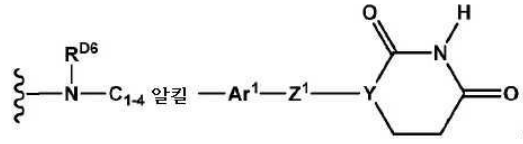
[0235] 본 개시내용의 제67 실시형태에서, 화학식 (A)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 경우, DSM은 화학식 (D-IA1), (D-IA2), (D-IIA), (D-IIIA) 또는 (D-IVA)로 표현된 분해 신호전달 모이어티이다:

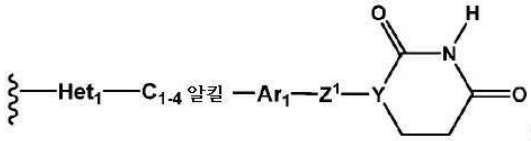
[0236]


(D-IA1),


(D-IA2),


(D-IIA) 또는


(D-IIIA),


(D-IVA)

[0237] ,

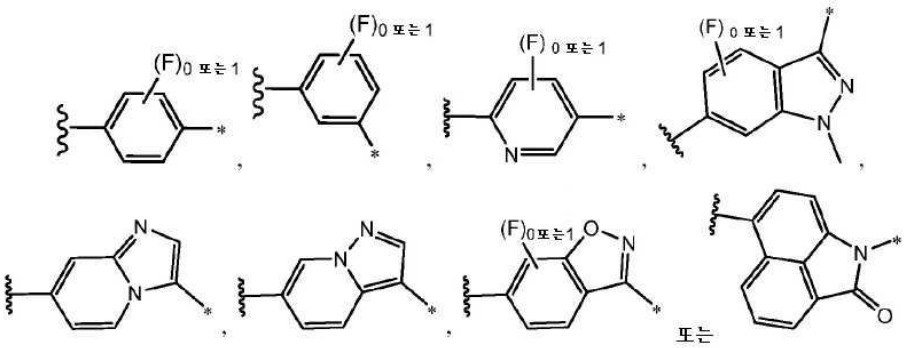
[0238] 상기 식에서, Ar^1은 페닐, 피라졸, 피리딘일, 피리미딘일, 피리다진일 또는 인다졸릴이고, 이들 각각은 1 또는 2개의 할로겐으로 선택적으로 치환되고; Z^1은 결합, NH 또는 O이며; R^{D6}은 H 또는 CH_3이며; Het_1은 피페리딘, 피페라진 또는 피롤리딘이고, Y는 CH, $C(CH_3)$ 또는 -N-이며; 다른 변수에 대한 정의는 제47 실시형태에 정의된 바와 같다.

[0239] 본 개시내용의 제68 실시형태에서, 화학식 (A)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 경우, DSM은 화학식 (D-IA1), (D-IA1-1), (D-IA2), (D-IA3), (D-IIA), (D-IIIA) 또는 (D-IVA)로 표현된 분해 신호전달 모이어티이고, 여기서 Ar^1은 페닐, 피라졸로-피리딘일, 피리딘일, 벤조아이속사졸릴, 벤조[*cd*]인돌-2(1*H*)-온일, 이미다조-피리딘일 또는 인다졸릴이되, 이들 각각은 할로겐 및 C_{1-3}알킬로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환체로 선택적으로 치환되고; 다른 변수에 대한 정의는 제66 또는 제67 실시형태에 정의된 바와 같다.

[0240] 본 개시내용의 제69 실시형태에서, 화학식 (A)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 경우, DSM은 화학식 (D-IA1), (D-IA1-1), (D-IA2), (D-IA3), (D-IIA), (D-IIIA) 또는 (D-IVA)로 표현된 분해 신호전달 모이어티이고, 여기서 Ar^1은 페닐 또는 인다졸릴이고; 다른 변수에 대한 정의는 제66 또는 제67 실시형태에 정의된 바와 같다.

[0241] 본 개시내용의 제70 실시형태에서, 화학식 (A)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 경우, DSM은 화학식 (D-IA1), (D-IA1-1), (D-IA2), (D-IA3), (D-IIA), (D-IIIA) 또는 (D-IVA)로 표현된 분해 신호전달

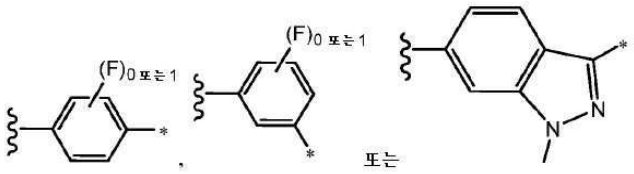
모이어티이고, 여기서 Ar^1은 하기 화학식으로 표현되고:



[0242]

[0243] *—는 Z^1에 대한 결합을 나타내고; 다른 변수에 대한 정의는 제67 또는 제68 실시형태에 정의된 바와 같다.

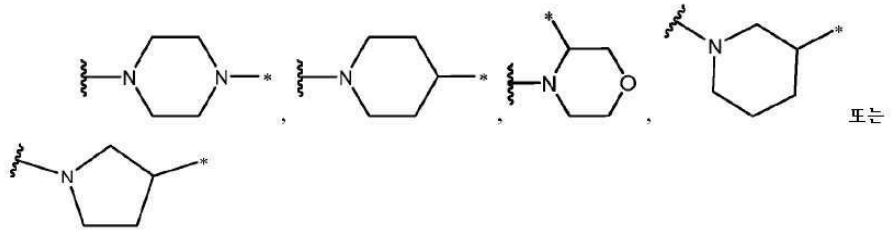
[0244] 본 개시내용의 제71 실시형태에서, 화학식 (A)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 경우, DSM은 화학식 (D-IA1), (D-IA1-1), (D-IA2), (D-IA3), (D-IIA), (D-IIIA) 또는 (D-IVA)로 표현된 분해 신호전달 모이어티이고, 여기서 Ar^1은 하기 화학식으로 표현되고:



[0245] ,

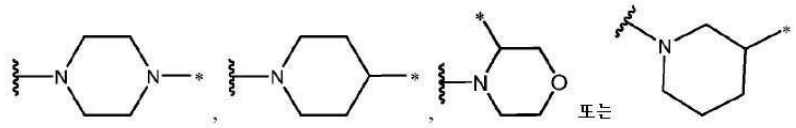
[0246] *—는 Z^1에 대한 결합을 나타내고; 다른 변수에 대한 정의는 제67 또는 제68 실시형태에 정의된 바와 같다.

[0247] 본 개시내용의 제72 실시형태에서, 화학식 (A)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 경우, DSM은 화학식 (D-IA1), (D-IA1-1), (D-IA2), (D-IA3), (D-IIA), (D-IIIA) 또는 (D-IVA)로 표현된 분해 신호전달 모이어티이고, 여기서 Het_1은 하기 화학식으로 표현되고:



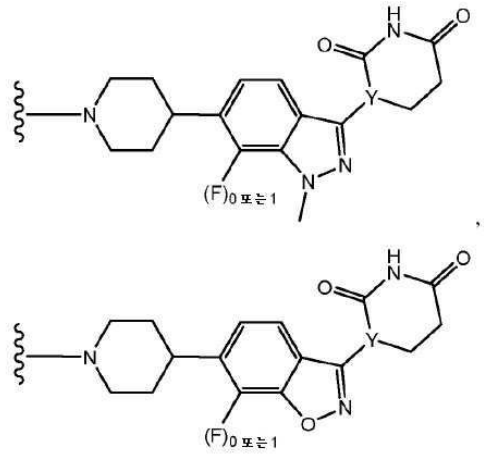
[0248] ; 다른 변수에 대한 정의는 제66, 제67, 제68, 제69, 제70 또는 제71 실시형태에 정의된 바와 같다.

[0249] 본 개시내용의 제73 실시형태에서, 화학식 (A)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 경우, DSM은 화학식 (D-IA1), (D-IA1-1), (D-IA2), (D-IA3), (D-IIA), (D-IIIA) 또는 (D-IVA)로 표현된 분해 신호전달 모이어티이고, 여기서 Het_1은 하기 화학식으로 표현되고:



[0250] ; 다른 변수에 대한 정의는 제66, 제67, 제68, 제69, 제70 또는 제71 실시형태에 정의된 바와 같다.

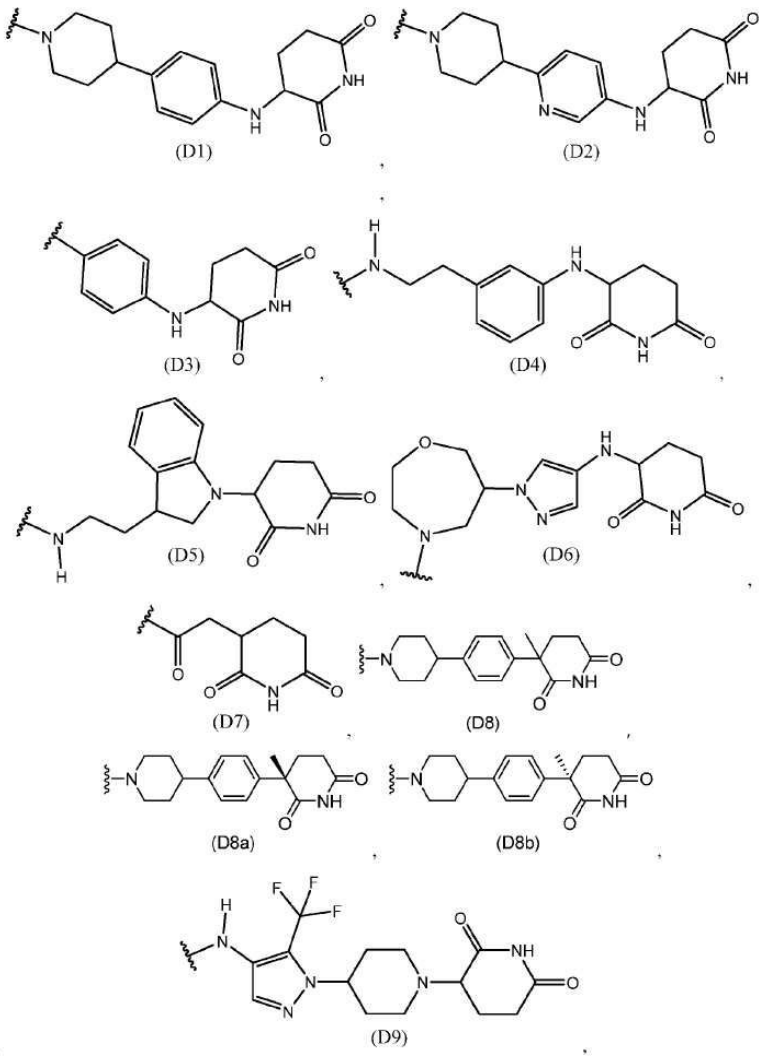
[0251] 본 개시내용의 제74 실시형태에서, 화학식 (A)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 경우, DSM은 L에 부착된 하기 중 임의의 하나로 표현되고,



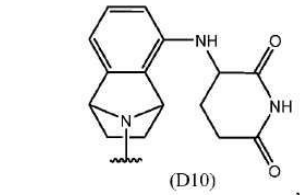
[0252]

[0253] 상기 식에서, Y는 CH 또는 N이며; 다른 변수에 대한 정의는 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제7, 제8, 제9, 제10, 제11, 제12, 제13, 제14, 제15, 제16, 제17, 제18, 제19, 제20, 제21, 제22, 제23, 제24, 제25, 제26, 제27, 제28, 제29, 제30, 제31, 제32, 제33, 제34, 제35, 제36, 제37, 제38, 제39, 제40, 제41, 제42, 제43, 제44 또는 제45 실시형태에 정의된 바와 같다.

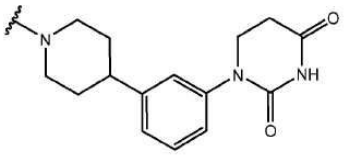
[0254] 본 개시내용의 제75 실시형태에서, 화학식 (A)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 경우, DSM은 L에 부착된 하기 화학식 중 하나로 표현된 분해 신호전달 모이어티이고:



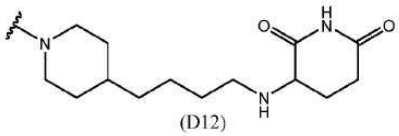
[0255]



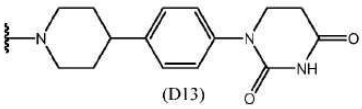
(D10),



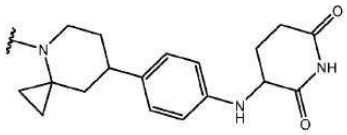
(D11),



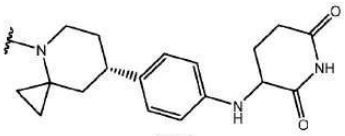
(D12),



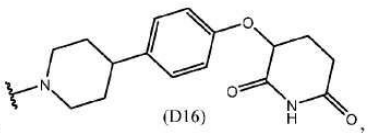
(D13),



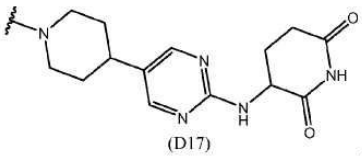
(D14),



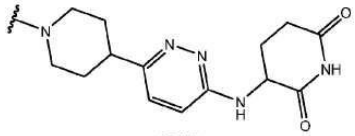
(D15),



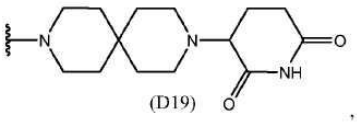
(D16),



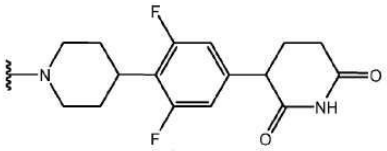
(D17),



(D18),

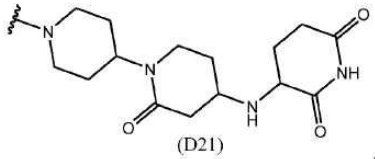


(D19),

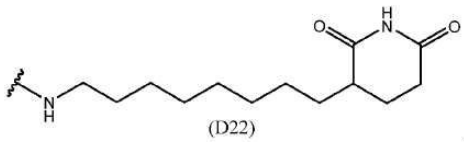


(D20),

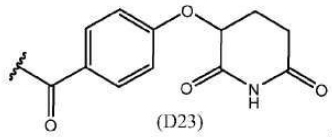
[0256]



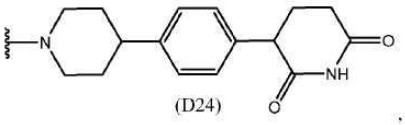
(D21)



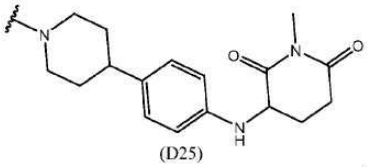
(D22)



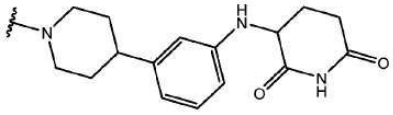
(D23)



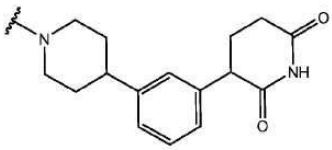
(D24)



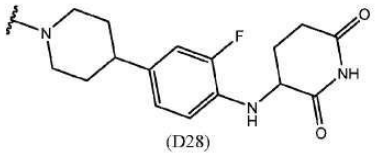
(D25)



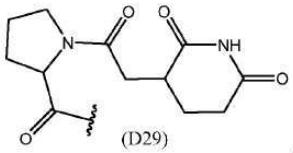
(D26)



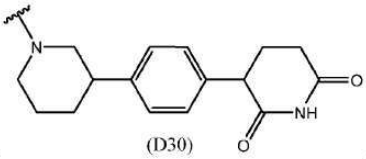
(D27)



(D28)

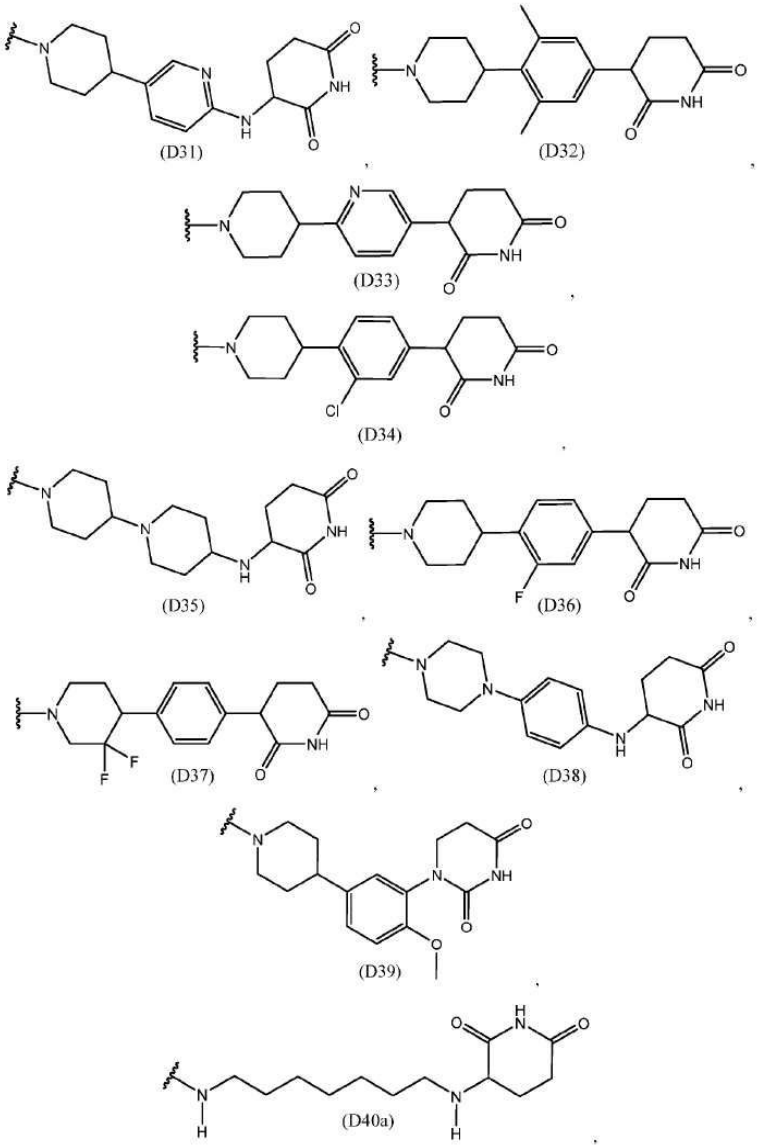


(D29)

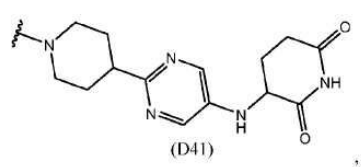


(D30)

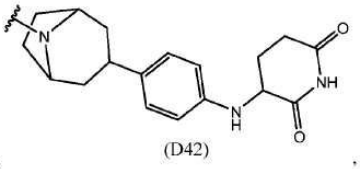
[0257]



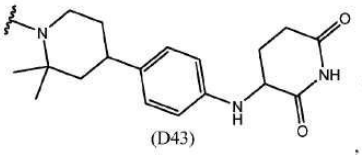
[0258]



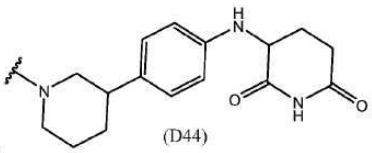
(D41),



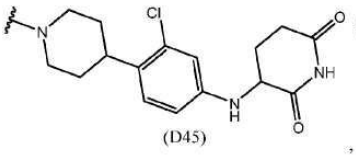
(D42),



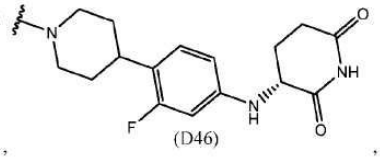
(D43),



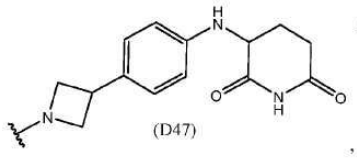
(D44),



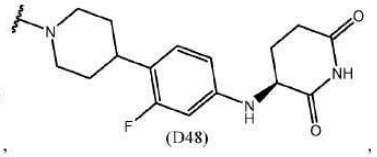
(D45),



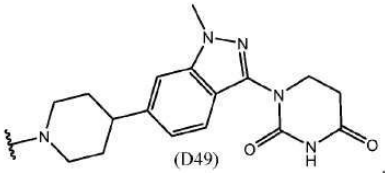
(D46),



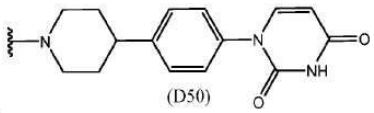
(D47),



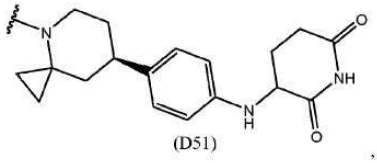
(D48),



(D49),

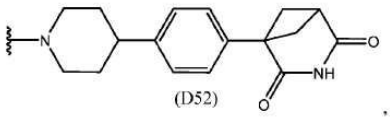


(D50),

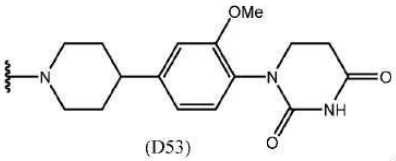


(D51).

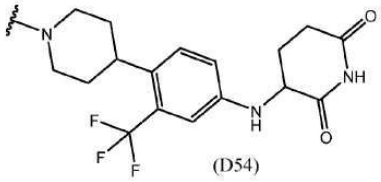
[0259]



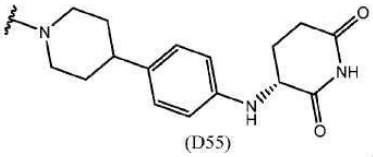
(D52)



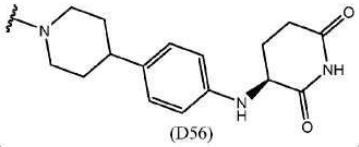
(D53)



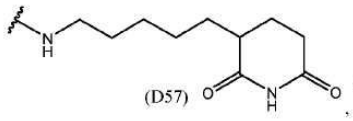
(D54)



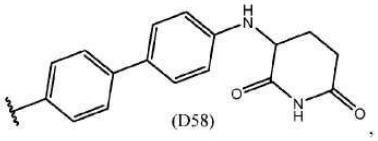
(D55)



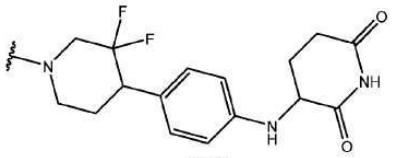
(D56)



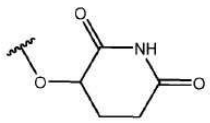
(D57)



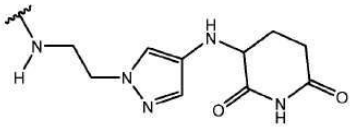
(D58)



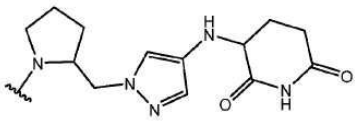
(D59)



(D60)

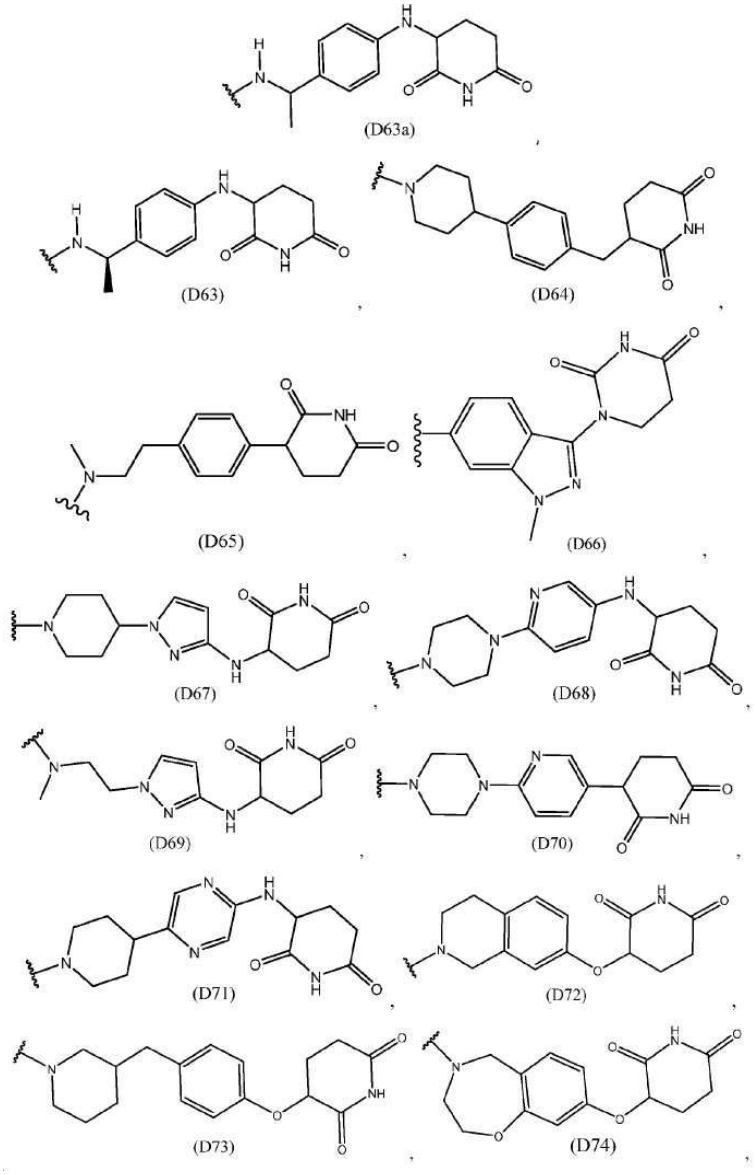


(D61)

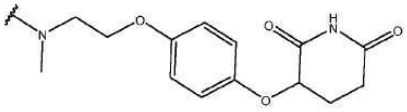


(D62)

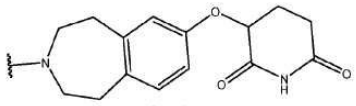
[0260]



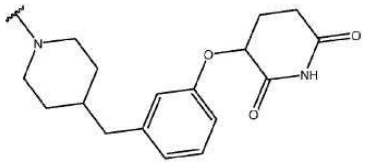
[0261]



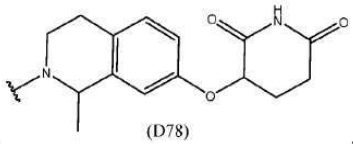
(D75)



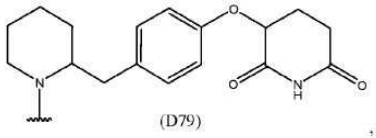
(D76)



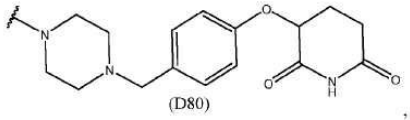
(D77)



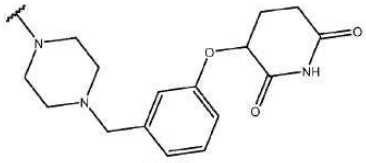
(D78)



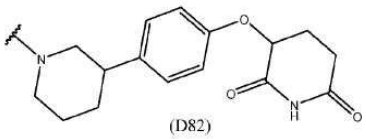
(D79)



(D80)

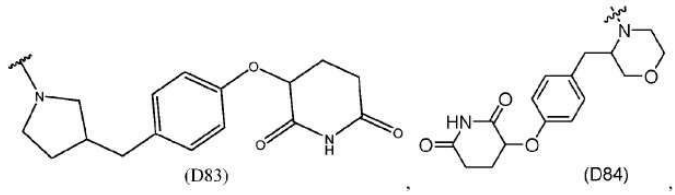


(D81)



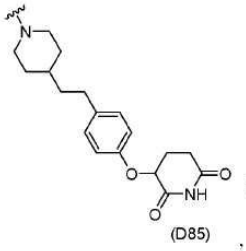
(D82)

[0262]

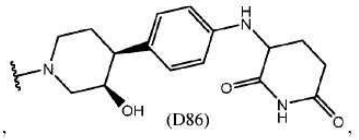


(D83)

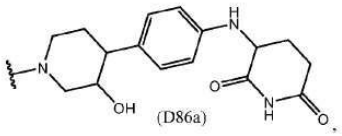
(D84)



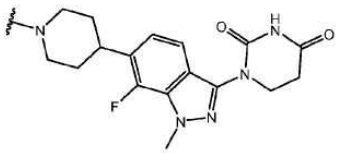
(D85)



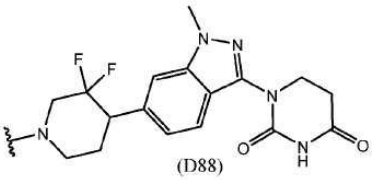
(D86)



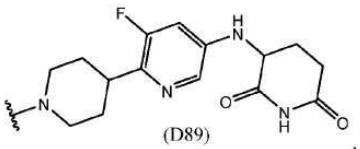
(D86a)



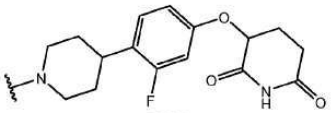
(D87)



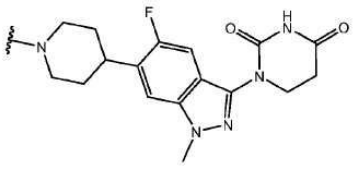
(D88)



(D89)

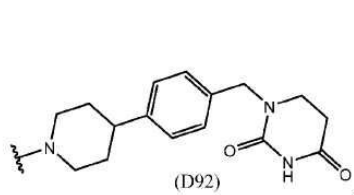


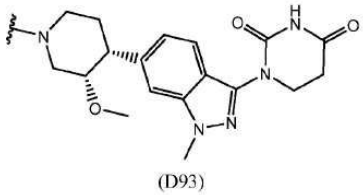
(D90)

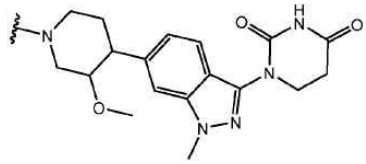


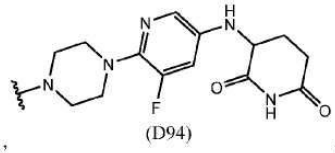
(D91)

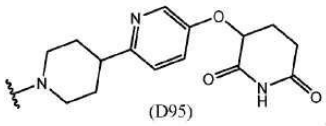
[0263]

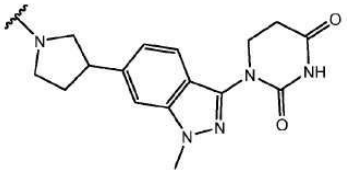

(D92),

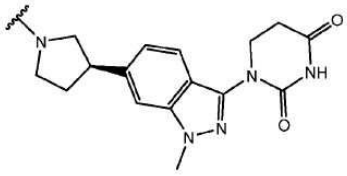

(D93),

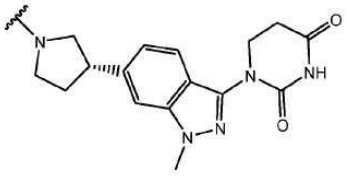

(D93a),

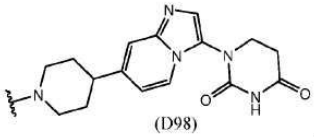

(D94),

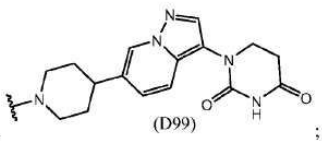

(D95),


(D96a),

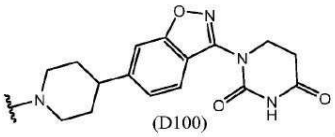

(D96),

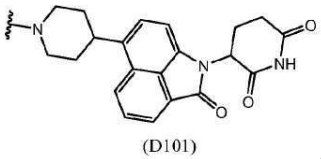

(D97),

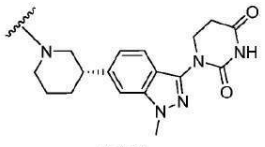

(D98),

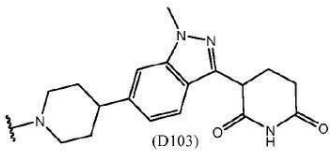

(D99);

[0264]


(D100),


(D101),


(D102),

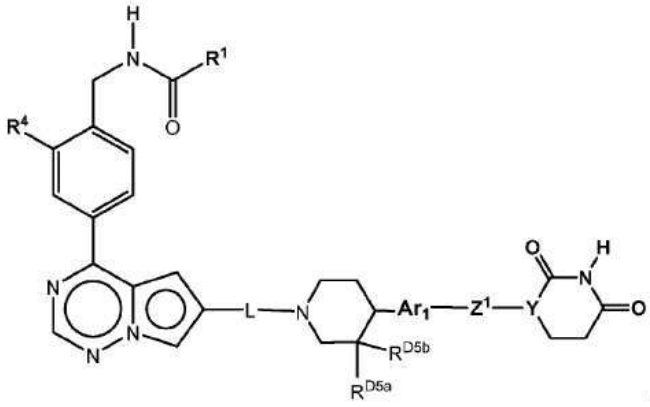

(D103)

또는

[0265] ;

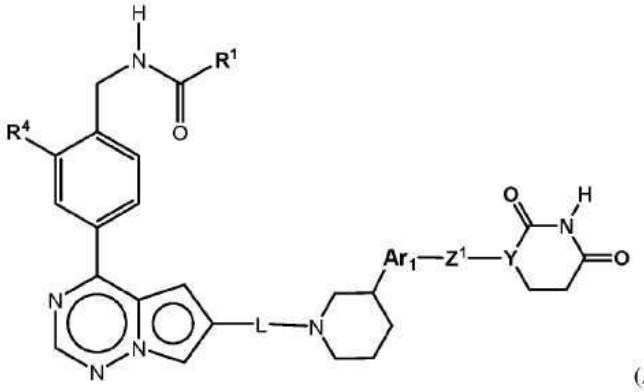
[0266] 다른 변수에 대한 정의는 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제7, 제8, 제9, 제10, 제11, 제12, 제13, 제14, 제15, 제16, 제17, 제18, 제19, 제20, 제21, 제22, 제23, 제24, 제25, 제26, 제27, 제28, 제29, 제30, 제31, 제32, 제33, 제34, 제35, 제36, 제37, 제38, 제39, 제40, 제41, 제42, 제43, 제44 또는 제45 실시형태에 정의된 바와 같다.

[0267] 본 개시내용의 제76 실시형태에서, 화학식 (A)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 화학식 (A-Ia-1), (A-Ib), (A-Ic), (A-II), (A-III) 또는 (A-IV) 중 하나로 표현된다:

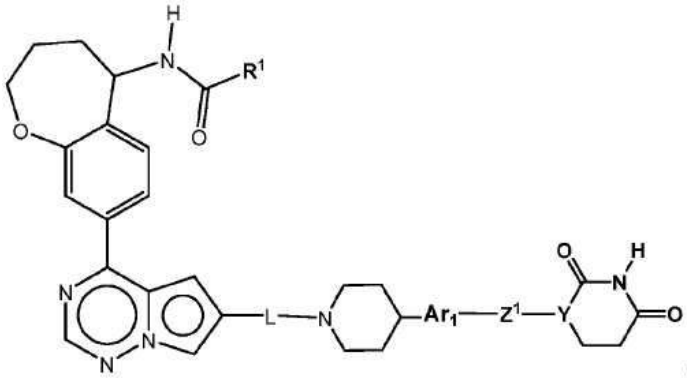


(A-Ia-1);

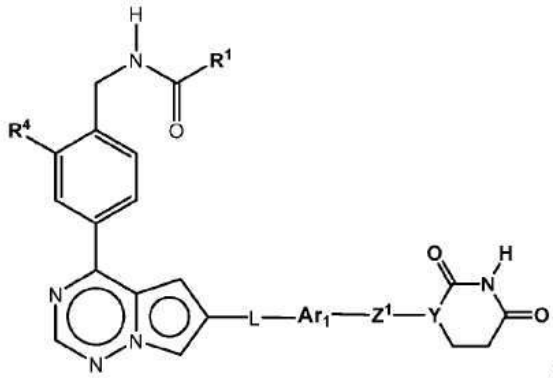
[0268]



(A-Ib);

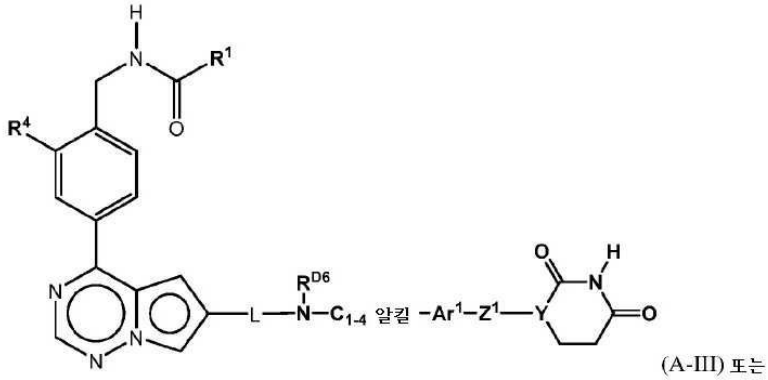


(A-Ic);

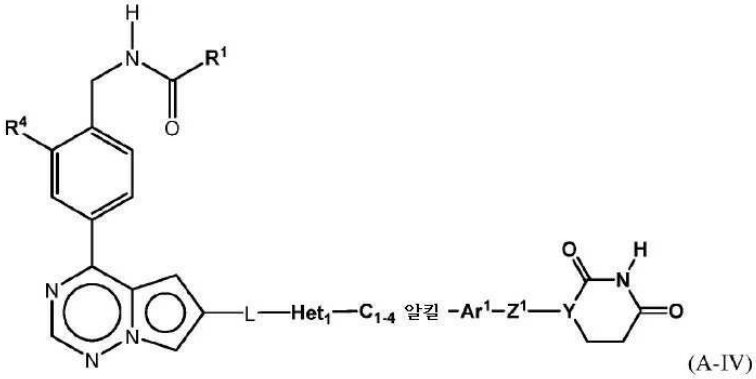


(A-II);

[0269]



(A-III) 또는

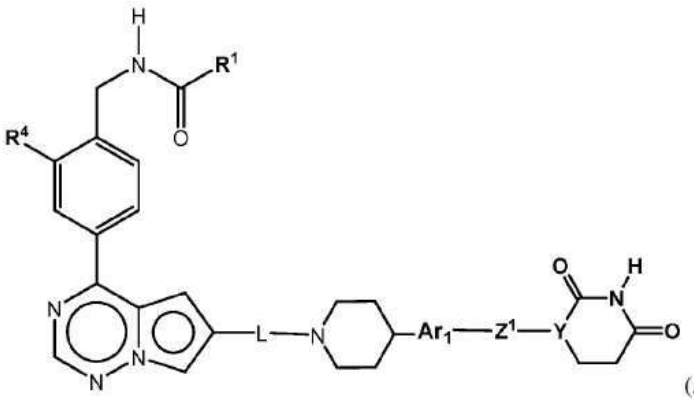


(A-IV)

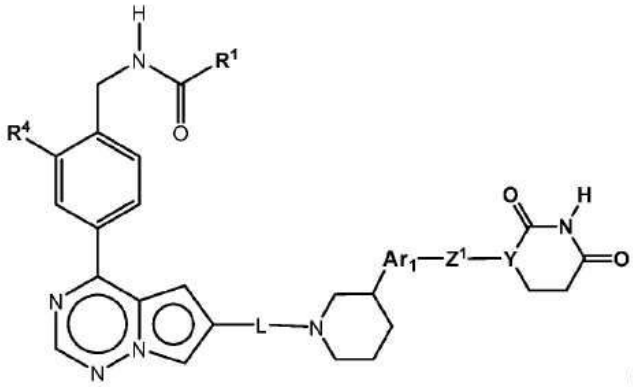
[0270]

[0271] 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염: 상기 식에서, R^1은 페닐, 1,2,4-옥사다이아졸릴, 피라졸릴, 트라이아졸릴 또는 아제티딘일이되, 이들 각각은 1 내지 3개의 R^{10}으로 선택적으로 치환되고; R^{10}은 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬 또는 1 내지 3개의 할로겐으로 선택적으로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬이며; R^4는 H, C_{1-4} 알킬, 할로겐 및 $-OR^{4a}$로부터 선택되고; R^{4a}는 C_{1-4} 알킬이고; Ar^1은 페닐, 피라졸, 피라졸로-피리딘일, 피리딘일, 피리미딘일, 피리다진일, 벤조아이속사졸릴, 벤조[*cd*]인돌-2(1*H*)-온일, 이미다조-피리딘일 또는 인다졸릴이되, 이들 각각은 1 또는 2개의 할로겐으로 선택적으로 치환되고; Z^1은 결합, CH_2, NH 또는 O이며; R^{D5a} 및 R^{D5b}는 각각 독립적으로 H, OH, F 또는 $-OCH_3$이고; R^{D6}은 H 또는 CH_3이며; Het_1은 피페리딘 또는 피페라진이고; Y는 CH, $C(CH_3)$ 또는 -N-이며; 다른 변수에 대한 정의는 제1 실시형태에 정의된 바와 같다.

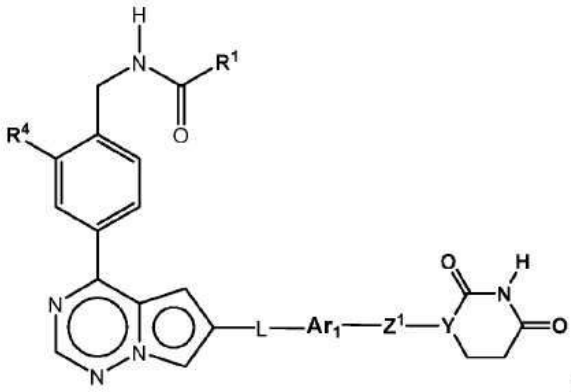
[0272] 본 개시내용의 제77 실시형태에서, 화학식 (A)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 화학식 (A-Ia), (A-Ib), (A-II), (A-III) 또는 (A-IV) 중 하나로 표현된다:



(A-Ia);

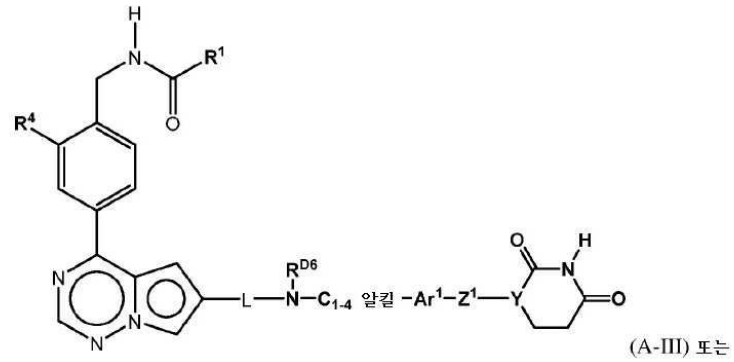


(A-Ib);

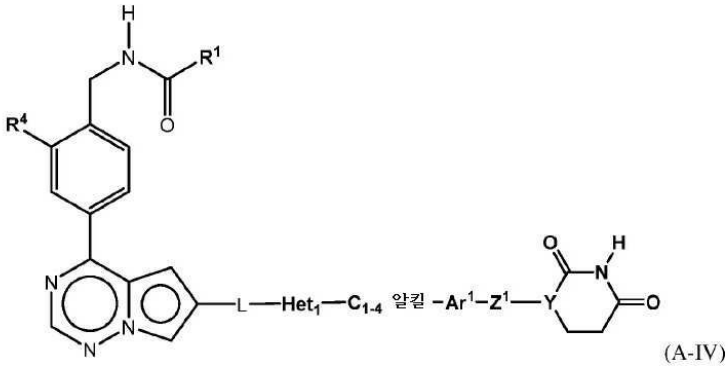


(A-II);

[0273]



(A-III) 또는

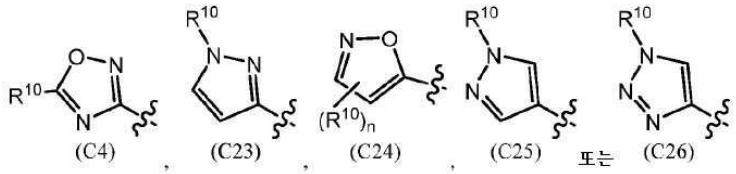


(A-IV)

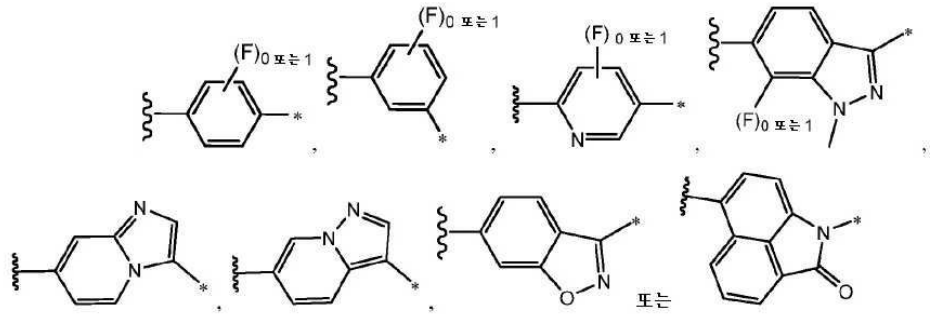
[0274] ,

[0275] 상기 식에서, R^1은 페닐, 1,2,4-옥사다이아졸릴, 피라졸릴 또는 아제티딘일이되, 이들 각각은 1 내지 3개의 R^{10}으로 선택적으로 치환되고; R^{10}은 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬 또는 1 내지 3개의 할로겐으로 선택적으로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬이며; R^4는 H, C_{1-4} 알킬, 할로겐 및 $-OR^{4a}$로부터 선택되고; R^{4a}는 C_{1-4} 알킬이며; Ar^1은 페닐, 피라졸, 피리딘일, 피리미딘일, 피리다진일 또는 인다졸릴이고, 이들 각각은 1 또는 2개의 할로겐으로 선택적으로 치환되고; Z^1은 결합, NH 또는 O이며; R^{D6}은 H 또는 CH_3이며; Het_1은 피페리딘 또는 피페라진이고; Y는 CH, $C(CH_3)$ 또는 -N-이며; 다른 변수에 대한 정의는 제1 실시형태에 정의된 바와 같다.

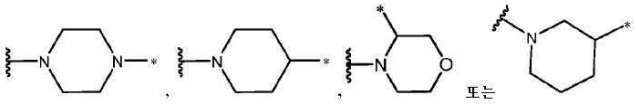
[0276] 본 개시내용의 제78 실시형태에서, 화학식 (A)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 화학식 (A-Ia-1), (A-Ib), (A-Ic), (A-II), (A-III) 또는 (A-IV) 중 하나로 표현되고, 여기서 R^1은 하기 화학식으로 표현되고:

[0277] 

(C4), (C23), (C24), (C25) 또는 (C26)

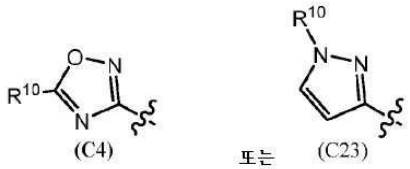
[0278] Ar^1은  이되,

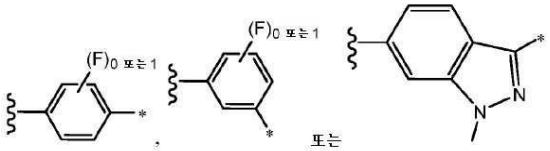
[0279] *— 는 Z^1에 대한 결합을 나타내며;

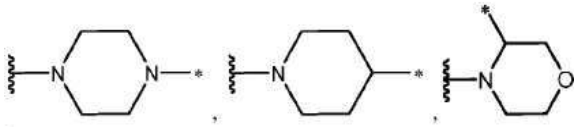
[0280] Het_1은  이고,

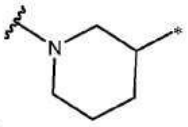
[0281] *— 는 C_{1-4} 알킬에 대한 결합을 나타내고; 다른 변수에 대한 정의는 제76 또는 제77 실시형태에 정의된 바와 같다.

[0282] 본 개시내용의 제79 실시형태에서, 화학식 (A)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 화학식 (A-Ia), (A-Ia-1), (A-Ib), (A-Ic), (A-II), (A-III) 또는 (A-IV) 중 하나로 표현되고, 여기서 R^1은 하기 화학식으로 표현되고:

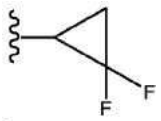
[0283] 

[0284] Ar^1은  이되, *— 는 Z^1에 대한 결합을 나타내며;

[0285] Het_1은  또는

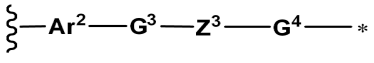
[0286]  이고;

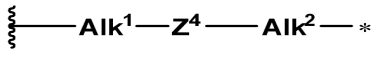
[0287] R^{10}은 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬 또는 1 내지 3개의 할로겐으로 선택적으로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬이고; 다른 변수에 대한 정의는 제76 또는 제77 실시형태에 정의된 바와 같다.

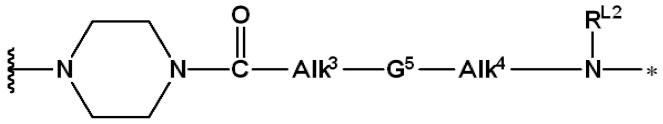
[0288] 본 개시내용의 제80 실시형태에서, 화학식 (A)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 화학식 (A-Ia), (A-Ia-1), (A-Ib), (A-Ic), (A-II), (A-III) 또는 (A-IV) 중 하나로 표현되고, R^{10}은 $-C(CH_3)_3$ 또는  이고; R^4는 F 또는 $-CH_3$이며; Y는 CH 또는 N이고; 다른 변수에 대한 정의는 제76, 제77, 제78 또는 제79 실시형태에 정의된 바와 같다.

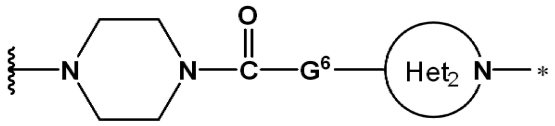
[0289] **C. 링커**

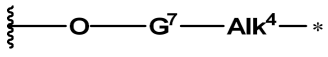
[0290] 본 개시내용의 제81 실시형태에서, 화학식 (A)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 경우, L은 하기 화학식 (L-1), (L-2), (L-3), (L-4) 또는 (L-5)로 표현된다:

[0291] (a)  (L-1),

[0292] (b)  (L-2),

[0293] (c)  (L-3),

[0294] (d)  (L-4) 또는

[0295] (e)  (L-5),

[0296] 상기 식에서,

[0297] Ar^2는 페닐, 나프틸, 5- 또는 6-원 헤테로사이클과 융합된 페닐, 5- 또는 6-원 단환식 헤테로아릴 또는 9- 내지 10-원 이환식 헤테로아릴이되, 이들 각각은 1 내지 3개의 R^{L1}로 선택적으로 치환되고;

[0298] G^3은 결합, C_{1-6} 알킬, -O- 또는 -O-C_{1-6}알킬-O-이며;

[0299] Z^3은 결합, $-NR^{L2}$-, -O-, -C(=O)-, C_{4-6} 사이클로알킬, 페닐, 4- 내지 6-원 포화 단환식 헤테로사이클릴 또는 5- 내지 6-원 단환식 헤테로아릴이되, 페닐, 4- 내지 6-원 포화 단환식 헤테로사이클릴 및 5- 내지 6-원 단환식 헤테로아릴은 각각 1 내지 3개의 R^{L1}로 선택적으로 치환되며;

[0300] G^4는 결합 또는 C_{1-8} 알킬이고;

[0301] R^{L1}은, 각각의 경우에, 독립적으로 H, 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬 또는 C_{1-4} 알콕시이며;

[0302] R^{L2}는 H 또는 C_{1-3} 알킬이고; Alk^1은 결합, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알킨일 또는 C_{3-6} 사이클로알킬이되, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알킨일 및 C_{3-6} 사이클로알킬은 각각 1 내지 3개의 할로겐으로 선택적으로 치환되며; Z^4는 결합, -O-, $-NR^{L2}$ 또는 4- 내지 10-원 포화 단환식 또는 이환식 헤테로사이클릴이고;

[0303] Alk^2는 결합 또는 1 내지 3개의 할로겐으로 선택적으로 치환된 C_{1-8} 알킬이며;

[0304] G^5는 결합, 페닐, 나프틸, 5- 또는 6-원 헤테로아릴, 4- 내지 10-원 단환식 또는 이환식 포화 헤테로사이클릴, 3- 내지 10-원 단환식 또는 이환식 포화 카보사이클릴 또는 $-(O-CH_2-CH_2)_t$-이되, 페닐, 나프틸, 5- 또는 6-원 헤테로아릴, 4- 내지 10-원 단환식 또는 이환식 포화 헤테로사이클릴, 3- 내지 10-원 단환식 및 이환식 포화 카보사이클릴은 각각 1 내지 3개의 R^{L1}로 선택적으로 치환되고; t는 2 내지 8의 정수이며;

[0305] Alk^3은 결합 또는 1 내지 3개의 할로겐으로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-6} 사이클로알킬이고; Alk^4는 결합 또는 1 내지 3개의 할로겐으로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이며;

[0306] G^6은 결합, C_{1-6} 알킬 또는 -C_{1-4} 알킬-NH-C(=O)-**이되, -**는 Het_2에 대한 결합을 나타내고;

[0307] Het_2는 4- 내지 10-원 포화 단환식 또는 이환식 헤테로사이클릴이며; G^7은 C_{3-7} 사이클로알킬이고;

[0308] *—는 DSM에 대한 결합을 나타내며;  는 BTK에 대한 결합을 나타내되,

[0309] 단, 화학식 (L-2)의 경우, Alk^1 및 Alk^2 중 하나는 결합이 아니고; 화학식 (L-3)의 경우, Alk^3, G^5 및 Alk^4 중 적어도 하나는 결합이 아니고; 다른 변수에 대한 정의는 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제7, 제8, 제9, 제10, 제11, 제12, 제13, 제14, 제15, 제16, 제17, 제18, 제19, 제20, 제21, 제22, 제23, 제24, 제25, 제26, 제27, 제28, 제29, 제30, 제31, 제32, 제33, 제34, 제35, 제36, 제37, 제38, 제39, 제40, 제41, 제42, 제43, 제44, 제45, 제46, 제47, 제48, 제49, 제50, 제51, 제52, 제53, 제54, 제55, 제56, 제57, 제58, 제59, 제60, 제61, 제62, 제63, 제64, 제65, 제66, 제67, 제68, 제69, 제70, 제71, 제72, 제73, 제74, 제75, 제76, 제77, 제78, 제79 또는 제80 실시형태에 정의된 바와 같다.

[0310] 본 개시내용의 제82 실시형태에서, 화학식 (A)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 경우, L은 화학식 (L-1), (L-2), (L-3) 또는 (L-4)로 표현되고,

[0311] 여기서 Ar^2는 페닐, 나프틸, 5- 또는 6-원 헤테로사이클과 융합된 페닐, 5- 또는 6-원 단환식 헤테로아릴 또는 9- 내지 10-원 이환식 헤테로아릴이되, 이들 각각은 1 내지 3개의 R^{L1}로 선택적으로 치환되고; G^3은 결합, C_{1-6} 알킬, -O- 또는 -O-C_{1-6}알킬-O-이며; Z^3은 결합, -NR^{L2}-, -O-, -C(=O)-, C_{4-6} 사이클로알킬, 페닐, 4- 내지 6-원 포화 단환식 헤테로사이클릴 또는 5- 내지 6-원 단환식 헤테로아릴이되, 페닐, 4- 내지 6-원 포화 단환식 헤테로사이클릴 및 5- 내지 6-원 단환식 헤테로아릴은 각각 1 내지 3개의 R^{L1}로 선택적으로 치환되며; G^4는 결합 또는 C_{1-8} 알킬이고, R^{L1}은, 각각의 경우에, 독립적으로 H, 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬 또는 C_{1-4} 알콕시이며; R^{L2}는 H 또는 C_{1-3} 알킬이고; Alk^1은 결합, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알킨일 또는 C_{3-6} 사이클로알킬이되, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알킨일 및 C_{3-6} 사이클로알킬은 각각 1 내지 3개의 할로겐으로 선택적으로 치환되며; Z^4는 결합, -O-, -NR^{L2} 또는 4- 내지 10-원 포화 단환식 또는 이환식 헤테로사이클릴이고; Alk^2는 결합 또는 1 내지 3개의 할로겐으로 선택적으로 치환된 C_{1-8} 알킬이며; G^5는 결합, 페닐, 나프틸, 5- 또는 6-원 헤테로아릴, 4- 내지 10-원 단환식 또는 이환식 포화 헤테로사이클릴, 3- 내지 10-원 단환식 또는 이환식 포화 카보사이클릴 또는 -$(O-CH_2-CH_2)_t$-이되, 페닐, 나프틸, 5- 또는 6-원 헤테로아릴, 4- 내지 10-원 단환식 또는 이환식 포화 헤테로사이클릴, 3- 내지 10-원 단환식 및 이환식 포화 카보사이클릴은 각각 1 내지 3개의 R^{L1}로 선택적으로 치환되고; t는 2 내지 8의 정수이며; Alk^3은 결합 또는 1 내지 3개의 할로겐으로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-6} 사이클로알킬이고; Alk^4는 결합 또는 1 내지 3개의 할로겐으로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이며; G^6은 결합, C_{1-6} 알킬 또는 -C_{1-4} 알킬-NH-C(=O)-**이되, -**는 Het_2에 대한 결합을 나타내고; Het_2는 4- 내지 10-원 포화 단환식 또는 이환식 헤테로사이클릴이며; *—는 DSM에 대한 결합을 나타내며;  는 BTK에 대한 결합을 나타내되, 단, 화학식 (L-2)의 경우, Alk^1 및 Alk^2 중 하나는 결합이 아니고; 화학식 (L-3)의 경우, Alk^3, G^5 및 Alk^4 중 적어도 하나는 결합이 아니고; 다른 변수에 대한 정의는 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제7, 제8, 제9, 제10, 제11, 제12, 제13, 제14, 제15, 제16, 제17, 제18, 제19, 제20, 제21, 제22, 제23, 제24, 제25, 제26, 제27, 제28, 제29, 제30, 제31, 제32, 제33, 제34, 제35, 제36, 제37, 제38, 제39, 제40, 제41, 제42, 제43, 제44, 제45, 제46, 제47, 제48, 제49, 제50, 제51, 제52, 제53, 제54, 제55, 제56, 제57, 제58, 제59, 제60, 제61, 제62, 제63, 제64, 제65, 제66, 제67, 제68, 제69, 제70, 제71, 제72, 제73, 제74, 제75, 제76, 제77, 제78, 제79 또는 제80 실시형태에 정의된 바와 같다.

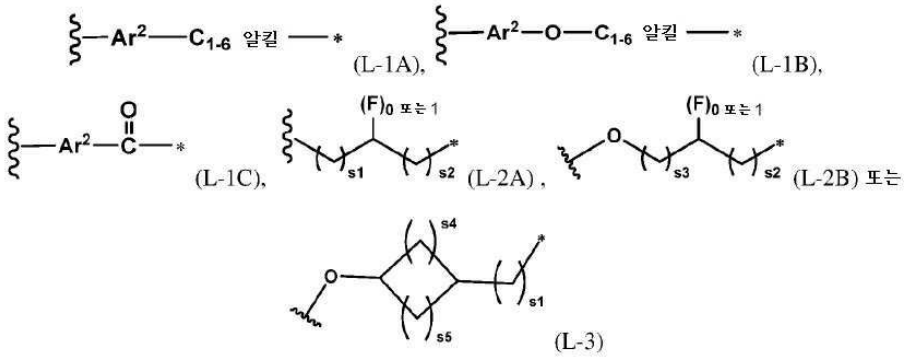
[0312] 본 개시내용의 제83 실시형태에서, 화학식 (A)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 경우, L은 하기 화학식 (L-1), (L-2), (L-3), (L-4) 또는 (L-5)로 표현되고, Ar^2는 페닐, 나프틸, 피리딘일, 피리미딘일, 피라졸릴, 티아졸릴, 티오페닐, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 이미다졸티아졸릴, 이미다조피리딘일, 인다졸릴, 티엔오피리딘일, $2\lambda^2$-아이소인돌린일, 2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신일 또는 3,4-다이하이드로-1H-$2\lambda^2$-아이소퀴놀린일이되, 이들 각각은 1 내지 2개의 R^{L1}로 선택적으로 치환되고; Z^3은 결합, -NR^{L2}-, -O-, -C(=O)-, 사이클로부틸, 피페라진일 또는 피라졸릴이며; G^5는 페닐, 나프틸, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로헥실, 테

트라하이드로퓨란일, 아제티딘일, 옥사졸릴, 피라졸릴 또는 피리딘일이되, 이들 각각은 1 또는 2개의 R^{L1}로 선택적으로 치환되고; Z^4는 결합, -O-, $-NR^{L2}$, 아자스피로[3.3]헵탄일 또는 피페라진일이며; Het_2는 아자스피로[5.5]운데칸일, 아자스피로[2.4]헵탄일, 아자스피로[4.4]노난일, 아자스피로[3.4]옥탄일, 6-옥사-아자스피로[3.4]옥탄일, 헥사하이드로-2H-티엔오[2,3-c]피롤릴 1,1-다이옥사이드, 피롤리딘일, 몰폴린일, 피페리딘일 또는 아제판일이고; 다른 변수에 대한 정의는 제81 또는 제82 실시형태에 정의된 바와 같다.

[0313] 본 개시내용의 제84 실시형태에서, 화학식 (A)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 경우, L은 하기 화학식 (L-1), (L-2), (L-3), (L-4) 또는 (L-5)로 표현되고, Ar^2는 페닐, 나프틸, 피리딘일, 피리미딘일, 티아졸릴, 티오페닐, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 이미다졸티아졸릴, 이미다조피리딘일, 인다졸릴, 티엔오피리딘일, $2\lambda^2$-아이소인돌린일, 2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신일 또는 3,4-다이하이드로-1H-$2\lambda^2$-아이소퀴놀린일이되, 이들 각각은 1 또는 2개의 R^{L1}로 선택적으로 치환되며; Z^3은 결합, $-NR^{L2}$-, -O-, -C(=O)-, 사이클로부틸, 피페라진일 또는 피라졸릴이며; G^5는 페닐, 나프틸, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로헥실, 테트라하이드로퓨란일, 아제티딘일, 옥사졸릴, 피라졸릴 또는 피리딘일이되, 이들 각각은 1 또는 2개의 R^{L1}로 선택적으로 치환되고; Z^4는 결합, -O-, $-NR^{L2}$, 아자스피로[3.3]헵탄일 또는 피페라진일이며; Het_2는 아자스피로[5.5]운데칸일, 아자스피로[2.4]헵탄일, 아자스피로[4.4]노난일, 아자스피로[3.4]옥탄일, 6-옥사-아자스피로[3.4]옥탄일, 헥사하이드로-2H-티엔오[2,3-c]피롤릴 1,1-다이옥사이드, 피롤리딘일, 몰폴린일, 피페리딘일 또는 아제판일이고; 다른 변수에 대한 정의는 제81 또는 제82 실시형태에 정의된 바와 같다.

[0314] 본 개시내용의 제85 실시형태에서, 화학식 (A)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 경우, L은 하기 화학식 (L-1), (L-2), (L-3), (L-4) 또는 (L-5)로 표현되고, R^{L1}은, 각각의 경우에, 독립적으로 F, Cl, CH_3 또는 OCH_3이고; R^{L2}는 H 또는 CH_3이며; 다른 변수에 대한 정의는 제81, 제82, 제83 또는 제84 실시형태에 정의된 바와 같다.

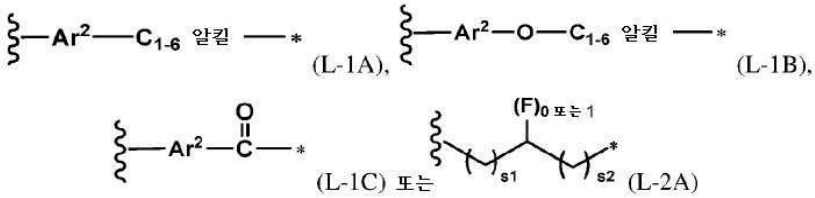
[0315] 본 개시내용의 제86 실시형태에서, 화학식 (A)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 경우, L은 하기 화학식으로 표현된다:



[0316]

[0317] 상기 식에서, Ar^2는 페닐, 5-원 헤테로사이클과 융합된 페닐, 6-원 포화 단환식 헤테로사이클릴 또는 6-원 헤테로아릴이되, 이들 각각은 1 또는 2개의 할로겐으로 선택적으로 치환되고; s1은 0 또는 1 내지 4의 정수이며; s2는 0 또는 1 내지 4의 정수이고; s3은 1 내지 3의 정수이며; s4 및 s5는 각각 독립적으로 0 또는 1 내지 3의 정수이되, 단, s4 및 s5 중 적어도 하나는 0이 아니고; 다른 변수에 대한 정의는 제81 실시형태에 정의된 바와 같다.

[0318] 본 개시내용의 제87 실시형태에서, 화학식 (A)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 경우, L은 하기 화학식으로 표현된다:

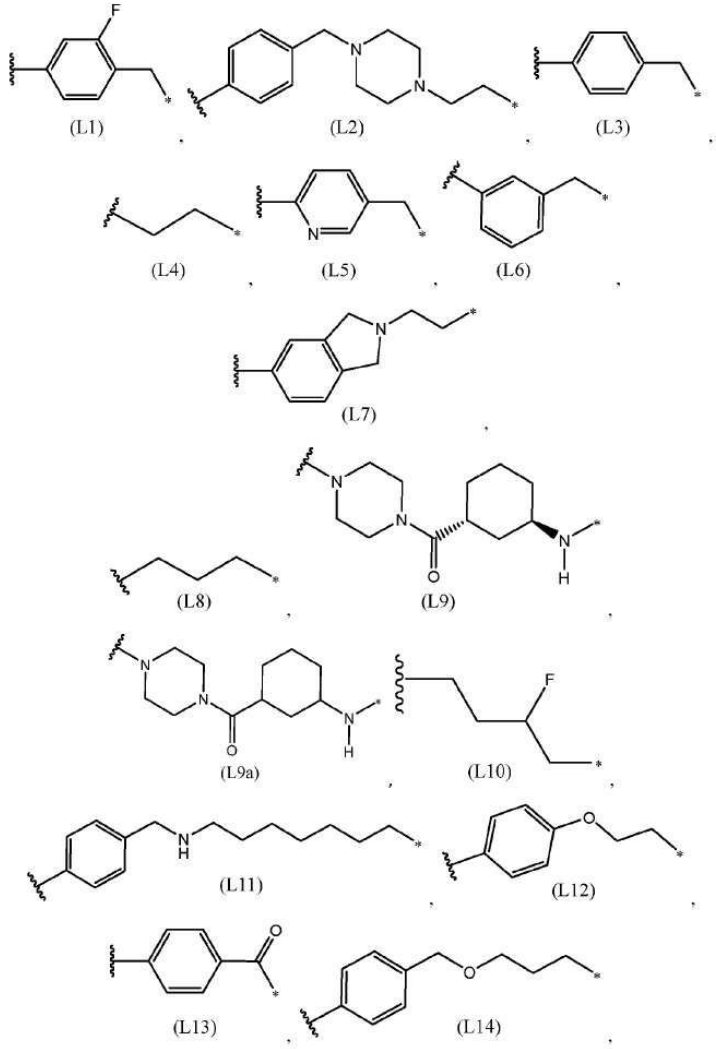


[0319]

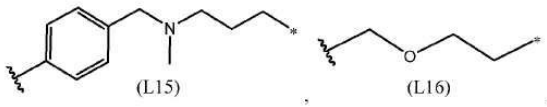
[0320] 상기 식에서, Ar^2는 페닐, 5-원 헤테로사이클과 융합된 페닐, 6-원 포화 단환식 헤테로사이클릴 또는 6-원 헤테로아릴이되, 이들 각각은 1 또는 2개의 할로겐으로 선택적으로 치환되고; s1은 0 또는 1 내지 4의 정수이며; s2는 0 또는 1 내지 4의 정수이고; 다른 변수에 대한 정의는 제81 실시형태에 정의된 바와 같다.

[0321] 본 개시내용의 제88 실시형태에서, 화학식 (A)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 경우, L은 화학식 (L-1A), (L-1B), (L-1C) 또는 (L-2A)로 표현되고, 여기서 Ar^2는 피페라진일, 페닐, 피리딘, 피리미딘 또는 2λ^2-아이소인돌린이고, 이들 각각은 1 또는 2개의 F로 선택적으로 치환되고; 다른 변수에 대한 정의는 제86 또는 제87 실시형태에 정의된 바와 같다.

[0322] 본 개시내용의 제89 실시형태에서, 화학식 (A)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 경우, L은 하기 중 임의의 하나를 나타낸다:

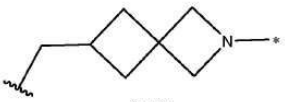


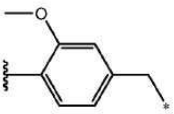
[0323]

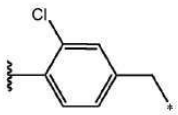

(L15)

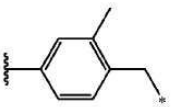
(L16)

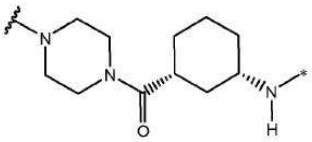

(L17)

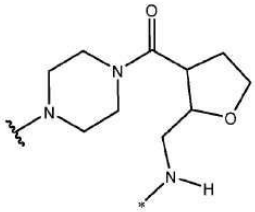

(L18)

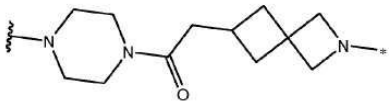

(L19)

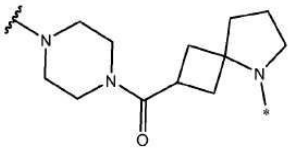

(L20)

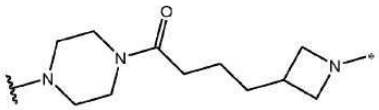

(L21)

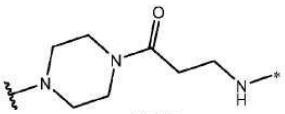

(L22)


(L23)


(L24)

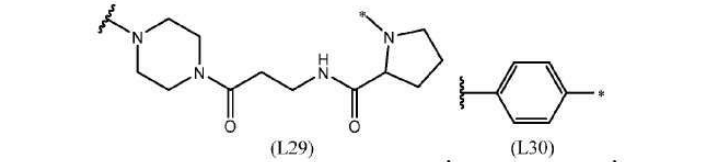

(L25)


(L26)


(L27)

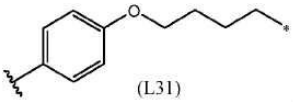

(L28)

[0324]

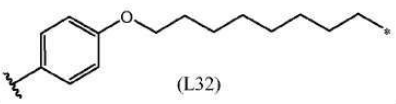


(L29)

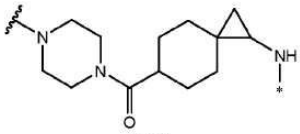
(L30)



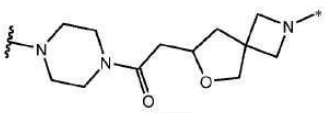
(L31)



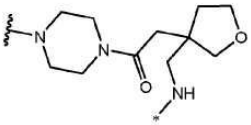
(L32)



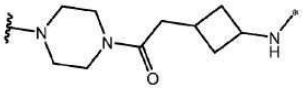
(L33)



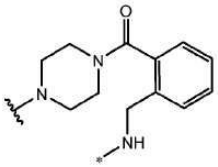
(L34)



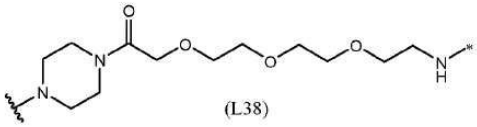
(L35)



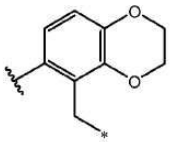
(L36)



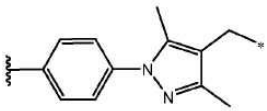
(L37)



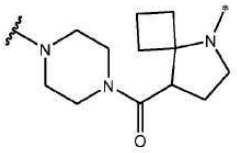
(L38)



(L39)

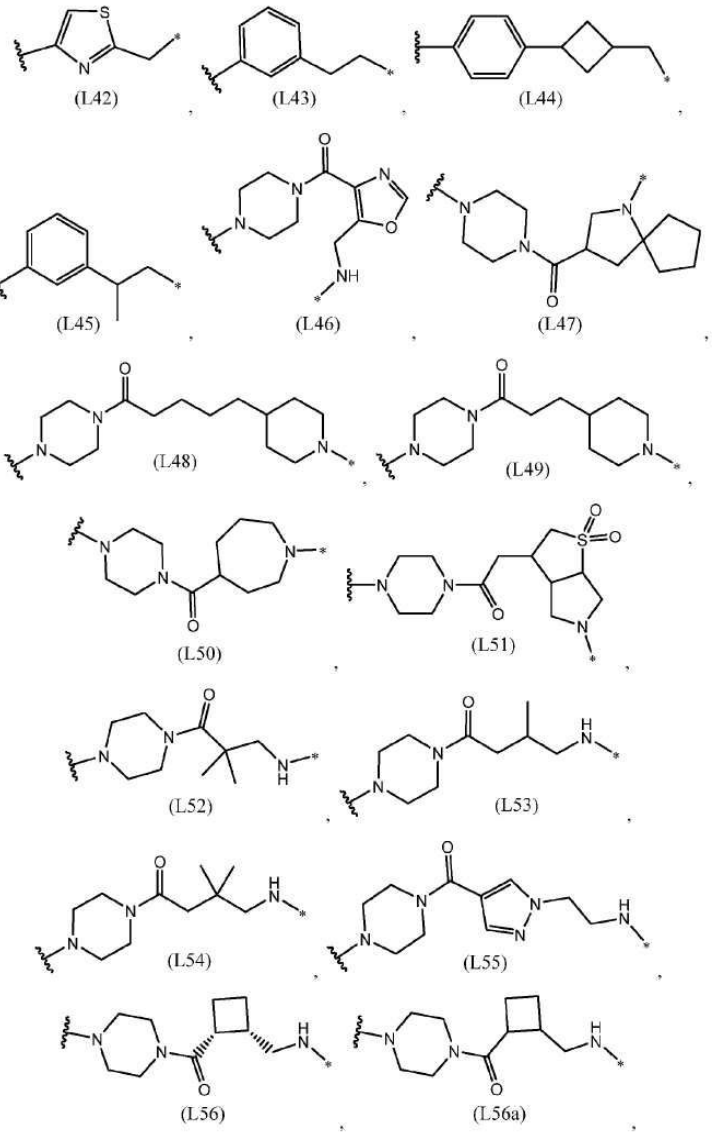


(L40)

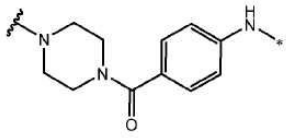


(L41)

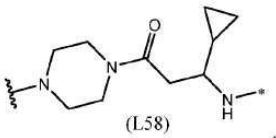
[0325]



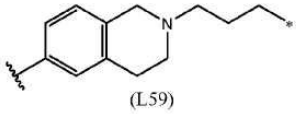
[0326]



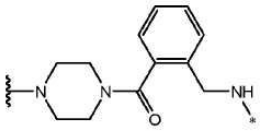
(L57)



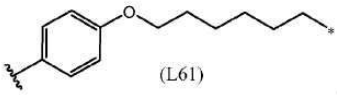
(L58)



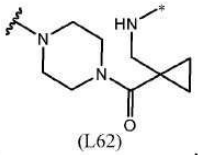
(L59)



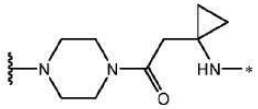
(L60)



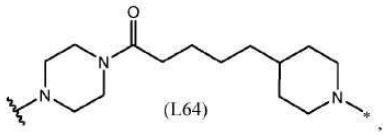
(L61)



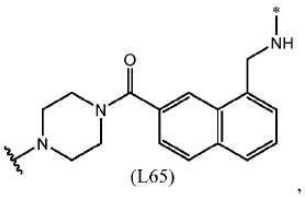
(L62)



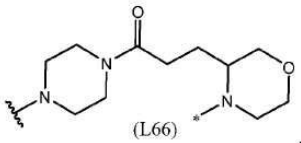
(L63)



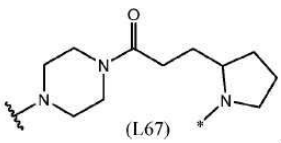
(L64)



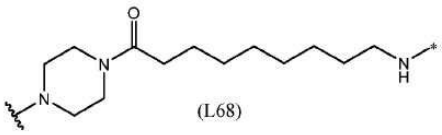
(L65)



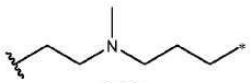
(L66)



(L67)

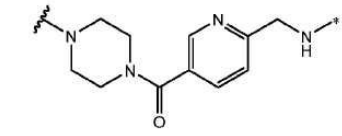


(L68)

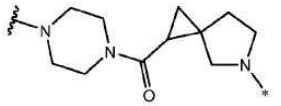


(L69)

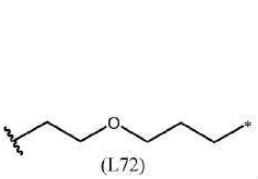
[0327]



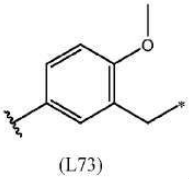
(L70)



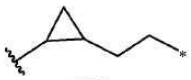
(L71)



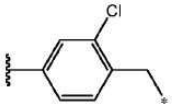
(L72)



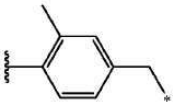
(L73)



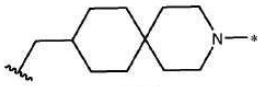
(L74)



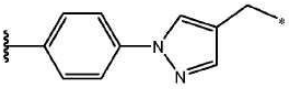
(L75)



(L76)



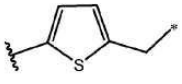
(L77)



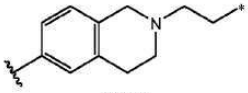
(L78)



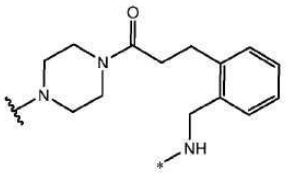
(L79)



(L80)

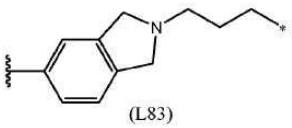


(L81)

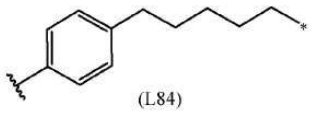


(L82)

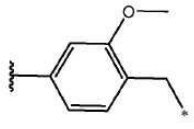
[0328]



(L83)



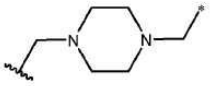
(L84)



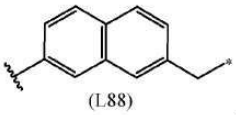
(L85)



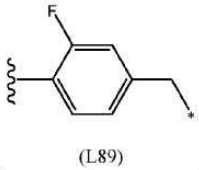
(L86)



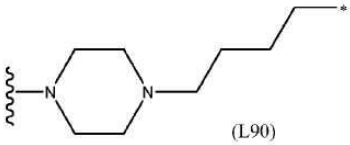
(L87)



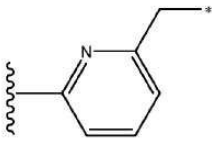
(L88)



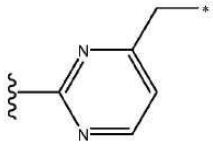
(L89)



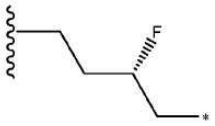
(L90)



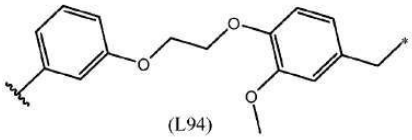
(L91)



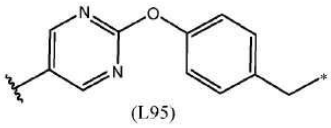
(L92)



(L93)

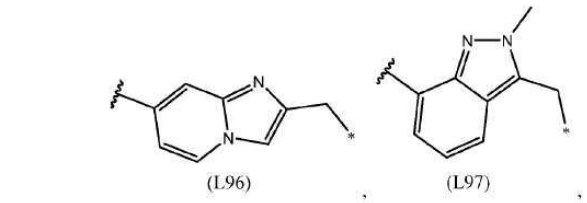


(L94)

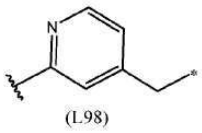


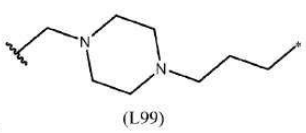
(L95)

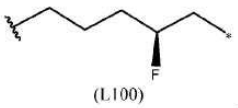
[0329]

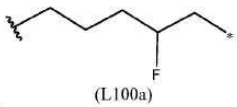

(L96)

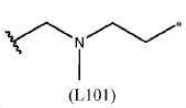
(L97)

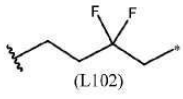

(L98)

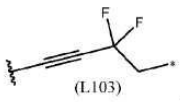

(L99)

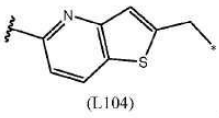

(L100)

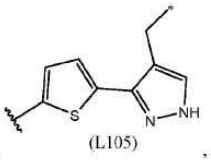

(L100a)

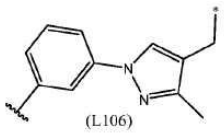

(L101)

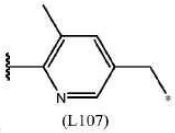

(L102)

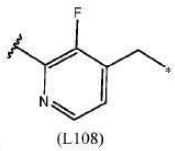

(L103)

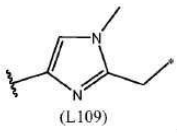

(L104)

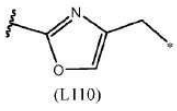

(L105)

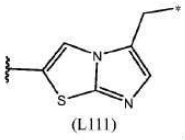

(L106)

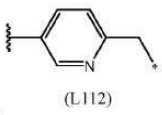

(L107)


(L108)

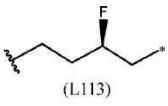

(L109)

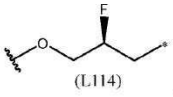

(L110)

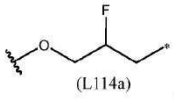

(L111)

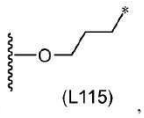

(L112)

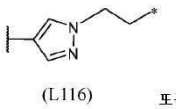
[0330]


(L113)

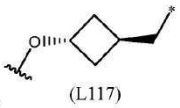

(L114)


(L114a)


(L115)


(L116)

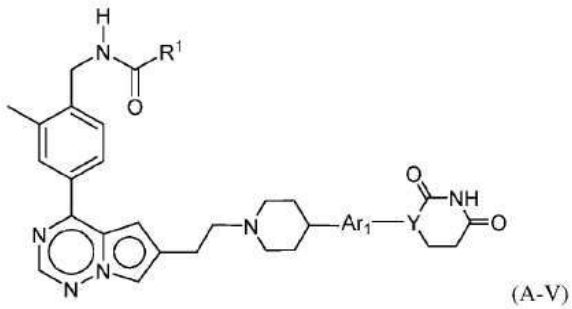
또는


(L117)

[0331]

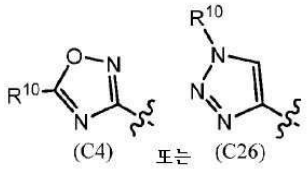
[0332] 여기서 *—는 DSM에 대한 결합을 나타내고;  는 BTK에 대한 결합을 나타내며; 다른 변수에 대한 정의는 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제7, 제8, 제9, 제10, 제11, 제12, 제13, 제14, 제15, 제16, 제17, 제18, 제19, 제20, 제21, 제22, 제23, 제24, 제25, 제26, 제27, 제28, 제29, 제30, 제31, 제32, 제33, 제34, 제35, 제36, 제37, 제38, 제39, 제40, 제41, 제42, 제43, 제44, 제45, 제46, 제47, 제48, 제49, 제50, 제51, 제52, 제53, 제54, 제55, 제56, 제57, 제58, 제59, 제60, 제61, 제62, 제63, 제64, 제65, 제66, 제67, 제68, 제69, 제70, 제71, 제72, 제73, 제74, 제75, 제76, 제77, 제78, 제79 또는 제80 실시형태에 정의된 바와 같다.

[0333] 제90 실시형태에서, 화합물은 하기 화학식으로 표현되거나:

[0334] 

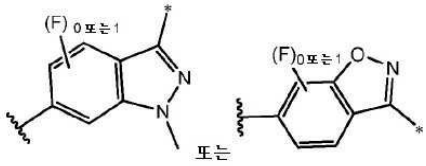
(A-V)

[0335] 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 상기 식에서, R^1은 1,2,4-옥사다이아졸릴 또는 트라이아졸릴이되, 이들 각각은 R^{10}으로 치환되고, R^{10}은 C_{1-4}알킬이고; Y는 N 또는 CH이며; Ar_1은 인도졸릴 또는 벤조아이속사졸릴이되, 이들 각각은 할로 및 C_{1-2}알킬로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환체로 선택적으로 치환된다.

[0336] 제91 실시형태에서, 화합물은 화학식 (A-V), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염으로 표현되고, 여기서 R^1은 

(C4) 또는 (C26)

이고;

[0337] Ar_1은 

이되, *—는 Y에 대한 결합을 나타내며; 다른 변수에 대한 정의는 제90 실시형태에 정의된 바와 같다.

[0338] 제92 실시형태에서, 화합물은 화학식 (A-V), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염으로 표현되고, 여기서 R^{10}은 $-C(CH_3)_3$이고; 다른 변수에 대한 정의는 제90 또는 제91 실시형태에 정의된 바와 같다.

[0339] 본 개시내용의 제93 실시형태에서, 화학식 (A)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 실시예 1 내지 300의 임의의 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

[0340] **III. 약제학적 조성물 및 사용 방법**

[0341] 본 개시내용의 또 다른 양상은 본 명세서에 기재된 적어도 하나의 화합물(예를 들어, 상기에 기재된 제1 내지 제6 실시형태 중 임의의 하나에 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염) 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물이다.

[0342] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물(예를 들어, 상기에 기재된 제1 내지 제6 실시형태 중 임의의 하나에 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염)은 Btk 단백질의 분해를 초래하는 데 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물(예를 들어, 상기에 기재된 제1 내지 제6 실시형태 중 임의의 하나에 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염)은 Btk 단백질의 수준을 조절(예를 들어, 감소)하기 위해서 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염(예를 들어, 상기에 기재된 제1 내지 제6 실시형태 중 임의의 하나에 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염)은 Btk의 활성을 감소(예를 들어, 조절)시키거나, 또는 Btk의 특성 및/또는 행동, 예를 들어, 안정성, 인산화, 키나제 활성, 다른 단백질과의 상호작용 등에 달리 영향을 주기 위해 사용될 수 있다.

[0343] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 Btk 미/또는 Btk 효소 활성의 단백질 수준을 감소시키는 방법을 제공한다.

일부 실시형태에서, 이러한 방법은 세포를 유효량의 본 명세서에 기재된 화합물(예를 들어, 상기에 기재된 제1 내지 제6 실시형태 중 임의의 하나에 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염)과 접촉시키는 단계를 포함한다.

[0344] 본 개시내용의 일 양상은 대상체에서 Btk의 분해 및/또는 Btk 활성의 저해에 반응성인 장애를 치료하는 방법을 포함하며, 이 방법은 대상체에게 유효량의 본 명세서에 기재된 적어도 1종의 화합물(예를 들어, 상기에 기재된 제1 내지 제6 실시형태 중 임의의 하나에 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염) 또는 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0345] 일 실시형태에서, 본 발명은 치료를 필요로 하는 대상체에서 자가면역 장애, 염증성 장애, 및 암을 치료하는 방법을 제공하고, 이 방법은 대상체에게 유효량의 본 명세서에 기재된 적어도 하나의 화합물(예를 들어, 상기에 기재된 제1 to 제6 실시형태 중 임의의 하나에 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염) 또는 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0346] 용어 "자가면역 장애"는 천연 항원에 대항하는 부적절한 면역 반응을 수반하는 질환 또는 장애, 예컨대, 급성 파종성 뇌척수염(ADEM), 애디슨병, 원형 탈모증, 항인지질 항체 증후군(APS), 자가면역 용혈성 빈혈, 자가면역 간염, 수포성 유천포창(BP), 만성적 소화장애증, 피부근염, 진성 제1형 당뇨병, 굿파스처 증후군, 그레이브스병, 길랑-바레 증후군(GBS), 하시모토 질환, 특발성 혈소판감소성 자반병, 홍반성 낭창, 혼합된 결합 조직 질환, 다발성 경화증, 중증 근무력증, 심상성 천포창, 악성 빈혈, 다발성근염, 원발성 담도 간 경변증, 쇼그렌 증후군, 일시적 동맥염, 및 베게너 육아종증을 포함한다. 용어 "염증성 장애"은 급성 또는 만성 염증을 수반하는 질환 또는 장애 예컨대, 알러지, 천식, 전립선염, 사구체신염, 골반 염증성 질환(PID), 염증성 장 질환(IBD, 예를 들어, 크론병, 궤양성 대장염), 재관류 손상, 류마티스성 관절염, 이식 거부, 및 혈관염을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 발명은 류마티스 관절염 또는 낭창을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 본 발명은 다발성 경화증을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 본 발명은 전신 홍반 루푸스 또는 아토피 피부염의 치료 방법을 제공한다.

[0347] 본 개시내용의 화합물(예를 들어, 상기에 기재된 제1 내지 제6 실시형태 중 임의의 하나에 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염)은 암, 예를 들어, 고형 종양 암 및 조혈암으로부터 선택된 암의 치료에 유용할 수 있다.

[0348] 용어 "암"은 비정상 세포 성장 및/또는 증식을 수반하는 질환 또는 장애, 예컨대, 신경아교종, 갑상선 암종, 유방 암종, 폐암(예를 들어, 소세포 폐 암종, 비-소세포 폐 암종), 위 암종, 위장 간질성 종양, 췌장 암종, 담관 암종, 난소 암종, 자궁내막암종, 전립선 암종, 신장 세포 암종, 림프종(예를 들어, 역형성 대 세포 림프종), 백혈병(예를 들어, 급성 골수성 백혈병, T-세포 백혈병, 만성 림프구성 백혈병), 다발성 골수종, 악성 중피종, 악성 흑색종 및 결장암(예를 들어, 미소부수체 불안정-높은 결장직장암(microsatellite instability-high colorectal cancer))을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 백혈병 또는 림프종의 치료 방법을 제공한다.

[0349] 고양 종양 암의 예는 중추 신경계 암, 뇌암, 유방암, 두경부암, 폐암; 식도 및 식도위접합부 암, 위암, 결장직장암, 직장암, 항문암, 간담도암, 췌장암, 비흑색종 피부암, 흑색종, 신장암, 전립선암, 방광암, 자궁암, 자궁경부암, 난소암, 골암, 신경내분비암, 중피종 암, 고환암, 흉선종 및 흉선 암종 및 갑상선암을 포함한다.

[0350] 조혈암의 예는 B-세포 신생물(드문 B-세포 악성종양 포함), 호지킨 림프종, 비호지킨 림프종, 이식 후 림프증식성 질환, 털상세포 백혈병, 조직구 및 수지상 신생물을 포함한다.

[0351] B-세포 신생물의 예는 만성 림프구성 백혈병(CLL), 외투 세포 림프종(MCL), 소림프구성 림프종(SLL), 발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 여포성 림프종, 버킷 림프종, 변연부 림프종, 면역아세포성 대세포 림프종, 리히터 증후군, 전구체 B 림프모구성 림프종, 원발성 및 2차 다발성 골수종, B-세포 전림프구성 백혈병, 림프형질구성 림프종, 비장 변연부 림프종, 형질 세포 골수종, 형질세포종, 결절외 변연부 B-세포 림프종, 결절 변연부 B-세포 림프종, 종격동(흉선) 거대 B-세포 림프종, 혈관내 거대 B-세포 림프종, 원발성 삼출성 림프종, 림프종성 육아종증, 급성 림프구성 백혈병을 포함한다.

[0352] 일부 실시형태에서, 암은 만성 림프구성 백혈병(CLL), 미만성 거대 B-세포 림프종 (DLBCL), 외투 세포 림프종(MCL), 소림프구성 림프종(SLL) 및 발덴스트롬 마크로글로불린혈증으로부터 선택된다.

[0353] 일 실시형태에서, 암은 만성 림프구성 백혈병(CLL)이다. 또 다른 실시형태에서, 암은 미만성 거대 B-세포 림프

종(DLBCL)이다.

[0354] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "대상체" 및 "환자"는 교환 가능하게 사용될 수 있고, 치료를 필요로 하는 포유동물, 예를 들어, 반려 동물(예를 들어, 개, 고양이 등), 농장 동물(예를 들어, 소, 돼지, 말, 양, 염소 등) 및 실험실 동물(예를 들어, 래트, 마우스, 기니피그 등)을 의미한다. 전형적으로, 대상체는 치료를 필요로 하는 인간이다.

[0355] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "치료하는" 또는 '치료"는 원하는 약리학적 및/또는 생리학적 효과를 얻는 것을 지칭한다. 효과는, 부분적으로 또는 실질적으로, 하기 결과 중 하나 이상을 달성하는 것을 포함하는 치료제일수 있다: 질환의 규모, 장애 또는 증후군을 부분적으로 또는 전적으로 감소시키고; 장애와 연관된 임상 증상 또는 지표를 개선 또는 향상시키거나; 또는 질환, 장애 또는 증후군의 진행의 가능성을 지연, 저해 또는 감소시킨다.

[0356] 대상체에게 투여된 본 명세서에 제공된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 효과적인 용량은, 10 ㎍ 내지 500㎎일 수 있다.

[0357] 본 명세서에 기재된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을, 포유동물에게 투여하는 것은 임의의 적합한 전달 방법을 포함한다. 본 명세서에 기재된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의, 포유동물에 대한 투여는 본 명세서에 기재된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을, 국소적으로, 장내로, 비경구로, 경피로, 경점막으로, 흡입에 의해, 낭내로, 경막외로, 질내로, 정맥내로, 근육내로, 피하로, 진피내로 또는 유리체내로 포유동물에게 투여하는 것을 포함한다. 본 명세서에 기재된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 포유동물에 대한 투여는 또한 포유동물의 신체 내에서 또는 그 표면 상에서 본 명세서에 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염으로 대사되는 화합물을 포유동물에게 국소적으로, 장내로, 비경구로, 경피로, 경점막으로, 흡입에 의해, 낭내로, 경막외로, 질내로, 정맥내로, 근육내로, 피하로, 진피내로 또는 유리체내로 투여하는 것을 포함한다.

[0358] 따라서, 본 명세서에서 기재된 바와 같은 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은, 예를 들어, 약제학적으로 허용 가능한 비히클, 예컨대, 불활성 희석제 또는 동화할 수 있는 식용 담체와 함께 전신으로, 예를 들어, 경구로 투여될 수 있다. 경질 또는 연질 쉘 젤라틴 캡슐 내에 봉입될 수 있고, 정제로 압축될 수 있고, 또는 환자의 식이의 음식에 직접 혼입될 수 있다. 경구 치료용 투여에 대해, 본 명세서에서 기재된 바와 같은 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 하나 이상의 부형제와 조합될 수 있고, 섭취 가능한 정제, 협측 정제, 트로키, 캡슐, 엘릭시르, 현탁액, 시럽, 또는 웨이퍼 등의 형태로 사용될 수 있다. 이러한 조성물 및 제제는 적어도 약 0.1%의 활성 화합물을 함유해야 한다. 조성물 및 제제의 백분율은, 물론 달라질 수 있고, 편리하게는 주어진 단위 투여 형태의 중량의 약 2 내지 약 60%일 수 있다. 이러한 치료적으로 유용한 조성물 중의 활성 화합물의 양은, 효과적인 투여량 수준이 수득될 정도일 수 있다.

[0359] 정제, 트로키, 알약, 캡슐 등은 결합제, 예컨대, 트래거캔쓰, 아카시아, 옥수수 전분 또는 젤라틴; 부형제, 예컨대, 인산제2칼슘; 붕해제, 예컨대, 옥수수 전분, 감자 전분, 알긴산 등; 윤활제, 예컨대, 스테아르산마그네슘; 또는 감미제, 예컨대, 수크로스, 푸럭토스, 락토스 또는 아스파탐 또는 풍미제를 포함할 수 있다.

[0360] 활성 화합물은 또한, 주입 또는 주사에 의해 정맥내로 또는 복강내로 투여될 수 있다. 활성 화합물 또는 이의 염의 용액은 비독성 계면활성제와 선택적으로 혼합된 물에서 제조될 수 있다.

[0361] 주사 또는 주입을 위한 예시적인 약제학적 투여 형태는 멸균 주입 가능 또는 불용성 용액 또는 분산물의 즉석 제조에 적합한 활성 성분을 포함하는 멸균 수용액 또는 분산물 또는 멸균 분말을 포함할 수 있다. 모든 경우에, 궁극적인 투여 형태는 멸균, 유체여야 하고, 제조 및 저장의 조건 하에서 안정해야 한다.

[0362] 멸균 주입 가능 용액은 요구되는 바와 같은 상기에 열거된 다양한 다른 성분과 함께 적절한 용매에서 요구된 양으로 활성 화합물을 혼입시키고, 이어서 필터 멸균에 의해 제조될 수 있다. 멸균 주입 가능 용액의 제조를 위한 멸균 분만의 경우에, 바람직한 제조 방법은 진공 건조 및 냉동 건조 기술일 수 있고 이것으로, 이전에 멸균 여과된 용액에 존재하는 활성 성분과 임의의 추가의 원하는 성분의 분말을 얻을 수 있다.

[0363] 예시적인 고체 담체는 미세하게 분쇄된 고체, 예컨대, 탤크, 점토, 미세결정성 셀룰로스, 실리카, 알루미나 등을 포함할 수 있다. 유용한 액체 담체는 물, 알코올 또는 글리콜 또는 수-알코올/글리콜 블렌드를 포함하며, 본 명세서에서 기재된 바와 같은 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은, 선택적으로 무독성 계면활성제

의 도움으로 효과적인 수준으로 용해 또는 분산될 수 있다.

[0364] 본 명세서에서 기재된 바와 같은 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 유용한 투여량은 동물 모델에서 그것의 시험관내 활성, 및 생체내 활성을 비교함으로써 결정될 수 있다. 인간에 대한 마우스 및 다른 동물에서의 효과적인 투여량의 외삽 방법은, 당해 기술에 알려져 있고, 예를 들어, 전문이 참조에 의해 포함된 미국 특허 제4,938,949호를 참조하기 바란다.

[0365] 치료에 사용하는 데 필요한, 본 명세서에서 기재된 바와 같은 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 양은, 선택된 특정한 염뿐만 아니라 투여 경로, 치료되고 있는 병태의 본성 및 환자의 연령 및 병태에 따라 달라질 수 있고, 궁극적으로 주치의 또는 임상의의 재량에 달려 있을 수 있다. 일반적으로, 그러나, 용량은 약 0.1 내지 약 10㎎/체중 kg/일의 범위일 수 있다.

[0366] 본 명세서에서 기재된 바와 같은 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은, 예를 들어, 0.01 내지 10㎎ 또는 0.05 내지 1㎎의 활성 성분/단위 투여 형태를 함유하는 단위 투여 형태로 편리하게 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 5㎎/kg 이하의 용량이 적합할 수 있다.

[0367] 원하는 용량은 단일 용량으로 또는 적절한 간격으로 투여되는 분할된 용량으로서 편리하게 존재할 수 있다.

[0368] 개시된 방법은 본 명세서에서 기재된 바와 같은 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 본 명세서에서 기재된 바와 같은 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물을 세포 또는 대상체에게 투여하는 것을 기재할 수 있는 지침용 자료를 포함하는 키트를 포함할 수 있다. 이것은, 당업자에게 알려진 키트, 예컨대, 본 명세서에서 기재된 바와 같은 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 조성물을 세포 또는 대상체에게 투여하기 전에 본 명세서에서 기재된 바와 같은 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 조성물을 용해 또는 현탁시키기 위해 (예컨대, 멸균) 용매를 포함하는 키트의 다른 실시형태를 포함하는 것으로 해석되어야 한다. 일부 실시형태에서, 대상체는 인간일 수 있다.

[0369] **실시예**

[0370] 본 명세서에 사용된 약어 및 두문자어는 하기를 포함한다:

[0371] AcOH = 아세트산;

[0372] Aq. = 수성;

[0373] Bn = 벤질;

[0374] Boc = tert-부톡시 카보닐;

[0375] br = 넓은;

[0376] ℃ = 섭씨 온도;

[0377] CDCl3 = 듀테로-클로로폼;

[0378] CO_2 = 이산화탄소;

[0379] Cs_2CO_3 = 탄산세슘;

[0380] δ = 화학적 이동;

[0381] d = 이중항;

[0382] dd = 이중 이중항;

[0383] DCE = 1,2-다이클로로에탄

[0384] DCM = 다이클로로메탄;

[0385] DIPEA = N-에틸다이아이소프로필아민 또는 N,N-다이아이소프로필에틸아민;

[0386] DMF = N,N-다이메틸폼아마이드;

[0387] DMSO = 다이메틸설폭사이드;

[0388] DMSO-d6 = 헥사듀테로다이메틸 설폭사이드;

[0389] Et = 에틸;

[0390] Et_2O = 에터;

[0391] EtOH = 에탄올;

[0392] EtOAc = 에틸 아세테이트;

[0393] Equiv. = 당량;

[0394] g = 그램;

[0395] HATU = (1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트라이아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트

[0396] HBr = 브로민화수소;

[0397] HCl = 염화수소산;

[0398] ^1H NMR = 양성자 핵자기 공명;

[0399] H_2O = 물;

[0400] HPLC = 고압 액체 크로마토그래피;

[0401] h =시간;

[0402] K_2CO_3 = 탄산칼륨;

[0403] $KHSO_4$ = 중황산칼륨;

[0404] KOAc = 아세트산칼륨;

[0405] K_3PO_4 = 인산칼륨 삼염기성;

[0406] ℓ = 리터;

[0407] LCMS = 액체 크로마토그래피 질량 분석법;

[0408] m = 다중항;

[0409] M = 몰;

[0410] Me = 메틸;

[0411] MeCN = 아세토나이트릴;

[0412] MeOH = 메탄올;

[0413] mg = 밀리그램;

[0414] MHz = 메가 Hertz;

[0415] mins =분;

[0416] mℓ = 밀리리터;

[0417] mmol = 밀리몰;

[0418] MS m/z = 질량 스펙트럼 피크;

[0419] N_2 = 질소;

[0420] Na_2CO_3 = 탄산나트륨;

[0421] $NaHCO_3$ = 중탄산나트륨;

[0422] NaOH = 수산화나트륨;

[0423] Na_2SO_4 = 황산나트륨;

[0424] NH_3 = 암모니아;

[0425] NH_4Cl = 염화암모늄;

[0426] $Pd(amphos)Cl_2$ = 비스(다이-tert-부틸(4-다이메틸아미노페닐)포스핀) 다이클로로에탄로로팔라듐(II)

[0427] Pd/C = 탄소 상 팔라듐;

[0428] $Pd(dppf)Cl_2$ = [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II);

[0429] $POCl_3$ = 포스포릴 클로라이드

[0430] PyBOP = 벤조트라이아졸-1-일옥시트라이피롤리딘오포스포늄 헥사플루오로포스페이트

[0431] q = 사중항;

[0432] RT = 실온;

[0433] s = 단일항;

[0434] sat. = 포화;

[0435] SFC = 초임계 유체 크로마토그래피;

[0436] Si-CBH = 실리카-결합 사이아노보로하이드라이드

[0437] SiO_2 = 이산화규소;

[0438] SOR = 특이적 회전

[0439] soln. 또는 sol. = 용액;

[0440] t = 삼중항;

[0441] TBAI = 테트라-n-부틸암모늄 아이오다이드

[0442] TBAF = 테트라부틸암모늄 플루오라이드;

[0443] TEA = 트라이에틸아민;

[0444] TFA = 트라이플루오로아세트산;

[0445] Tf_2O = 트라이플루오로메탄설폰산 무수물;

[0446] THF = 테트라하이드로퓨란;

[0447] TLC = 박막 크로마토그래피;

[0448] ㎕ = 마이크로 리터;

[0449] μmol = 마이크로몰.

[0450] **I. 분석 방법**

[0451] **NMR**

[0452] **기기 사양:**

[0453] Bruker AVANCE DRX 500

[0454] Varian UNITYplus 400

[0455] **LC/MS**

[0456] **기기 사양:**

[0457] DAD/ELSD Alltech 3300 및 Agilent LCMSD G6130A, G6120B 질량 분석계가 구비된 Agilent 1200 Series LC/MSD 시스템.

[0458] DAD/ELSD Alltech 3300 및 Agilent LCMSD G6120B 질량 분석계가 구비된 Agilent Technologies 1260 Infinity LC/MSD 시스템.

[0459] DAD/ELSD G7102A 1290 Infinity II 및 Agilent LCMSD G6120B 질량 분석계가 구비된 Agilent Technologies 1260 Infinity II LC/MSD 시스템.

[0460] DAD/ELSD 및 Agilent LCMSD (G6120B) 질량 분석계가 구비된 Agilent 1260 Series LC/MSD 시스템.

[0461] DAD/ELSD 및 Agilent LCMSD (G6125B) 질량 분석계가 구비된 UHPLC Agilent 1290 Series LC/MSD 시스템.

[0462] **LC 방법 2분:**

[0463] 주입 부피: 0.5㎕

[0464] 칼럼 온도: 60℃

[0465] UV 스캔: 207-223nM

[0466] 246-262nM

[0467] 272-288nM

[0468] UHPLC Guard Infinity Lab Poroshell 120 SB-C18 4.6×5㎜ 2.7㎛가 구비된 Agilent Poroshell 120 SB-C18 4.6×30㎜ 2.7㎛

[0469] 이동상 A: 물 중 0.1% FA

[0470] 이동상 B: 아세토나이트릴 중 0.1% FA

[0471] 용리 상세사항

[0472]

시간(분)	유량(mL/분)	A%	B%
0.00	3.00	99	1
0.01	3.00	99	1
1.5	3.00	0	100
1.73	3.00	0	100
1.74	3.00	99	1

[0473] **LC 방법 6분:**

[0474] 주입 부피: 0.5㎕

[0475] 칼럼 온도: 60℃

[0476] UV 스캔: 207-223nM

[0477] 246-262nM

[0478] 272-288nM

[0479] UHPLC Guard Infinity Lab Poroshell 120 SB-C18 4.6×5㎜ 2.7㎛가 구비된 Agilent Poroshell 120 SB-C18 4.6×30㎜ 2.7㎛

[0480] 이동상 A: 물 중 0.1% FA

[0481] 이동상 B: 아세토나이트릴 중 0.1% FA

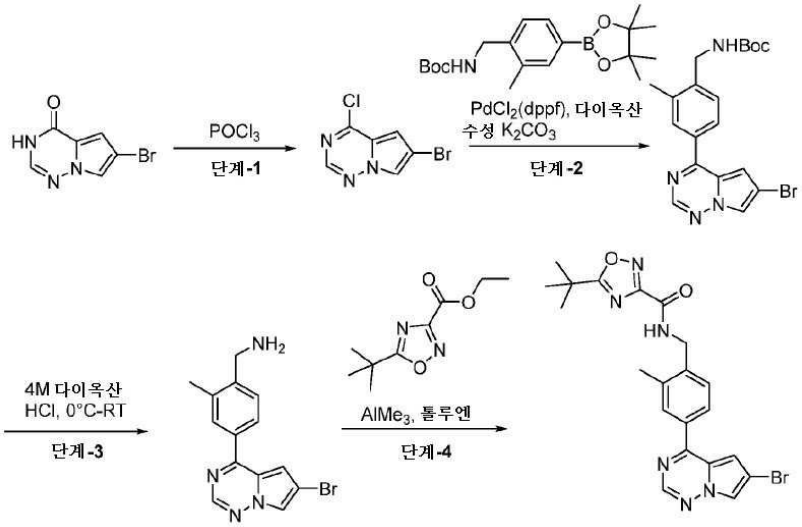
[0482] 용리 상세사항

시간(분)	유량(mL/분)	A%	B%
0.00	1.5	99	1
0.01	1.5	99	1
5.00	1.5	0	100
5.99	1.5	0	100
6.00	1.5	99	1

[0483]

[0484] II. BTK-링커 전구체의 합성

[0485] N-(4-(6-브로모피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-5-(tert-부틸)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드의 합성



[0486]

[0487] 단계-1:

[0488] 실온에서 톨루엔(75㎖) 중 6-브로모-3H-피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-온(20g, 93.45mmol)의 교반 용액에 $POCl_3$(659.12g, 4.30mol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃까지 가온시키고, 12시간 동안 교반하였다. 그 다음 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고 $NaHCO_3$의 포화 용액으로 반응정지시켰다. 반응 혼합물을 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배시켰다. 유기층을 분리시키고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 생성물을 제공하였다. 조 생성물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 60-120메시, 석유 에터 중 0-5% 에틸 아세테이트)로 정제시켜 생성물 6-브로모-4-클로로-피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진(18g, 76.66mmol, 82.03% 수율)을 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 232.25 $[M+H]^+$.

[0489] 단계-2:

[0490] 아르곤 분위기 하에서 실온에서 다이옥산(350㎖) 중 tert-부틸 (2-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤질)카바메이트(80g, 230.38mmol)의 교반 용액에 6-브로모-4-클로로피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진(69.62g, 299.49mmol), 그 다음 물(90㎖) 중 탄산칼륨(95.52g, 691.13mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤 가스로 반복적으로 탈기시키고, $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$(8.43g, 11.52mmol)를 반응 혼합물에 한번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤 가스로 다시 탈기시키고, 그 후 그것을 50℃에서 16시간 동안 가열시켰다. 조 생성물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(석유 에터 중 0-100% 에틸 아세테이트)로 정제시켜 tert-부틸 (4-(6-브로모피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)카바메이트(76g, 173.02mmol, 75.10% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 417.0.3 $[M+H]^+$.

[0491] 단계-3:

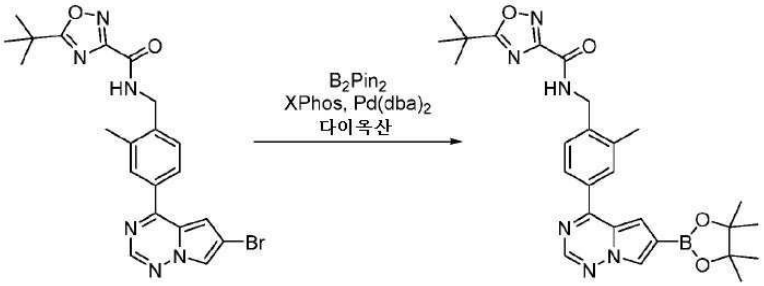
[0492] 0℃에서 DCM(200㎖) 중 tert-부틸 N-[[4-(6-브로모피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(15g, 35.95mmol)의 교반 용액에, 다이옥산 중 4M HCl(120㎖)을 적가하였다. 반응을 27℃에서 3시간 동

안 교반하였다. 반응을 감압 하에서 농축시키고, 포화 중탄산염 용액으로 염기성화시키고, 에틸 아세테이트(100 ㎖×4)로 추출하였다. 유기층을 분리시키고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 생성물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 230-400메시, DCM 중 0-20% MeOH)로 정제시켜 [4-(6-브로모피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸-페닐]메탄아민(11g, 33.64mmol, 93.57% 수율)을 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 316.95 $[M+H]^+$.

[0493] **단계-4**:

[0494] 톨루엔(100㎖) 중 (4-(6-브로모피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸페닐)메탄아민 HCl 염(10g, 28.28mmol)의 교반 용액에 에틸 5-(tert-부틸)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복실레이트(6.73g, 33.93mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 0℃까지 냉각시켰다. 트라이메틸알루미늄(2.04g, 28.28mmol, 2.72㎖)을 첨가하고, 반응을 90℃에서 12시간 동안 가열시켰다. 완결 후, 반응을 냉각시키고, 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 고진공 하에서 농축시켜 조 생성물을 제공하였다. 생성된 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔)를 통해 정제시켜 N-(4-(6-브로모피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-5-(tert-부틸)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드(8.6g, 17.41mmol, 61.56% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 469.21 $[M+H]^+$.

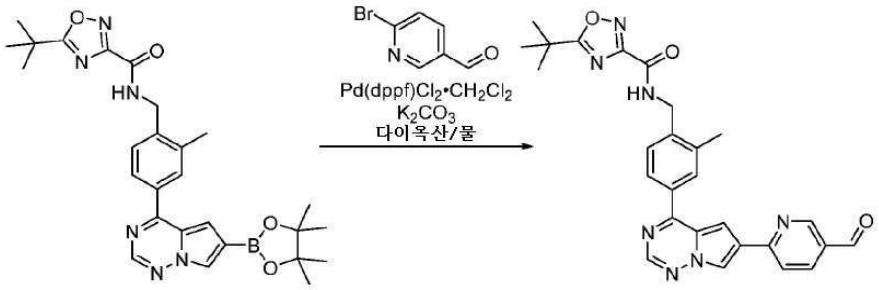
[0495] **5-(tert-부틸)-N-(2-메틸-4-(6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드의 합성**



[0496]

[0497] 다이옥산(2㎖) 중 N-(4-(6-브로모피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-5-(tert-부틸)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드(100mg, 213.07㎛ol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-바이(1,3,2-다이옥사보롤란)(216.42mg, 852.27㎛ol), 아세트산칼륨(41.82mg, 426.14㎛ol, 26.64㎕) 및 다이사이클로헥실-[2-(2,4,6-트라이아이소프로필페닐)페닐]포스판(20.31mg, 42.61㎛ol)의 혼합물을 탈기시키고, N_2로 3회 퍼징하고, 그 다음 혼합물을 100℃에서 1시간 동안 N_2 분위기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에서 농축시켜 잔류물을 제공하였다. 잔류물을 분취용-TLC(SiO_2, PE:EA = 1:1)로 정제시켰다. 5-(tert-부틸)-N-(2-메틸-4-(6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드(92mg, 113.66㎛ol, 53.35% 수율)를 황색 고체로서 얻었다. LC-MS (ES^+): *m/z* 517.5 $[M+H]^+$.

[0498] **5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(5-폼일피리딘-2-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드의 합성**

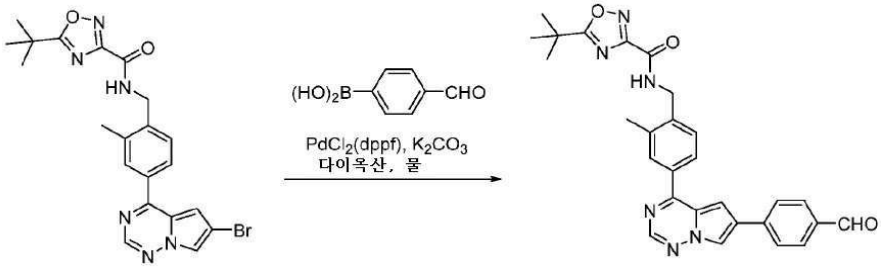


[0499]

[0500] 다이옥산(1.6㎖) 중 5-(tert-부틸)-N-(2-메틸-4-(6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피롤로

[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드(92㎎, 178.16㎛ol), 6-브로모니코틴알데하이드(66.28㎎, 356.31㎛ol), Pd(dppf)Cl_2·CH_2Cl_2(14.55㎎, 17.82㎛ol) 및 K_2CO_3(73.87㎎, 534.47㎛ol, 32.26㎕)의 혼합물을 탈기시키고, N_2로 3회 퍼징하고, 그 다음 혼합물을 100℃에서 3시간 동안 N_2 분위기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 잔류물을 제공하였다. 잔류물을 분취용-TLC(SiO_2, PE:EA = 2:3)로 정제시켰다. 5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(5-폼일피리딘-2-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드(40㎎, 66.92㎛ol, 37.56% 수율)를 황색 고체로서 얻었다. LC-MS (ES^+): *m/z* 496.5 $[M+H]^+$.

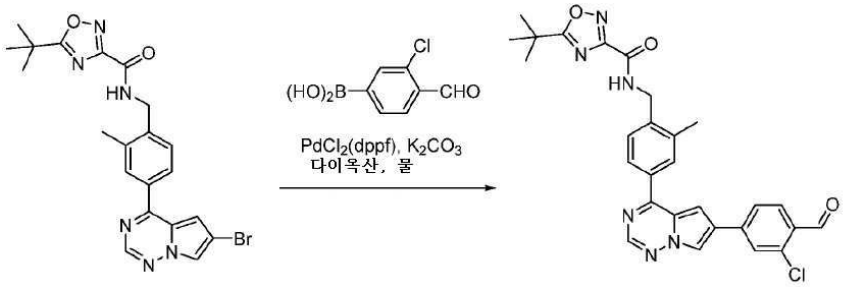
[0501] **5-tert-부틸-N-[[4-[6-(4-폼일페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드의 합성**



[0502]

[0503] 아르곤 가스로 퍼징된 다이옥산(40㎖) 및 물(10㎖) 중 N-[[4-(6-브로모피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸-페닐]메틸]-5-tert-부틸-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드(3.0g, 6.39㎜ol)의 교반 용액에, 탄산칼륨(2.65g, 19.18㎜ol) 및 (4-폼일페닐)보론산(1.73g, 11.51㎜ol)을 실온에서 첨가하고, 반응 혼합물을 이 온도에서 10분 동안 교반하였다. 반응 진행을 TLC 및 LC-MS로 모니터링하면서 Pd(dppf)Cl_2·CH_2Cl_2(467.71㎎, 639.20㎛ol)를 첨가하고, 반응을 85℃에서 16시간 동안 가열시켰다. 반응 완결 후, 반응을 물(50㎖)로 반응정지시키고, 에틸 아세테이트(30㎖×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 용액(50㎖)으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 화합물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 230-400메시, 석유 에터 중 0-100% 에틸 아세테이트)로 정제시켜 5-tert-부틸-N-[[4-[6-(4-폼일페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드(2.57g, 4.57㎜ol, 71.54% 수율)를 제공하였다. LC-MS (ES+): *m/z* 495.30 $[M+H]^+$.

[0504] **5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(3-클로로-4-폼일페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드의 합성**

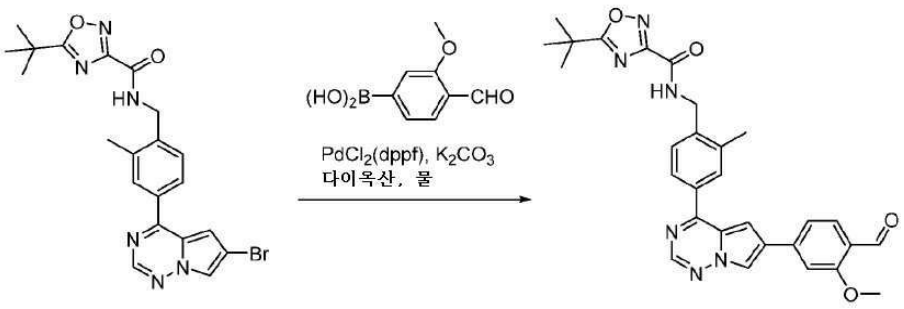


[0505]

[0506] H_2O(0.2㎖) 및 다이옥산(0.8㎖) 중 N-(4-(6-브로모피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-5-(tert-부틸)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드(100㎎, 213.07㎛ol), 2-클로로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤즈알데하이드(85.18㎎, 319.60㎛ol) 및 탄산나트륨(22.58㎎, 213.07㎛ol)의 용액에 사이클로펜틸(다이페닐)포스판; 다이클로로에탄로로팔라듐; 철(15.59㎎, 21.31㎛ol)을 첨가하고, 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 N_2 분위기 하에서 교반하였다. 반응의 진행을 LC-MS로 모니터링하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 다이옥산을 제거하고, 포화 NH_4Cl 수성 용액(3㎖)에 붓고, 에틸 아세테이트(5㎖×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(10㎖)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 석유 에터/에틸 아세테이트=10/1 내지 1/1)로 정제시켜 5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(3-클로로-4-폼일페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-1,2,4-옥사다

이아졸-3-카복스아마이드(80mg, 127.34 μmol, 59.76% 수율)를 황색 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 10.50 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 7.97 (br d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (br d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 4.84 - 4.75 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.49 (s, 9H). LC-MS (ES+): *m/z*, 529.3 $[M+H]^+$.

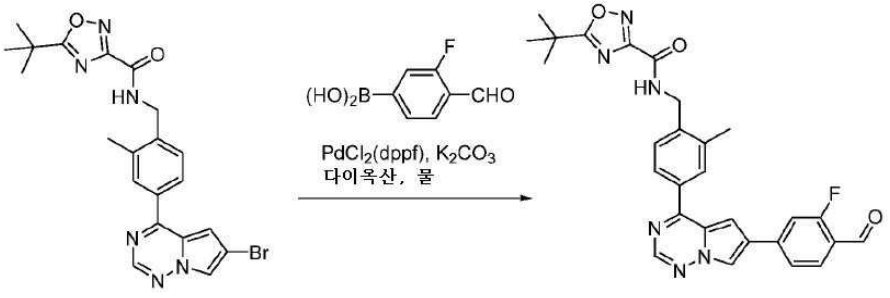
[0507] **5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(4-폼일-3-메톡시페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드의 합성**



[0508]

[0509] H_2O(0.2mℓ) 및 다이옥산(0.8mℓ) 중 N-(4-(6-브로모피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-5-(tert-부틸)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드(100mg, 213.07 μmol), 2-메톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤즈알데하이드(83.77mg, 319.60 μmol) 및 탄산나트륨(22.58mg, 213.07 μmol)의 용액에 $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$(15.59mg, 21.31 μmol)를 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 N_2 분위기 하에서 교반하고, 반응의 진행을 LC-MS로 모니터링하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 다이옥산을 제거하고, 포화 NH_4Cl 수성 용액(3mℓ)에 붓고, 에틸 아세테이트(5mℓ×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(10mℓ)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 석유 에터/에틸 아세테이트=10/1 내지 1/1)로 정제시켜 화합물 5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(4-폼일-3-메톡시페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드(100mg, 168.52 μmol, 79.09% 수율)를 황색 오일로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 10.44 (s, 1H), 8.52 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.93 (br s, 2H), 7.87 (dd, *J* = 1.2, 8.0 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 4.76 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.02 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 1.47 (d, *J* = 0.8 Hz, 9H). LC-MS (ES^+): *m/z* 525.3 $[M+H]^+$.

[0510] **5-tert-부틸-N-[[4-[6-(3-플루오로-4-폼일-페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드의 합성**

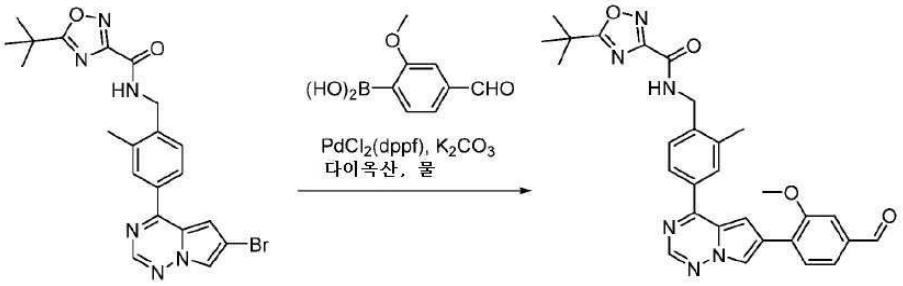


[0511]

[0512] 다이옥산(1mℓ) 및 물(0.2mℓ) 중 N-[[4-(6-브로모피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸-페닐]메틸]-5-tert-부틸-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드(100mg, 213.07 μmol) 및 (3-플루오로-4-폼일-페닐)보론산(39.36 mg, 234.37 μmol)의 용액에 $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$(7.80mg, 10.65 μmol) 및 탄산나트륨(67.75mg, 639.20 μmol)을 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 진행을 LC-MS로 모니터링하였다. 완결 후, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시키고, 잔류물을 분취용-TLC(실리카겔, 석유 에터/에틸 아세테이트 = 3/1)로 정제시켰다. 화합물 5-tert-부틸-N-[[4-[6-(3-플루오로-4-폼일-페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드(60mg, 117.07 μmol, 54.94% 수율)를 황색 고체로서 얻었다. ^{1}H

NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 10.30 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.91 - 7.83 (m, 3H), 7.55 - 7.38 (m, 3H), 7.24 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 4.71 (br s, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.41 (s, 9H). LC-MS (ES^+): *m/z* 513.4 $[M+H]^+$.

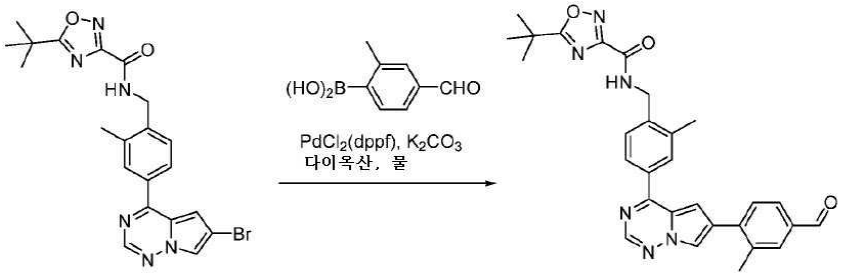
[0513] **5-tert-부틸-N-[[4-[6-(4-폼일-2-메톡시-페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드의 합성**



[0514]

[0515] 다이옥산(2mℓ) 및 물(0.4mℓ) 중 N-[[4-(6-브로모피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸-페닐]메틸]-5-tert-부틸-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드(200mg, 426.14μmol) 및 (4-폼일-2-메톡시-페닐)보론산(84.36mg, 468.75μmol)의 용액에 $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$(15.59mg, 21.31μmol) 및 탄산나트륨(135.50mg, 1.28mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 LC-MS로 모니터링하였다. H_2O(20mℓ)를 첨가하여 반응 혼합물을 반응정지시키고, 에틸 아세테이트(50mℓ×2)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(50mℓ)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 분취용-TLC(실리카겔, 석유 에터/에틸 아세테이트 = 3/1)로 정제시켰다. 화합물 5-tert-부틸-N-[[4-[6-(4-폼일-2-메톡시-페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드(120mg, 228.76μmol, 53.68% 수율)를 황색 고체로서 얻었다. LC-MS (ES^+): *m/z* 525.4 $[M+H]^+$.

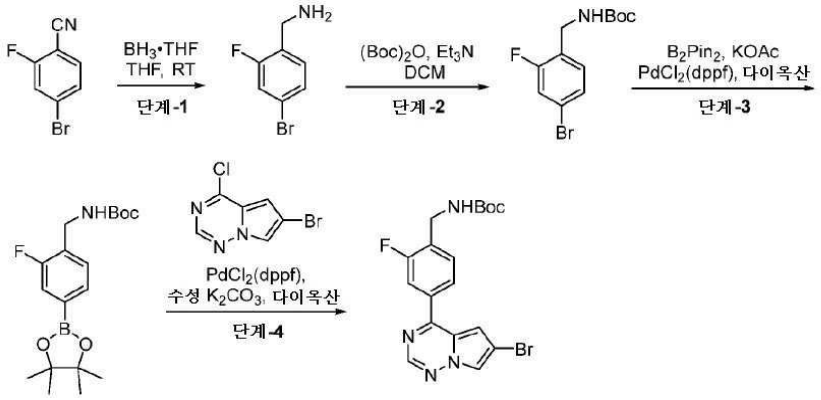
[0516] **5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(4-폼일-2-메틸페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드의 합성**



[0517]

[0518] 다이옥산(1mℓ) 및 물(81μℓ) 중 N-(4-(6-브로모피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-5-(tert-부틸)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드(100mg, 213.07μmol), 3-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤즈알데하이드(83.90mg, 340.91μmol), $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$(15.59mg, 21.31μmol) 및 탄산나트륨(50mg, 471.75μmol)의 혼합물을 탈기시키고, N_2로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 N_2 분위기 하에서 교반하였다. 반응의 진행을 LC-MS로 모니터링하였다. 완결 후, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 물 및 다이옥산을 제거하고, 잔류물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 석유 에터/에틸 아세테이트=6/1 내지 5/1)로 정제시켰다. 화합물 5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(4-폼일-2-메틸페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드(81mg, 130.41μmol, 61.21% 수율)를 황색 고체로서 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.44 (s, 9 H) 2.47 (s, 3 H) 2.58 (s, 3 H) 4.56 (d, *J*=6.0 Hz, 2 H) 7.44 - 7.50 (m, 2 H) 7.81 (s, 2 H) 7.87 (s, 1 H) 8.00 - 8.09 (m, 2 H) 8.55 (d, *J*=1.2 Hz, 1 H) 8.67 (s, 1 H) 9.53 (t, *J*=6.0 Hz, 1 H) 10.02 (s, 1 H). LC-MS (ES^+): *m/z* 509.3 $[M+H]^+$.

[0519] **tert-부틸 (4-(6-브로모피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-플루오로벤질)카바메이트의 합성**



[0520]

[0521] **단계-1**:

[0522] 무수 THF(500㎖) 중 4-브로모-2-플루오로벤조나이트릴(65g, 324.99mmol)의 교반 용액에 보란을 첨가하고; 테트라하이드로퓨란(1M 용액)(83.79g, 974.97mmol, 95.43㎖)을 0℃에서 N_2 분위기 하에서 적가하였다. 반응 혼합물을 서서히 실온까지 1시간에 걸쳐서 가온시키고, 80℃에서 12시간 동안 가열시켰다. 반응 완결 후, 반응 혼합물을 0℃까지 냉각시키고, 0℃에서 1시간에 걸쳐서 교반하면서 메탄올(750㎖)로 조심스럽게 반응정지시켰다(주석: 서서히 첨가하고 외부에서 냉각하여 가스의 발열 및 분출을 조심스럽게 제어하였다). 반응정지된 반응 혼합물을 농축시켜 잔류 물질을 얻었고, 그 다음 이것을 에틸 아세테이트(500㎖)에 용해시키고 1,4-다이옥산 중 HCl(g)(4M 용액)(59.25g, 1.62mol, 74.06㎖)을 0℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 교반하고, 고화된 물질을 여과하고, 다이에틸 에터(500㎖)로 세척하고, 건조시켜 (4-브로모-2-플루오로페닐)메탄아민 HCl 염(62g, 244.91mmol, 75.36% 수율)을 무색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 187.32 $[M+H-NH_3]^+$.

[0523] **단계-2**:

[0524] 20℃에서 N_2 분위기 하에서 무수 DCM(2000㎖) 중의 (4-브로모-2-플루오로페닐)메탄아민 HCl 염(70g, 291.06mmol)의 교반 용액에, 트라이에틸아민(73.63g, 727.65mmol, 101.42㎖)을 적가하였다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 30분 교반하고, DCM(500㎖) 중 tert-부톡시카보닐 tert-부틸 카보네이트(69.88g, 320.17mmol, 73.48㎖)를 1시간 동안 적가하였다. 반응 혼합물을 1시간에 걸쳐서 실온까지 가온시키고, 반응 진행을 TLC로 모니터링하면서 주위 온도에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 완결 후, 반응 혼합물을 얼음 냉각된 물(500㎖)로 반응정지시키고, 유기층을 분배하였다. 유기층을 물(3×500㎖), 염수(1×200㎖)로 추가로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축시켜 조 화합물을 얻었다. 조 생성물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 100/200메시, 헥산 중 2-5% 에틸 아세테이트)로 정제시켜 tert-부틸 N-[(4-브로모-2-플루오로-페닐)메틸]카바메이트(64g, 199.90mmol, 68.68% 수율)를 무색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 247.88 $[M-56+H]^+$.

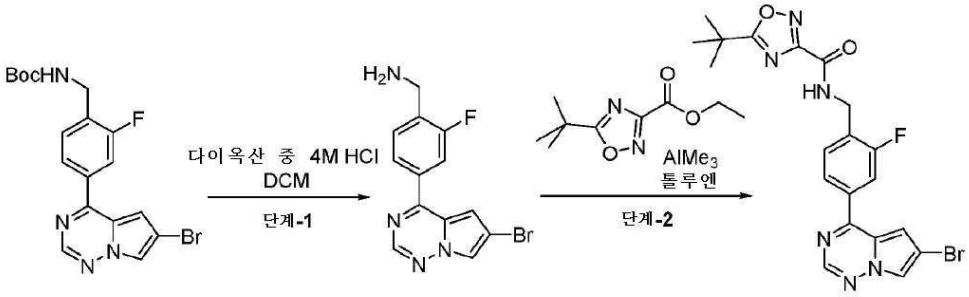
[0525] **단계-3**:

[0526] 무수 1,4-다이옥산(640㎖) 중 tert-부틸 N-[(4-브로모-2-플루오로-페닐)메틸]카바메이트(64g, 210.42mmol)의 교반 용액에 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란(69.46g, 273.54mmol), 그 다음 아세트산칼륨(51.63g, 526.05mmol)을 실온에서 아르곤 분위기 하에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤 가스로 10분 동안 탈기시키고, $Pd(dppf)Cl_2$(1.54g, 2.10mmol)를 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤 가스로 추가로 15분 동안 다시 탈기시킨 후, 그것을 90℃까지 12시간 동안 가열시켰다. 반응 혼합물을 셀라이트층으로 여과하고, 에틸 아세테이트(100㎖)로 세척하였다. 여과액을 잔류물로 농축시키고, 이것을 에틸 아세테이트(500㎖)에 용해시키고, 물(2×300㎖), 염수(1×100㎖)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 화합물을 얻었다. 조 생성물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 100/200메시, 헥산 중 5-25% 에틸 아세테이트)로 정제시켜 tert-부틸 N-[[2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]메틸]카바메이트(70g, 179.37mmol, 85.25% 수율)를 백색 고체로서 얻었다. LC-MS (ES^+): *m/z* 296.36 $[M-56+H]^+$.

[0527] **단계-4**:

[0528] 무수 다이옥산(500㎖) 중 6-브로모-4-클로로피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진(25g, 107.54mmol) 및 tert-부틸(2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤질)카바메이트(30.22g, 86.03mmol)의 교반 용액에 탄산칼륨(29.73g, 215.09mmol), 그 다음 물(125㎖)을 실온에서 아르곤 분위기 하에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤 가스로 10분 동안 탈기시키고, $Pd(dppf)Cl_2$(786.90mg, 1.08mmol)를 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤 가스로 추가로 15분 동안 다시 탈기시킨 후, 60℃에서 5시간 동안 가열시켰다. 반응 혼합물을 셀라이트층으로 여과하고, 에틸 아세테이트(100㎖)로 세척하였다. 여과액을 잔류물로 농축시키고, 이것을 에틸 아세테이트(500㎖)에 용해시키고, 물(2×100㎖), 염수(1×100㎖)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 화합물을 얻었다. 조 생성물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 100-200메시, 헥산 중 20-30% 에틸 아세테이트)로 정제시켜 tert-부틸 (4-(6-브로모피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-플루오로벤질)카바메이트(26g, 60.78mmol, 56.52% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 422.48 $[M+H]^+$.

[0529] **N-[[4-(6-브로모피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-플루오로-페닐]메틸]-5-tert-부틸-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드의 합성**



[0530]

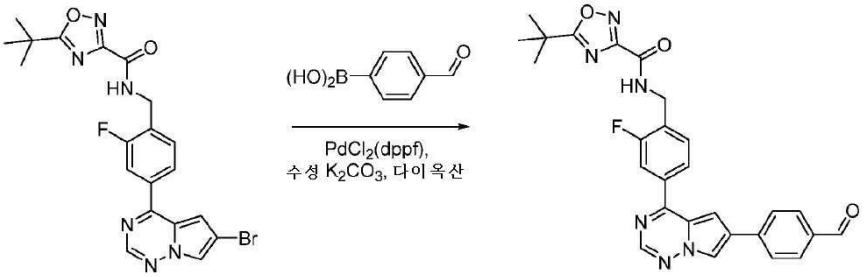
[0531] **단계-1**:

[0532] DCM(100㎖) 중 tert-부틸 (4-(6-브로모피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-플루오로벤질)카바메이트(10g, 23.74mmol)의 용액에 1,4-다이옥산 중 4M 염화수소(50㎖)를 0℃에서 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시켜 조 생성물을 얻었고, 이것을 포화 중탄산나트륨 용액으로 중화시키고, 10% MeOH/DCM으로 추출하였다. 유기층을 농축시켜 [4-(6-브로모피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-플루오로-페닐]메탄아민(7.5g, 23.31mmol, 98.19% 수율)을 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 321.28 $[M+H]^+$.

[0533] **단계-2**:

[0534] 톨루엔(150㎖) 중 [4-(6-브로모피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-플루오로-페닐]메탄아민(7.5g, 23.35mmol)의 교반 용액에 에틸 5-tert-부틸-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복실레이트(9.26g, 46.71mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 그 다음 톨루엔 중 트라이메틸알루미늄 2M(4.21g, 58.38mmol)을 첨가하고, 반응을 5분 동안 실온까지 평형화하였다. 반응을 3시간 동안 80℃에서 가열시키고, 진행을 TLC로 모니터링하였다. 반응 완결 후, 반응 혼합물을 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 진공 하에서 농축시켜 조 생성물을 얻었고, 이것을 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 230-400메시, 80% 에틸 아세테이트/석유 에터)로 정제시켜 N-[[4-(6-브로모피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-플루오로-페닐]메틸]-5-tert-부틸-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드(4.5g, 7.67mmol, 32.84% 수율)를 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 473.27 $[M+H]^+$.

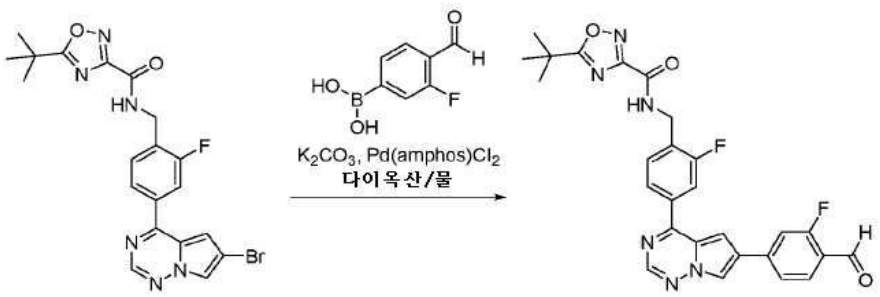
[0535] **5-tert-부틸-N-[[2-플루오로-4-[6-(4-폼일페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드의 합성**



[0536]

[0537] 아르곤 가스로 퍼징된 다이옥산(16㎖) 및 물(4㎖) 중 N-[[4-(6-브로모피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-플루오로-페닐]메틸]-5-tert-부틸-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드(1g, 2.11mmol)의 교반 용액에, 탄산칼륨(876.02mg, 6.34mmol) 및 (4-폼일페닐)보론산(506.88mg, 3.38mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$(154.60mg, 211.28μmol) 첨가 후, 반응 혼합물을 90℃에서 16시간 동안 가열시켰다. 반응 진행을 TLC 및 LC-MS로 모니터링하였다. 완결 후, 반응을 물(50㎖)로 반응정지시키고, 에틸 아세테이트(30㎖×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 용액(50㎖)으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 생성물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 100-200메시, 석유 에터 중 0-100% 에틸 아세테이트)로 정제시켜 5-tert-부틸-N-[[2-플루오로-4-[6-(4-폼일페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드(0.9g, 1.75mmol, 82.68% 수율)를 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 499.43 $[M+H]^+$.

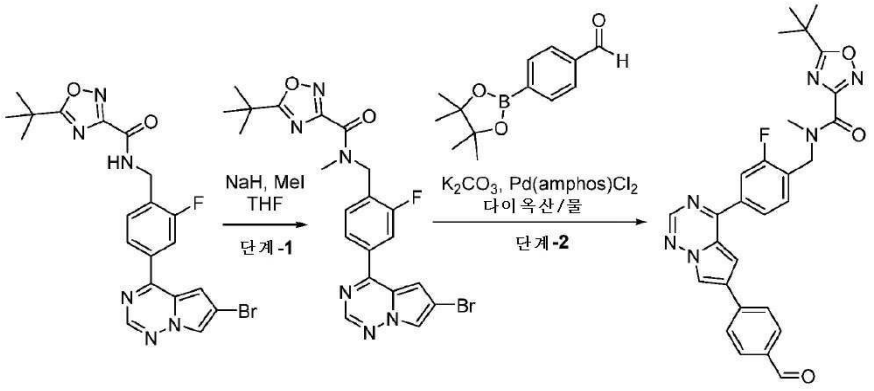
[0538] **5-tert-부틸-N-[[2-플루오로-4-[6-(3-플루오로-4-폼일-페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드의 합성**



[0539]

[0540] 다이옥산(16㎖) 및 물(4㎖) 중 N-[[4-(6-브로모피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-플루오로-페닐]메틸]-5-tert-부틸-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드(1.5g, 3.17mmol) 및 (3-플루오로-4-폼일-페닐)보론산(798.32mg, 4.75mmol)의 교반 용액에 탄산칼륨(1.31g, 9.51mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤으로 10분 동안 탈기시키고, 그 후$Pd(amphos)Cl_2$(224.41mg, 316.93μmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤으로 추가로 5분 동안 탈기시키고, 그것을 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 그 후에, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 제공하였고, 이것을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 100-200메시, 석유 에터 중 20% 에틸 아세테이트)로 정제시켜 5-tert-부틸-N-[[2-플루오로-4-[6-(3-플루오로-4-폼일-페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드(1.9g, 3.08mmol, 97.30% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 517.62 $[M+H]^+$.

[0541] **5-tert-부틸-N-[[2-플루오로-4-[6-(4-폼일페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]페닐]메틸]-N-메틸-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드의 합성**



[0542]

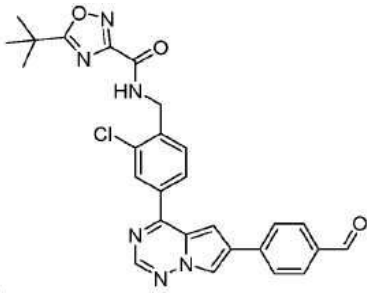
[0543] **단계-1**:

[0544] THF(10㎖) 중 N-[[4-(6-브로모피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-플루오로-페닐]메틸]-5-tert-부틸-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드(0.5g, 1.06mmol)의 교반 용액에 소듐 하이드라이드(41.22mg, 1.58mmol), 그 다음 아이오도메탄(149.95mg, 1.06mmol, 65.77㎕)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 완결 후, 반응 혼합물을 빙수로 희석시키고, 에틸 아세테이트(30㎖×2)로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 제공하였고, 이것을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 100-200메시, 석유 에터 중 20% 에틸 아세테이트)로 정제시켜 N-[[4-(6-브로모피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-플루오로-페닐]메틸]-5-tert-부틸-N-메틸-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드(0.3g, 548.57 μmol, 51.93% 수율)를 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 487.44 $[M+H]^+$.

[0545] **단계-2**:

[0546] 다이옥산(8㎖) 및 물(2㎖) 중 N-[[4-(6-브로모피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-플루오로-페닐]메틸]-5-tert-부틸-N-메틸-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드(0.3g, 615.61 μmol) 및 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤즈알데하이드(214.31mg, 923.41 μmol)의 교반 용액에 탄산칼륨(255.24mg, 1.85mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤으로 10분 동안 탈기시키고, 그 후Pd(amphos)Cl_2(43.59mg, 61.56 μmol)를 첨가하였다. 그 다음 반응 혼합물을 아르곤으로 추가로 5분 동안 탈기시키고, 그것을 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 그 후에, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 제공하였고, 이것을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 100-200메시, 석유 에터 중 20% 에틸 아세테이트)로 정제시켜 5-tert-부틸-N-[[2-플루오로-4-[6-(4-폼일페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]페닐]메틸]-N-메틸-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드(0.350g, 390.68 μmol, 63.46% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다.

[0547] **5-(tert-부틸)-N-(2-클로로-4-(6-(4-폼일페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드의 합성**



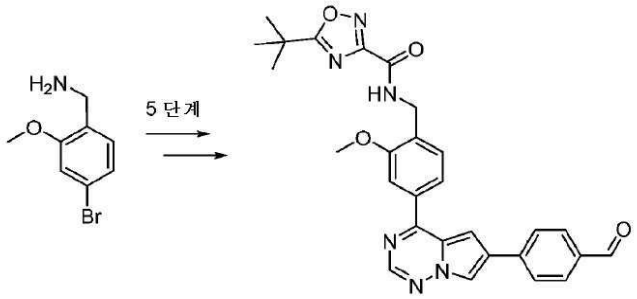
[0548]

[0549] 4-브로모-2-클로로-벤조나이트릴을 4-브로모-2-플루오로벤조나이트릴 대신에 사용한 것을 제외하고는, 5-tert-부틸-N-[[2-플루오로-4-[6-(4-폼일페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드의 것과 실질적으로 동일한 절차를 사용하였다.

[0550] 5-(tert-부틸)-N-(2-클로로-4-(6-(4-폼일페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드. LC-MS (ES^+): *m/z* 515.17 $[M+H]^+$.

[0551] **5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(4-폼일페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메톡시벤질)-1,2,4-옥사다이아졸**

-3-카복스아마이드의 합성

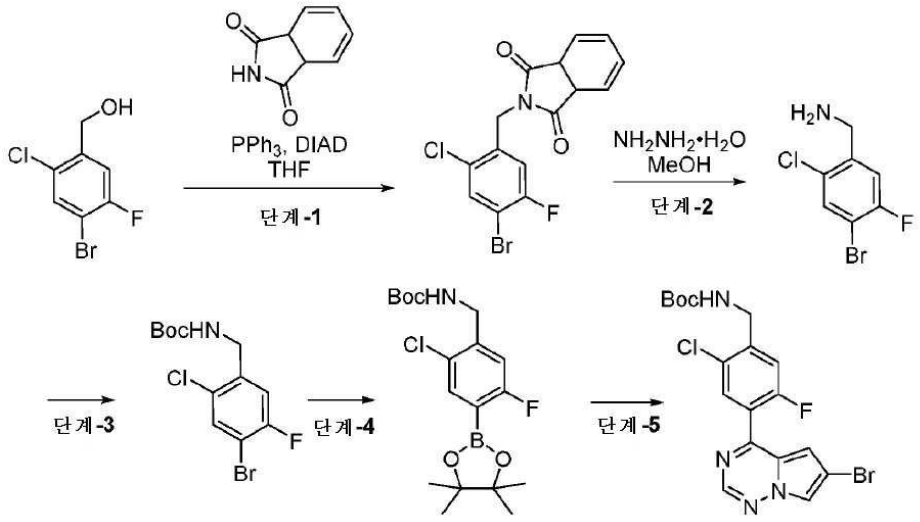


[0552]

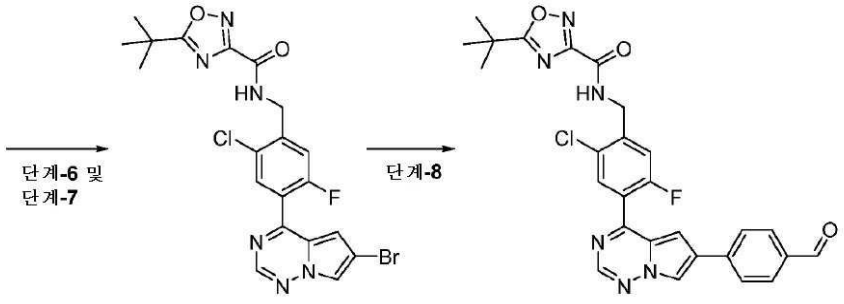
[0553] (4-브로모-2-플루오로페닐)메탄아민 대신에 (4-브로모-2-메톡시-페닐)메탄아민으로 합성을 시작한 것을 제외하고는 5-tert-부틸-N-[[2-플루오로-4-[6-(4-폼일페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드의 것과 실질적으로 동일한 절차를 사용하였다.

[0554] 5-tert-부틸-N-[[4-[6-(4-폼일페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메톡시-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드. LC-MS (ES^+): *m/z* 511.30 $[M+H]^+$.

[0555] **5-(tert-부틸)-N-(2-클로로-5-플루오로-4-(6-(4-폼일페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드의 합성**



[0556]



[0557]

[0558] **단계-1**:

[0559] THF(1000㎖) 중 (4-브로모-2-클로로-5-플루오로-페닐)메탄올(94.0g, 392.53mmol) 및 아이소인돌린-1,3-다이온(86.63g, 588.80mmol, 71.60㎖)의 용액을 0℃까지 냉각시킨 후 트라이페닐 포스핀(154.44g, 588.80mmol)을 첨가하였다. 그 다음 아이소프로필 (NE)-N-아이소프로폭시카보닐이미노카바메이트(119.06g, 588.80mmol, 115.59㎖)를 0℃에서 적가하고, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응을 TLC로 모니터링하였다. 완결 후, 휘발성 물질을 감압 하에서 제거하고, DCM(100㎖)을 잔류물에 첨가하였다. 침전물을 여과하고, 다이에틸 에터

(100㎖)로 세척하였다. 그 다음 여과액을 농축시키고, 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 230-400메시, 석유 에터 중 0-50% 에틸 아세테이트)로 정제시켜 2-[(4-브로모-2-클로로-5-플루오로-페닐)메틸]-3a,7a-다이하이드로아이소인돌-1,3-다이온(190.0g, 314.53mmol, 80.13% 수율)을 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 368.07 $[M+H]^+$.

[0560] **단계-2**:

[0561] 메탄올(4000㎖) 중 2-[(4-브로모-2-클로로-5-플루오로-페닐)메틸]아이소인돌린-1,3-다이온(190.0g, 515.49mmol)의 교반 용액에 하이드라진 수화물(129.03g, 2.58mol, 125.27㎖)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 70℃에서 교반하였다. 반응을 TLC로 모니터링하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 물(200㎖)로 희석시키고, 대부분의 메탄올 또는 휘발성 물질을 감압 하에서 제거하였다. 수성 현탁액을 1N HCl 용액(1000㎖)으로 산성화시키고, 여과하였다. 여과액(수성 층)을 DCM(200㎖×3)으로 세척하고, pH 12까지 1N NaOH로 염기성화시키고, DCM(200㎖×3) 및 9:1 DCM/MeOH(200㎖×3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 용액(100㎖×2)으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 230-400메시, 석유 에터 중 0-10% 에틸 아세테이트)로 정제시켜 (4-브로모-2-클로로-5-플루오로-페닐)메탄아민(65.0g, 239.55mmol, 46.47% 수율)을 밝은 회색 액체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 238.22 $[M+H]^+$.

[0562] **단계-3** 내지 **단계-8**은 5-tert-부틸-N-[[2-플루오로-4-[6-(4-폼일페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드의 것과 동일한 절차를 갖는다.

[0563] **단계-3**:

[0564] tert-부틸 N-[(4-브로모-2-클로로-5-플루오로-페닐)메틸]카바메이트.

[0565] LC-MS (ES^+): *m/z* 238.22 $[M-t\text{Bu}+H]^+$.

[0566] **단계-4**:

[0567] tert-부틸-N-[[2-클로로-5-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]메틸]카바메이트. LC-MS (ES^+): *m/z* 330.41 $[M-t\text{Bu}+H]^+$.

[0568] **단계-5**:

[0569] tert-부틸 (4-(6-브로모피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-클로로-5-플루오로벤질)카바메이트.

[0570] LC-MS (ES^+): *m/z* 455.31$[M+H]^+$.

[0571] **단계-6**:

[0572] (4-(6-브로모피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-클로로-5-플루오로페닐)메탄아민.

[0573] LC-MS (ES^+): *m/z* 355.32 $[M+H]^+$.

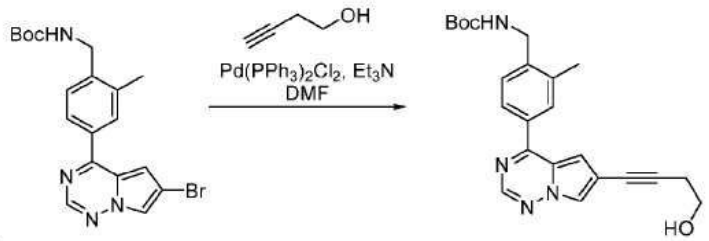
[0574] **단계-7**:

[0575] N-(4-(6-브로모피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-클로로-5-플루오로벤질)-5-(tert-부틸)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드. LC-MS (ES^+): *m/z* 507.43 $[M+H]^+$.

[0576] **단계-8**:

[0577] 5-(tert-부틸)-N-(2-클로로-5-플루오로-4-(6-(4-폼일페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드. LC-MS (ES^+): *m/z* 533.18 $[M+H]^+$.

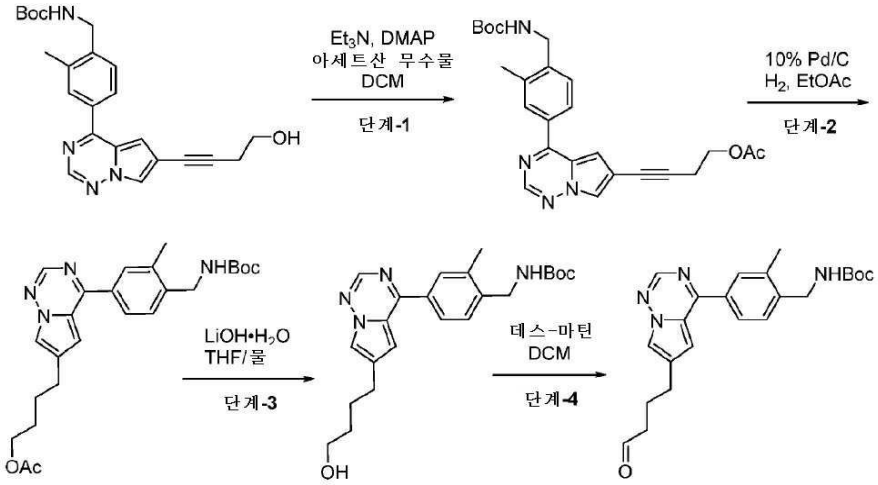
[0578] **tert-부틸 N-[[4-[6-(4-하이드록시부트-1-인일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트의 합성**



[0579]

[0580] 1,4-다이옥산(50㎖) 중 tert-부틸 N-[[4-(6-브로모피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(5g, 11.98mmol), 부트-3-인-1-올 (4.20g, 59.90mmol, 4.53㎖) 및 트라이에틸아민(12.12g, 119.80mmol, 16.70㎖)의 용액을 아르곤 가스로 15분 동안 로 퍼징하였다. 그 다음 구리 아이오다이드(760.38mg, 2.40mmol) 및 비스(트라이페닐포스핀)팔라듐(II) 다이클로라이드(1.68g, 2.40mmol)를 반응 혼합물에 첨가하고, 이것을 110℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트층으로 여과하고, 에틸 아세테이트(100㎖×2)로 세척하였다. 여과액을 물(100㎖) 및 염수 용액(100㎖)으로 세척하였다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 생성물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 230-400메시, 석유 에터 중 0-100% 에틸 아세테이트)로 정제시켜 tert-부틸 N-[[4-[6-(4-하이드록시부트-1-인일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(4g, 9.54mmol, 79.64% 수율)를 제공하였다. LC-MS (ES$^+$): *m/z* 407.46 $[M+H]^+$.

[0581] **tert-부틸 N-[[2-메틸-4-[6-(4-옥소부틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]페닐]메틸]카바메이트의 합성**



[0582]

[0583] **단계-1**:

[0584] DCM(9.40㎖) 중 tert-부틸 N-[[4-[6-(4-하이드록시부트-1-인일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(0.5g, 1.23mmol)의 용액에 트라이에틸아민(622.36mg, 6.15mmol, 857.25㎕), DMAP(15.03mg, 123.01㎛ol) 및 아세트산 무수물(251.15mg, 2.46mmol, 232.12㎕)을 0℃에서 첨가하였다. 그 다음 반응 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 완결 후, 반응 혼합물을 물에 붓고, DCM으로 추출하였다. 유기층을 염수 용액으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켜 조 생성물 4-[4-[4-[(tert-부톡시카보닐아미노)메틸]-3-메틸-페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일]부트-3-인일 아세테이트(0.5g, 1.05mmol, 85.00% 수율)를 제공하였다. LC-MS (ES$^+$): *m/z* 449.45 $[M+H]^+$.

[0585] **단계-2**:

[0586] 27℃에서 수소 분위기 하에서 차콜 상 팔라듐(10% wt. 중량 기준)(9.08g, 85.28mmol)을 에틸 아세테이트(100㎖) 중 4-[4-[4-[(tert-부톡시카보닐아미노)메틸]-3-메틸-페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일]부트-3-인일 아세테이트(9g, 20.07mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 27℃에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 완결 후, 반응 혼합물을 셀라이트로 여과하고 에틸 아세테이트(100㎖×2)로 세척하였다. 유기층을 감압 하에서 농축시켜 조 화합물을 얻었고, 이것을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 230-400메시, 석유 에터 중 0-100% 에틸 아세테이트)로 정제시켜 4-[4-[4-[(tert-부톡시카보닐아미노)메틸]-3-메틸-페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-

일]부틸 아세테이트(7.5g, 14.58mmol, 72.68% 수율)를 황색 검 같은 액체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 453.90 $[M+H]^+$.

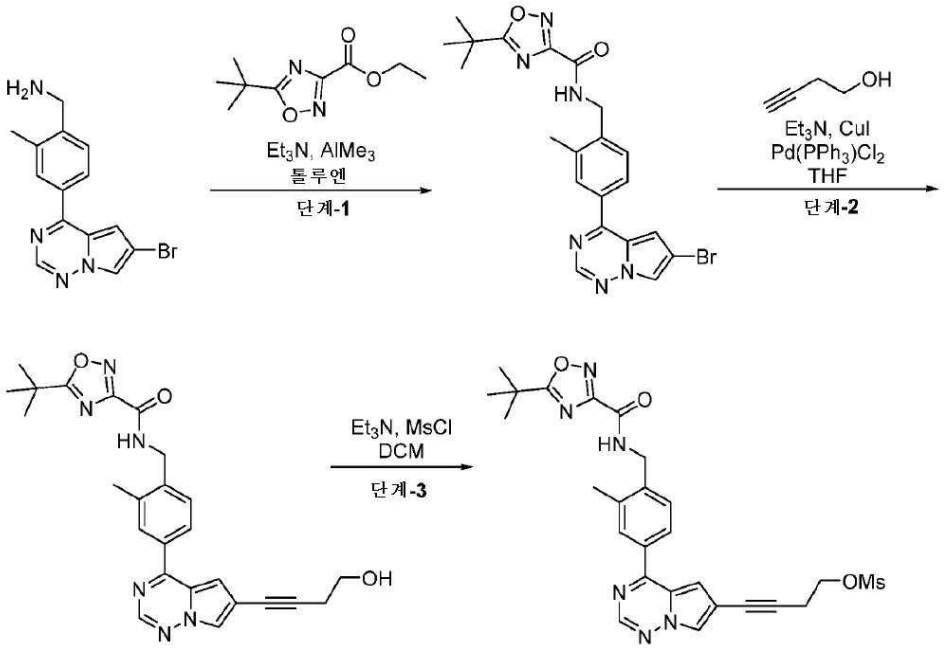
[0587] **단계-3**:

[0588] THF(80㎖) 및 물(20㎖) 중 4-[4-[4-[(tert-부톡시카보닐아미노)메틸]-3-메틸-페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일]부틸 아세테이트(7.5g, 16.57mmol)의 용액에 수산화리튬 1수화물, 98%(6.95g, 165.73mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 반응 진행을 TLC 및 LC-MS로 모니터링하면서 반응 혼합물을 10시간 동안 60℃에서 교반하였다. 출발 물질이 소모된 후, 반응을 에틸 아세테이트(100㎖)로 희석시키고, 물(100㎖) 및 염수 용액(100㎖)으로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켜 조 생성물을 제공하였고, 이것을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 230-400메시, 석유 에터 중 0-10% 에틸 아세테이트)로 정제시켜 tert-부틸 N-[[4-[6-(4-하이드록시부틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(5g, 11.21mmol, 67.61% 수율)를 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 411.48 $[M+H]^+$.

[0589] **단계-4**:

[0590] tert-부틸 N-[[4-[6-(4-하이드록시부틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(1.01g, 2.46mmol)의 용액에 데스-마틴 퍼아이오디난(1.57g, 3.69mmol)을 0℃에서 첨가하였다. TLC 및 LC-MS로 모니터링하면서 반응 혼합물을 1시간 동안 0℃에서 교반하였다. 출발 물질이 소모된 후, 반응을 DCM으로 희석시키고, 셀라이트 패드로 여과하였다. 그 다음 반응 혼합물을 포화 중탄산나트륨 용액(100㎖) 및 염수 용액(100㎖)으로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켜 조 생성물을 제공하였고, 이것을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 230-400메시, 석유 에터 중 0-100% 에틸 아세테이트)로 정제시켜 tert-부틸 N-[[2-메틸-4-[6-(4-옥소부틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]페닐]메틸]카바메이트(0.7g, 1.37mmol, 55.73% 수율)를 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 409.46 $[M+H]^+$.

[0591] **4-(4-(4-((5-(tert-부틸)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아미도)메틸)-3-메틸페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일)부트-3-인-1-일 메탄설포네이트의 합성**



[0592]

[0593] **단계-1**:

[0594] 0°C에서 톨루엔(60㎖) 중 [4-(6-브로모피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸-페닐]메탄아민(2.8g, 8.83mmol)의 교반 용액에 트라이에틸아민(2.68g, 26.48mmol, 3.69㎖)을 첨가하고, 10분 동안 교반하였다. 트라이메틸알루만(1.27g, 17.66mmol, 1.57㎖)을 적가하고, 반응 물질을 27°C에서 30분 동안 교반하고, 그 다음 톨루엔(2㎖) 중 에틸 5-(tert-부틸)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복실레이트(1.75g, 8.83mmol)의 용액을 첨가하였다. 마지막으로, 반응 물질을 밀봉 튜브에서 120℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음 냉각된 물(50㎖)로

반응정지시키고, EtOAc(100㎖×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 제공하였고, 이것을 실리카겔 상 칼럼 크로마토그래피(100-200메시 실리카 0-50% EA:석유 에터 용매 구배)로 정제시켜 N-(4-(6-브로모피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-5-(tert-부틸)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드(2.9g, 6.13mmol, 69.46% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 470.55 $[M+H]^+$.

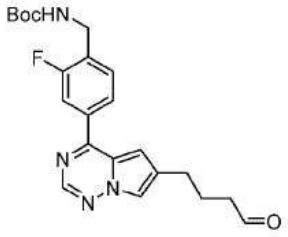
[0595] **단계-2:**

[0596] THF(5㎖) 중 N-(4-(6-브로모피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-5-(tert-부틸)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드(500mg, 1.07mmol)의 교반 용액에, 부트-3-인-1-올(89.60mg, 1.28mmol, 96.66㎕), 구리(I) 아이오다이드(24.35mg, 127.84μmol, 4.33㎕) 및 트라이에틸아민(215.60mg, 2.13mmol, 296.97㎕)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤으로 10분 동안 퍼징하고, $Pd(PPh_3)Cl_2$(17.95mg, 25.57μmol)를 첨가하고, 90℃에서 16시간 동안 가열시켰다. 반응 혼합물을 주위 온도까지 냉각시키고, 물(10㎖)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(2×30㎖)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 증발시키고, 생성된 조물질을 역상(물 중 0.1% FA:ACN의 0-100% 구배)으로 정제시켜 5-tert-부틸-N-[[4-[6-(4-하이드록시부트-1-인일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드(220mg, 0.372mmol, 34.93% 수율)를 황색 검 같은 고체로서 얻었다. LC-MS(ES^+): *m/z* 459.78 $[M+H]^+$.

[0597] **단계-3:**

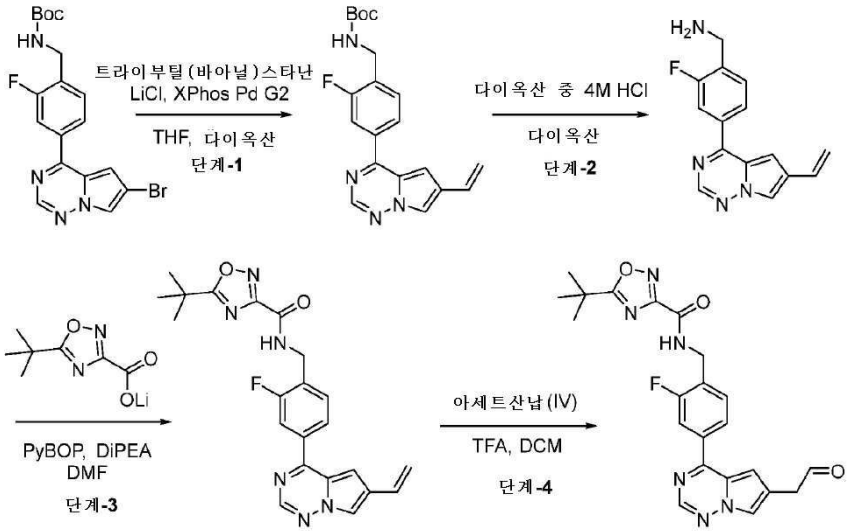
[0598] DCM(3㎖) 중 5-tert-부틸-N-[[4-[6-(4-하이드록시부트-1-인일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드(220mg, 479.81μmol)의 현탁액에 메탄설포닐 클로라이드(54.96mg, 479.81μmol, 37.14㎕)를 0℃에서 첨가하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 완결 후, 반응 혼합물을 포화 $NaHCO_3$ 용액으로 반응정지시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 진공 하에서 농축시키고, 얻은 조물질을 칼럼 크로마토그래피(100-200메시 실리카; 0-30% EA:PE 용매 구배)로 정제시켜 4-[4-[4-[[(5-tert-부틸-1,2,4-옥사다이아졸-3-카보닐)아미노]메틸]-3-메틸-페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일]부트-3-인일 메탄설포네이트(200mg, 324.08μmol, 67.54% 수율)를 얻었다. LC-MS(ES^+): *m/z* 537.19 $[M+H]^+$.

[0599] **tert-부틸 N-[[2-플루오로-4-[6-(4-옥소부틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]페닐]메틸]카바메이트를 tert-부틸 N-[[2-메틸-4-[6-(4-옥소부틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]페닐]메틸]카바메이트의 합성에 따라서 제조하였다.**

[0600] 

[0601] LC-MS (ES^+): *m/z* 413.46 $[M+H]^+$.

[0602] **5-tert-부틸-N-[[2-플루오로-4-[6-(2-옥소에틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드의 합성**



[0603]

[0604] **단계-1**:

[0605] THF(20㎖) 중 tert-부틸 N-[[4-(6-브로모피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-플루오로-페닐]메틸]카바메이트(4.3g, 10.21mmol)의 교반 용액에 트라이부틸(바이닐)스태난(12.95g, 40.83mmol, 11.88㎖)을 첨가하고, 15분 동안 탈기하였다. 용액을 0℃까지 냉각시킨 후 XPhos Pd G2(1.20g, 1.53mmol)를 첨가하고, 그 다음 반응 혼합물을 90℃에서 교반하였다. 반응 완결 후, 반응 혼합물을 셀라이트로 여과하고 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여과액을 감압 하에서 증류시키고, 칼럼 크로마토그래피(석유 에터 중 10% 에틸 아세테이트)로 정제시켜 tert-부틸 N-[[2-플루오로-4-(6-바이닐피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)페닐]메틸]카바메이트(3.6g, 9.09mmol, 89.03% 수율)를 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 369.41 $[M+H]^+$.

[0606] **단계-2**:

[0607] 0℃에서 불활성 분위기 하에서 다이옥산(10㎖) 중 tert-부틸 N-[[2-플루오로-4-(6-바이닐피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)페닐]메틸]카바메이트(2g, 5.43mmol)의 교반 용액에 1,4-다이옥산 중 4M HCl(20㎖)을 첨가하였다. 그 다음, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, TLC 및 LC-MS로 모니터링하였다. 완결 후, 조물질을 감압 하에서 농축시키고, 다이에틸 에터(2* 100㎖)로 배산처리하고(triturated), 그 다음 건조시켜 [2-플루오로-4-(6-바이닐피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)페닐]메탄아민 하이드로클로라이드(1.7g, 5.39mmol, 99.36% 수율)를 밝은 황색 고체로서 얻었다. LC-MS (ES^+): *m/z* 269.36 $[M+H]^+$.

[0608] **단계-3**:

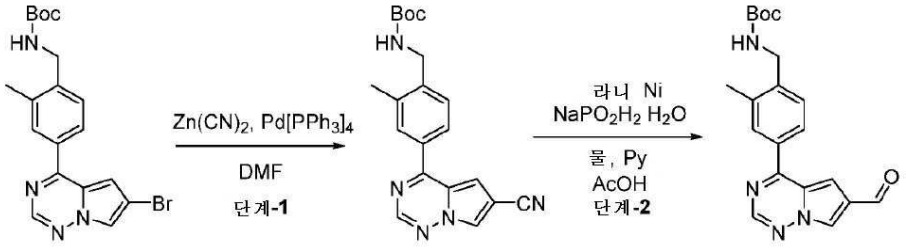
[0609] DMF(10㎖) 중 (5-tert-부틸-1,2,4-옥사다이아졸-3-카보닐)옥시리튬(2.02g, 11.48mmol)의 교반 용액에 DIPEA(4.45g, 34.45mmol, 6.00㎖)를 첨가하고, 5분 동안 교반하고, 그 다음 (5-tert-부틸-1,2,4-옥사다이아졸-3-카보닐)옥시리튬(2.02g, 11.48mmol)을 첨가하였다. 마지막으로, PyBOP(4.48g, 8.61mmol)를 반응 혼합물에 첨가하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 완결 후, 반응 혼합물을 얼음 조각으로 반응정지시켜 고체를 얻었다. 고체를 여과하고, 순상 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 석유 에터 중 25% 에틸 아세테이트)로 정제시켜 5-tert-부틸-N-[[2-플루오로-4-(6-바이닐피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드(1g, 2.11mmol, 36.81% 수율)를 밝은 황색 고체로서 얻었다. LC-MS (ES^+): *m/z* 421.95 $[M+H]^+$.

[0610] **단계-4**:

[0611] DCM(5㎖) 중 5-tert-부틸-N-[[2-플루오로-4-(6-바이닐피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드(1g, 2.38mmol)의 교반 용액에 트라이플루오로아세트산(13.56g, 118.92mmol, 9.16㎖)를 0℃에서 첨가하고, 그 다음 납(IV) 테트라아세테이트(1.05g, 2.38mmol)를 동일한 온도에서 첨가하고 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 완결 후, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 조물질을 중탄산나트륨 용액으로 반응정지시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축시켜 5-tert-부틸-N-[[2-플루오로-4-[6-(2-옥소에틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드(0.9g, 1.44mmol, 60.69% 수율)를 얻었고, 이것을 추가로 정제시키지

않고 사용하였다. LC-MS (ES$^-$): *m/z* 435.21 [M-H]$^-$.

[0612] **tert-부틸 N-[[4-(6-폼일피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트의 합성**



[0613]

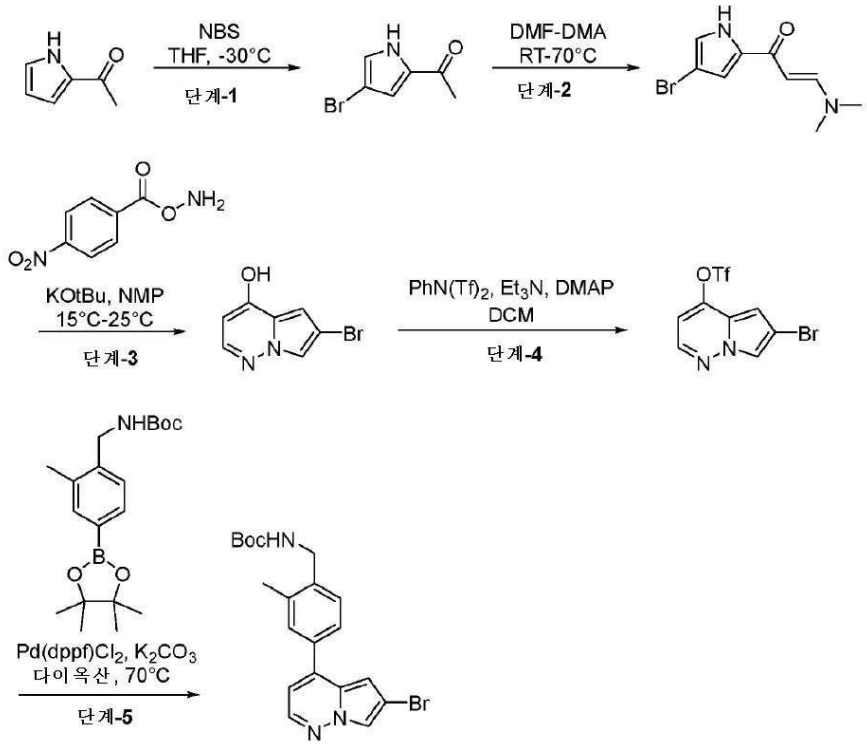
[0614] **단계-1**:

[0615] 실온에서 DMF(50㎖) 중 tert-부틸 N-[[4-(6-브로모피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(5g, 11.98mmol) 및 아연 다이사이아나이드(2.81g, 23.96mmol)의 용액에 테트라키스(트라이페닐포스핀)-팔라듐(0)(1.38g, 1.20mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 120℃에서 40분 동안 교반하였다. 포화 중탄산나트륨 용액을 반응 혼합물에 첨가하고, 추출을 에틸 아세테이트(50㎖×3)를 사용하여 수행하였다. 합한 유기층을 물, 염수 용액으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 조물질을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 230-400메시, 0-30% 석유 에터 중 에틸 아세테이트)로 정제시켜 tert-부틸 N-[[4-(6-사이아노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(3.8g, 10.20mmol, 85.13% 수율)를 제공하였다. LC-MS (ES$^+$): *m/z* 364.42 [M+H]$^+$.

[0616] **단계-2**:

[0617] 0℃에서 물(8㎖), 피리딘(16㎖) 및 AcOH(8㎖) 중 tert-부틸 N-[[4-(6-사이아노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(3.4g, 9.36mmol)의 교반 용액에 소듐 하이포포스파이트 1수화물(8.27g, 79.52mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 라니 니켈(3.4g, 57.93mmol)을 나누어 첨가하고, 반응 혼합물을 65℃에서 2시간 동안 교반하였다. 그 다음 반응 혼합물을 셀라이트로 여과하고 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 물(60㎖)로 반응정지시키고, 에틸 아세테이트(50㎖×3)를 사용하여 추출을 수행하였다. 합한 유기층을 염수 용액(100㎖)으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 230-400메시, 석유 에터 중 0-10% 에틸 아세테이트)로 정제시켜 tert-부틸 N-[[4-(6-폼일피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(1.2g, 3.05mmol, 32.56% 수율)를 제공하였다. LC-MS (ES$^+$): *m/z* 367.24 [M+H]$^+$.

[0618] **tert-부틸 N-[[4-(6-브로모피롤로[1,2-b]피리다진-4-일)-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트의 합성**



[0619]

[0620] **단계-1**:

[0621] THF(10㎖) 중 2-아세틸피롤(95g, 870.56mmol)의 교반 용액에 앰버리스트(0.09g, 870.56mmol), 1-브로모피롤리딘-2,5-다이온(154.95g, 870.56mmol, 73.78㎖)를 -25℃에서 질소 분위기 하에서 첨가하였다. 반응을 TLC 및 LC-MS로 모니터링하였다.반응 완결 후, 잔류 물질을 에틸 아세테이트(500㎖)에 용해시키고, 물(1×100㎖), 염수(1×100㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 생성물을 얻었다. 조 생성물을 칼럼 실리카겔 상 크로마토그래피(100/200메시)로 추가로 정제시키고, 생성물을 30-50% EtOAc/헥산에서 용리시켜 생성물 1-(4-브로모-1H-피롤-2-일)에탄-1-온(154g, 655.24mmol, 75.27% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.12 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 2.34 (s, 3H).

[0622] **단계-2**:

[0623] 1-(4-브로모-1H-피롤-2-일)에탄-1-온(30g, 159.56mmol)의 교반 용액에 톨루엔(150㎖)을 첨가하고, 그 다음 80℃에서 16시간 동안 가열시켰다. 반응 완결 후, 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 셀라이트로 여과하고, 에틸 아세테이트(100㎖)로 세척하였다. 유기층을 여과액으로부터 분배시키고, 농축시켰다. 생성된 조 생성물을 용리액 구배로서 10% 메탄올/DCM을 사용하여 칼럼 크로마토그래피로 정제시켜 (*E*)-1-(4-브로모-1H-피롤-2-일)-3-(다이메틸아미노)프로프-2-엔-1-온(24.5g, 65.51mmol, 41.06% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 242.9 $[M+H]^+$.

[0624] **단계-3**:

[0625] NMP(1L) 중 포타슘 tert-부톡사이드(83.08g, 740.44mmol)의 교반 용액에 (E)-1-(4-브로모-1H-피롤-2-일)-3-(다이메틸아미노)프로프-2-엔-1-온(120.0g, 493.62mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1 내지 2시간 동안 교반하였다. 그 다음, 반응 혼합물을 -5℃까지 냉각시켰다. 아미노 4-나이트로벤조에이트(143.85g, 789.80mmol)를 첨가하고, 0 내지 -5℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 LCMS 및 TLC로 모니터링하였다. 반응 완결 후, pH를 2 내지 3으로 유지시키고, 에틸 아세테이트(3×50㎖)로 추출하였다. 합한 유기층을 감압 하에서 농축시키고, 조물질을 칼럼 크로마토그래피(석유 에터 중 30% 에틸 아세테이트)로 정제시켜 6-브로모피롤로[1,2-b]피리다진-4-올(40.0g, 184.84mmol, 37.44% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES^-): *m/z* 211.1 $[M-H]^-$.

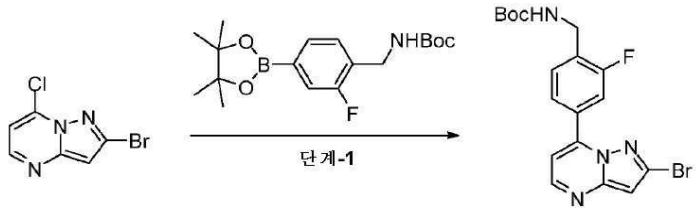
[0626] **단계-4**:

[0627] DCM(500㎖) 중 6-브로모피롤로[1,2-b]피리다진-4-올(7.0g, 32.86mmol)의 교반 용액에서, 반응 혼합물을 0℃까지 냉각시켰다. 트라이에틸아민(9.98g, 98.58mmol, 13.74㎖), 4-다이메틸아미노피리딘(401.44mg, 3.29mmol) 및 트라이플루오로메틸 N-페닐-N-(트라이플루오로메톡시설포닐)설파메이트(19.19g, 49.29mmol)를 순차적으로 첨가하고, 반응을 LC-MS로 모니터링하였다. 반응 완결 후, 혼합물을 시트르산으로 반응정지시키고, DCM으로 추출하였다. 유기층을 분리시키고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 생성물을 제공하였다. 조 혼합물을 칼럼 크로마토그래피로 정제시켜 (6-브로모피롤로[1,2-b]피리다진-4-일) 트라이플루오로메탄설포네이트(4.0g, 11.51mmol, 35.02% 수율)를 무색 액체로서 제공하였다. LC-MS (ES^-): *m/z* 343.1 $[M-H]^-$.

[0628] **단계-5**:

[0629] 아르곤 분위기 하에서, 다이옥산(80㎖)/물(20㎖) 중 (6-브로모피롤로[1,2-b]피리다진-4-일) 트라이플루오로메탄설포네이트(6.0g, 17.39mmol) 및 tert-부틸 N-[[2-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]메틸]카바메이트(4.83g, 13.91mmol)의 교반 용액에 탄산칼륨(7.21g, 52.16mmol), $Pd(dppf)Cl_2$(1.27g, 1.74mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 16시간 동안 교반하고, 반응을 TLC 및 LC-MS로 모니터링하였다. 반응 완결 후, 반응 혼합물을 물로 세척하고, 에틸 아세테이트(3×100㎖)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공에서 감압 하에서 농축시켰다. 조물질을 용리액으로서 석유 에터 중 에틸 아세테이트를 사용하여 칼럼 크로마토그래피(230-400메시 실리카겔)로 정제시켜 tert-부틸 N-[[4-(6-브로모피롤로[1,2-b]피리다진-4-일)-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(5.5g, 13.15mmol, 75.61% 수율)를 녹색 검 같은 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 416.3 $[M+H]^+$.

[0630] **tert-부틸 N-[[4-(2-브로모피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일)-2-플루오로-페닐]메틸]카바메이트의 합성**

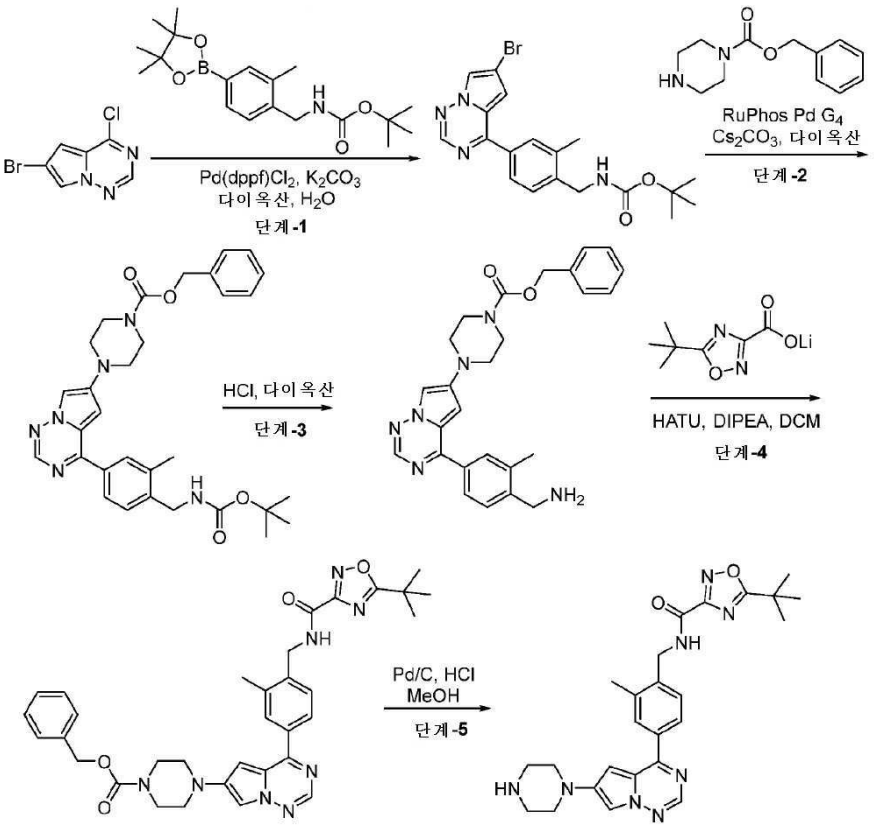


[0631]

[0632] **단계-1**:

[0633] 다이옥산(40㎖) 중 2-브로모-7-클로로-피라졸로[1,5-a]피리미딘(2g, 8.60mmol) 및 tert-부틸 N-[[2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]메틸]카바메이트(2.42g, 6.88mmol)의 용액에 물(8㎖) 중 탄산칼륨-과립(2.38g, 17.21mmol)을 첨가하고, N_2로 15분 동안 퍼징하였다. 그 다음, $Pd(dppf)Cl_2$(314.76mg, 430.17μmol)를 첨가하고, 질소 가스로 5분 동안 퍼징하였다. 그 다음 반응 혼합물을 60℃까지 2시간 동안 가열시키고 TLC 및 LC-MS로 모니터링하였다. 완결 후, 혼합물을 셀라이트층으로 여과하고, 여과액을 농축시켜 조물질을 얻었다. 조물질을 Biotage®을 사용하여 순상 칼럼 크로마토그래피(Devisil 실리카, 20% 에틸 아세테이트/석유 에터)로 정제시켜 tert-부틸 N-[[4-(2-브로모피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일)-2-플루오로-페닐]메틸]카바메이트(1.6g, 3.29mmol, 38.26% 수율)를 얻었다. LC-MS (ES^+): *m/z* 421.5 $[M+H]^+$.

[0634] **5-(tert-부틸)-N-(2-메틸-4-(6-(피페라진-1-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드의 합성**:



[0635]

[0636] **단계-1:**

[0637] 1,4-다이옥산(450㎖) 및 H_2O(90㎖) 중 tert-부틸 N-[[2-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]메틸]카바메이트(41.3g, 118.93mmol), 6-브로모-4-클로로-피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진(27.65g, 118.93mmol), K_2CO_3(49.31g, 356.80mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$(4.86g, 5.95mmol)의 용액을 80℃에서 18시간 동안 불활성 분위기 하에서 교반하였다. Rt까지 냉각시킨 후, 혼합물을 물(400㎖)에 희석시키고, 에틸 아세테이트(250㎖×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(컴패니언 콤비플래시; 720g SiO_2; 석유 에터/EtOAc)로 정제시켜 tert-부틸 (4-(6-브로모피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)카바메이트(30.1g, 68.52mmol, 58% 수율)를 제공하였다. ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ = 8.49 (s, 1H), 7.85 (m, 3H), 7.42 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.92 (br s, 1H), 4.40 (br s, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.49 (s, 9H).

[0638] **단계-2:**

[0639] tert-부틸 N-[[4-(6-브로모피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸페닐] 메틸]카바메이트(29g, 69.49mmol), 벤질 피페라진-1-카복실레이트(45.92g, 208.48mmol, 40.21㎖), Cs_2CO_3(67.93g, 208.48mmol)를 1,4-다이옥산(350㎖)에 용해시켰다. 용액을 감압 하에서 탈기시키고, 그 다음 RuPhos Pd G4(3.54g, 4.17mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤 분위기 하에서 밤새 80℃에서 가열시켰다. Rt까지 냉각시킨 후, 혼합물을 H_2O(300㎖)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(250㎖×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(컴패니언 콤비플래시; 720g SiO_2; 석유 에터/EtOAc)로 정제시켜 벤질 4-(4-(4-(((tert-부톡시카보닐)아미노)메틸)-3-메틸페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일)피페라진-1-카복실레이트(22.1g, 38.83mmol, 56% 수율)를 황색 오일로서 제공하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* = 557.4 $[M+H]^+$.

[0640] **단계-3:**

[0641] 1,4-다이옥산(40㎖) 중 벤질 4-[4-[4-[(2,2-다이메틸프로판오일아미노)메틸]-3-메틸페닐] 피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일]피페라진-1-카복실레이트(10.6g, 19.61mmol)의 용액에 다이옥산 중 HCl 24.51㎖(다이

옥산 중 4M, 24.51㎖)을 실온에서 첨가하고, 7시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 증발시키고, MTBE(50㎖)로 배산처리하고, 여과하여 벤질 4-[4-[4-(아미노메틸)-3-메틸-페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일]피페라진-1-카복실레이트(8.95g, 16.52mmol, 84% 수율, 하이드로클로라이드)를 적색 고체로서 제공하였다. LC-MS(ES^+): m/z = 457.0 $[M+H]^+$.

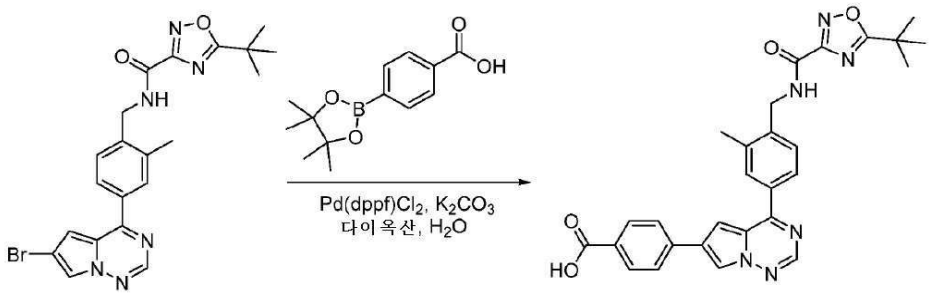
[0642] **단계-4:**

[0643] DCM(500㎖) 및 DMF(50㎖) 중 벤질 4-[4-[4-(아미노메틸)-3-메틸-페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일]피페라진-1-카복실레이트(19.05g, 38.64mmol)의 용액에 5-tert-부틸-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복실레이트(10.21g, 57.96mmol), HATU(22.10g, 57.96mmol) 및 DIPEA(14.98g, 115.92mmol, 20.19㎖)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 물(250㎖)에 붓고, DCM(100㎖×3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2×150㎖)로 세척하고, 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(컴패니언 콤비플래시; 240g SiO_2, 석유 에터/MTBE, 0~100% MTBE 사용, 유량 = 80㎖/분, Rv=50-130)로 정제시켜 벤질 4-[4-[4-[[(5-tert-부틸-1,2,4-옥사다이아졸-3-카보닐)아미노]메틸]-3-메틸-페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일]피페라진-1-카복실레이트(7.2g, 11.24mmol, 29% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS(ES^+): m/z = 609.2 [M+H]+.

[0644] **단계-5:**

[0645] 메탄올(120㎖) 및 물 중 HCl(1M, 16.84㎖) 중 벤질 4-[4-[4-[[(5-tert-부틸-1,2,4-옥사다이아졸-3-카보닐)아미노]메틸]-3-메틸페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일]피페라진-1-카복실레이트(2.05g, 3.37mmol) 및 탄소상 10wt.% 팔라듐(358.41mg, 336.79㎛ol)의 용액을 14시간 동안 실온에서 수소 분위기(1atm) 하에서 교반하였다. 용액을 여과하고, 진공 하에서 농축시켰다. 1M 탄산칼륨(물 중 1M)을 중화를 위해서 첨가하고, 용액을 DCM(25㎖×3)으로 추출하고, 증발시켰다. 조물질을 크로마토그래피(컴패니언 콤비플래시; 40g SiO_2, 클로로폼/메탄올 +TEA(2%), 메탄올+TEA(2%) 5~8% 사용, 유량 = 40㎖/분, Rv = 5-12 CV)로 정제시켜 5-tert-부틸-N-[[2-메틸-4-(6-피페라진-1-일피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드(0.75g, 1.45mmol, 43% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS(ES^+): m/z = 475.2 [M+H]+.

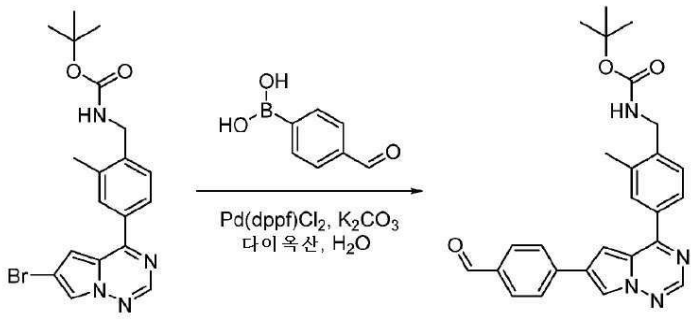
[0646] **4-(4-(4-((5-(tert-부틸)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아미도)메틸)-3-메틸페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일)벤조산:**



[0647]

[0648] 1,4-다이옥산(40㎖) 및 물(10㎖) 중 N-[[4-(6-브로모피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸-페닐]메틸]-5-tert-부틸-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드(4.01g, 8.54mmol), 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조산(2.33g, 9.40mmol), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$(697.74mg, 854.40㎛ol) 및 K_2CO_3(3.54g, 25.63mmol)의 용액을 90℃에서 12시간 동안 불활성 분위기 하에서 교반하였다. Rt까지 냉각시킨 후, 혼합물을 농축시키고, 그 다음 물(250㎖)에 희석시키고, 여과하였다. 여과액을 1M $NaHSO_4$(pH 3-4)로 산성화시키고, 여과하였다. 고체를 건조시키고, CH_3CN(40㎖)에서 환류시키고, 여과하였다. 케이크를 CH_3CN(20㎖)으로 세척하고, 건조시켜 4-[4-[4-[[(5-tert-부틸-1,2,4-옥사다이아졸-3-카보닐)아미노]메틸]-3-메틸-페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일]벤조산(3.7g, 6.59mmol, 77% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS(ES^+): m/z = 511.2 [M+H]+.

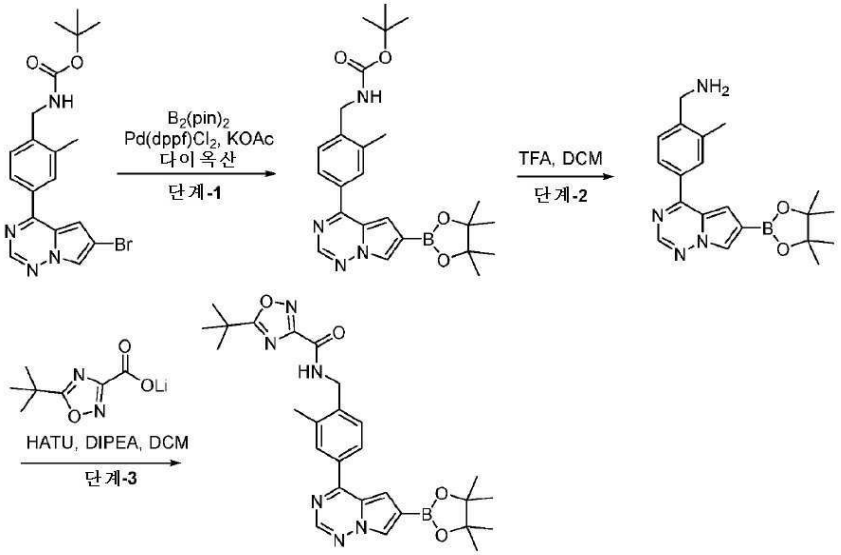
[0649] **5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(4-폼일페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드:**



[0650]

[0651] 1,4-다이옥산(75㎖) 및 H_2O(7.5㎖) 중 tert-부틸 N-[[4-(6-브로모피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(3.65g, 8.75mmol)의 용액에, (4-폼일페닐)보론산(1.44g, 9.62mmol), K_2CO_3(3.63g, 26.24mmol) 및 Pd(dppf)Cl_2 CH_2Cl_2(357.15mg, 437.34㎛ol)를 불활성 분위기 하에서 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 18시간 동안 교반하였다. Rt까지 냉각시킨 후, 혼합물을 물(200㎖)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(150㎖×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(컴패니언 콤비플래시; 120g SiO_2; 석유 에터/EtOAc 유량=75㎖/분, Rv=40-80 cv.)로 정제시켜 tert-부틸 N-[[4-[6-(4-폼일페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(1.72g, 3.69mmol, 42% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* = 495.1 [M+H]+.

[0652] **5-(tert-부틸)-N-(2-메틸-4-(6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드**



[0653]

[0654] **단계-1:**

[0655] 1,4-다이옥산(150㎖) 중 tert-부틸 N-[[4-(6-브로모피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸페닐] 메틸]카바메이트(10g, 21.81mmol) 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란(6.65g, 26.17mmol) 및 KOAc(6.42g, 65.42mmol)의 용액을 탈기시키고, 그 다음 80℃에서 아르곤 분위기 하에서 밤새 가열시켰다. 반응 혼합물을 RT까지 냉각시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc(200㎖)에 용해시키고, 여과하고, 염수(200㎖×2)로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(컴패니언;120g SiO_2; 석유 에터/MtBE, 0에서 50%로의 MtBE 사용, 유량=85㎖/분, Rv=8-9cv.)로 정제시켜 tert-부틸 N-[[2-메틸-4-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]페닐]메틸]카바메이트(5g, 9.69mmol, 44% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ = 8.55 - 8.42 (m, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.02 - 7.83 (m, 2H), 7.50 - 7.33 (m, 2H), 4.82 (br s, 1H), 4.40 (br s, 2H), 2.54 - 2.33 (m, 3H), 1.48-1.27 (m, 21H).

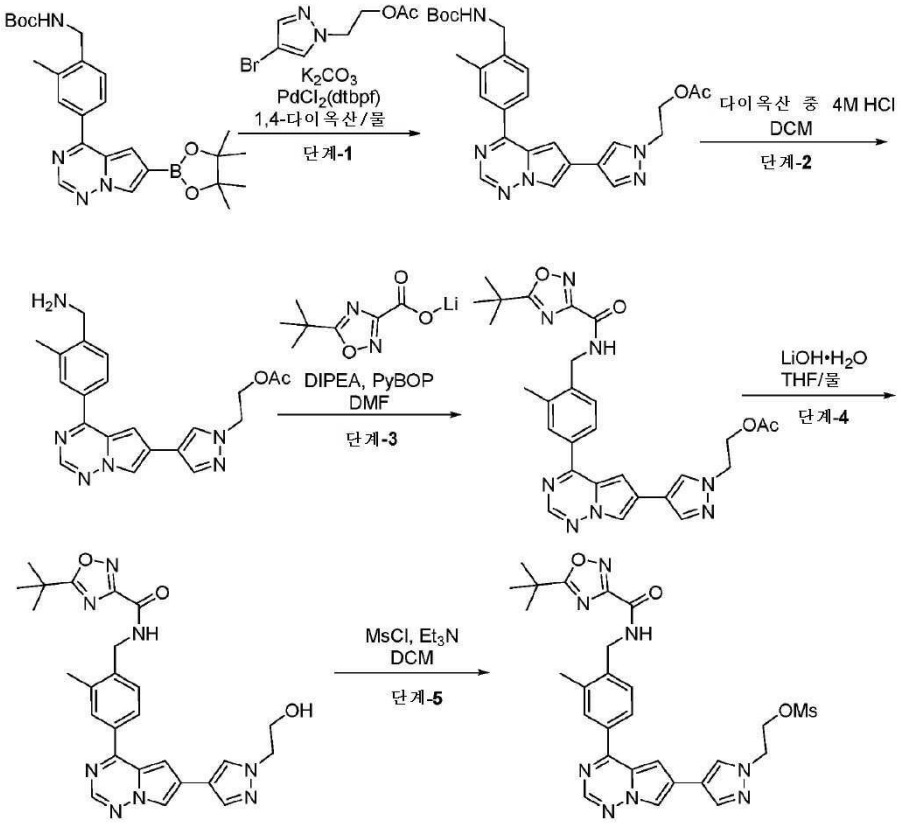
[0656] **단계-2:**

[0657] DCM(10㎖) 중 *tert*-부틸 N-[[2-메틸-4-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]페닐]메틸]카바메이트(0.5g, 1.08mmol)의 교반 용액에 TFA(5㎖)를 0℃에서 첨가하고, 반응 혼합물을 RT에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 얻었고, 이것을 다이에틸 에터(50㎖)로 배산처리하여 [2-메틸-4-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]페닐]메탄아민(0.4g, 355.53㎛ol, 33.02% 수율, TFA 염)을 황색 고체로서 제공하였다.

[0658] **단계-3:**

[0659] DCM(50㎖) 중 tert-부틸 N-[[2-메틸-4-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]페닐]메틸]카바메이트(5g, 10.77mmol)의 용액에 TFA(33.09g, 290.20mmol, 22.22㎖)를 실온에서 첨가하였다. 용액을 48시간 동안 교반하고, 그 다음 농축시켜 [2-메틸-4-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]페닐]메탄아민(5g, 8.90mmol, 83% 수율 트라이플루오로아세테이트)을 어두운 황색 오일로서 제공하였고, 이것을 정제시키지 않고 다음 단계에 사용하였다. DCM(50㎖) 중 [2-메틸-4-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]페닐]메탄아민(2.4g, 5.03mmol, 트라이플루오로아세테이트), (5-tert-부틸-1,2,4-옥사다이아졸-3-카보닐)옥시리튬(1.33g, 7.26mmol, 리튬), HATU(2.88g, 7.54mmol) 및 DIPEA(1.95g, 15.09mmol, 2.63㎖)의 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 용액을 물, 염수(50㎖×2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 *i*-PrOH/에터(2:1)에서 결정화시켜, 5-tert-부틸-N-[[2-메틸-4-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드(0.91g, 1.59mmol, 31.54% 수율)를 제공하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* = 517.2 $[M+H]^+$.

[0660] **2-(4-(4-(4-((5-(tert-부틸)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아미도)메틸)-3-메틸페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일)-1H-피라졸-1-일)에틸 메탄설포네이트의 합성**



[0661]

[0662] **단계-1:**

[0663] 아르곤 분위기 하에서, 1,4-다이옥산(24㎖)/물(6㎖) 중 tert-부틸 N-[[2-메틸-4-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-

1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]페닐]메틸]카바메이트(2.0g, 4.31mmol) 및 2-(4-브로모피라졸-1-일)에틸 아세테이트(1.00g, 4.31mmol)의 교반 용액에 첨가하였고, 그 다음 K_2CO_3(1.79g, 12.92mmol) 및 $PdCl_2$(dtbpf)(280.71mg, 430.70μmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하고, 반응의 진행을 TLC 및 LCMS로 모니터링하였다. 반응 완결 후, 물로 세척하고, 에틸 아세테이트(3×100mℓ)로 추출하고, 합한 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축시켜 조물질을 얻었다. 조물질을 용리액으로서 PE 중 EtOAc를 사용하여 (230-400 실리카) 상에서 칼럼으로 정제시켜 2-[4-[4-[4-[(tert-부톡시카보닐아미노)메틸]-3-메틸-페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일]피라졸-1-일]에틸 아세테이트(1.4g, 2.68mmol, 62.21% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 491.66 $[M+H]^+$.

[0664] **단계-2:**

[0665] 불활성 분위기 하에서 0℃에서 DCM(30.0mℓ) 중 2-[4-[4-[4-[(tert-부톡시카보닐아미노)메틸]-3-메틸-페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일]피라졸-1-일]에틸 아세테이트(1.4g, 2.85mmol)의 교반 용액에 다이옥산 중 염화수소 용액 4.0M(7.13mℓ)을 첨가하였다. 그 다음, TLC 및 LCMS로 모니터링하면서 반응 혼합물을 RT에서 2시간 동안 교반하였다. 완결 후, 조물질을 감압 하에서 농축시키고, 다이에틸 에터(2×50mℓ)로 배산처리하고, 그 다음 다시 건조시켜 2-[4-[4-[4-(아미노메틸)-3-메틸-페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일]피라졸-1-일]에틸 아세테이트(1.4g, 3.28mmol)를 밝은 황색 고체로서 얻었다. LC-MS(ES^+): *m/z* 391.35 $[M+H]^+$.

[0666] **단계-3:**

[0667] DMF(15mℓ) 중 2-[4-[4-[4-(아미노메틸)-3-메틸-페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일]피라졸-1-일]에틸 아세테이트(1.4g, 3.28mmol) 및 (5-tert-부틸-1,2,4-옥사다이아졸-3-카보닐)옥시리튬(866.26mg, 4.92mmol)의 교반 용액에 DIPEA(2.12g, 16.40mmol, 2.86mℓ)를 첨가하고, PyBOP(3.41g, 6.56mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 rt에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 조물질을 얻었다. 조물질을 물로 세척하고, 에틸 아세테이트(3×50mℓ)로 추출하고, 합한 유기층을 감압 하에서 농축시켜 조물질을 얻었고, 230-400메시 실리카 및 용리액으로서 에틸 아세테이트/석유 에터를 사용하여 조물질을 칼럼 크로마토그래피로 정제시켜 2-[4-[4-[4-[[(5-tert-부틸-1,2,4-옥사다이아졸-3-카보닐)아미노]메틸]-3-메틸-페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일]피라졸-1-일]에틸 아세테이트(0.8g, 1.29mmol, 39.26% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 543.50 $[M+H]^+$.

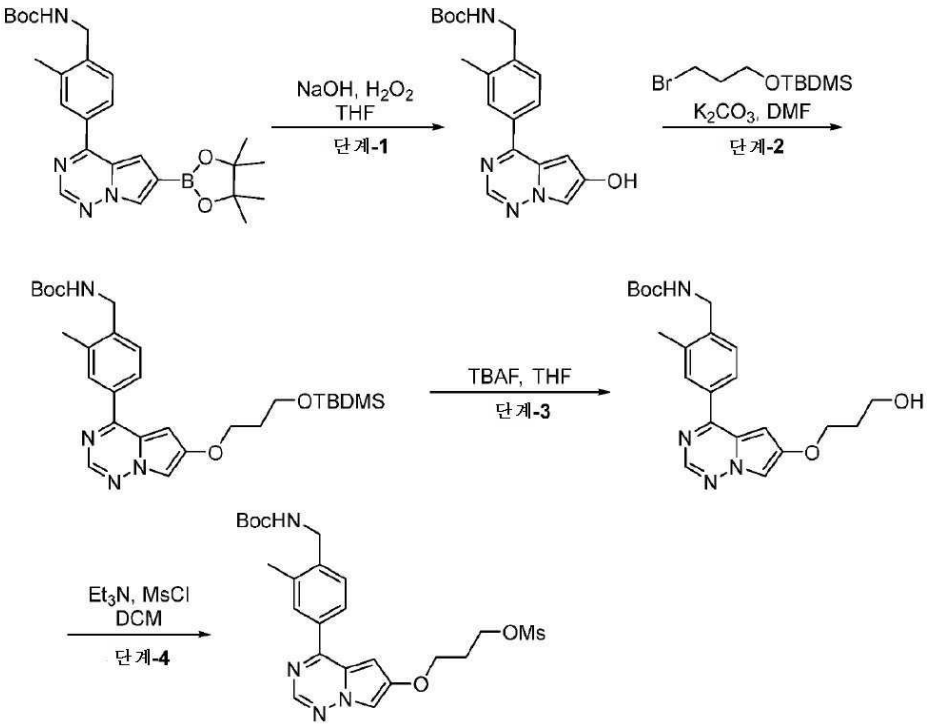
[0668] **단계-4:**

[0669] 테트라하이드로퓨란(8mℓ)/물(2mℓ) 중 2-[4-[4-[4-[[(5-tert-부틸-1,2,4-옥사다이아졸-3-카보닐)아미노]메틸]-3-메틸-페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일]피라졸-1-일]에틸 아세테이트(0.8g, 1.47mmol)의 교반 용액에 수산화리튬 1수화물(92.80mg, 2.21mmol)을 실온에서 첨가하고, 2시간 동안 교반하였다. 용매를 압력 하에서 제거하고, 조 생성물을 1N HCl 용액으로 세척하여 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[1-(2-하이드록시에틸)피라졸-4-일]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드(0.5g, 864.25μmol, 58.62% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 501.57 $[M+H]^+$.

[0670] **단계-5:**

[0671] DCM(5mℓ) 중 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[1-(2-하이드록시에틸)피라졸-4-일]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드(0.55g, 1.10mmol)의 용액에 메탄설포닐 클로라이드(188.80mg, 1.65mmol, 127.83㎕)를 RT에서 첨가하고, 반응 혼합물을 0℃까지 냉각시켰다. 트라이에틸아민(222.37mg, 2.20mmol, 306.30㎕)을 적가하고, 반응 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM(20mℓ)으로 희석시키고, 포화 $NaHCO_3$ 용액(10mℓ) 및 염수 용액(5mℓ)으로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켜 2-[4-[4-[4-[[(5-tert-부틸-1,2,4-옥사다이아졸-3-카보닐)아미노]메틸]-3-메틸-페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일]피라졸-1-일]에틸 메탄설포네이트(0.5g, 713.22μmol, 64.91% 수율)를 얻었고, 이것을 임의로 정제시키지 않고 다음 단계에서 사용하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 579.61 $[M+H]^+$.

[0672] **3-((4-(4-(((tert-부톡시카보닐)아미노)메틸)-3-메틸페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일)옥시)프로필 메탄설포네이트의 합성**



[0673]

[0674] **단계-1:**

[0675] THF(15㎖) 중 tert-부틸 N-[[2-메틸-4-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]페닐]메틸]카바메이트(1g, 2.15mmol)의 교반 용액에 물 중 수산화나트륨(1.72g, 43.07mmol)을 서서히 첨가하였다. 그 후, 반응 혼합물을 10분 동안 교반하고, 35% 과산화수소(1.47g, 43.07mmol, 1.33㎖)를 적가하고(첨가 동안 반응 혼합물이 암적색으로 변하였고 형광이 관찰되었음), TLC 및 LC-MS로 모니터링하면서 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 완결 후, 그것을 1.5N HCl 용액으로 중화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 생성된 유기층을 염수 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 생성물을 PE 중 0-60% EA를 사용하여 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제시켜 tert-부틸 *N*-[[4-(6-하이드록시피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(0.6g, 1.46mmol, 67.61% 수율)를 어두운 분홍색 액체로서 제공하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 355.45 $[M+H]^+$.

[0676] **단계-2:**

[0677] DMF(20㎖) 중 tert-부틸 *N*-[[4-(6-하이드록시피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(1.5g, 4.23mmol) 및 3-브로모프로프옥시-tert-부틸-다이메틸-실란(2.14g, 8.46mmol)의 용액, 탄산칼륨(1.75g, 12.69mmol)을 첨가하고, 80℃에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음 냉각된 물(100㎖)로 반응 정지시키고, 에틸 아세테이트(50㎖×3)로 추출하였다. 유기물을 물(100㎖) 및 염수 용액(50㎖)으로 세척하였다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켜 tert-부틸 N-[[4-[6-[3-[tert-부틸(다이메틸)실릴]옥시프로프옥시]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(2g, 2.24mmol, 52.88% 수율)를 제공하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 527.58 $[M+H]^+$.

[0678] **단계-3:**

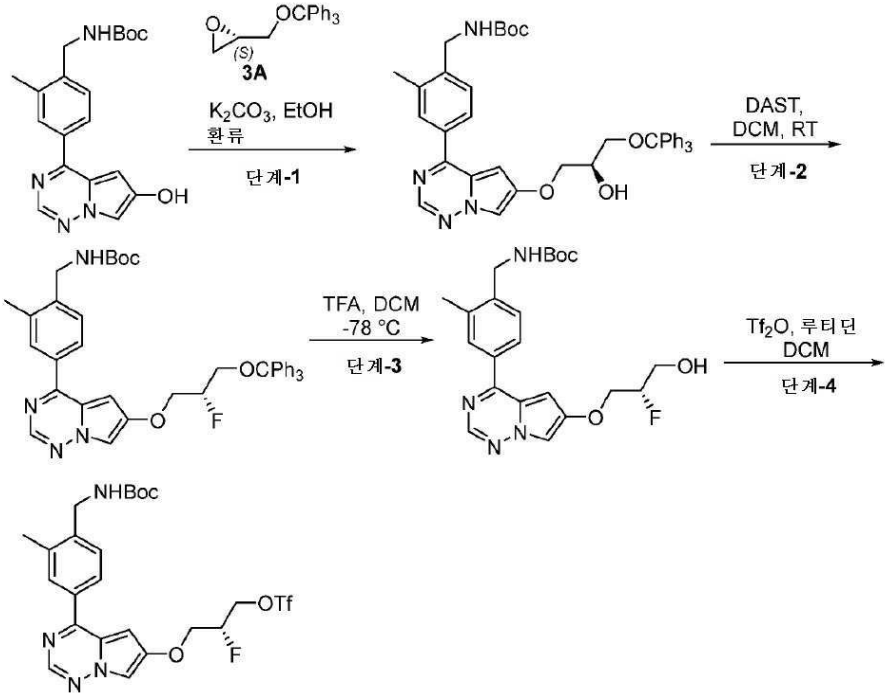
[0679] 아르곤 가스를 THF(40㎖) 중 tert-부틸 N-[[4-[6-[3-[tert 부틸(다이메틸)실릴]옥시프로프옥시]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(2g, 3.80mmol)의 용액에 5분 동안 퍼징하고, 그 다음 0℃에서 테트라부틸암모늄 플루오라이드(1M, 5.70㎖)를 반응 혼합물에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 27℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 TLC 및 LCMS로 모니터링하였다. 출발 물질이 소모된 후, 반응을 에틸 아세테이트(100㎖)로 희석시키고, 물(100㎖) 및 염수 용액(100㎖)으로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 조생성물을 얻었다. 조물질을 실리카겔(230-400메시)(용리액으로서 석유 에터 중 0-10% EtOAc 사용) 상의 칼럼 크로마토그래피로 정제시켜 tert-부틸 N-[[4-[6-(3-하이드록시프로프옥시)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(0.9g, 1.75mmol, 45.97% 수율)를 제공하였다. LC-

MS(ES$^+$): *m/z* 413.62 [M+H]$^+$.

[0680] **단계-4:**

[0681] DCM(10㎖) 중 tert-부틸 N-[[4-[6-(3-하이드록시프로프옥시)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(0.9g, 2.18mmol)의 용액에서, 트라이에틸아민(1.10g, 10.90mmol, 1.52㎖)을 첨가하고, 5분 동안 교반한 후, 0℃에서 MsCl(374.58mg, 3.27mmol, 253.61㎕)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 27℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 중탄산염 용액(50㎖)으로 반응정지시키고, DCM(50㎖×3)으로 추출하였다. DCM층을 물(50㎖) 및 염수 용액(50㎖)으로 세척하였다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켜 3-[4-[4-[(tert-부톡시카보닐아미노)메틸]-3-메틸-페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일]옥시프로필 메탄설포네이트(0.9g, 1.36mmol, 62.28% 수율)를 제공하였다. LC-MS(ES$^+$): *m/z* 491.73 [M+H]$^+$.

[0682] **(*R*)-3-((4-(4-(((tert-부톡시카보닐)아미노)메틸)-3-메틸페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일)옥시)-2-플루오로프로필 트라이플루오로메탄설포네이트의 합성**



[0683]

[0684] **단계-1:**

[0685] 에탄올(100㎖) 중 tert-부틸 N-[[4-(6-하이드록시피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(10g, 28.22mmol)의 교반 용액에 탄산칼륨(11.70g, 84.65mmol, 5.11㎖), 그 다음 (2*S*)-2-(트라이틸옥시메틸)옥시란(8.93g, 28.22mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물 70℃에서 16시간 동안 가열시켰다. 완결 후, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 얻었다. 생성된 조물질을 물(200㎖)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(200×3㎖)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 용액(100×3㎖)으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 얻었다. 생성된 조 생성물을 실리카겔(100-200메시, 이동상으로서 석유 에터 중 25% 에틸 아세테이트)로 정제시켜 tert-부틸 N-[[2-메틸-4-[6-[(2*S*)-2-하이드록시-3-트리틸옥시-프로프옥시]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]페닐]메틸]카바메이트(6g, 7.78mmol, 27.58% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS(ES$^+$): *m/z* 671.51 [M+H]$^+$.

[0686] **단계-2:**

[0687] DCM(60㎖) 중 tert-부틸 N-[[2-메틸-4-[6-[rac-(2S)-2-하이드록시-3-트리틸옥시-프로프옥시]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]페닐]메틸]카바메이트(6.00g, 8.94mmol)의 교반 용액에 (다이에틸아미노)설퍼 트라이플루오라이드(3.60g, 22.36mmol, 2.95㎖)를 -78℃에서 첨가하고, 동일한 온도에서 20분 동안 교반하고, 그 다음 실온까지 10분 동안 가온시켰다. 완결 후, 반응 혼합물을 포화 중탄산나트륨 용액(20 ㎖)으로 반응정지시키고,

DCM으로 추출하였다. 합한 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 얻었다. 생성된 조물질을 실리카겔(100-200메시, 이동상으로서 석유 에터 중 25% 에틸 아세테이트)로 정제시켜 tert-부틸 N-[[2-메틸-4-[6-[(2*R*)-2-플루오로-3-트리틸옥시-프로프옥시]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]페닐]메틸]카바메이트(2.5g, 2.86mmol, 31.99% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 673.73 $[M+H]^+$.

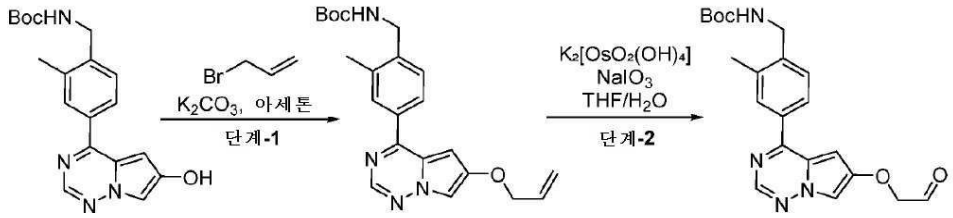
[0688] **단계-3:**

[0689] -78℃에서 DCM 중 tert-부틸 N-[[2-메틸-4-[6-[(2*R*)-2-플루오로-3-트리틸옥시-프로프옥시]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]페닐]메틸]카바메이트(4.00g, 5.95mmol)의 교반 용액에 트라이플루오로아세트산을 첨가하고, 동일한 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 완결 후, 반응 혼합물을 포화 중탄산나트륨 용액(20 ㎖)으로 반응정지시키고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 얻었다. 생성된 조물질을 실리카겔(100-200메시, 이동상으로서 석유 에터 중 40% 에틸 아세테이트)로 정제시켜 tert-부틸 N-[[2-메틸-4-[6-[rac-(2S)-2-플루오로-3-하이드록시-프로프옥시]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]페닐]메틸]카바메이트(2g, 4.46mmol, 75.02% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 431.23 $[M+H]^+$.

[0690] **단계-4:**

[0691] DCM(10㎖) 중 tert-부틸 N-[[2-메틸-4-[6-[rac-(2S)-2-플루오로-3-하이드록시-프로프옥시]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]페닐]메틸]카바메이트(1g, 2.32mmol)의 교반 용액에 2,6-루티딘(622.30㎎, 5.81mmol, 674.21㎕), 그 다음 트라이플산 무수물(1.18g, 4.18mmol, 703.49㎕)을 -10℃에서 첨가하고, 반응 혼합물을 동일한 온도에서 30분 동안 교반하였다. 완결 후, 반응 혼합물을 물로 희석시키고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 고진공 하에서 농축시켜 조생성물을 얻었다. 생성된 조물질을 실리카겔(230-400메시, 이동상으로서 석유 에터 중 10% 에틸 아세테이트) 상에서 정제시켜 [(2*R*)-3-[4-[4-[(tert-부톡시카보닐아미노)메틸]-3-메틸-페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일]옥시-2-플루오로-프로필] 트라이플루오로메탄설포네이트(0.7g, 1.02mmol, 43.92% 수율)를 황색 오일로서 제공하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 563.57 $[M+H]^+$.

[0692] **tert-부틸 (2-메틸-4-(6-(2-옥소에톡시)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)벤질)카바메이트의 합성**



[0693]

[0694] **단계-1:**

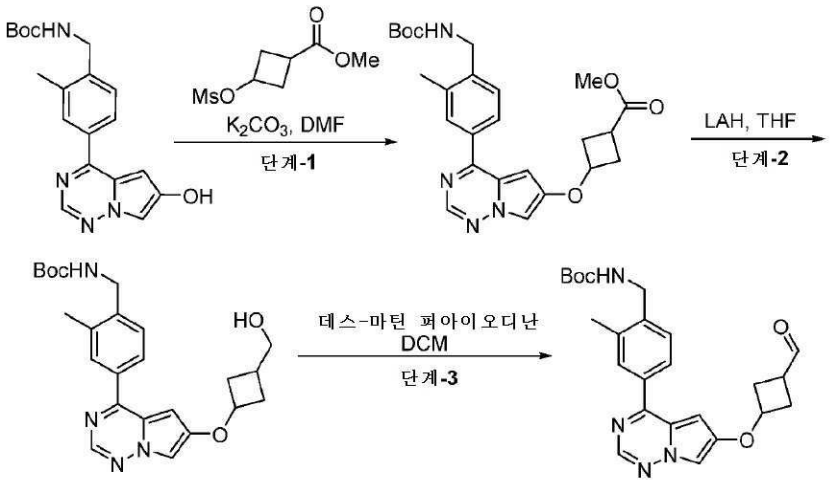
[0695] 아세톤(15㎖) 중 tert-부틸 N-[[4-(6-하이드록시피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(0.6g, 1.69mmol)의 교반 용액에 탄산칼륨, 무수, 99%(701.95㎎, 5.08mmol)를 첨가하고, 30분 동안 RT에서 교반하였다. 그 다음 3-브로모프로프-1-엔(307.22㎎, 2.54mmol, 219.44㎕)을 첨가하고, RT에서 16시간 동안 교반하였다. 완결 후, 반응 물질을 감압 하에서 농축시키고, 조물질을 Biotage를 사용하여 순상 칼럼 크로마토그래피(Davisil 실리카, 용리액으로서 10% 에틸 아세테이트/PE)로 정제시켜 tert-부틸 N-[[4-(6-알릴옥시피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(0.45g, 1.04mmol, 61.47% 수율)를 얻었다. LC-MS(ES^+): *m/z* 395.48 $[M+H]^+$.

[0696] **단계-2:**

[0697] THF(2㎖) 중 tert-부틸 N-[[4-(6-알릴옥시피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(0.42g, 1.06mmol)의 교반 용액에 포타슘 오스메이트(VI) 2수화물(19.62㎎, 53.24㎛ol), 그 다음 물(2㎖) 중 소듐 퍼아이오데이트(1.14g, 5.32mmol)를 첨가하고, TLC로 모니터링하면서 1시간 동안 교반하였다. 완결 후, 물로 반응정지시키고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 농축시키고, 생성된 잔류물을 THF(2㎖)에 취하고, 물(2㎖) 중 소듐 퍼아이오데이트(1.14g, 5.32mmol)를 첨가하고, TLC 및 LCMS 분석으로 모니터링하면서 1시간 동안 교반하였다.

다시, 그것을 물로 반응정지시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압하에서 농축시켜 tert-부틸 *N*-[[2-메틸-4-[6-(2-옥소에톡시)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]페닐]메틸]카바메이트(0.2g, 200.03㎛ol, 18.79% 수율)를 밝은 황색 화합물로서 얻었다. LC-MS(ES^+): *m/z* 397.41 $[M+H]^+$.

[0698] **tert-부틸 (4-(6-(3-폼일사이클로부톡시)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)카바메이트의 합성**



[0699]

[0700] **단계-1:**

[0701] rt에서 DMF(25㎖) 중 tert-부틸 N-[[4-(6-하이드록시피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(1.5g, 4.23mmol)의 교반 용액에 메틸 3-((메틸설포닐)옥시)사이클로부탄-1-카복실레이트(1.32g, 6.35mmol)를 첨가하고, 그 다음 탄산칼륨(1.75g, 12.70mmol)을 첨가하고, 80℃에서 18시간 동안 가열시켰다. 반응 진행을 LC-MS 및 TLC로 모니터링하였다. 완결 후, 반응을 물(50㎖)로 희석시키고, DCM(2×50㎖)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 용액(50㎖)으로 세척하고, 그 다음 유기층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 생성물을 얻었다. 조물질을 실리카겔 230-400메시(20-25% EA/PE)를 사용하여 칼럼 크로마토그래피로 정제시켜 메틸 3-[4-[4-[(tert-부톡시카보닐아미노)메틸]-3-메틸-페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일]옥시사이클로부탄카복실레이트(1g, 1.71mmol, 40.52% 수율)를 황색 액체로서 제공하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 467.38 $[M+H]^+$.

[0702] **단계-2:**

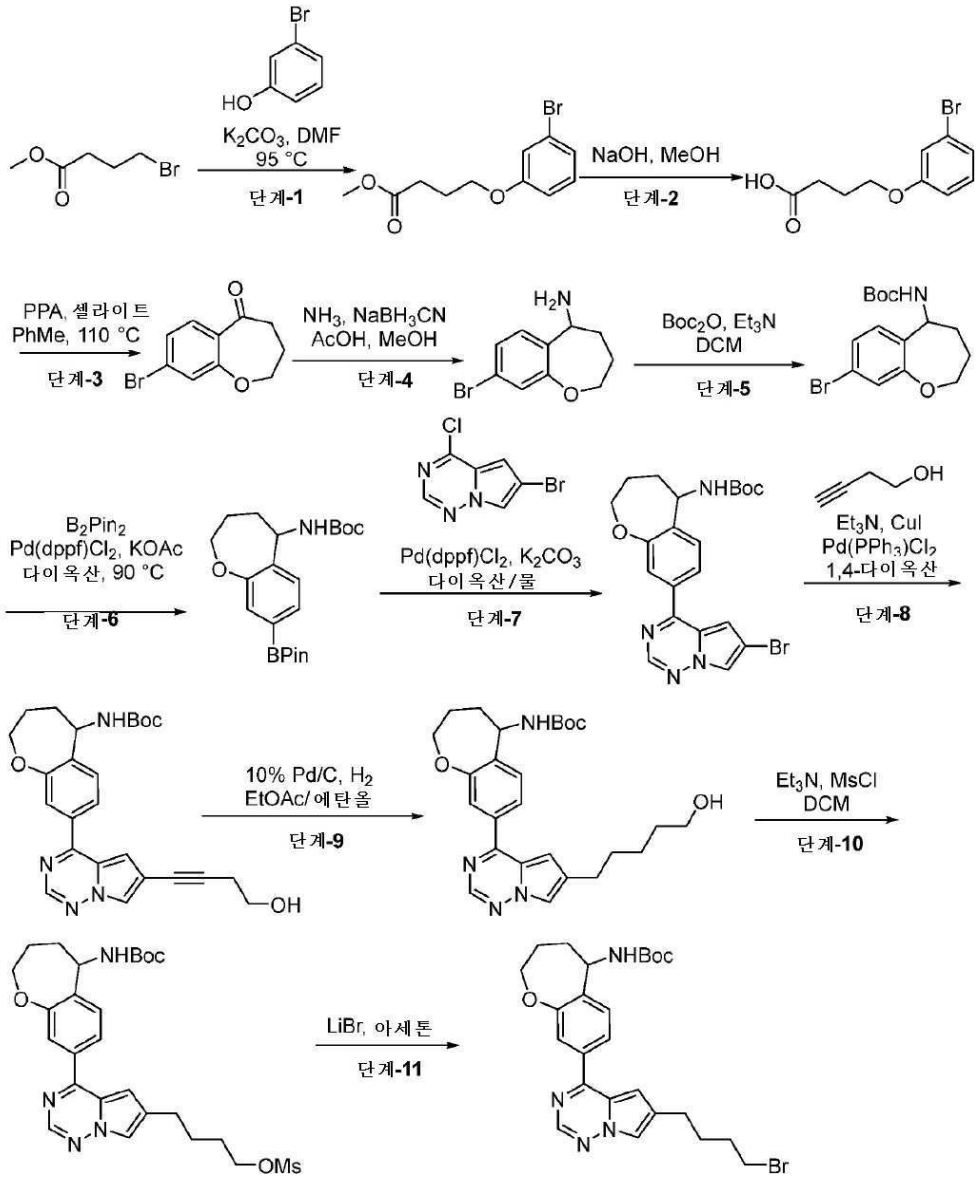
[0703] THF(40㎖) 중 메틸 3-[4-[4-[(tert-부톡시카보닐아미노)메틸]-3-메틸-페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일]옥시사이클로부탄카복실레이트(1g, 2.14mmol)의 교반 용액에 THF(2.4M, 1.79㎖) 중 LAH를 -78℃에서 서서히 첨가하고, 약 1시간 동안 교반하였다. 반응 진행을 TLC 및 LCMS로 모니터링하였다. 완결 후, 반응 혼합물을 차가운 물(50㎖)로 반응정지시키고, 수성층을 EtOAc(3×40㎖)로 추출하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감소되는 진공 하에서 농축시켜 생성물 tert-부틸 *N*-[[4-[6-[3-(하이드록시메틸)사이클로부톡시]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(0.8g, 1.53mmol, 71.49% 수율)를 황색 액체로서 제공하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 439.35 $[M+H]^+$.

[0704] **단계-3:**

[0705] DCM(50㎖) 중 tert-부틸 N-[[4-[6-[3-(하이드록시메틸)사이클로부톡시]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(1g, 2.28mmol)의 교반 용액에 데스-마틴 퍼아이오디난(1.45g, 3.42mmol)을 0℃에서 첨가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 진행을 TLC로 모니터링하였다. 완결 후, 반응 혼합물을 DCM(100㎖)으로 희석시키고, $NaHCO_3$(2X50㎖)의 포화 용액으로 세척하였다. 합한 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 고진공 하에서 농축시켜 조 생성물 tert-부틸 N-[[4-[6-(3-폼일사이클로부톡시)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(900mg, 742.26㎛ol, 32.55% 수율)를 황색 오일로서 제공하였다. 조 생성물을 추가로 정제시키지 않고 다음 단계에서 사용하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 437.69 $[M+H]^+$.

[0706] **tert-부틸 (8-(6-(4-브로모부틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b]옥세핀-**

5-일)카바메이트의 합성



[0707]

[0708] **단계-1:**

[0709] DMF(100㎖) 중 3-브로모페놀(20g, 115.60mmol) 및 메틸 4-브로모부탄오에이트(25.20g, 139.21mmol)의 교반 용액에 K_2CO_3(31.95g, 231.20mmol)를 실온에서 첨가하고, 30분 동안 교반하였다. 그 다음 반응 혼합물을 95℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 진행을 TLC로 모니터링하였다. 반응 완결 후, 반응 혼합물을 물(200㎖)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(2×400㎖)로 추출하였다. 유기층을 염수(200㎖)로 세척하고, 그 다음 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 얻었고 메틸 4-(3-브로모페녹시)부탄오에트(23.8g, 80.16mmol, 69.34% 수율)를 갈색 액체로서 제공하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 272.10 $[M+H]^+$.

[0710] **단계-2:**

[0711] 메탄올(100㎖) 중 메틸 4-(3-브로모페녹시)부탄오에이트(18g, 65.90mmol)의 교반 용액에 3N NaOH 수성 용액(70㎖)을 실온에서 첨가하고, 2시간 동안 교반하였다. 반응 진행을 TLC로 모니터링하였다. 반응 완결 후, 농축시켜 MeOH를 제거하고, 물(100㎖)로 희석시켰다. 반응 물질을 진한 HCl(20㎖)로 pH= 2로 산성화시키고, 에틸 아세테이트(2 X 500㎖)로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축시켜 4-(3-브로모페녹시)부탄산(15g, 54.53mmol, 82.74% 수율)을 갈색 반고체로서 얻었다. LC-MS(ES^+): *m/z* 257.25 $[M+H]^+$.

[0712] **단계-3:**

[0713] 톨루엔(50㎖) 중 폴리인산(20 g) 및 셀라이트(15 g)의 교반 용액에 4-(3-브로모페녹시)부탄산(5g, 19.30mmol)을 실온에서 첨가하였다. 그 다음 반응 혼합물을 3시간 동안 110℃에서 교반하였다. 반응 진행을 TLC로 모니터링하였다. 완결 후, 반응 혼합물을 셀라이트층으로 여과하고, 층을 에틸 아세테이트(300㎖)로 세척하였다. 유기층을 물(200㎖)로 세척하고, 그 다음 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 완전히 농축시켰다. 조물질을 0에서 석유 에터 중 10% 에틸 아세테이트로 용리시키는 230-400 실리카를 사용하여 칼럼 크로마토그래피로 정제시켜 생성물 8-브로모-3,4-다이하이드로-2H-1-벤족세핀-5-온(2.5g, 9.20mmol, 47.66% 수율)을 연한 황색 액체로서 제공하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 241.08 $[M+H]^+$.

[0714] **단계-4:**

[0715] 메탄올(65㎖) 중 8-브로모-3,4-다이하이드로-2H-1-벤족세핀-5-온(3.9g, 16.18mmol)의 교반 용액에 아세트산(1.13g, 18.87mmol, 1.08㎖), MeOH 중 7M 암모니아(16.18mmol, 67㎖) 및 소듐 사이아노보로하이드라이드(2.21g, 35.17mmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 75℃에서 12시간 동안 강철 밤(bomb)에서 가열시켰다. 완결 후, 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 생성물을 DCM(2×50㎖)으로 추출하고, 물(1×25㎖) 및 염수 용액(1×25㎖)으로 세척하고, 그 다음 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 유기층을 진공 하에서 농축시켜 잔류물을 제공하였고, 용리액으로서 80-100% EtOA/PE를 사용하여 칼럼 크로마토그래피로 정제시켜 8-브로모-2,3,4,5-테트라하이드로-1-벤족세핀-5-아민(1.8g, 6.69mmol, 41.36% 수율)을 갈색 검 같은 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.45 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 7.27 (dd, *J* = 8.4,8.4 Hz, 1H), 7.14-7.096 (m, 2H), 4.67 (t, J=18,1H), 4.23 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 3.61 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 1.94-1.84 (m, 3H), 1.62 (t, *J* = 9.6 Hz, 2H).

[0716] **단계-5:**

[0717] 무수 DCM(33.19㎖) 중 8-브로모-2,3,4,5-테트라하이드로-1-벤족세핀-5-아민(2.7g, 11.15mmol)의 교반 용액에 트라이에틸아민(2.26g, 22.30mmol, 3.11㎖)을 0℃에서 N_2 분위기 하에서 적가하였다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 30분 동안 교반하고, $(Boc)_2O$(2.68g, 12.27mmol, 2.82㎖)를 1시간 동안 적가하였다. 반응 혼합물을 실온까지 가온시키고, 주위 온도에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음 냉각된 물(50㎖)로 반응정지시키고, 유기층을 분배하였다. 유기층을 물(3×50㎖), 염수(1×50㎖)로 추가로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축시켜 조 화합물을 제공하였고, 이것을 실리카겔(100/200메시) 및 헥산 중 40-50% 에틸 아세테이트를 사용하여 칼럼 크로마토그래피로 정제시켜 tert-부틸 *N*-(8-브로모-2,3,4,5-테트라하이드로-1-벤족세핀-5-일)카바메이트(1.65g, 4.34mmol, 38.91% 수율)를 무색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.45 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 7.27 (dd, *J* = 8.4,8.4 Hz, 1H), 7.14-7.096 (m, 2H), 4.67 (t, J=18,1H), 4.23 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 3.61 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 1.94-1.84 (m, 3H), 1.62 (t, *J* = 9.6 Hz, 2H), 1.46-1.37(m, 12H).

[0718] **단계-6:**

[0719] 1,4-다이옥산(30㎖) 중 tert-부틸 N-(8-브로모-2,3,4,5-테트라하이드로-1-벤족세핀-5-일)카바메이트(2g, 5.84mmol)의 교반 용액에 B_2pin_2(1.56g, 7.01mmol) 및 아세트산칼륨(1.43g, 14.61mmol, 913.30㎕)을 첨가하고, 전체 반응 혼합물을 10분 동안 탈기시킨 후 $PdCl_2$(dppf)(42.76㎎, 58.44㎛ol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 90 내지 95℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 완결 후, 반응 혼합물을 셀라이트로 여과하고 고진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 물(200㎖)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(3×200㎖)로 추출하였다. 합한 유기층을 농축시키고, 칼럼 크로마토그래피로 정제시켜 tert-부틸 N-[8-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-2,3,4,5-테트라하이드로-1-벤족세핀-5-일]카바메이트(1.7g, 4.15mmol, 70.99% 수율)를 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.42 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 7.36 (d, *J* = 7.6Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.73 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.21 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.55 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H), 1.988-1.844 (m, 4H), 1.60 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 1.41 (d, *J* = 16.0 Hz, 9H), 1.27 (s, 14H), 1.16 (s, 3H).

[0720] **단계-7:**

[0721] 물(15㎖) 및 1,4-다이옥산(60㎖) 중 6-브로모-4-클로로-피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진(1.48g, 6.37mmol) 및

tert-부틸 N-[8-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-2,3,4,5-테트라하이드로-1-벤족세핀-5-일]카바메이트(1.98g, 5.09mmol)의 교반 용액에 K_2CO_3(2.20g, 15.92mmol)를 실온에서 아르곤 하에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤으로 10분 동안 탈기시키고, $PdCl_2$(dppf)(0.117g, 159.16μmol)를 한번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤으로 추가로 15분 동안 다시 탈기시키고, 그 다음 반응을 60℃까지 12시간 동안 가열시켰다. 반응 혼합물을 셀라이트층으로 여과하고, 에틸 아세테이트(100mℓ)로 세척하였다. 여과액을 농축시켜 조 화합물을 얻었고, 이것을 실리카겔(100/200메시) 상에서 칼럼 크로마토그래피로 정제시켰다. 생성물을 헥산 중 20-30% 에틸 아세테이트에서 용리시켜 tert-부틸 N-[8-(6-브로모피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2,3,4,5-테트라하이드로-1-벤족세핀-5-일]카바메이트(2g, 2.98mmol, 46.76% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 459.54 $[M+H]^+$.

[0722] **단계-8:**

[0723] 1,4-다이옥산(15.21mℓ) 중 tert-부틸 (8-(6-브로모피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b]옥세핀-5-일)카바메이트(500mg, 1.09mmol)의 용액에 트라이에틸아민(330.44mg, 3.27mmol, 455.16μℓ), 부트-3-인-1-올(76.29mg, 1.09mmol, 82.30μℓ) 및 CuI(20.73mg, 108.85μmol)를 실온에서 퍼징 하에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤 가스로 10분 동안 퍼징하고, 그 다음 Pd(dppf)Cl_2(38.20mg, 54.43μmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤으로 추가로 5분 동안 퍼징하고, 그것을 90℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 완결 후, 반응 혼합물을 셀라이트로 여과하고 진공에서 농축시켜 조 생성물을 얻었고, 이것을 230-400메시 실리카 및 용리액으로서 석유 에터 중 60-70% 에틸 아세테이트를 사용하여 플래시 크로마토그래피로 정제시켜 tert-부틸 (8-(6-(4-하이드록시부트-1-인-1-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b]옥세핀-5-일)카바메이트(350mg, 758.82μmol, 69.71% 수율)(2.5g, 4.25mmol, 45.39% 수율)를 황색 검으로서 제공하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 449.66 $[M+H]^+$.

[0724] **단계-9:**

[0725] 에틸 아세테이트(15mℓ) 및 에탄올(5mℓ) 중 tert-부틸 (8-(6-(4-하이드록시부트-1-인-1-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b]옥세핀-5-일)카바메이트(800mg, 1.78mmol)의 교반 용액에 50% 습식 베이스의 10% Pd/C(800mg, 1.78mmol)를 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온에서 H_2 하에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 완결 후, 반응 혼합물을 셀라이트로 여과하였다. 여과액을 농축시켜 조물질 tert-부틸 (8-(6-(4-하이드록시부틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b]옥세핀-5-일)카바메이트(400mg, 617.31μmol, 34.61% 수율)를 얻었다. LC-MS(ES^+): *m/z* 453.61 $[M+H]^+$.

[0726] **단계-10:**

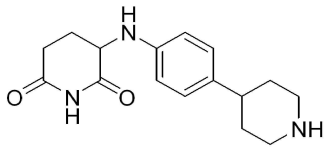
[0727] 0℃에서 DCM(15mℓ) 중 tert-부틸 (8-(6-(4-하이드록시부틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b]옥세핀-5-일)카바메이트(300mg, 662.92μmol)의 교반 용액에 TEA(67.08mg, 662.92μmol, 92.40μℓ), 그 다음 MsCl(75.94mg, 662.92μmol, 51.41μℓ)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온에서 불활성 분위기 하에서 교반하였다. 완결 후, 반응을 물(100mℓ)로 반응정지시키고, DCM(2×30mℓ)으로 추출하고, 그 다음 염수(1×30mℓ)로 세척하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에서 농축시켜 4-(4-(5-((tert-부톡시카보닐)아미노)-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b]옥세핀-8-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일)부틸 메탄설포네이트(300mg, 529.12μmol, 79.82% 수율)를 제공하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 531.65 $[M+H]^+$.

[0728] **단계-11:**

[0729] 아세톤(10mℓ) 중 4-(4-(5-((tert-부톡시카보닐)아미노)-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b]옥세핀-8-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일)부틸 메탄설포네이트(300mg, 565.36μmol)의 교반 용액에 LiBr(49.10mg, 565.36μmol, 14.19μℓ)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 80℃에서 불활성 분위기 하에서 교반하였다. 반응의 완결을 LCMS로 확인하였다. 완결 후, 반응 물질을 농축시켜 조 생성물을 얻었고, 이것을 물(15mℓ)로 반응정지시키고, DCM(2×10mℓ)으로 추출하고, 염수(1×15mℓ)로 세척하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에서 농축시켜 tert-부틸 (8-(6-(4-브로모부틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b]옥세핀-5-일)카바메이트(200mg, 299.74μmol, 53.02% 수율)를 제공하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 515.56 $[M+H]^+$.

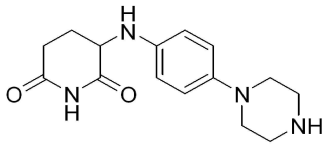
[0730] **III. DSM 전구체의 합성**

[0731] WO2018237026A1의 267페이지에 기재된 방법에 따라서 **중간체 3-((4-(피페리딘-4-일)페닐)아미노)피페리딘-2,6-다이온**을 제조하였다.



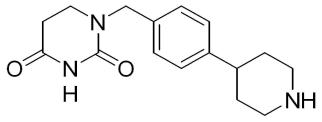
[0732]

[0733] WO2018237026A1의 268페이지에 기재된 방법에 따라서 **중간체 3-((4-(피페라진-1-일)페닐)아미노)피페리딘-2,6-다이온**을 제조하였다.



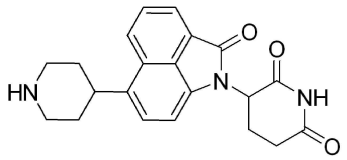
[0734]

[0735] WO2020132561A1의 353페이지에 기재된 방법에 따라서 **중간체 1-(4-(피페리딘-4-일)벤질)다이하이드로피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온**을 제조하였다.



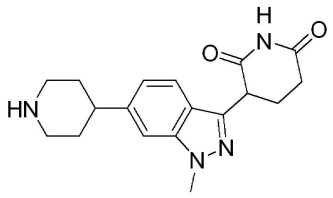
[0736]

[0737] WO2021127586 A1의 203페이지에 기재된 방법에 따라서 **중간체 3-(2-옥소-6-(피페리딘-4-일)벤조[cd]인돌-1(2H)-일)피페리딘-2,6-다이온**을 제조하였다.



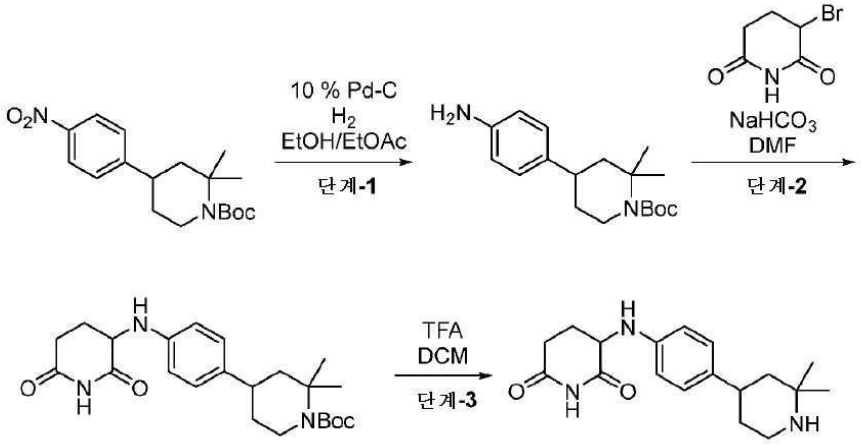
[0738]

[0739] WO2021127586 A1의 197페이지에 기재된 방법에 따라서 **중간체 3-(1-메틸-6-(피페리딘-4-일)-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-다이온**을 제조하였다.



[0740]

[0741] **3-[4-(2,2-다이메틸-4-피페리딜)아닐리노]피페리딘-2,6-다이온의 합성**



[0742]

[0743] **단계-1**:

[0744] 에탄올(15㎖) 및 에틸 아세테이트(15㎖) 중 tert-부틸 6,6-다이메틸-4-(4-나이트로페닐)-2,5-다이하이드로피리딘-1-카복실레이트(2.3g, 6.92mmol) 및 탄소 상 10wt.% 팔라듐(736.43mg, 6.92mmol)의 용액을 수소 압력 하에서 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응을 셀라이트층으로 여과하고, 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여과액을 감압 하에서 농축시키고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 230-400메시, 석유 에터 중 0-100% 에틸 아세테이트)로 정제시켜 tert-부틸 4-(4-아미노페닐)-2,2-다이메틸-피페리딘-1-카복실레이트(1.5g, 4.68mmol, 67.64% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 305.43 $[M+H]^+$.

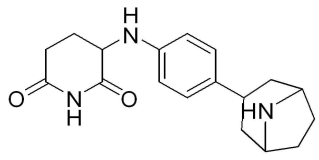
[0745] **단계-2**:

[0746] DMF(3㎖) 중 tert-부틸 4-(4-아미노페닐)-2,2-다이메틸-피페리딘-1-카복실레이트(0.2g, 656.97μmol), 3-브로모피페리딘-2,6-다이온(378.44mg, 1.97mmol) 및 중탄산나트륨(551.90mg, 6.57mmol)의 용액을 아르곤으로 15분 동안 퍼징하였다. 생성된 혼합물을 70℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 반응정지시키고, 에틸 아세테이트(50㎖×2)로 세척하였다. 여과액을 물(50㎖) 및 염수 용액(50㎖)으로 세척하였다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 조물질을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 230-400메시, 석유 에터 중 0-100% 에틸 아세테이트)로 정제시켜 tert-부틸 4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-2,2-다이메틸-피페리딘-1-카복실레이트(0.18g, 412.74μmol, 62.82% 수율)를 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 416.36 $[M+H]^+$.

[0747] **단계-3**:

[0748] 0℃에서 DCM(15㎖) 중 tert-부틸 4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-2,2-다이메틸-피페리딘-1-카복실레이트(1g, 2.41mmol)의 교반 용액에, 트라이플루오로아세트산, 99%(7.40g, 64.90mmol, 5㎖) 적가하였다. 반응을 27℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 제공하였고, 이것을 다이에틸 에터로 배산처리하여 최종 생성물 3-[4-(2,2-다이메틸-4-피페리딜)아닐리노]피페리딘-2,6-다이온 TFA 염(1g, 2.22mmol, 92.21% 수율)을 회색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 316.39 $[M+H]^+$.

[0749] **중간체 3-[4-(8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)아닐리노]피페리딘-2,6-다이온을 3-[4-(2,2-다이메틸-4-피페리딜)아닐리노]피페리딘-2,6-다이온의 합성에 따라서 제조하였다.**

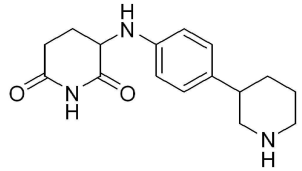


[0750]

[0751] LC-MS (ES^+): *m/z* 314.36 $[M+H]^+$.

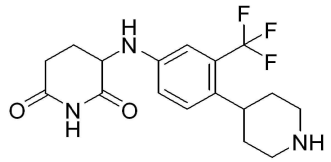
[0752] **중간체 3-((4-(피페리딘-3-일)페닐)아미노)피페리딘-2,6-다이온을 3-[4-(2,2-다이메틸-4-피페리딜)아닐리노]피**

페리딘-2,6-다이온의 합성에 따라서 제조하였다.

[0753] 

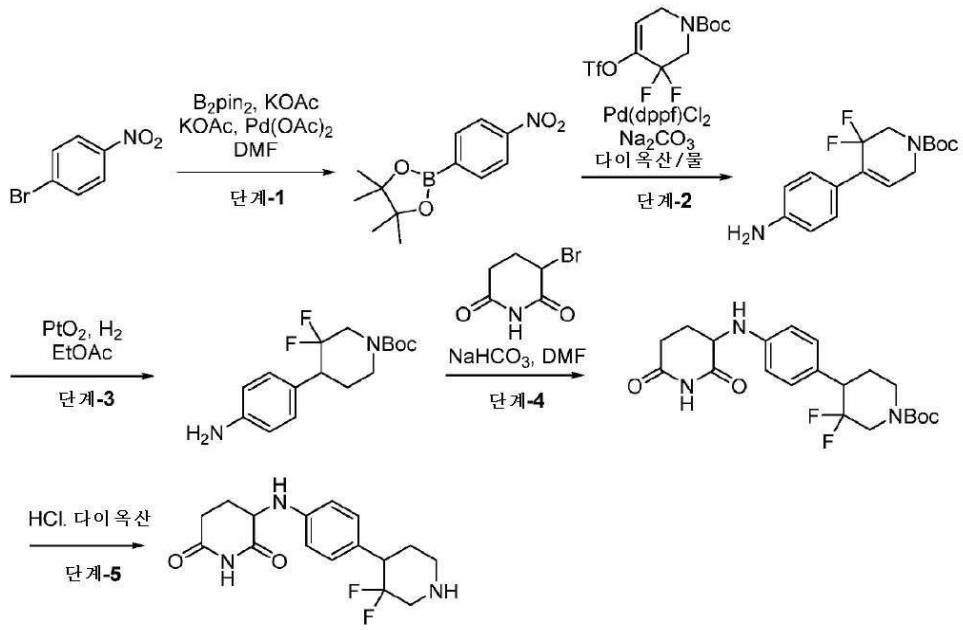
[0754] LC-MS (ES$^+$): *m/z* 288.36 $[M+H]^+$.

[0755] 중간체 3-((4-(피페리딘-4-일)-3-(트라이플루오로메틸)페닐)아미노)피페리딘-2,6-다이온을 3-[4-(2,2-다이메틸-4-피페리딜)아닐리노]피페리딘-2,6-다이온의 합성에 따라서 제조하였다.

[0756] 

[0757] LC-MS (ES$^+$): *m/z* 245.10 $[M+H]^+$.

[0758] 3-[4-(3,3-다이플루오로-4-피페리딜)아닐리노]피페리딘-2,6-다이온의 합성

[0759] 

[0760] 단계-1:

[0761] DMF(40㎖) 중 1-브로모-4-나이트로-벤젠(5g, 24.75mmol, 2.56㎖)의 교반 용액에 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란(6.91g, 27.23mmol) 및 아세트산칼륨(6.07g, 61.88mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 아르곤 가스로 30분 동안 퍼징한 후, 팔라듐 아세테이트(166.71㎎, 742.55㎛ol)를 첨가하고, 반응을 60℃에서 6시간 동안 환류시켰다. TLC에 나타난 바와 같은 반응 완결 후, 혼합물을 차가운 물(100㎖)에 붓고, 생성된 고체를 여과하고, 고진공 하에서 건조시켜 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4-나이트로페닐)-1,3,2-다이옥사보롤란(3.5g, 9.84mmol, 40% 수율)을 흑갈색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.19 (d, *J*= 8.8Hz, 2H), 7.96 (d, *J*=8.8Hz, 2H), 1.37 (s, 12H).

[0762] 단계-2:

[0763] 밀봉 튜브에서, 1,4-다이옥산(80㎖) 중 tert-부틸 3,3-다이플루오로-4-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-2,6-다이하이드로피리딘-1-카복실레이트(8.0g, 21.78mmol) 및 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4-나이트로페닐)-1,3,2-다이옥사

보롤란(7.05g, 28.32mmol)의 용액에 탄산나트륨(4.62g, 43.56mmol) 및 Pd(dppf)Cl_2(1.59g, 2.18mmol)를 아르곤 분위기 하에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 55℃에서 3시간 동안 교반하고, 반응의 진행을 TLC 및 LC-MS로 모니터링하였다. 반응 완결 후, 그것을 물로 세척하고, 에틸 아세테이트(3×250mℓ)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 230-400메시, 석유 에터 중 EtOAc)로 정제시켜 tert-부틸 3,3-다이플루오로-4-(4-나이트로페닐)-2,6-다이하이드로피리딘-1-카복실레이트(4.4g, 11.64mmol, 53% 수율)를 검 같은 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.27 (d, *J*=8.8Hz, 2H), 7.74 (d, *J*=8.8Hz, 2H), 6.83 (bs, 1H), 4.22 (bs, 2H), 3.97 (t, *J*=6.8Hz, 2H), 1.44 (s, 9H).

[0764] **단계-3:**

[0765] 에틸 아세테이트(100mℓ) 중 tert-부틸 3,3-다이플루오로-4-(4-나이트로페닐)-2,6-다이하이드로피리딘-1-카복실레이트(9.0g, 26.45mmol)의 교반 용액에 산화백금(IV)(6.01g, 26.45mmol)을 첨가하였다. 반응 플라스크를 진공화시키고, 수소 주머니를 사용하여 수소 가스를 다시 채우고, 반응을 수소 분위기 하에서 실온에서 16시간 동안 교반하였다. TLC가 나타내는 바와 같은 반응 완결 후, 반응 혼합물을 셀라이트층으로 여과하였다. 여과액을 농축시키고, 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 에틸 아세테이트/석유 에터)로 정제시켜 tert-부틸 4-(4-아미노페닐)-3,3-다이플루오로-피페리딘-1-카복실레이트(5.4g, 14.63mmol, 55% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 257.2 $[M - t\mathrm{Bu} + H]^+$.

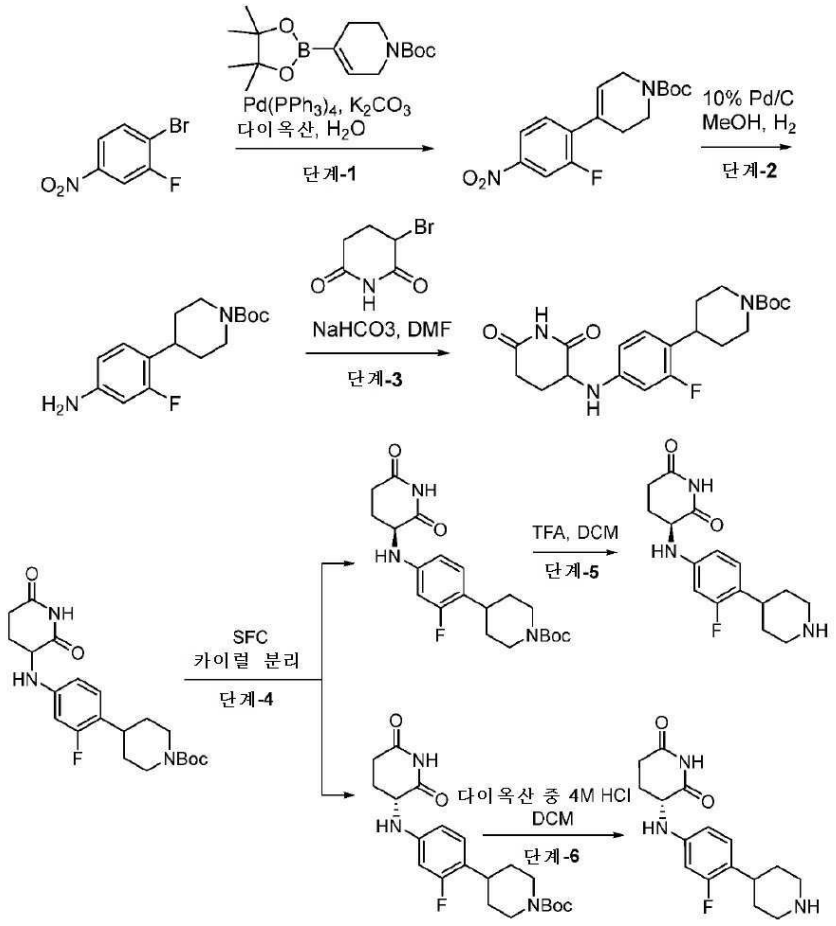
[0766] **단계-4:**

[0767] DMF(50mℓ) 중 tert-부틸 4-(4-아미노페닐)-3,3-다이플루오로-피페리딘-1-카복실레이트(5.0g, 16.01mmol) 및 3-브로모피페리딘-2,6-다이온(9.22g, 48.02mmol)의 교반 용액에 중탄산나트륨(8.07g, 96.04mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 TLC 및 LC-MS로 모니터링하였다. 완결 후, 반응을 물(100mℓ)로 반응정지시키고, EtOAc(3×100mℓ)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 조 화합물을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 100-200메시, 15% 석유 에터 중 EtOAc)로 정제시켜 tert-부틸 4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-3,3-다이플루오로-피페리딘-1-카복실레이트(5.17g, 11.77mmol, 74% 수율)를 제공하였다. LC-MS (ES^-): *m/z* 422.24 $[M - H]^-$.

[0768] **단계-5:**

[0769] 질소 분위기 다이옥산(2mℓ) 중 tert-부틸 4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-3,3-다이플루오로-피페리딘-1-카복실레이트(0.5g, 1.18mmol)의 교반 용액에 HCl(4M, 5mℓ)을 첨가하였다. 반응을 0 내지 28℃에서 2시간 동안 교반하고, TLC 및 LC-MS로 모니터링하였다. 반응 완결 후, 반응 혼합물을 농축 건조시키고 다이에틸 에터(10mℓ×2)로 세척하여 3-[4-(3,3-다이플루오로-4-피페리딜)아닐리노]피페리딘-2,6-다이온 하이드로클로라이드(0.4g, 1.06mmol, 89% 수율)를 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 324.09 $[M + H]^+$.

[0770] **(3S)-3-[3-플루오로-4-(4-피페리딜)아닐리노]피페리딘-2,6-다이온 및 (3R)-3-[3-플루오로-4-(4-피페리딜)아닐리노]피페리딘-2,6-다이온의 합성**



[0771]

[0772] **단계-1**:

[0773] 둥근 바닥 플라스크에서 다이옥산(60㎖) 및 물(15㎖) 중 1-브로모-2-플루오로-4-나이트로-벤젠 (6g, 27.27mmol) 및 tert-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,6-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(8.43g, 27.27mmol)의 용액을 아르곤 가스로 10분 동안 퍼징하고, 그 다음 탄산칼륨, 과립(11.31g, 81.82mmol)을 첨가하였다. 용액을 아르곤 가스로 추가로 20분 동안 퍼징한 후 $Pd(PPh_3)_4$(1.58g, 1.36mmol)를 첨가하고, 반응을 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 TLC 및 LC-MS로 모니터링하였다. 반응 완결 후, 반응 혼합물을 셀라이트층으로 여과하고, 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여과액을 감압 하에서 농축시키고, 조 생성물을 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트(2×150㎖)로 추출하였다. 합한 유기층을 진공에서 농축시키고, 순상 칼럼 크로마토그래피(Devisil 실리카, 석유 에터 중 5% 에틸 아세테이트)로 정제시켜 tert-부틸 4-(2-플루오로-4-나이트로-페닐)-3,6-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(5.95g, 18.27mmol, 67.01% 수율)를 밝은 황색 고체로서 얻었다. LC-MS (ES^+): *m/z* 267.15 $[M-t\text{Bu}+H]^+$.

[0774] **단계-2**:

[0775] 메탄올(70㎖) 중 tert-부틸 4-(2-플루오로-4-나이트로-페닐)-3,6-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(3g, 9.31mmol)의 교반 용액에 탄소 상 팔라듐, 10%, 타입 487, 건식(3g, 28.19mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 6시간 동안 이 온도에서 수소 분위기 하에서 교반하고, 반응 진행을 LC-MS로 모니터링하였다. 반응 완결 후, 반응 혼합물을 셀라이트로 여과하였다. 여과액을 감압 하에서 농축시켜 화합물 tert-부틸 4-(4-아미노-2-플루오로-페닐)피페리딘-1-카복실레이트(2.5g, 5.95mmol, 63.88% 수율)를 자색 고체로서 제공하였고, 이것을 정제시키지 않고 다음 단계에 사용하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 239.30 $[M-t\text{Bu}+H]^+$.

[0776] **단계-3**:

[0777] 밀봉 튜브에서, DMF(40㎖) 중 tert-부틸 4-(4-아미노-2-플루오로-페닐)피페리딘-1-카복실레이트(2.5g, 8.49mmol) 및 3-브로모피페리딘-2,6-다이온(4.08g, 21.23mmol)의 용액을 10분 동안 교반한 후, 중탄산나트륨(3.57g, 42.46mmol)을 첨가하고, 반응을 60℃에서 16시간 동안 가열시켰다. 반응의 진행을 LC-MS 및 TLC로 모니터링하였

다. 반응 완결 후, 반응 혼합물을 여과하고, 진공 하에서 농축시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피(Devisil 실리카, 석유 에터 중 0-30% 에틸 아세테이트)로 정제시켜 tert-부틸 4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]-2-플루오로-페닐]피페리딘-1-카복실레이트(1.8g, 3.64mmol, 42.86% 수율)를 갈색 고체로서 얻었다. LC-MS (ES^-): *m/z* 404.3 $[M-H]^-$.

[0778] **단계-4**:

[0779] 라세미 화합물 tert-부틸 4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]-2-플루오로-페닐]피페리딘-1-카복실레이트(800mg, 1.97mmol)를 카이럴 SFC 칼럼으로 분리시켜 **피크-1**(380mg, 927.83μmol, 47.02% 수율)를 회백색 고체로서 그리고 **피크-2**(360mg, 879.00μmol, 44.55% 수율)를 회백색 고체로서 제공하였다.

[0780] SFC 조건

[0781] YMC Cellulose-SC[250×30mm, 5마이크론]

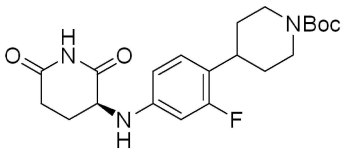
[0782] 이동상: 40%IPA-CO2

[0783] 유량: 120mℓ/분

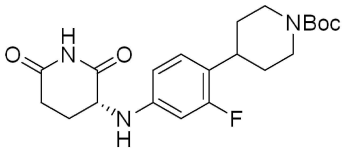
[0784] 주기 시간: 7.6분

[0785] 배압: 100bar

[0786] UV: 210nm

[0787] 

[0788] **피크-1**: tert-부틸 4-[4-[[(3*S*)-2,6-다이옥소-3-피페리딜]아미노]-2-플루오로-페닐]피페리딘-1-카복실레이트. >99.99% ee. LC-MS (ES^-): *m/z* 404.2 $[M-H]^-$.

[0789] 

[0790] **피크-2**: tert-부틸 4-[4-[[(3*R*)-2,6-다이옥소-3-피페리딜]아미노]-2-플루오로-페닐]피페리딘-1-카복실레이트. >99.99% ee. LC-MS (ES^+): *m/z* 406.1 $[M+H]^+$.

[0791] **단계-5**:

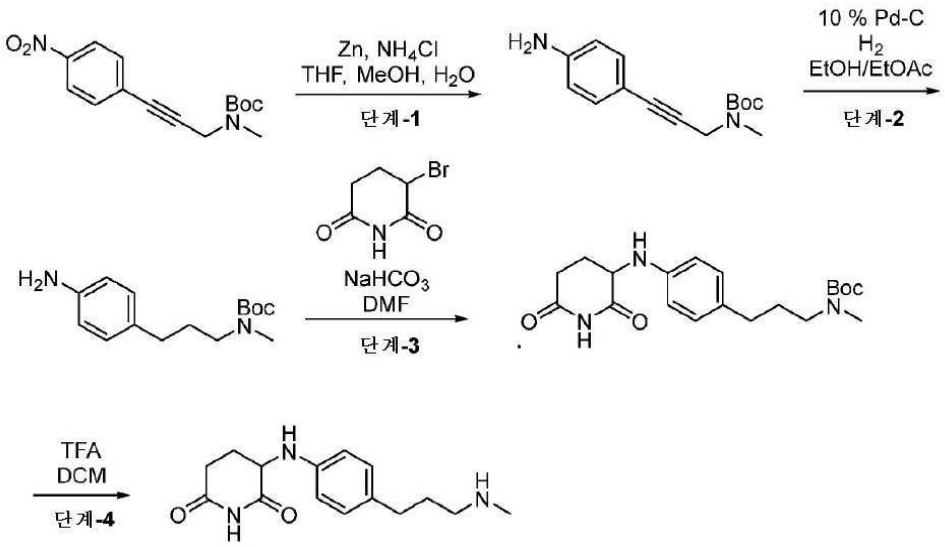
[0792] DCM(15mℓ) 중 tert-부틸 4-[4-[[(3S)-2,6-다이옥소-3-피페리딜]아미노]-2-플루오로-페닐]피페리딘-1-카복실레이트(0.1g, 246.63μmol)의 교반 용액에 트라이플루오로아세트산(740.00mg, 6.49mmol, 0.5mℓ)을 0℃에서 적가하였다. 반응을 27℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 완결 후, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 제공하였고, 이것을 다이에틸 에터로 배산처리하여 (3*S*)-3-[3-플루오로-4-(4-피페리딜)아닐리노]피페리딘-2,6-다이온 TFA 염(0.100g, 223.91μmol, 90.79% 수율)을 밝은 청색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 306.35 $[M+H]^+$.

[0793] **단계-6**:

[0794] 0℃에서 50mℓ 1구 둥근 바닥 플라스크에서, 무수 DCM(8mℓ) 중 tert-부틸 4-[4-[[(3R)-2,6-다이옥소-3-피페리딜]아미노]-2-플루오로-페닐]피페리딘-1-카복실레이트(1.8g, 4.44mmol)의 용액에 1,4-다이옥산(10mℓ) 중 4M 염화수소 용액을 첨가하였다. UPLC로 모니터링하면서 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 출발 물질이 소모된 후, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시키고, 다이에틸 에터(20mℓ)로 배산처리하고, 감압 하에서 건조시켜 (3R)-3-[3-플루오로-4-(4-피페리딜)아닐리노]피페리딘-2,6-다이온 HCl 염

(1.5g, 4.32mmol, 97.26% 수율)을 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES+): *m/z* 306.2 $[M+H]^+$.

[0795] **3-[4-[3-(메틸아미노)프로필]아닐리노]피페리딘-2,6-다이온의 합성**



[0796]

[0797] **단계-1**:

[0798] 0℃에서 THF(40mℓ), 메탄올(40mℓ) 및 물(20mℓ) 중 tert-부틸 N-메틸-N-[3-(4-나이트로페닐)프로프-2-인일]카바메이트(9.2g, 31.69mmol)의 교반 용액에 아연(41.44g, 633.80mmol) 및 암모니아 하이드로클로라이드(33.90g, 633.80mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 TLC 및 LC-MS로 모니터링하였다. 반응을 셀라이트층으로 여과하고, MeOH로 세척하였다. 여과액을 감압 하에서 잔류물로 농축시켰다. 포화 $NaHCO_3$ 용액을 잔류물에 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트(40mℓ×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 용액으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 조물질을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 100-200메시, 석유 에터 중 15% 에틸 아세테이트)로 정제시켜 tert-부틸 N-[3-(4-아미노페닐)프로프-2-인일]-N-메틸-카바메이트(8.50g, 29.39mmol, 92.73% 수율)를 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 261.40 $[M+H]^+$.

[0799] **단계-2**:

[0800] 실온에서 에틸 아세테이트(100mℓ) 및 에탄올(100mℓ) 중 tert-부틸 N-[3-(4-아미노페닐)프로프-2-인일]-N-메틸-카바메이트(8g, 30.73mmol)의 교반 용액에, 탄소 상 10wt.% 팔라듐(10g, 93.97mmol)을 첨가하고, 반응을 이 온도에서 수소 분위기 하에서 교반하였다. 완결 후, 반응을 셀라이트층으로 여과하고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 100-200메시, 석유 에터 중 0-10% 에틸 아세테이트)로 정제시켜 tert-부틸 N-[3-(4-아미노페닐)프로필]-N-메틸-카바메이트(5.9g, 20.68mmol, 67.29% 수율)를 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 265.32 $[M+H]^+$.

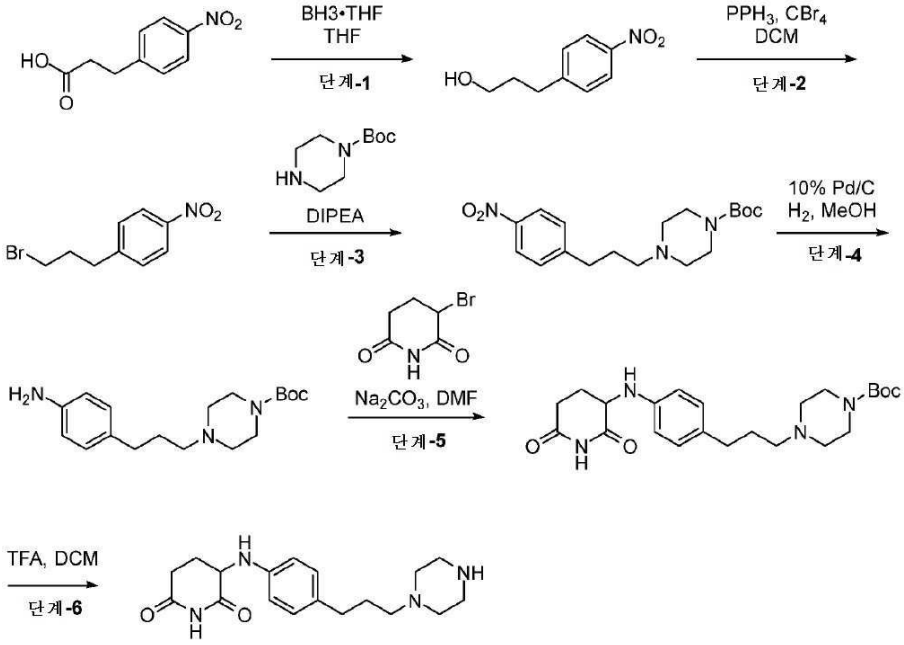
[0801] **단계-3**:

[0802] 오븐 건조된 밀봉 튜브(50mℓ)에 DMF(5mℓ) 중 tert-부틸 N-[3-(4-아미노페닐)프로필]-N-메틸-카바메이트(600mg, 2.27mmol) 및 3-브로모피페리딘-2,6-다이온(522.95mg, 2.72mmol)을 넣었다. 중탄산나트륨(571.99mg, 6.81mmol)을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 85℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 얼음(200g)에 붓고, 에틸 아세테이트(2×150mℓ)로 추출하고; 그 다음 합한 유기물을 염수(100mℓ)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 화합물을 칼럼 크로마토그래피(100g snap, 230×400메시 실리카, 석유 에터 중 80-90% 에틸 아세테이트)로 정제시켜 tert-부틸 N-[3-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]프로필]-N-메틸-카바메이트(500mg, 972.14μmol, 42.83% 수율)를 연황색 액체로서 제공하였다. LC-MS (ES^-): *m/z* 374.2$[M-H]^-$.

[0803] **단계-4**:

[0804] 0℃에서 아르곤 분위기 하에서 DCM(10㎖) 중 tert-부틸 N-[3-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]프로필]-N-메틸-카바메이트(0.5g, 1.33mmol)의 교반 용액에 2,2,2-트라이플루오로아세트산(5.92g, 51.92mmol, 4㎖)을 첨가하고, 반응을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 조 화합물을 제공하였다. 조 생성물을 에터로 세척하여 3-[4-[3-(메틸아미노)프로필]아닐리노]피페리딘-2,6-다이온 TFA 염(0.4g, 886.36μmol, 66.56% 수율)을 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 276.41 $[M+H]^+$.

[0805] **3-[4-(3-피페라진-1-일프로필)아닐리노]피페리딘-2,6-다이온의 합성**



[0806]

[0807] **단계-1**:

[0808] THF(100㎖) 중 3-(4-나이트로페닐)프로판산(10g, 51.24mmol)의 교반 용액에 테트라하이드로퓨란 용액 중 보란(1M, 10㎖)을 질소 하에서 0℃에서 첨가하고, 반응을 3시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응의 진행을 TLC 및 LCMS로 모니터링하였다. 완결 후, 반응 혼합물을 얼음 냉각된 물로 희석시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 3-(4-나이트로페닐)프로판-1-올(9g, 47.19mmol, 92.10% 수율)을 조 생성물로서 제공하였고, 이것을 임의로 정제시키지 않고 다음 단계에서 사용하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 182.1 $[M+H]^+$.

[0809] **단계-2**:

[0810] 아르곤 가스를 DCM(50㎖) 중 3-(4-나이트로페닐)프로판-1-올(3g, 16.56mmol) 및 트라이페닐 포스핀(17.37g, 66.24mmol)의 용액에 15분 동안 퍼징하고, 그 다음 0℃에서 사브로민화탄소(21.97g, 66.24mmol, 6.42㎖)를 반응 혼합물에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 27℃에서 3시간 동안 교반하였다. 조 혼합물을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 230-400메시, 석유 에터 중 0-50% 에틸 아세테이트)로 정제시켜 1-(3-브로모프로필)-4-나이트로-벤젠(3.5g, 13.62mmol, 82.26% 수율)을 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d^6) δ 7.21 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.57 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 3.53 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.57 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.90 (t, J = 7.6 Hz, 2H).

[0811] **단계-3**:

[0812] 100㎖ 둥근 바닥 플라스크에 있는 아세토나이트릴(15㎖) 중 tert-부틸 피페라진-1-카복실레이트(915.67mg, 4.92mmol)의 용액에 N-에틸-N-아이소프로필-프로판-2-아민(1.59g, 12.29mmol, 2.14㎖) 및 1-(3-브로모프로필)-4-나이트로-벤젠(1g, 4.10mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 70℃에서 16시간 동안 교반하였다. 그 다음, 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 이것을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 물로 세척하였다. 수집된 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켜 조 화합물을 제공하였고, 이것을 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 100-230메시, 석유 에터 중 20-30% 에틸 아세테이트)로 정제시켜 tert-부틸 4-[3-(4-나이트로페닐)프로필]피페라진-1-카복실레이트(1.14g, 3.01mmol, 73.56% 수율)를 고체로서 제공하였다. LC-MS

(ES$^+$): *m/z* 350.3 [M+H]$^+$.

[0813] **단계-4**:

[0814] 100㎖ 둥근 바닥 플라스크에 있는 메탄올(15㎖) 중 tert-부틸 4-[3-(4-나이트로페닐)프로필]피페라진-1-카복실레이트(1.00g, 2.86㎜ol)의 용액에 Pd/C(143.21㎎, 2.86㎜ol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 수소 주머니 분위기 하에서 16시간 동안 25℃에서 교반하였다. 반응의 진행을 LC-MS 및 TLC로 모니터링하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드로 여과하고 에틸 아세테이트로 세척하였다. 수집된 여과액을 감압 하에서 농축시켜 조 화합물 tert-부틸 4-[3-(4-아미노페닐)프로필]피페라진-1-카복실레이트(0.9g, 2.75㎜ol, 96.03% 수율)를 제공하였고, 이것을 추가로 정제시키지 않고 다음 단계에 사용하였다. LC-MS (ES$^+$): *m/z* 320.3 [M+H]$^+$.

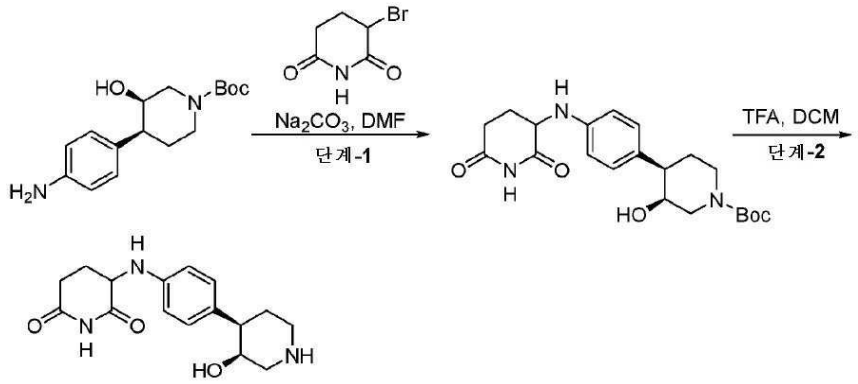
[0815] **단계-5**:

[0816] 50㎖ 둥근 바닥 플라스크에 있는 DMF(15㎖) 중 tert-부틸 4-[3-(4-아미노페닐)프로필]피페라진-1-카복실레이트(0.9g, 2.82㎜ol)의 용액에 중탄산나트륨(591.71㎎, 7.04㎜ol) 및 3-브로모피페리딘-2,6-다이온(703.27㎎, 3.66㎜ol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 70℃에서 16시간 동안 교반하였다. 그 다음, 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 이것을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 물로 세척하였다. 수집된 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켜 조 화합물을 제공하였고, 이것을 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 100-230메시, 석유 에터 중 40-50% 에틸 아세테이트)로 정제시켜 tert-부틸 4-[3-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]프로필]피페라진-1-카복실레이트(0.5g, 865.78㎛ol, 30.73% 수율)를 제공하였다. LC-MS (ES$^+$): *m/z* 431.7 [M+H]$^+$.

[0817] **단계-6**:

[0818] 다이옥산(1㎖) 중 tert-부틸 4-[3-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]프로필]피페라진-1-카복실레이트(80㎎, 185.81㎛ol)의 용액에 HCl(다이옥산 중 4M, 2㎖)을 질소 하에서 0℃에서 첨가하고, 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 완결 후, 반응 혼합물을 농축시키고 다이에틸 에터(50㎖)로 배산처리하여 3-[4-(3-피페라진-1-일프로필)아닐리노]피페리딘-2,6-다이온 HCl 염(0.05g, 88.58㎛ol, 47.67% 수율)을 제공하였다. LC-MS (ES$^+$): *m/z* 331.5 [M+H]$^+$.

[0819] **3-((4-((3*S*,4*R*)-3-하이드록시피페리딘-4-일)페닐)아미노)피페리딘-2,6-다이온의 합성**



[0820]

[0821] **단계-1**:

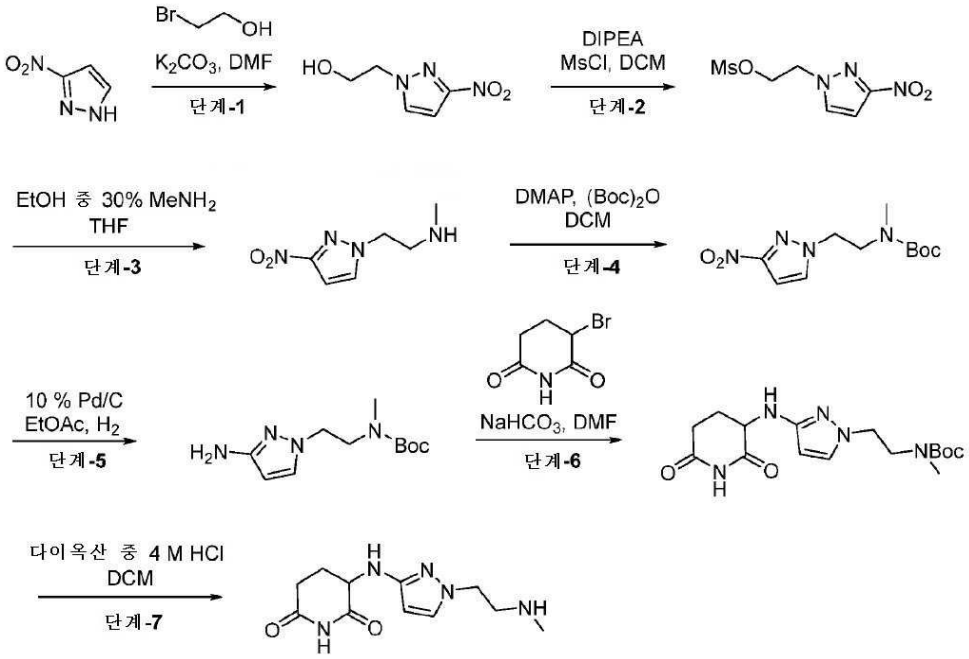
[0822] 무수 DMF(7㎖) 중 tert-부틸 (3*R*,4*S*)-4-(4-아미노페닐)-3-하이드록시-피페리딘-1-카복실레이트(1.00g, 3.42㎜ol)의 교반 용액에 3-브로모피페리딘-2,6-다이온(1.97g, 10.26㎜ol), 그 다음 중탄산나트륨(2.87g, 34.20㎜ol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃에서 12시간 동안 가열시켰다. 반응 완결 후, 반응 혼합물을 얼음 냉각된 물(20㎖)로 반응정지시키고, 에틸 아세테이트(2×20㎖)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(1×20㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 제공하였다. 조물질을 230-400메시 실리카겔 상 칼럼 크로마토그래피(용리액으로서 석유 에터 중 0-70% 에틸 아세테이트)로 정제시켜 생성물 tert-부틸 (3*R*,4*S*)-4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-3-하이드록시-피페리딘-1-카복실레이트(1.0g,

2.13mmol, 62.32% 수율)를 제공하였다. LC-MS(ES^-): *m/z* 402.44 $[M-H]^-$.

[0823] **단계-2:**

[0824] DCM(20mℓ) 중 tert-부틸 (3*R*,4*S*)-4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-3-하이드록시-피페리딘-1-카복실레이트(0.300g, 743.55μmol)의 교반 용액에 2,2,2-트라이플루오로아세트산(38.94mmol, 3.00mℓ)을 첨가하였다. 그 다음, TLC 및 LCMS로 모니터링하면서 반응 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 완결 후, 조물질을 감압하에서 농축시키고, 다이에틸에터(2 X 20mℓ)로 배산처리하고, 그 다음 다시 건조시켜 3-[4-[(3*R*,4*S*)-3-하이드록시-4-피페리딜]아닐리노]피페리딘-2,6-다이온(0.280g, 637.31μmol, 85.71% 수율)을 회백색 고체로서 얻었다. LC-MS(ES^+): *m/z* 304.15 $[M+H]^+$.

[0825] **3-[[1-[2-(메틸아미노)에틸]피라졸-3-일]아미노]피페리딘-2,6-다이온의 합성**



[0826]

[0827] **단계-1**:

[0828] THF(100mℓ) 중 3-나이트로-1H-피라졸 (10g, 88.44mmol)의 용액에 2-브로모에탄올(16.58g, 132.66mmol, 9.42mℓ) 및 탄산칼륨, 무수, 99%(30.56g, 221.09mmol)를 실온에서 질소 분위기 하에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 70℃에서 가열시키고, 12시간 동안 교반하였다. 그 다음, 반응 혼합물을 농축시켜 잔류 물질을 얻었고, 이것을 에틸 아세테이트(250mℓ)에 용해시키고, 물(1×100mℓ), 염수(1×100mℓ)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공 하에서 농축시켜 조 생성물 2-(3-나이트로피라졸-1-일)에탄올(9g, 51.55mmol, 58.29% 수율)을 얻었고, 이것을 추가로 정제시키지 않고 다음 단계에 사용하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 158.4 $[M+H]^+$.

[0829] **단계-2**:

[0830] DCM(100mℓ) 중 2-(3-나이트로피라졸-1-일)에탄올(10g, 63.64mmol)의 용액에 N-에틸-N-아이소프로필-프로판-2-아민(12.34g, 95.46mmol, 16.63mℓ)을 실온에서 첨가하고, 반응 혼합물을 0℃까지 냉각시켰다. 그 다음, 메탄설포닐 클로라이드(10.94g, 95.46mmol, 7.39mℓ)를 적가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 그 다음, 반응 혼합물을 DCM(700mℓ)으로 희석시키고, 포화 중탄산나트륨 용액(500mℓ)으로 세척하고, 수성 염수 용액(300mℓ)으로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켜 조 생성물 2-(3-나이트로피라졸-1-일)에틸 메탄설포네이트(14g, 47.62mmol, 74.82% 수율)를 갈색 고체로서 얻었고, 이것을 임의로 정제시키지 않고 다음 단계에서 사용하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 236.3 $[M+H]^+$.

[0831] **단계-3**:

[0832] 0℃밀봉 튜브에서, 무수 에탄올 중 메틸아민, 33 wt% 용액(29.76mmol, 35mℓ)을 THF(10mℓ) 중 2-(3-나이트로피라졸-1-일)에틸 메탄설포네이트(7g, 29.76mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 반응을 70℃에서 16시간 동안 가열시켰

다. 완결 후, 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시켜 조 화합물 *N*-메틸-2-(3-나이트로피라졸-1-일)에탄아민(4.5g, 10.31mmol, 34.66% 수율)을 갈색 검으로서 얻었고, 이것을 임의로 정제시키지 않고 다음 단계에서 사용하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 171.3 $[M+H]^+$.

[0833] **단계-4**:

[0834] 무수 DCM(70 mℓ) 중 N-메틸-2-(3-나이트로피라졸-1-일)에탄아민(7g, 41.14mmol)의 용액에 N,N-다이메틸피리딘-4-아민(5.03g, 41.14mmol)을 N_2 분위기 하에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 5분 동안 교반하고, tert-부톡시카보닐 tert-부틸 카보네이트(13.47g, 61.70mmol, 14.16mℓ)를 적가하였다. TLC로 모니터링 하면서 반응 혼합물을 RT에서 16시간 동안 교반하였다. 그 다음, 반응 혼합물을 얼음 냉각된 물(200mℓ)로 반응정지시키고, 유기층을 분배하였다. 유기층을 물(3×100mℓ), 염수(1×100mℓ)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축시켜 조 화합물을 얻었다. 조물질을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 100-200메시)로 정제시켜 tert-부틸 N-메틸-N-[2-(3-나이트로피라졸-1-일)에틸]카바메이트(6g, 18.65mmol, 45.33% 수율)를 무색 액체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 293.4 $[M+Na]^+$.

[0835] **단계-5**:

[0836] 에틸 아세테이트(60 mℓ) 중 tert-부틸 N-메틸-N-[2-(3-나이트로피라졸-1-일)에틸]카바메이트(6g, 22.20mmol)의 용액에 탄소 상 팔라듐, 10%, 타입 487, 건식(2.36g, 22.20mmol) 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 풍선 압력 수소 분위기 하에서 32시간 동안 교반하였다. 그 후에, 그것을 셀라이트층으로 여과하고, 에틸 아세테이트(500mℓ)로 세척하였다. 여과액을 감압 하에서 농축시켜 tert-부틸 N-[2-(3-아미노피라졸-1-일)에틸]-N-메틸-카바메이트(5g, 19.35mmol, 87.17% 수율)를 무색 겔로서 제공하였고, 이것을 추가로 정제시키지 않고 다음 단계에 사용하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 241.2 $[M+H]^+$.

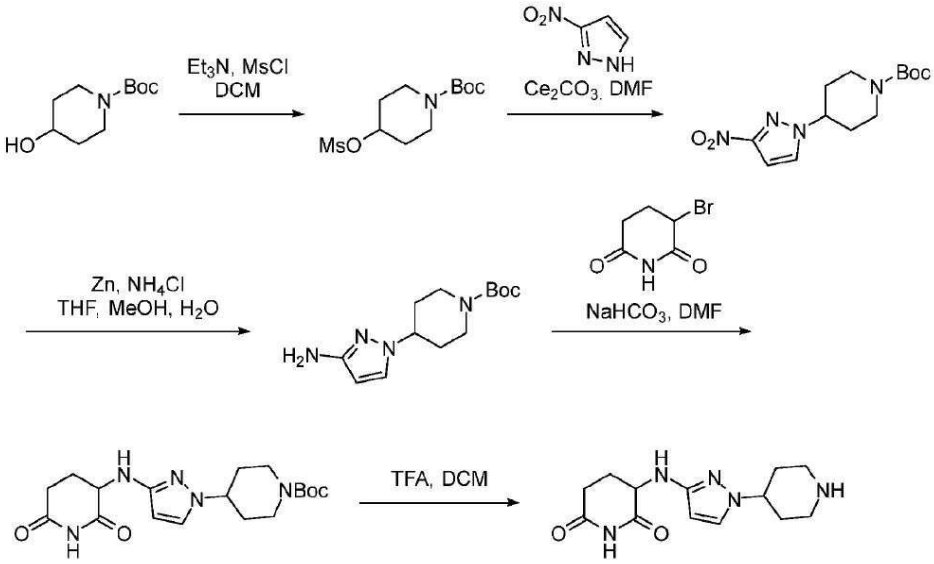
[0837] **단계-6**:

[0838] 밀봉 튜브에서 DMF(16mℓ) 중 tert-부틸 N-[2-(3-아미노피라졸-1-일)에틸]-N-메틸-카바메이트(1.6g, 6.66mmol) 및 3-브로모피페리딘-2,6-다이온(3.84g, 19.97mmol)의 용액에 중탄산나트륨(3.36g, 39.95mmol, 1.55mℓ)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 70℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 완결 후, 반응 혼합물을 얼음-냉각된 물에 부었다. 생성물을 EtOAc를 사용하여 추출하고, 유기층을 냉각된 염수 용액으로 세척하여 조 생성물을 얻었다. 그것을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 230-400메시, 석유 에터 중 0-100% 에틸 아세테이트)로 정제시켜 tert-부틸 N-[2-[3-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]피라졸-1-일]에틸]-N-메틸-카바메이트(1.8g, 4.00mmol, 60.01% 수율)를 녹색 검으로서 얻었다. LC-MS (ES^-): *m/z* 350.3 $[M-H]^-$.

[0839] **단계-7**:

[0840] DCM(5 mℓ) 중 tert-부틸 N-[2-[3-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]피라졸-1-일]에틸]-N-메틸-카바메이트(0.25g, 711.44μmol)의 용액에 다이옥산 중 4M 염화수소 용액(2.5mℓ)을 0℃에서 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 그 다음, 반응 혼합물을 진공에서 농축시켜 조 생성물을 얻었고, 이것을 다이에틸 에터(50mℓ)로 배산처리하여 3-[[1-[2-(메틸아미노)에틸]피라졸-3-일]아미노]피페리딘-2,6-다이온(0.15g, 459.64μmol, 64.61% 수율)을 밝은 청색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 252.4 $[M+H]^+$.

[0841] **3-[[1-(4-피페리딜)피라졸-3-일]아미노]피페리딘-2,6-다이온의 합성**



[0842]

[0843] **단계-1**:

[0844] DCM(300㎖) 중 tert-부틸 4-하이드록시피페리딘-1-카복실레이트(30g, 149.06mmol)의 용액에 트라이에틸 아민(150.83g, 1.49mol, 207.76㎖)을 첨가하고, 5분 동안 교반하였다. 메실 클로라이드(25.61g, 223.59mmol, 17.31㎖)를 0℃에서 반응 혼합물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 27℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 반응정지시키고, DCM(100㎖×3)으로 추출하였다. 유기층을 물(100㎖) 및 염수 용액(100㎖)으로 세척하였다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 230-400메시, 석유 에터 중 0-100% 에틸 아세테이트)로 정제시켜 tert-부틸 4-메틸설포닐옥시피페리딘-1-카복실레이트(40g, 136.03mmol, 91.26% 수율)를 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.21 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.57 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 3.53 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.57 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.90 (t, J = 7.6 Hz, 2H).

[0845] **단계-2**:

[0846] DMF(200㎖) 중 3-나이트로-1H-피라졸 (10g, 88.44mmol) 및 tert-부틸 4-메틸설포닐옥시피페리딘-1-카복실레이트(37.06g, 132.66mmol)의 용액에 탄산세슘(86.44g, 265.31mmol)을 첨가하고, 반응을 16시간 동안 65℃에서 교반하였다. 그 다음, 반응 혼합물을 물로 반응정지시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 감압 하에서 농축시키고, 조 혼합물을 칼럼 크로마토그래피(석유 에터 중 30%-40% 에틸 아세테이트)로 정제시켜 tert-부틸 4-(3-나이트로피라졸-1-일)피페리딘-1-카복실레이트(4g, 11.88mmol, 13.43% 수율)를 백색 반액체로서 제공하였다. LC-MS (ES$^+$): *m/z* 241.2 [[M-C$(CH_3)_3$]+H]+H]$^+$.

[0847] **단계-3**:

[0848] THF(20㎖) 및 메탄올(20㎖) 중 tert-부틸 4-(3-나이트로피라졸-1-일)피페리딘-1-카복실레이트(4g, 13.50mmol)의 용액에 물(5㎖) 중 NH_4Cl(14.44g, 269.98mmol), 그 다음 아연(8.83g, 134.99mmol)의 현탁액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 완결 후, 혼합물을 셀라이트층에 통과시키고, 여과액을 물(50㎖)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(250㎖)로 추출하였다. 유기층을 분리시키고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 유기층을 진공 하에서 증발시켜 조 화합물을 얻었고, 이것을 칼럼 크로마토그래피(Devisil 실리카, 헥산 중 0-100% 에틸 아세테이트)로 정제시켜 tert-부틸 4-(3-아미노피라졸-1-일)피페리딘-1-카복실레이트(2.5g, 6.57mmol, 48.68% 수율)를 갈색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES$^+$): m/z 211.2 [[M-C$(CH_3)_3$]+H]+H]$^+$.

[0849] **단계-4**:

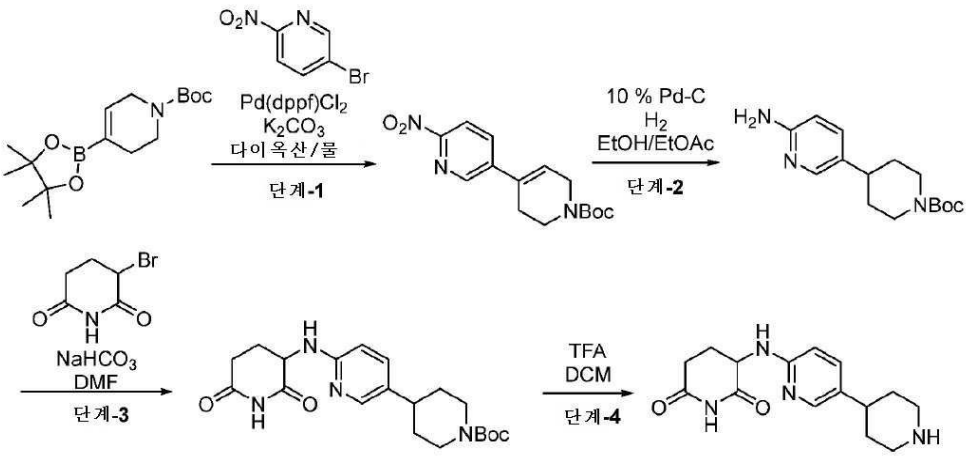
[0850] 밀봉 튜브에서 DMF(10㎖) 중 tert-부틸 4-(3-아미노피라졸-1-일)피페리딘-1-카복실레이트(2.0g, 7.51mmol) 및 3-브로모피페리딘-2,6-다이온(4.33g, 22.53mmol)의 용액에 중탄산나트륨(6.31g, 75.09mmol)을 첨가하였다. 반응

혼합물을 75℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 완결 후, 혼합물을 얼음-냉각된 물에 붓고, 에틸 아세테이트를 사용하여 추출하였다. 유기층을 냉각된 염수 용액으로 세척하여 조 생성물을 얻었다. 그것을 물 중 10% 폼산을 사용하여 셀라이트 상 역상 크로마토그래피로 정제시켜 tert-부틸 4-[3-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]피라졸-1-일]피페리딘-1-카복실레이트(1.1g, 2.84mmol, 37.83% 수율)를 밝은 재색 고체로서 얻었다. LC-MS (ES^+): *m/z* 378.3 $[M+H]^+$.

[0851] **단계-5**:

[0852] DCM(10㎖) 중 tert-부틸 4-[3-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]피라졸-1-일]피페리딘-1-카복실레이트(0.900g, 2.38mmol)의 용액에 2,2,2-트라이플루오로아세트산(271.89㎎, 2.38mmol, 183.71㎕)을 0℃에서 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 다이에틸 에터(100㎖)로 배산처리하여 3-[[1-(4-피페리딜)피라졸-3-일]아미노]피페리딘-2,6-다이온(0.900g, 1.61mmol, 67.51% 수율)을 흑색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 278.5 $[M+H]^+$.

[0853] **3-((5-(피페리딘-4-일)피리딘-2-일)아미노)피페리딘-2,6-다이온의 합성**



[0854]

[0855] **단계-1**:

[0856] 다이옥산(150㎖) 중 5-브로모-2-나이트로-피리딘 (15g, 73.89mmol)의 용액에 물(30㎖) 중 tert-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,6-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(25.13g, 81.28mmol), 탄산칼륨, 무수, 99%(30.64g, 221.68mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 질소 가스로 20분 동안 퍼징한 후 $Pd(dppf)Cl_2$(2.70g, 3.69mmol)를 첨가하고, 반응을 80℃에서 4시간 동안 환류시켰다. 반응 진행을 TLC 및 LC-MS로 모니터링하였다. 완결 후, 반응을 차가운 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염수 용액으로 세척하고, 농축 건조시켰다. 생성된 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 100-200메시, 0-석유 에터 중 20% 에틸 아세테이트)로 정제시켜 tert-부틸 4-(6-나이트로-3-피리딜)-3,6-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(18g, 57.18mmol, 77.39% 수율)를 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 306.42$[M+H]^+$.

[0857] **단계-2**:

[0858] 에틸 아세테이트(50㎖) 중 tert-부틸 4-(6-나이트로-3-피리딜)-3,6-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(5g, 16.38mmol)의 교반 용액에 탄소 상 팔라듐, 10%, 타입 487, 건식(4.36g, 40.94mmol)를 첨가하였다. 반응을 수소 가스 하에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 진행을 TLC 및 LC-MS로 모니터링하였다. 완결 후, 반응을 셀라이트 층으로 여과하고, 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여과액을 진공에서 농축시켜 tert-부틸 4-(6-아미노-3-피리딜)피페리딘-1-카복실레이트(4.4g, 15.45mmol, 94.35% 수율)를 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 278.46 $[M+H]^+$.

[0859] **단계-3**:

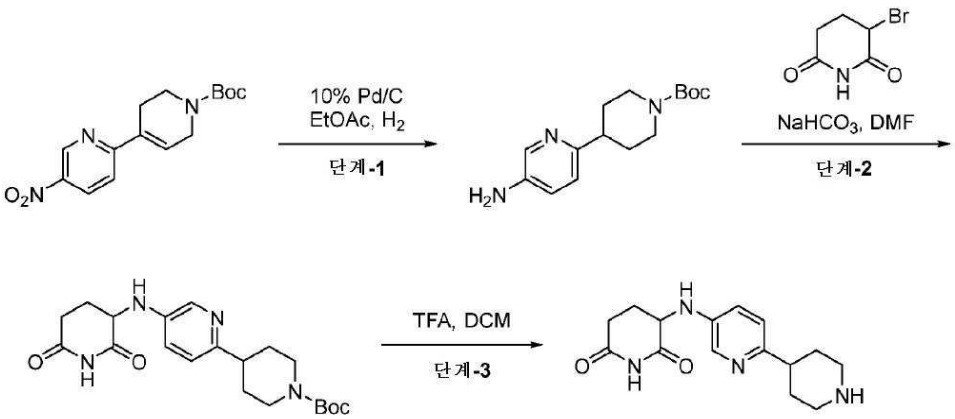
[0860] 아르곤 분위기 하에서 밀봉 튜브에서 DMF(20㎖) 중 tert-부틸 4-(6-아미노-3-피리딜)피페리딘-1-카복실레이트(2g, 7.21mmol)의 교반 용액에 중탄산나트륨(6.06g, 72.11mmol), 그 다음 3-브로모피페리딘-2,6-다이온(13.85g, 72.11mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하고, 반응 진행을 TLC로 모니터링하였다.

반응 혼합물을 얼음 냉각된 물에 붓고, 30분 동안 교반하였다. 고체 생성물을 여과로 분리시키고, 물 및 석유 에터로 세척하였다. 여과액 중의 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 그 다음 고체 생성물을 다이클로로에탄로로메탄/메탄올(5/1)에 용해시키고, 에틸 아세테이트 중의 추출된 생성물과 합하였다. 그것을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 증발 건조시켜 조 생성물을 얻었고, 이것을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 230-400메시, 석유 에터 중 0-100% 에틸 아세테이트)로 정제시켜 tert-부틸 4-[6-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]-3-피리딜]피페리딘-1-카복실레이트(2.8g, 4.61mmol, 63.97% 수율)를 밝은 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 389.25 $[M+H]^+$.

[0861] **단계-4**:

[0862] 다이클로로에탄로로메탄(10㎖) 중 tert-부틸 4-[6-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]-3-피리딜]피페리딘-1-카복실레이트(1.1g, 2.83mmol)의 용액에 트라이플루오로아세트산(322.88mg, 2.83mmol, 218.16㎕)을 0℃에서 첨가하고, 반응을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그 다음 반응 혼합물을 진공에서 농축시켜 조 생성물을 얻었고, 이것을 다이에틸 에터(50㎖)로 배산처리하여 3-[[5-(4-피페리딜)-2-피리딜]아미노]피페리딘-2,6-다이온 TFA 염(1.1g, 2.05mmol, 72.41% 수율)을 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 289.47 $[M+H]^+$.

[0863] **3-((6-(피페리딘-4-일)피리딘-3-일)아미노)피페리딘-2,6-다이온의 합성**

[0864] 

[0865] **단계-1**:

[0866] 에틸 아세테이트(100㎖) 중 tert-부틸 4-(5-나이트로-2-피리딜)-3,6-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(10g, 32.75mmol)의 교반 용액에 탄소 상 10wt.% 팔라듐, 타입 487, 건식(3.49g, 32.75mmol)첨가하고, 반응을 수소 분위기 하에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 진행을 TLC 및 LC-MS로 모니터링하였다. 완결 후, 반응 혼합물을 셀라이트 패드로 여과하고, 여과액을 농축 건조시켰다. 생성된 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 60-120메시, 석유 에터 중 0-30% 에틸 아세테이트)로 정제시켜 tert-부틸 4-(5-아미노-2-피리딜)피페리딘-1-카복실레이트(7g, 23.47mmol, 71.66% 수율)를 제공하였다. LC-MS (ES^-): *m/z* 276.24 $[M-H]^-$.

[0867] **단계-2**:

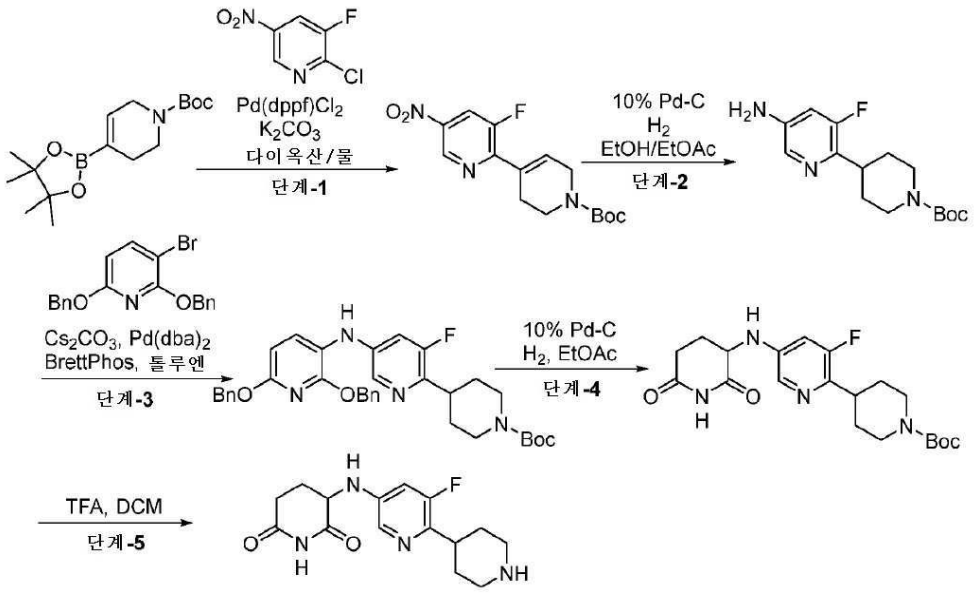
[0868] 밀봉 튜브에서 DMF(40㎖) 중 tert-부틸 4-(5-아미노-2-피리딜)피페리딘-1-카복실레이트(6.5g, 23.44mmol) 및 3-브로모피페리딘-2,6-다이온(13.50g, 70.31mmol)의 교반 용액에 중탄산나트륨(19.69g, 234.35mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 TLC 및 LC-MS로 모니터링하였다. 반응 완결 후, 반응 혼합물을 빙수에 붓고, 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 차가운 염수 용액으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 생성물을 제공하였고, 이것을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 230-400메시, 석유 에터 중 0-100% 에틸 아세테이트)로 정제시켜 tert-부틸 4-[5-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]-2-피리딜]피페리딘-1-카복실레이트(2.84g, 6.40mmol, 27.32% 수율)를 밝은 녹색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES^-): *m/z* 387.28 $[M-H]^-$.

[0869] **단계-3**:

[0870] 0℃에서 DCM(10㎖) 중 tert-부틸 4-[5-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]-2-피리딜]피페리딘-1-카복실레이트(1g, 2.57mmol)의 교반 용액에 TFA(5.92g, 51.92mmol, 4㎖)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 교반하고,

반응 진행을 TLC 및 LC-MS로 모니터링하였다. 반응 완결 후, 반응 혼합물을 증발시켜 조 생성물을 얻었고, 이것을 다이에틸 에터로 배산처리하고 진공에서 농축시켜 3-[[6-(4-피페리딜)-3-피리딜]아미노]피페리딘-2,6-다이온(700mg, 2.03mmol, 78.74% 수율)을 녹색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 289.46 $[M+H]^+$.

[0871] **3-((5-플루오로-6-(피페리딘-4-일)피리딘-3-일)아미노)피페리딘-2,6-다이온의 합성**



[0872]

[0873] **단계-1:**

[0874] 실온에서 1,4-다이옥산(100mℓ) 및 물(25mℓ) 중 벤질 2-클로로-3-플루오로-5-나이트로-피리딘 (10g, 56.65mmol) 및 tert-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,6-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(26.27g, 84.97mmol)의 용액에 탄산칼륨, 무수, 99%(23.49g, 169.94mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤으로 10분 동안 탈기시키고, $Pd(dppf)Cl_2$(2.07g, 2.83mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤으로 추가로 5분 동안 탈기시키고, 그것을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 그 후에, 반응 혼합물을 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 용액으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축시켜 조 생성물을 얻었고, 이것을 230-400메시 실리카겔 및 용리액으로서 석유 에터 중 0-10% 에틸 아세테이트를 사용하여 칼럼 크로마토그래피로 정제시켜 tert-부틸 4-(3-플루오로-5-나이트로-2-피리딜)-3,6-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(18g, 48.99mmol, 86.49% 수율)를 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS(ES^-): *m/z* 322.40 $[M-H]^-$

[0875] **단계-2:**

[0876] 에탄올(25mℓ) 및 에틸 아세테이트(25mℓ) 중 tert-부틸 4-(3-플루오로-5-나이트로-2-피리딜)-3,6-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(5g, 15.46mmol)의 교반 용액을 아르곤으로 10분 동안 탈기시켰다. 탄소 상 팔라듐, 10%, 타입 487, 건식(5 g)를 실온에서 첨가하고, 그것을 16시간 동안 실온에서 H_2-풍선 압력 하에서 교반하였다. 반응 완결 후, 그것을 셀라이트층으로 여과하고, EtOH 및 EtOAc로 세척하였다. 여과액을 감압 하에서 증발시켜 조 생성물을 제공하였고, 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 및 용리액으로서 0-100% EA-PE를 사용하여 정제시켜 tert-부틸 4-(5-아미노-3-플루오로-2-피리딜)피페리딘-1-카복실레이트(4g, 12.60mmol, 81.45% 수율)를 제공하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 296.56 $[M+H]^+$

[0877] **단계-3:**

[0878] 톨루엔(130mℓ) 중 2,6-다이벤질옥시-3-브로모-피리딘 (13g, 35.11mmol) 및 tert-부틸 4-(5-아미노-3-플루오로-2-피리딜)피페리딘-1-카복실레이트(8.30g, 28.09mmol)의 용액에 탄산세슘(14.87g, 45.65mmol)을 RT에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 가스로 10분 동안 탈기시키고, $Pd(dba)_2$(1.61g, 1.76mmol), BrettPhos(942.36mg, 1.76mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 가스로 추가로 5분 동안 탈기시키고, 그것을 110℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트층으로 여과하고, 에틸 아세테이트(150mℓ)로 세척하였다. 유기층을 물(100mℓ)

및 염수 용액(100㎖)으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켜 조 생성물을 제공하였고, 이것을 Davisil 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(용리액으로서 0-40% EA-PE)를 사용하여 정제시켜 tert-부틸 4-[5-[(2,6-다이벤질옥시-3-피리딜)아미노]-3-플루오로-2-피리딜]피페리딘-1-카복실레이트(9g, 13.39mmol, 38.14% 수율)를 갈색 검으로서 얻었다. LC-MS(ES$^+$): *m/z* 586.62 $[M+H]^+$

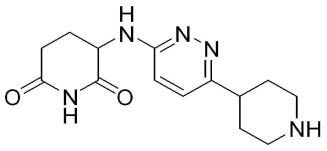
[0879] **단계-4:**

[0880] EtOAc(100㎖) 중 tert-부틸 4-[5-[(2,6-다이벤질옥시-3-피리딜)아미노]-3-플루오로-2-피리딜]피페리딘-1-카복실레이트(9g, 15.39mmol)의 교반 용액을 아르곤으로 10분 동안 탈기시켰다. 탄소 상 10% 팔라듐, 60% 습식 기반(9g)을 실온에서 첨가하고, 그것을 16시간 동안 25℃에서 H_2-60 Psi 압력(Parr Shaker) 하에서 교반하였다. 반응 완결 후, 그것을 셀라이트층으로 여과하고, EtOAc로 세척하였다. 여과액을 감압 하에서 증발시켜 조 생성물을 제공하였고, 이것을 실리카겔(100-200메시) 칼럼 크로마토그래피 및 용리액으로서 0-100% EA-PE를 사용하여 정제시켜 tert-부틸 4-[5-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]-3-플루오로-2-피리딜]피페리딘-1-카복실레이트(5.5g, 13.29mmol, 86.33% 수율)를 밝은 녹색 고체로서 제공하였다. LC-MS(ES$^+$): *m/z* 407.09 $[M+H]^+$

[0881] **단계-5:**

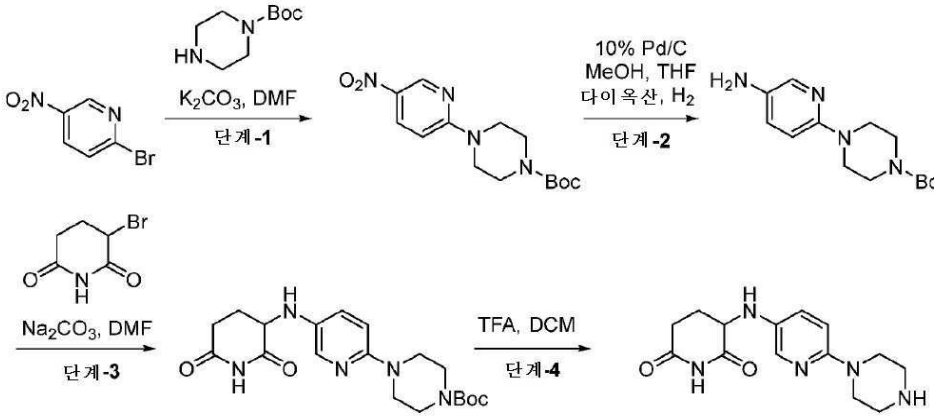
[0882] 0℃까지 냉각된 DCM(5㎖) 중 tert-부틸 4-[5-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]-3-플루오로-2-피리딜]피페리딘-1-카복실레이트(240mg, 590.48㎛ol)의 교반 용액에 트라이플루오로아세트산(1㎖)을 불활성 분위기 하에서 적가하였다. 그 다음 반응 혼합물을 rt에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 완결 후, 혼합물을 감압 하에서 농축시키고, 조 생성물을 다이에틸 에터(3×5㎖)로 배산처리하여 3-[[5-플루오로-6-(4-피페리딜)-3-피리딜]아미노]피페리딘-2,6-다이온TFA 염(220mg, 492.07㎛ol, 83.33% 수율)을 녹색 고체로서 제공하였다. LC-MS(ES$^+$): *m/z* 307.11 $[M+H]^+$

[0883] **중간체 3-((6-(피페리딘-4-일)피리다진-3-일)아미노)피페리딘-2,6-다이온을 실질적으로 3-[[6-(4-피페리딜)-3-피리딜]아미노]피페리딘-2,6-다이온의 합성에 따라서 제조하였다.**

[0884] 

[0885] LC-MS (ES$^+$): *m/z* 290.2 $[M+H]^+$.

[0886] **3-[(6-피페라진-1-일-3-피리딜)아미노]피페리딘-2,6-다이온의 합성**

[0887] 

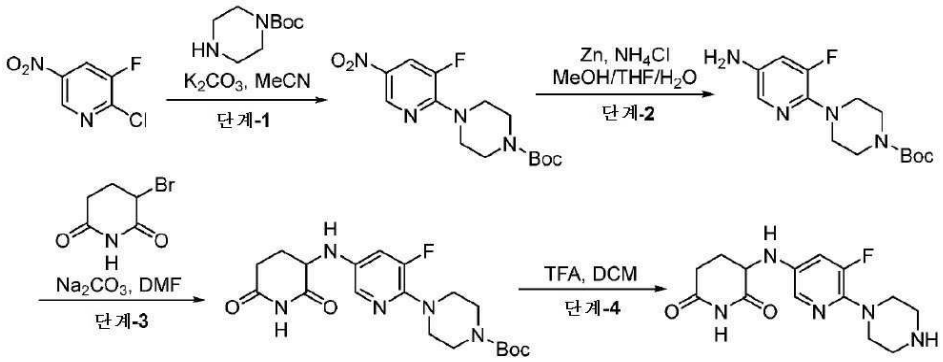
[0888] **단계-1:**

[0889] 실온에서 질소 분위기 하에서 DMF(120㎖) 중 2-브로모-5-나이트로피리딘 (12g, 59.12mmol)의 교반 용액에 tert-부틸 피페라진-1-카복실레이트(14.31g, 76.85mmol), 그 다음 탄산칼륨(8.17g, 59.12mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 가열시켰다. 반응의 진행을 TLC로 모니터링하였다. 완결 후, 반응 혼합물을 물(500㎖)로 희석시키고, 여과하였다. 얻은 잔류물을 펜타틴(100㎖)으로 세척하고, 진공 하에서 건조시켜 화합물

tert-부틸 4-(5-나이트로피리딘-2-일)피페라진-1-카복실레이트(15g, 46.22mmol, 78.18% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES$^+$): *m/z* 209.40 [M-Boc+H]$^+$.

[0890] 단계-2 내지 단계-4로부터의 절차는 중간체 3-((6-(피페리딘-4-일)피리딘-3-일)아미노)피페리딘-2,6-다이온의 합성과 동일하고, 생성물 3-[(6-피페라진-1-일-3-피리딜)아미노]피페리딘-2,6-다이온을 LC-MS로 확인하였다. LC-MS (ES$^+$): *m/z* 290.45 [M+H]$^+$.

[0891] **3-((5-플루오로-6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)아미노)피페리딘-2,6-다이온의 합성**



[0892]

[0893] **단계-1:**

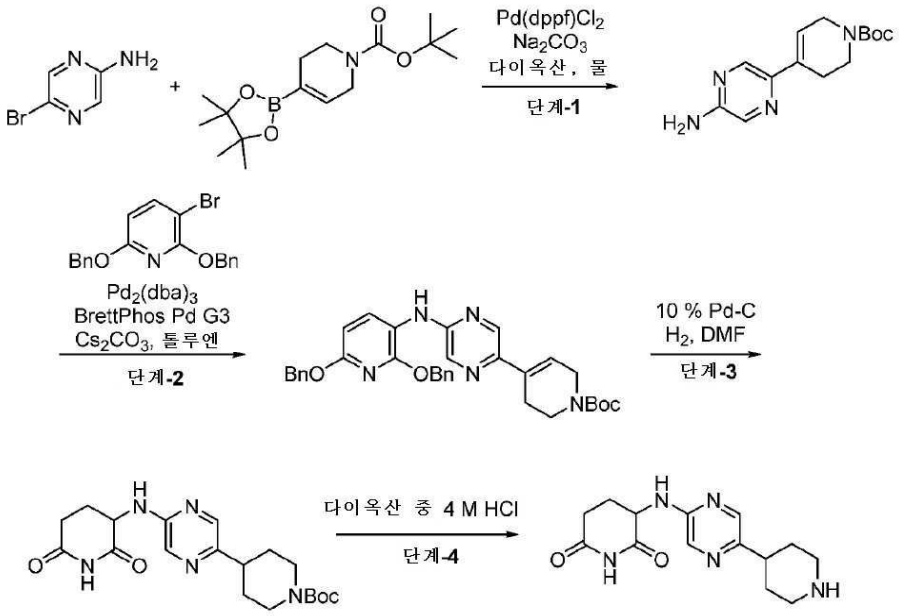
[0894] 질소 하에서 실온에서 MeCN(41.45mℓ) 중 tert-부틸 피페라진-1-카복실레이트(26.38g, 141.62mmol)의 교반 용액에 탄산칼륨(19.57g, 141.62mmol, 8.55mℓ) 및 2-클로로-3-플루오로-5-나이트로-피리딘(25g, 141.62mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 70℃에서 6시간 동안 가열시켰다. 반응 완결 후, 반응을 실온까지 냉각시키고, 얼음 냉각된 물로 희석시키고, 진공 하에서 건조시켜 조 생성물을 제공하였고, 이것을 용리액으로서 0-30% EA-PE를 사용하여 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(60/120메시)로 정제시켜 tert-부틸 4-(3-플루오로-5-나이트로-2-피리딜)피페라진-1-카복실레이트(42g, 115.84mmol, 81.80% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0895] **단계-2:**

[0896] 메탄올(100mℓ) 및 THF(100mℓ) 중 tert-부틸 4-(3-플루오로-5-나이트로-2-피리딜)피페라진-1-카복실레이트(20g, 61.29mmol)의 교반 용액에 염화암모늄(32.78g, 612.89mmol, 21.43mℓ), 그 다음 물(50mℓ) 혼합물 중 Zn(40.08g, 612.89mmol)을 0℃에서 아르곤 분위기 하에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 그 후에, 그것을 셀라이트층으로 여과하고, MeOH(100mℓ) 및 THF(100mℓ)로 세척하였다. 여과액을 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 제공하였다. 조물질을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(100/200메시 및 용리액으로서 0-50% EA-PE)로 정제시켜 tert-부틸 4-(5-아미노-3-플루오로-2-피리딜)피페라진-1-카복실레이트(15g, 40.49mmol, 66.07% 수율)를 갈색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES$^+$): *m/z* 297.61 [M+H]$^+$.

[0897] 단계-3 내지 단계-4로부터의 절차는 중간체 3-((6-(피페리딘-4-일)피리딘-3-일)아미노)피페리딘-2,6-다이온의 합성과 동일하고, 생성물 3-((5-플루오로-6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)아미노)피페리딘-2,6-다이온을 LC-MS로 확인하였다. LC-MS (ES$^+$): *m/z* 308.30 [M+H]$^+$.

[0898] **3-((5-(피페리딘-4-일)피라진-2-일)아미노)피페리딘-2,6-다이온의 합성**



[0899]

[0900] **단계-1**:

[0901] 다이옥산(60㎖) 및 물(15㎖) 중 5-브로모피라진-2-아민(3g, 17.24mmol), tert-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-5,6-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트(5.86g, 18.97mmol), $Pd(dppf)Cl_2$(1.41g, 1.72mmol) 및 탄산나트륨(5.48g, 51.72mmol)의 혼합물을 탈기시키고, N_2로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 N_2 분위기 하에서 교반하였다. LC-MS가 5-브로모피라진-2-아민의 완전한 소모를 나타낸 후, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 조 생성물 tert-부틸 4-(5-아미노피라진-2-일)-5,6-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트(4.6g, 7.99mmol, 46.34% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 277.4 $[M+H]^+$. 생성물을 추가로 정제시키지 않고 직접 다음 단계에서 사용하였다.

[0902] **단계-2**:

[0903] 톨루엔(1㎖) 중 tert-부틸 4-(5-아미노피라진-2-일)-5,6-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트(500㎎, 1.81mmol), 2,6-비스(벤질옥시)-3-브로모피리딘 (669.91㎎, 1.81mmol), 탄산세슘(1.47g, 4.52mmol), 다이사이클로헥실-[3,6-다이메톡시-2-[2,4,6-트라이(프로판-2-일)페닐]페닐]포스판(97.12㎎, 180.94㎛ol) 및 (1E,4E)-1,5-다이페닐펜타-1,4-다이엔-3-온;팔라듐(82.85㎎, 90.47㎛ol)의 혼합물을 탈기시키고, N_2로 3회 퍼징하였다. 그 다음 혼합물을 110℃에서 12시간 동안 N_2 분위기 하에서 교반하였다. 반응이 LC-MS에 의해서 나타낸 바와 같이 완료된 후, 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에서 농축시켜 잔류물을 제공하였고, 이것을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 석유 에터/에틸 아세테이트=50/1에서 3/1)로 정제시켜 화합물 tert-부틸 4-(5-((2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)아미노)피라진-2-일)-5,6-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트(1.1g, 1.70mmol, 94.04% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 566.2 $[M+H]^+$.

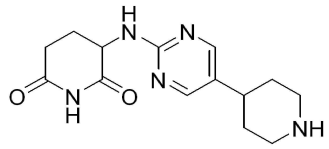
[0904] **단계-3**:

[0905] DMF(50㎖) 중 tert-부틸 4-(5-((2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)아미노)피라진-2-일)-5,6-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트(1g, 1.77mmol)의 용액에 팔라듐(탄소 상 10%, 습식, 500 ㎎)을 질소 분위기 하에서 첨가하였다. 현탁액을 탈기시키고, H_2로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 수소 분위기(15 Psi) 하에서 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응을 LC-MS로 모니터링하였다. 완결 후, 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에서 농축시켜 잔류물을 제공하였고, 이것을 분취용-TLC(실리카겔, DCM: MeOH = 10:1)로 정제시켜 화합물 tert-부틸 4-(5-((2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아미노)피라진-2-일)피페리딘-1-카복실레이트(134㎎, 320.34㎛ol, 18.12% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 334.2 $[M-t\mathrm{Bu}+H]^+$.

[0906] **단계-4**:

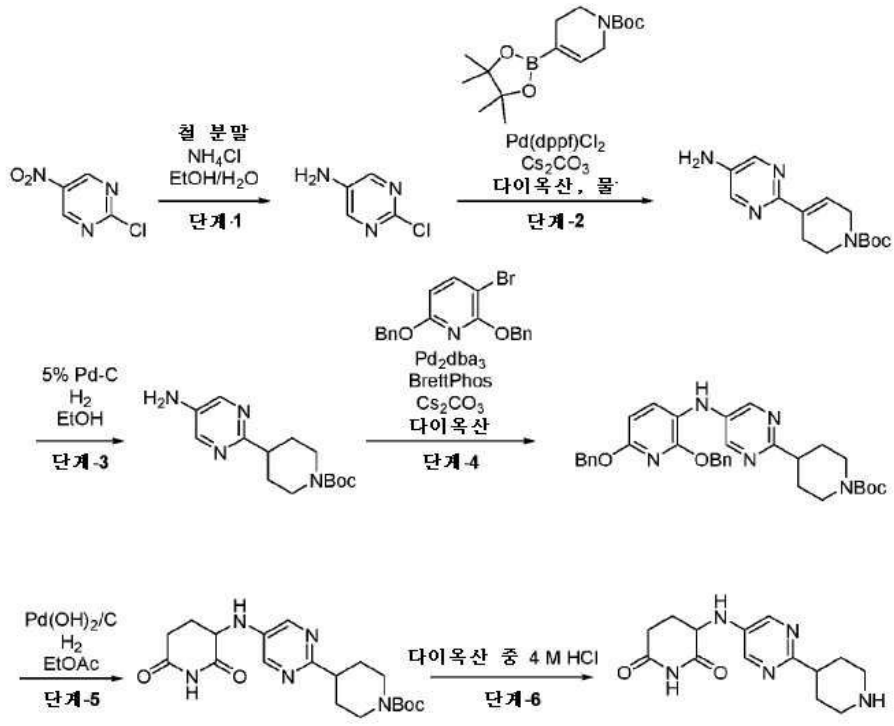
[0907] 다이옥산(2㎖) 중 tert-부틸 4-(5-((2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아미노)피라진-2-일)피페리딘-1-카복실레이트(130㎎, 333.81㎛ol)의 용액에 다이옥산 중 4M 염화수소 용액(2.55㎖)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응을 LC-MS로 모니터링하였다. 완결 후, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 제공하였고, 이것을 추가로 정제시키지 않고 다음 단계에 직접 사용하였다. 화합물 3-((5-(피페리딘-4-일)피라진-2-일)아미노)피페리딘-2,6-다이온 HCl 염(96㎎, 265.20㎛ol, 79.45% 수율)을 청색 고체로서 얻었다. LC-MS (ES^+): *m/z* 290.4 $[M+H]^+$.

[0908] **중간체 3-[[5-(4-피페리딜)피리미딘-2-일]아미노]피페리딘-2,6-다이온을 실질적으로 3-((5-(피페리딘-4-일)피라진-2-일)아미노)피페리딘-2,6-다이온의 합성에 따라서 제조하였다.**

[0909] 

[0910] LC-MS (ES^+): *m/z* 290.4 $[M+H]^+$.

[0911] **3-[[2-(4-피페리딜)피리미딘-5-일]아미노]피페리딘-2,6-다이온의 합성**

[0912] 

[0913] **단계-1**:

[0914] 에탄올(29㎖) 및 물(7㎖) 중 2-클로로-5-나이트로-피리미딘(3.4g, 21.31㎜ol)의 교반 용액에 철 분말(5.95g, 106.56㎜ol) 및 염화암모늄 (2.28g, 42.63㎜ol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 70℃에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 진행을 TLC 및 LC-MS로 모니터링하였다. 반응 완결 후, 혼합물을 셀라이트층으로 여과하고, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 얻은 고체를 물(100㎖)로 희석시키고 및 에틸 아세테이트(2×100㎖)로 추출하였다. 합한 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피(석유 에터 중 30% 에틸 아세테이트)로 정제시켜 2-클로로피리미딘-5-아민(1.5g, 10.71㎜ol, 50.24% 수율)을 밝은 갈색 검 같은 화합물로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 130.1 $[M+H]^+$.

[0915] **단계-2**:

[0916] 다이옥산(30㎖) 및 물(3㎖) 중 2-클로로피리미딘-5-아민(3g, 23.16㎜ol) 및 tert-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-

1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,6-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(8.59g, 27.79mmol)의 혼합물에 $Pd(dppf)Cl_2$(1.89g, 2.32mmol) 및 탄산세슘(15.09g, 46.32mmol)을 첨가하였다. 반응을 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. LC-MS가 나타낸 바와 같은 반응 완결 후, 반응 혼합물을 농축시켜 잔류물을 제공하였고, 이것을 플래시 칼럼 크로마토그래피(석유 에터/에틸 아세테이트 = 1/1)로 정제시켰다. 목적하는 생성물 tert-부틸 4-(5-아미노피리미딘-2-일)-3,6-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(5.42g, 12.51mmol, 54.04% 수율)를 황색 고체로서 얻었다. LC-MS (ES^+): *m/z* 276.9 $[M+H]^+$.

[0917] **단계-3**:

[0918] 에탄올(30mℓ) 중 tert-부틸 4-(5-아미노피리미딘-2-일)-3,6-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(5.42g, 19.61mmol)의 용액에 활성탄 페이스트 상의 팔라듐, 5%(1.67g, 15.69mmol)를 질소 분위기 하에서 첨가하였다. 현탁액을 탈기시키고, 수소로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 수소(15 psi) 하에서 25℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 완결을 LC-MS로 확인한 후, 반응 혼합물을 여과하고, 농축시켜 잔류물을 제공하였고, 이것을 분취용-TLC(석유 에터/에틸 아세테이트 = 1/1)로 정제시켰다. 목적하는 생성물 tert-부틸 4-(5-아미노피리미딘-2-일)피페리딘-1-카복실레이트(4.23g, 11.96mmol, 60.98% 수율)를 황색 고체로서 얻었다. LC-MS (ES^+): *m/z* 279.4 $[M+H]^+$.

[0919] **단계-4**:

[0920] 다이옥산(20mℓ) 중 tert-부틸 4-(5-아미노피리미딘-2-일)피페리딘-1-카복실레이트(3.5g, 12.57mmol) 및 2,6-다이벤질옥시-3-브로모-피리딘(6.05g, 16.35mmol)의 혼합물에 $Pd_2(dba)_3$(1.15g, 1.26mmol), (5-다이페닐포스판일-9,9-다이메틸-잔텐-4-일)-다이페닐-포스판(1.46g, 2.51mmol) 및 탄산세슘(8.19g, 25.15mmol)을 첨가하였다. LC-MS가 반응의 완결을 확인할 때까지 반응을 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 그 다음 반응 혼합물을 농축시키고, 분취용-TLC(석유 에터/에틸 아세테이트 = 2/1)로 정제시켰다. 목적하는 생성물 tert-부틸 4-[5-[(2,6-다이벤질옥시-3-피리딜)아미노]피리미딘-2-일]피페리딘-1-카복실레이트(5.16g, 3.35mmol, 26.67% 수율)를 황색 고체로서 얻었다. LC-MS (ES^+): *m/z* 568.6 $[M+H]^+$.

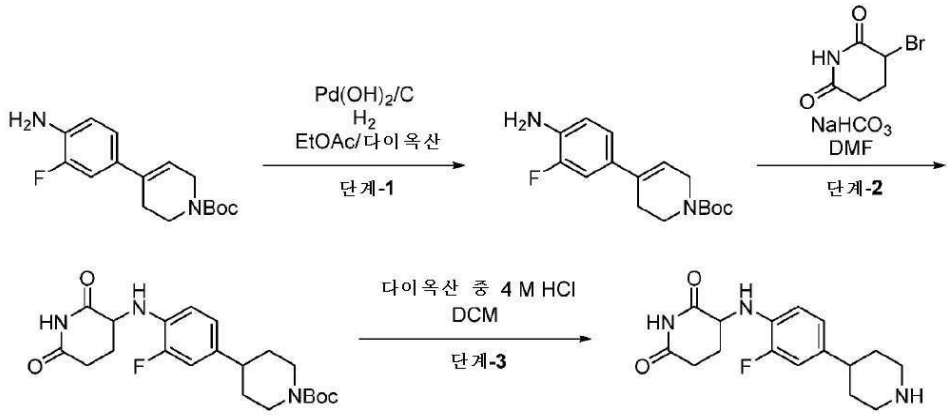
[0921] **단계-5**:

[0922] 에틸 아세테이트(1.5mℓ) 중 tert-부틸 4-[5-[(2,6-다이벤질옥시-3-피리딜)아미노]피리미딘-2-일]피페리딘-1-카복실레이트(50mg, 88.08μmol)의 용액에 탄소 상 20wt.% 팔라듐 하이드록사이드(24.74mg, 176.16μmol)를 첨가하였다. 혼합물을 수소로 3회 퍼징하고, 수소 분위기(15 psi) 하에서 15℃에서 1시간 동안 교반하였다. LC-MS가 나타내는 바와 같은 반응 완결 후, 목적하는 생성물 tert-부틸 4-[5-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]피리미딘-2-일]피페리딘-1-카복실레이트(28mg, 71.18μmol, 80.81% 수율)를 황색 고체로서 얻었고, 이것을 분취용-TLC(에틸 아세테이트)로 정제시켰다. LC-MS (ES^+): *m/z* 334 $[M-55]^+$.

[0923] **단계-6**:

[0924] 10℃에서 다이옥산 중 4M 염화수소 용액(2mℓ)을 tert-부틸 4-[5-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]피리미딘-2-일]피페리딘-1-카복실레이트(150mg, 385.16μmol)에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온까지 가온시키고, 16시간 동안 교반하였다. 반응 완결 후(TLC 및 LC-MS로 입증됨), 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시키고, 에터로 배산처리하고, 동결건조시켜 3-[[2-(4-피페리딜)피리미딘-5-일]아미노]피페리딘-2,6-다이온 HCl 염(90mg, 256.28μmol, 66.54% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz,DMSO-d_6) 10.87 (s, 1H), 9.03 (bs, 1H), 8.78 (bs, 1H), 8.27 (s, 2H), 4.50-4.46 (m, 1H), 3.31-3.29 (m, 2H), 3.05-2.97 (m, 3H), 2.72-2.68 (m, 1H), 2.62-2.58 (m, 1H), 2.07-1.88 (m, 6H). LC-MS (ES^+): *m/z* 290.1 $[M+H]^+$.

[0925] **3-[2-플루오로-4-(4-피페리딜)아닐리노]피페리딘-2,6-다이온의 합성**



[0926]

[0927] **단계-1**:

[0928] 에틸 아세테이트(25㎖) 및 다이옥산(25㎖) 중 tert-부틸 4-(3-플루오로-4-나이트로-페닐)-3,6-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(5.00g, 15.51mmol)의 교반 용액에, 탄소 상 20wt.% 팔라듐 하이드록사이드(2.18g, 15.51mmol)를 첨가하였다. 수소 가스를 반응에 10분 동안 버블링하여 용액을 포화시키고, 수소화(1 분위기)를 실온에서 16시간 동안 수행하였다. 반응의 진행을 TLC 및 LC-MS로 모니터링하였다. 완결 후, 반응 혼합물을 질소로 퍼징하고, 촉매를 셀라이트 패드를 통한 여과에 의해서 제거하였다. 여과액을 감압 하에서 농축시켜 조생성물 tert-부틸 4-(4-아미노-3-플루오로-페닐)피페리딘-1-카복실레이트(4.2g, 14.05mmol, 90.60% 수율)를 밝은 갈색 액체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 195.2 $[M+H-100]^+$.

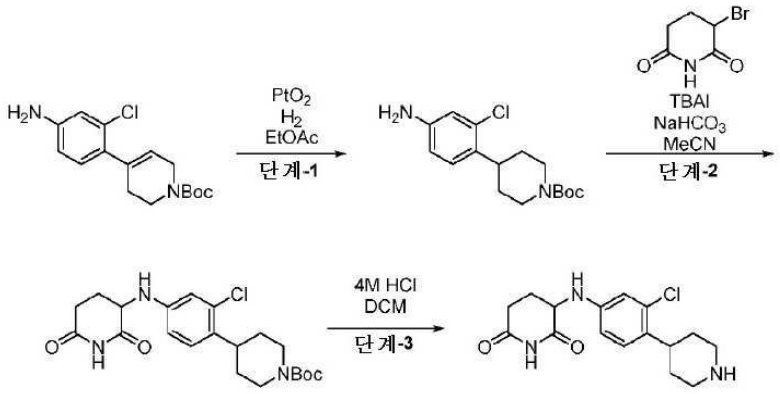
[0929] **단계-2**:

[0930] 밀봉 튜브에서, DMF(10㎖) 중 tert-부틸 4-(4-아미노-3-플루오로-페닐)피페리딘-1-카복실레이트(1g, 3.40mmol)의 용액에 중탄산나트륨(998.84mg, 11.89mmol), 그 다음 3-브로모피페리딘-2,6-다이온(1.63g, 8.49mmol)을 실온에서 질소 분위기 하에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 70℃에서 12시간 동안 교반하고, 반응 진행을 TLC/LC-MS로 모니터링하였다. 완결 후, 반응 혼합물을 물(20㎖)로 희석시키고 및 에틸 아세테이트(3×30㎖)로 추출하였다. 유기층을 염수 용액(30㎖)으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 그 다음 용액을 감압 하에서 농축시켜 조생성물을 제공하였고, 이것을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 석유 에터 중 60% 에틸 아세테이트)로 정제시켜 tert-부틸 4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]-3-플루오로-페닐]피페리딘-1-카복실레이트(0.6g, 1.30mmol, 38.31% 수율)를 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 306.2 $[M+H-100]^+$.

[0931] **단계-3**:

[0932] 다이옥산(4㎖) 중 tert-부틸 4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]-3-플루오로-페닐]피페리딘-1-카복실레이트(0.6g, 1.48mmol)의 교반 용액에 4M 염화수소 용액(369.95㎕)을 5℃에서 질소 분위기 하에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하고, 반응의 진행을 TLC 및 LC-MS로 모니터링하였다. 반응 완결 후, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 3-[2-플루오로-4-(4-피페리딜)아닐리노]피페리딘-2,6-다이온 HCl 염(0.5g, 1.45mmol, 97.86% 수율)을 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 306.2 $[M+H]^+$.

[0933] **3-[3-클로로-4-(4-피페리딜)아닐리노]피페리딘-2,6-다이온의 합성**



[0934]

[0935] **단계-1**:

[0936] 에틸 아세테이트(30㎖) 중 tert-부틸 4-(4-아미노-2-클로로-페닐)-3,6-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(1g, 3.24mmol)의 용액에 PtO_2(303.70mg, 1.34mmol)를 첨가하고, 시스템을 N_2로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하고, 반응 진행을 LC-MS로 모니터링하였다. 반응 완결 후, 반응 혼합물을 여과하고, 여과액을 진공 하에서 농축시켰다. 화합물 tert-부틸 4-(4-아미노-2-클로로페닐)피페리딘-1-카복실레이트(0.44g, 1.38mmol, 42.56% 수율)를 흑색 고체로서 얻었고, 정제시키지 않고 다음 단계에 사용하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 255.1 $[M-t\mathrm{Bu}+H]^+$.

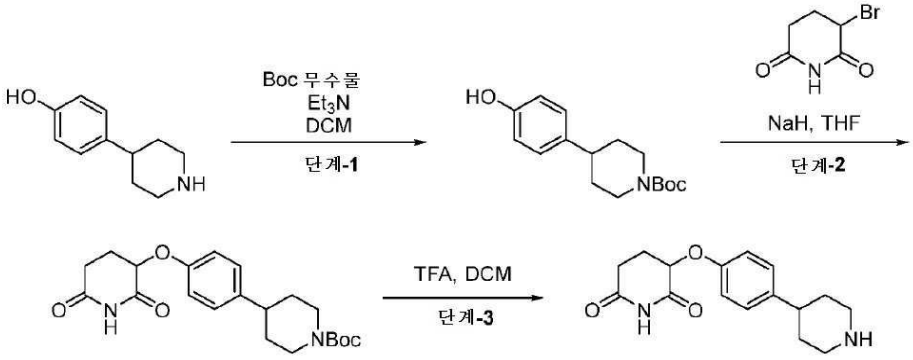
[0937] **단계-2**:

[0938] 아세토나이트릴(4㎖) 중 tert-부틸 4-(4-아미노-2-클로로-페닐)피페리딘-1-카복실레이트(2.1g, 6.76mmol) 및 3-브로모피페리딘-2,6-다이온(1.95g, 10.13mmol)의 용액에 테트라부틸암모늄 아이오다이드(249.56mg, 675.64㎛ol) 및 중탄산나트륨(1.70g, 20.27mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 12시간 동안 교반하고, 반응 진행을 LC-MS로 모니터링하였다. 반응 완결 후, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 석유 에터/에틸 아세테이트=100/1에서 3/1)로 정제시켜 화합물 tert-부틸 4-(2-클로로-4-((2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아미노)페닐)피페리딘-1-카복실레이트(0.8g, 1.65mmol, 34.18% 수율)를 청색 고체로서 얻었다. LC-MS (ES^+): *m/z* 366.0 $[M-t\mathrm{Bu}+H]^+$.

[0939] **단계-3**:

[0940] 0℃에서 DCM(10㎖) 중 tert-부틸 4-[2-클로로-4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]피페리딘-1-카복실레이트(0.1g, 237.01㎛ol)의 교반 용액에 다이옥산 중 4M HCl(0.5㎖)을 적가하였다. 반응을 27℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응을 감압 하에서 농축시켜 조물질을 얻었다. 조물질을 에터로 배산처리하여 3-[3-클로로-4-(4-피페리딜)아닐리노]피페리딘-2,6-다이온 HCl 염(0.084g, 231.70㎛ol, 97.76% 수율)을 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 322.16 $[M+H]^+$.

[0941] **3-[4-(4-피페리딜)페녹시]피페리딘-2,6-다이온의 합성**



[0942]

[0943] **단계-1**:

[0944] DCM(20㎖) 중 4-(4-피페리딜)페놀 HBr 염(2.00g, 7.75mmol)의 용액을 100㎖ 둥근 바닥 플라스크에 첨가하였다. tert-부톡시카보닐 tert-부틸 카보네이트(2.03g, 9.30mmol, 2.13㎖) 및 트라이에틸아민(3.92g, 38.74mmol, 5.40㎖)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 완결 후(TLC로 확인), 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(50㎖)로 희석시키고, 물(20㎖) 및 염수(20㎖)로 순차적으로 로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 얻었고, 이것을 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 230-400메시, 석유 에터 중 0-80% 에틸 아세테이트)로 정제시켜 tert-부틸 4-(4-하이드록시페닐)피페리딘-1-카복실레이트(1.8g, 6.45mmol, 83.22% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 178.2 $[M-Boc+H]^+$.

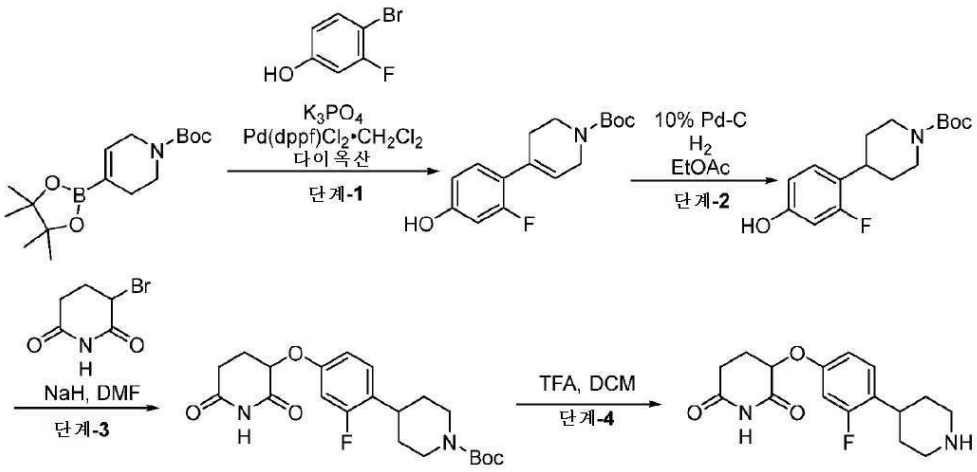
[0945] **단계-2**:

[0946] 0℃에서 소듐 하이드라이드(93.78㎎, 3.61mmol)를 THF(10㎖) 중 tert-부틸 4-(4-하이드록시페닐)피페리딘-1-카복실레이트(1.0g, 3.61mmol)의 교반 용액에 서서히 첨가하였다. 첨가 후, 반응 혼합물을 70℃에서 30분 동안 가열시켰다. 그것을 0℃까지 다시 냉각시킨 후 3-브로모피페리딘-2,6-다이온(553.83㎎, 2.88mmol)을 매우 천천히 첨가하고, 그 후 반응 혼합물을 70℃에서 2시간 동안 가열시켰다. 반응의 진행을 TLC로 모니터링하였다. 완결 후, 반응을 염화암모늄으로 반응정지시키고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 제공하였고, 이것을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 230-400메시, 석유 에터 중 0-50% 에틸 아세테이트)로 정제시켜 tert-부틸 4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)옥시]페닐]피페리딘-1-카복실레이트(0.5g, 1.05mmol, 29.17% 수율)를 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 411.41 $[M+Na]^+$.

[0947] **단계-3**:

[0948] DCM(5㎖) 중 tert-부틸 4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)옥시]페닐]피페리딘-1-카복실레이트(0.55g, 1.42mmol)의 용액에 2,2,2-트라이플루오로아세트산(161.44㎎, 1.42mmol, 109.08㎕)을 0℃에서 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그 다음 반응 혼합물을 진공에서 농축시켜 조 생성물을 제공하였고, 이것을 다이에틸 에터(20㎖)로 배산처리하여 3-[4-(4-피페리딜)페녹시]피페리딘-2,6-다이온 TFA 염(0.5g, 1.13mmol, 80.02% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 289.28 $[M+H]^+$.

[0949] **3-(3-플루오로-4-(피페리딘-4-일)페녹시)피페리딘-2,6-다이온의 합성**



[0950]

[0951] **단계-1:**

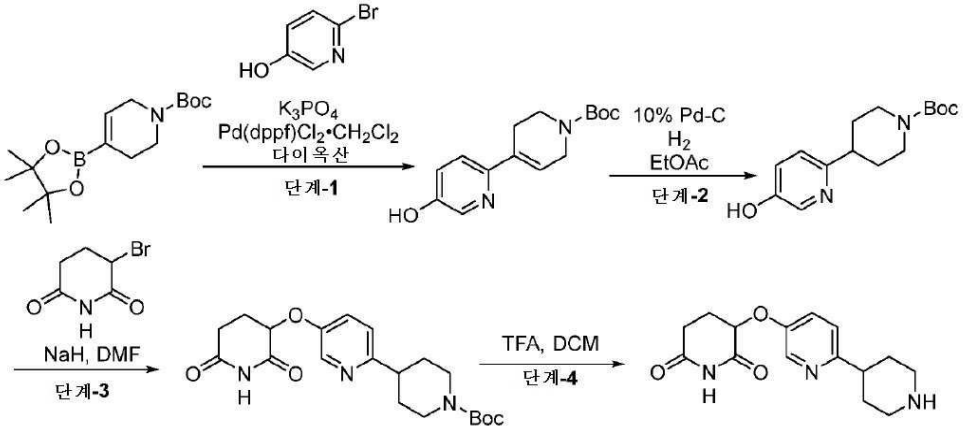
[0952] 1,4-다이옥산(10㎖) 중 4-브로모-3-플루오로-페놀 (500㎎, 2.62㎜ol), tert-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,6-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(971.34㎎, 3.14㎜ol) 및 인산칼륨 삼염기성 무수(1.39g, 6.54㎜ol)의 용액을 질소로 5분 동안 퍼징하고, $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$(213.78㎎, 261.78㎛ol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 3시간 동안 100℃에서 교반하였다. 그 다음 그것을 주위 온도까지 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석시키고, 셀라이트로 여과하고 에틸 아세테이트로 세척하였다. 용매를 감압 하에서 완전히 제거하고, 조 생성물을 용리액으로서 석유 에터 중 0에서 20% 에틸 아세테이트를 사용하여 칼럼 크로마토그래피(실리카)로 정제시켜 부틸 4-(2-플루오로-4-하이드록시-페닐)-3,6-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(690㎎, 2.28㎜ol, 87.16% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 194.0 $[M-Boc+H]^+$.

[0953] **단계-2:**

[0954] 에틸 아세테이트(50㎖) 중 tert-부틸 4-(2-플루오로-4-하이드록시-페닐)-3,6-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(690㎎, 2.35㎜ol)의 교반 용액에 탄소 상 팔라듐, 10%, 타입 487, 건식(100㎎, 939.67㎛ol)를 질소 압력 하에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 2시간 동안 25℃에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 셀라이트로 여과하고 에틸 아세테이트(100㎖)로 세척하였다. 용매를 감압 하에서 완전히 제거하여 tert-부틸 4-(2-플루오로-4-하이드록시-페닐)피페리딘-1-카복실레이트(650㎎, 2.15㎜ol, 91.50% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 196.2 $[M-Boc+H]^+$.

[0955] 단계-3로부터 단계-4의 절차는 중간체 3-[4-(4-피페리딜)페녹시]피페리딘-2,6-다이온의 합성과 동일하고, 생성물 3-(3-플루오로-4-(피페리딘-4-일)페녹시)피페리딘-2,6-다이온을 LC-MS로 확인하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 307.11 $[M+H]^+$.

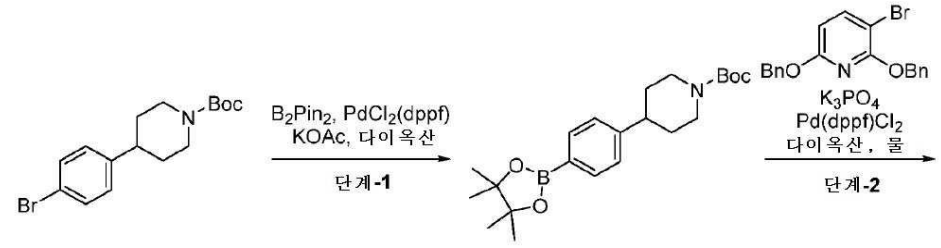
[0956] **3-((6-(피페리딘-4-일)피리딘-3-일)옥시)피페리딘-2,6-다이온의 합성**



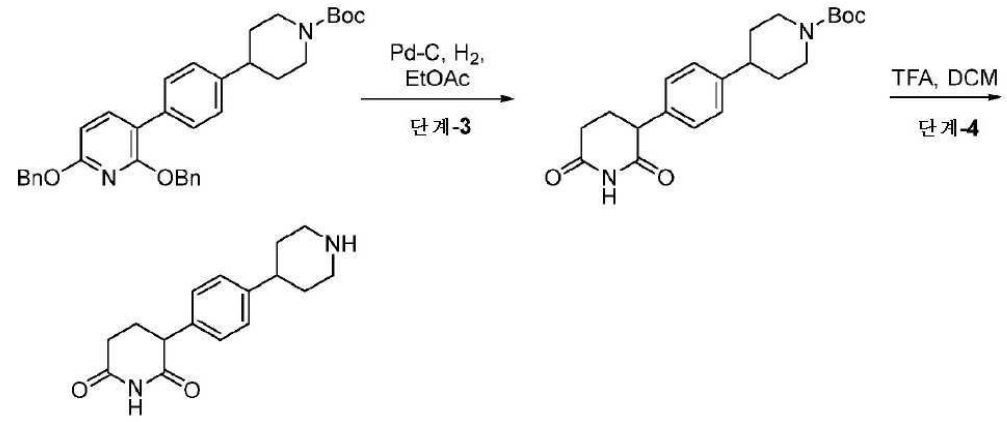
[0957]

[0958] 단계-1로부터 단계-4의 절차는 중간체 3-[4-(4-피페리딜)페녹시]피페리딘-2,6-다이온의 합성과 동일하고, 생성물 3-((6-(피페리딘-4-일)피리딘-3-일)옥시)피페리딘-2,6-다이온을 LC-MS로 확인하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 290.55 $[M+H]^+$.

[0959] **3-[4-(4-피페리딜)페닐]피페리딘-2,6-다이온의 합성**



[0960]



[0961]

[0962] **단계-1**:

[0963] 500㎖ 둥근 바닥 플라스크에 1,4-다이옥산(100㎖) 중 tert-부틸 4-(4-브로모페닐)피페리딘-1-카복실레이트(10g, 29.39mmol)의 용액에 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란(11.19g, 44.08mmol), 그 다음 아세트산칼륨(8.65g, 88.17mmol)을 실온에서 아르곤 분위기 하에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤으로 20분 동안 탈기시키고, 그 후 $Pd(dppf)Cl_2$(2.40g, 2.94mmol)를 첨가하고, TLC 및 LC-MS로 모니터링하면서 반응을 100℃에서 6시간 동안 가열시켰다. 반응 완결 후, 휘발성 물질을 감압 하에서 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트(200㎖×3) 및 물(200㎖)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 용액(200㎖)으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 100-200메시, 0-30% 석유 에터 중 EtOAc)로 정제시켜 tert-부틸 4-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]피페리딘-1-카복실레이트(10g, 24.27mmol, 82.58% 수율)를 연황색

고체로서 제공하였다. LC-MS (ES$^+$): *m/z* 332.41 [M-56+H]$^+$.

[0964] **단계-2**:

[0965] 500㎖ 둥근 바닥 플라스크에 1,4 다이옥산(120㎖) 및 물(30㎖) 중 tert-부틸 4-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]피페리딘-1-카복실레이트(10g, 25.82㎜ol)의 용액을 첨가하고, 그 다음 2,6-다이벤질옥시-3-브로모-피리딘(10.04g, 27.11㎜ol) 및 인산칼륨 삼염기성 무수(16.44g, 77.46㎜ol)를 실온에서 아르곤 분위기 하에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤으로 20분 동안 탈기시키고, 그 후 Pd(dppf)Cl_2(1.89g, 2.58㎜ol)를 첨가하고, TLC 및 LC-MS로 모니터링하면서 반응을 110℃에서 16시간 동안 가열시켰다. 반응 완결 후, 촉매를 셀라이트층으로 여과하고, 에틸 아세테이트(100㎖×3)로 세척하였다. 여과액을 물(100㎖) 및 염수 용액(100㎖)으로 세척하였다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 230-400메시, 석유 에터 중 0-40% 에틸 아세테이트)로 정제시켜 목적하는 생성물을 짙은 황색 액체로서 제공하였고, 이것을 석유 에터로 배산처리하여 순수한 tert-부틸 4-[4-(2,6-다이벤질옥시-3-피리딜)페닐]피페리딘-1-카복실레이트(7g, 11.57㎜ol, 44.80% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES$^+$): *m/z* 551.43 [M+H]$^+$.

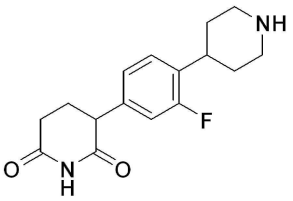
[0966] **단계-3**:

[0967] 에틸 아세테이트(420㎖) 중 tert-부틸 4-[4-(2,6-다이벤질옥시-3-피리딜)페닐]피페리딘-1-카복실레이트(14g, 25.42㎜ol)의 용액에 차콜 상 10% wt. 팔라듐(14g, 25.42㎜ol)을 첨가하고, 반응을 수소 압력(70 psi) 하에서 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 진행을 TLC 및 LC-MS로 모니터링하였다. 반응 완결 후, 촉매를 셀라이트로 여과하고, 에틸 아세테이트(200㎖)로 세척하였다. 여과액을 감압 하에서 농축시키고, 잔류물을 펜탄(100㎖) 및 다이에틸 에터(100㎖)로 배산처리하고, 건조시키고, 감압 하에서 농축시켜 tert-부틸 4-[4-(2,6-다이옥소-3-피페리딜)페닐]피페리딘-1-카복실레이트(8.6g, 23.05㎜ol, 90.65% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES$^-$): *m/z* 371.23 [M-H]$^-$.

[0968] **단계-4**:

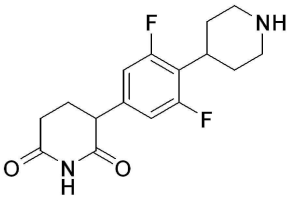
[0969] DCM(5㎖) 중 tert-부틸 4-[4-(2,6-다이옥소-3-피페리딜)페닐]피페리딘-1-카복실레이트(250㎎, 671.22㎛ol)의 교반 용액에 TFA(5.92g, 51.92㎜ol, 4㎖)를 0℃에서 첨가하였다. 반응을 2시간 동안 교반하고, 반응 진행을 LC-MS 및 TLC로 모니터링하였다. 완결 후, 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시켜 조 생성물을 수득하였고, 이것을 다이에틸 에터로 배산처리하여 목적하는 생성물 3-[4-(4-피페리딜)페닐]피페리딘-2,6-다이온 TFA 염(250㎎, 404.22㎛ol, 60.22% 수율)을 갈색 액체로서 얻었다. LC-MS (ES$^-$): *m/z* 371.23 [M-H]$^-$.

[0970] **3-(3-플루오로-4-(피페리딘-4-일)페닐)피페리딘-2,6-다이온의 합성**

[0971] 

[0972] tert-부틸 4-(4-브로모페닐)피페리딘-1-카복실레이트 대신에 tert-부틸 4-(4-브로모-2-플루오로-페닐)피페리딘-1-카복실레이트으로 합성을 시작하고, 단계-3에 대해서 팔라듐 대신에 팔라듐 하이드록사이드를 사용한 것을 제외하고는 절차는 3-[4-(4-피페리딜)페닐]피페리딘-2,6-다이온의 것과 실질적으로 유사하였다. 3-(3-플루오로-4-(피페리딘-4-일)페닐)피페리딘-2,6-다이온. LC-MS (ES$^+$): *m/z* 291.37 [M+H]$^+$

[0973] **3-(3,5-다이플루오로-4-(피페리딘-4-일)페닐)피페리딘-2,6-다이온의 합성**

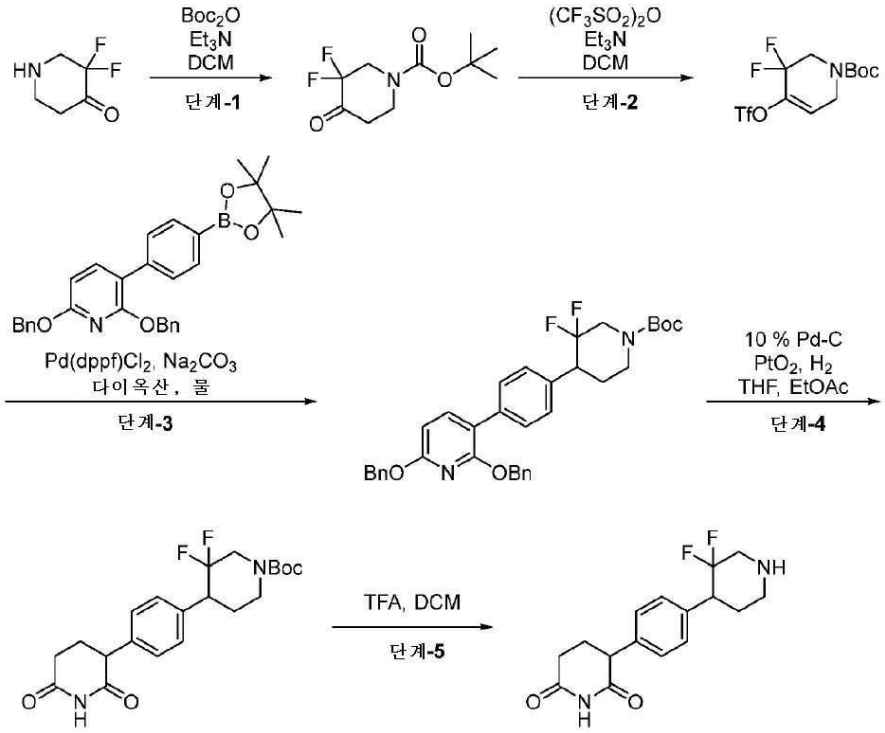


[0974]

[0975] 단계-2에 대해서 촉매로서 $Pd(dppf)Cl_2$ 대신에 XPhos Pd G2를 사용하고 단계-4에 대해서 트라이플루오로아세트산 대신에 탈보호를 위해서 다이옥산 중 4M HCl을 사용한 거을 제외하고는, 절차는 3-[4-(4-피페리딜)페닐]피페리딘-2,6-다이온의 것과 실질적으로 유사하였다.

[0976] 3-(3,5-다이플루오로-4-(피페리딘-4-일)페닐)피페리딘-2,6-다이온. LC-MS (ES^+): *m/z* 309.1 $[M+H]^+$.

[0977] **3-[4-(3,3-다이플루오로-4-피페리딜)페닐]피페리딘-2,6-다이온의 합성**



[0978]

[0979] **단계-1**:

[0980] DCM(10㎖) 중 3,3-다이플루오로피페리딘-4-온(0.5g, 3.70mmol)의 교반 용액에 트라이에틸아민(561.70mg, 5.55mmol, 773.69㎕)을 첨가하고, 반응 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 그 다음 tert-부톡시카보닐 tert-부틸 카보네이트(969.18mg, 4.44mmol, 1.02㎖)를 첨가하고 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 TLC 및 LC-MS로 모니터링하였다. 완결 후, 반응을 물(10㎖)을 첨가하여 반응정지시키고, 5분 동안 교반하였다. 그 다음 혼합물을 DCM(2×10㎖)으로 추출하였다. 유기층을 10㎖의 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 갈색 검 같은 고체로서 얻었다. (700mg, 48.25% 수율). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6.38 (s, 2H), 3.60 (t, *J* = 11.6 Hz, 2H), 3.37 (bs, 2H), 1.68 (bs, 2H), 1.39 (s, 9H). 화합물은 수화물 형태이다.

[0981] **단계-2**:

[0982] DCM(50㎖) 중 tert-부틸 3,3-다이플루오로-4-옥소-피페리딘-1-카복실레이트(5g, 21.26mmol)의 교반 용액에 트라이에틸아민(6.45g, 63.77mmol, 8.89㎖)을 첨가하고, 반응을 1시간 동안 -30℃에서 교반하였다. 그 다음 이것에 트라이플루오로메틸 설포닐 트라이플루오로메탄 설포네이트(9.00g, 31.88mmol, 5.36㎖)를 첨가하고, 반응을 -30℃에서 16시간 동안 교반하고, LC-MS 및 TLC로 모니터링하였다. 완결 후, 반응을 물(3×50㎖)로 반응정지시키고, DCM(3×50㎖)으로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축시켜

조 생성물을 수득하였고, 이것을 칼럼 크로마토그래피(Devisil-실리카, 7% 에틸 아세테이트/석유 에터)로 정제시켜 화합물 tert-부틸 3,3-다이플루오로-4-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-2,6-다이하이드로피리딘-1-카복실레이트(1.8g, 4.42mmol, 20.80% 수율)를 황색 검 같은 액체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 268.16 $[M-Boc+H]^+$.

[0983] **단계-3**:

[0984] 다이옥산(40㎖) 물(10㎖) 중 tert-부틸 3,3-다이플루오로-4-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-2,6-다이하이드로피리딘-1-카복실레이트(3.5g, 9.53mmol) 및 2,6-다이벤질옥시-3-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]피리딘(5.64g, 11.44mmol)의 교반 용액에 탄산나트륨(2.52g, 23.82mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 N_2로 탈기시키고, Pd(dppf)Cl_2(697.26mg, 952.93μmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응을 12시간 동안 60℃에서 교반하고, 진행을 TLC 및 LC-MS로 모니터링하였다. 반응 완결 후, 그것을 물(50㎖)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(150㎖×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 수득하였고, 이것을 칼럼 크로마토그래피(석유 에터 중 20-30% 에틸 아세테이트)로 정제시켜 tert-부틸 4-[4-(2,6-다이벤질옥시-3-피리딜)페닐]-3,3-다이플루오로-2,6-다이하이드로피리딘-1-카복실레이트(2.0g, 2.84mmol, 29.80% 수율)를 갈색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 585.44 $[M+H]^+$.

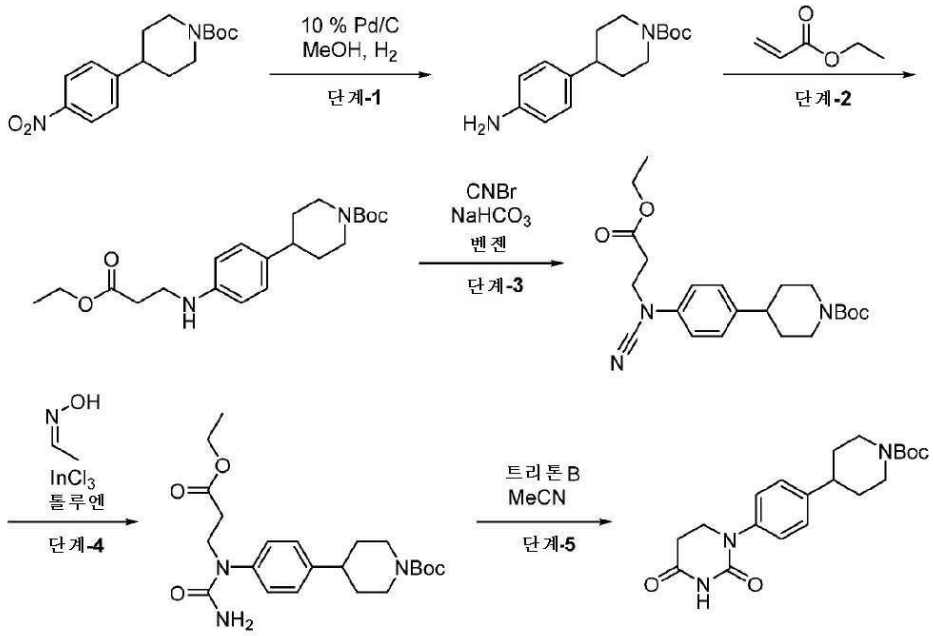
[0985] **단계-4**:

[0986] THF(40㎖) 에틸 아세테이트(10㎖) 중 tert-부틸 4-[4-(2,6-다이벤질옥시-3-피리딜)페닐]-3,3-다이플루오로-2,6-다이하이드로피리딘-1-카복실레이트(2g, 3.42mmol)의 교반 용액에 탄소 상 10wt.% 팔라듐, 습식(1.82g, 17.10mmol) 및 PtO_2(932.15mg, 4.11mmol)를 첨가하였다. 반응을 12시간 동안 실온에서 수소 분위기 하에서 교반하고, 반응 진행을 TLC 및 LC-MS로 모니터링하였다. 완결 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트를 사용하여 셀라이트로 여과하고, 여과액을 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 수득하였고, 이것을 다이에틸 에터로 배산처리하였다. 다이에틸 에터층을 경사분리시키고, 목적하는 생성물을 감압 하에서 건조시켜 tert-부틸 4-[4-(2,6-다이옥소-3-피페리딜)페닐]-3,3-다이플루오로-피페리딘-1-카복실레이트(995mg, 2.22mmol, 64.92% 수율)를 제공하였다. LC-MS (ES^-): *m/z* 407.12 $[M-H]^-$.

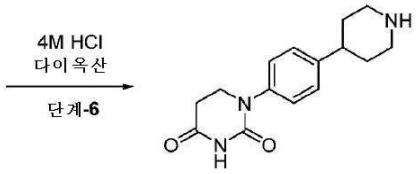
[0987] **단계-5**:

[0988] DCM(2㎖) 중 tert-부틸 4-[4-(2,6-다이옥소-3-피페리딜)페닐]-3,3-다이플루오로-피페리딘-1-카복실레이트(0.1g, 244.84μmol)의 교반 용액에 TFA(4.44g, 38.94mmol, 3㎖)를 질소 하에서 첨가하고, 반응을 0 내지 28℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 진행을 TLC 및 LC-MS로 모니터링하였다. 완결 후, 반응을 증발 건조시키고, 다이에틸 에터(10㎖×2)로 세척하여 3-[4-(3,3-다이플루오로-4-피페리딜)페닐]피페리딘-2,6-다이온 TFA 염(85mg, 100.63μmol, 41.10% 수율)을 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 309.00 $[M+H]^+$.

[0989] **1-[4-(4-피페리딜)페닐]헥사하이드로피리미딘-2,4-다이온의 합성**



[0990]



[0991]

[0992] **단계-1**:

[0993] 메탄올(300㎖) 중 tert-부틸 4-(4-나이트로페닐)-3,6-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(15.0g, 49.29㎜ol)의 용액을 아르곤 가스로 10분 동안 탈기시켰다. 반응 혼합물에 탄소 상 10wt.% 팔라듐(10.49g, 98.57㎜ol)을 실온에서 첨가하고, 70psi에서 파르 장치를 사용하여 16시간 동안 수소화를 수행하였다. 반응의 진행을 LC-MS로 모니터링하였다. 완결 후, 반응을 셀라이트층으로 여과하고 메탄올(4×20㎖)로 세척하였다. 유기층을 감압 하에서 45℃에서 농축시켜 목적하는 생성물 tert-부틸 4-(4-아미노페닐)피페리딘-1-카복실레이트(11.8g, 34.14㎜ol, 69.26% 수율)를 회백색 고체로서 제공하였고, 이것을 임의로 추가로 정제시키지 않고 다음 단계에 사용하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 177.17 $[M-100+H]^+$.

[0994] **단계-2**:

[0995] tert-부틸 4-(4-아미노페닐)피페리딘-1-카복실레이트(16g, 57.89㎜ol), DBU 락트산(이온성 액체)(10.28g, 34.74㎜ol) 및 에틸 아크릴레이트(7.53g, 75.26㎜ol, 8.02㎖)의 혼합물을 90℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 TLC 및 LC-MS로 모니터링하였다. 완결 후, 반응을 실온까지 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석시켰다. 수성층을 분리시키고, 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였고, 이것을 용리액으로서 헥산 중 5-10% 에틸 아세테이트를 사용하여 CombiFlash®로 정제시켜 tert-부틸 4-[4-[(3-에톡시-3-옥소-프로필)아미노]페닐]피페리딘-1-카복실레이트(12.5g, 31.54㎜ol, 54.48% 수율)를 검 같은 황색 액체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 321.2 $[M-t\mathrm{Bu}+H]^+$.

[0996] **단계-3**:

[0997] 벤젠(100㎖) 중 tert-부틸 4-[4-[(3-에톡시-3-옥소-프로필)아미노]페닐]피페리딘-1-카복실레이트(15g, 39.84㎜ol)의 교반 용액에, 사이아노겐 브로마이드(6.75g, 63.75㎜ol, 3.34㎖) 및 중탄산나트륨(5.36g, 63.75㎜ol)을 동시에 첨가하였다. 반응을 24시간 동안 실온에서 교반하였다. TLC로 모니터링할 때 출발 물질의 완전한 소모 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(20㎖)로 희석시켰다. 유기상을 물로 세척하고, 분리시키고, 황

산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에서 농축시켜 조 잔류물을 제공하였고, 이것을 칼럼 크로마토그래피로 정제시켜 tert-부틸 4-[4-[사이아노-(3-에톡시-3-옥소-프로필)아미노]페닐]피페리딘-1-카복실레이트(12.5g, 29.58mmol, 74.24% 수율)를 반고체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 402.2 $[M+H]^+$.

[0998] **단계-4**:

[0999] 톨루엔(100㎖) 중 tert-부틸 4-[4-[사이아노-(3-에톡시-3-옥소-프로필)아미노]페닐]피페리딘-1-카복실레이트(12.5g, 31.13mmol), 트라이클로로인디간(2.07g, 9.34mmol) 및 (1Z)-아세트알데하이드 옥심(5.52g, 93.40mmol)의 교반 용액을 1시간 동안 환류시켰다. TLC로 모니터할 때 출발 물질의 완전한 소모 후, 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 펜탄으로 세척하여 tert-부틸 4-[4-[카바모일-(3-에톡시-3-옥소-프로필)아미노]페닐]피페리딘-1-카복실레이트(12g, 26.03mmol, 83.61% 수율)를 검 같은 액체로서 얻었고, 이것을 추가로 정제시키지 않고 다음 단계에서 사용하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 364.4 $[M-t\text{Bu}+H]^+$.

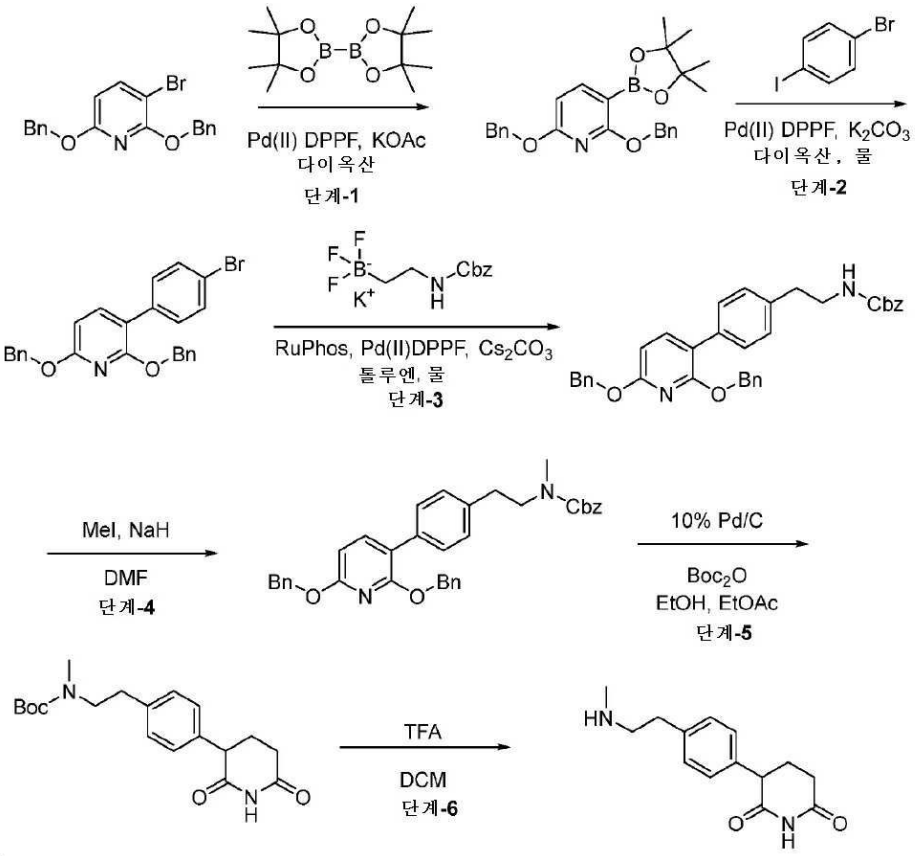
[1000] **단계-5**:

[1001] 아세토나이트릴(120㎖) 중 tert-부틸 4-[4-[카바모일-(3-에톡시-3-옥소-프로필)아미노]페닐]피페리딘-1-카복실레이트(12g, 28.60mmol)의 용액을 교반하면서 60℃에서 가열시켰다. 트리톤 B(메탄올 중 40%)(17.94g, 42.91mmol, 19.50㎖)를 혼합물에 첨가하고, 반응을 동일한 온도에서 10분 동안 교반하였다. 출발 물질의 완전한 소모 후(TLC 및 LC-MS로 확인), 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 조 잔류물을 칼럼 크로마토그래피로 정제시켜 tert-부틸 4-[4-(2,4-다이옥소헥사하이드로피리미딘-1-일)페닐]피페리딘-1-카복실레이트(8g, 21.21mmol, 74.14% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 318.1 $[M-t\text{Bu}+H]^+$.

[1002] **단계-6**:

[1003] 다이옥산(40㎖) 중 tert-부틸 4-[4-(2,4-다이옥소헥사하이드로피리미딘-1-일)페닐]피페리딘-1-카복실레이트(13.50g, 36.15mmol)의 교반되는 현탁액에 다이옥산 중 4M HCl(50㎖)을 0℃에서 첨가하고, 반응 혼합물을 3시간 동안 실온에서 교반하였다. LC-MS로 입증된 바와 같은 반응 완결 후, 휘발성 물질을 진공 하에서 제거하여 1-[4-(4-피페리딜)페닐]헥사하이드로피리미딘-2,4-다이온 HCl 염(11.1g, 34.77mmol, 96.18% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 274.4 $[M+H]^+$.

[1004] **3-[4-[2-(메틸아미노)에틸]페닐]피페리딘-2,6-다이온의 합성**



[1005]

[1006] **단계-1**:

[1007] 1,4-다이옥산(250㎖) 중 2,6-다이벤질옥시-3-브로모-피리딘 (25g, 67.52mmol) 및 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란(25.72g, 101.29mmol)의 교반 용액에 아세트산칼륨(13.25g, 135.05mmol, 8.44㎖)을 실온에서 첨가하였다. 그 다음 반응 혼합물을 아르곤 가스로 10분 동안 탈기시키고, 그 다음 Pd(dppf)Cl_2(2.76g, 3.38mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤 가스로 다시 2분 동안 탈기시키고, 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 완결 후, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시키고, 얻은 잔류물을 에틸 아세테이트(200㎖)에 용해시켰다. 유기층을 물(2×100㎖)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 얻은 잔류물을 용리액으로서 석유 에터 중 5% 에틸 아세테이트를 사용하여 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제시켜 2,6-다이벤질옥시-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리딘(15.2g, 23.69mmol, 35.09% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 418.26 $[M+H]^+$.

[1008] **단계-2**:

[1009] 다이옥산(240㎖) 물(30㎖) 중 (4-브로모페닐)보론산(18g, 89.63mmol) 및 2,6-다이벤질옥시-3-아이오도-피리딘(37.40g, 89.63mmol)의 교반 용액에 K_2CO_3(37.16g, 268.89mmol, 16.23㎖)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 압력 하에서 탈기시키고, Pd(dppf)Cl_2(6.56g, 8.96mmol)를 실온에서 첨가하고, 반응을 12시간 동안 70℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기상을 수집하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조물질을 용리액으로서 석유 에터 중 2-4% 에틸 아세테이트를 사용하여 칼럼 크로마토그래피로 정제시켜 2,6-다이벤질옥시-3-(4-브로모페닐)피리딘(12g, 18.82mmol, 21.00% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 446.15 $[M+H]^+$.

[1010] **단계-3**:

[1011] 톨루엔(15㎖) 중 2,6-다이벤질옥시-3-(4-브로모페닐)피리딘(1g, 2.24mmol) 및 포타슘 (2-{[(벤질옥시)카보닐]아미노}에틸)(트라이플루오로)보레이트(958.14mg, 3.36mmol)의 교반 용액에 탄산세슘(2.19g, 6.72mmol)의 수성 용액

을 첨가하고, 아르곤으로 10분 동안 퍼징하였다. 그 다음 2-다이사이클로헥실포스피노-2',6'-다이아이소프로프옥시바이페닐(209.08mg, 448.09μmol) 및 Pd(dppf)Cl_2(163.94mg, 224.05μmol)를 첨가하고, 아르곤으로 탈기시켰다. 반응 혼합물을 110℃까지 3시간 동안 가열시켰다. 완결 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 셀라이트로 여과하고, 생성된 여과액을 염수 용액으로 세척하였다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 생성물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제시켜 벤질 N-[2-[4-(2,6-다이벤질옥시-3-피리딜)페닐]에틸]카바메이트(1.2g, 1.87mmol, 83.59% 수율)를 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 545.33 $[M+H]^+$

[1012] **단계-4**:

[1013] 소듐 하이드라이드(광유 중 60% 분산액)(113.97mg, 4.96mmol)을 불활성 분위기 하에서 0℃에서 DMF(10mℓ)에 취하였다. DMF 중 벤질 N-[2-[4-(2,6-다이벤질옥시-3-피리딜)페닐]에틸]카바메이트(0.9g, 1.65mmol)를 적가하고, 30분 동안 교반하였다. 그 다음, 메틸 아이오다이드(469.10mg, 3.30mmol, 205.75μℓ)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 완결 후, 반응 혼합물을 얼음 냉각된 물로 반응정지시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 Na2SO4 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조물질을 30% 에틸 아세테이트/석유 에터를 사용하여 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(230-400)로 정제시켜 벤질 N-[2-[4-(2,6-다이벤질옥시-3-피리딜)페닐]에틸]-N-메틸-카바메이트(0.75g, 1.17mmol, 70.68% 수율)를 무색 오일성 액체로서 제공하였다. LC-MS (ES^-): *m/z* 557.37 $[M-H]^-$

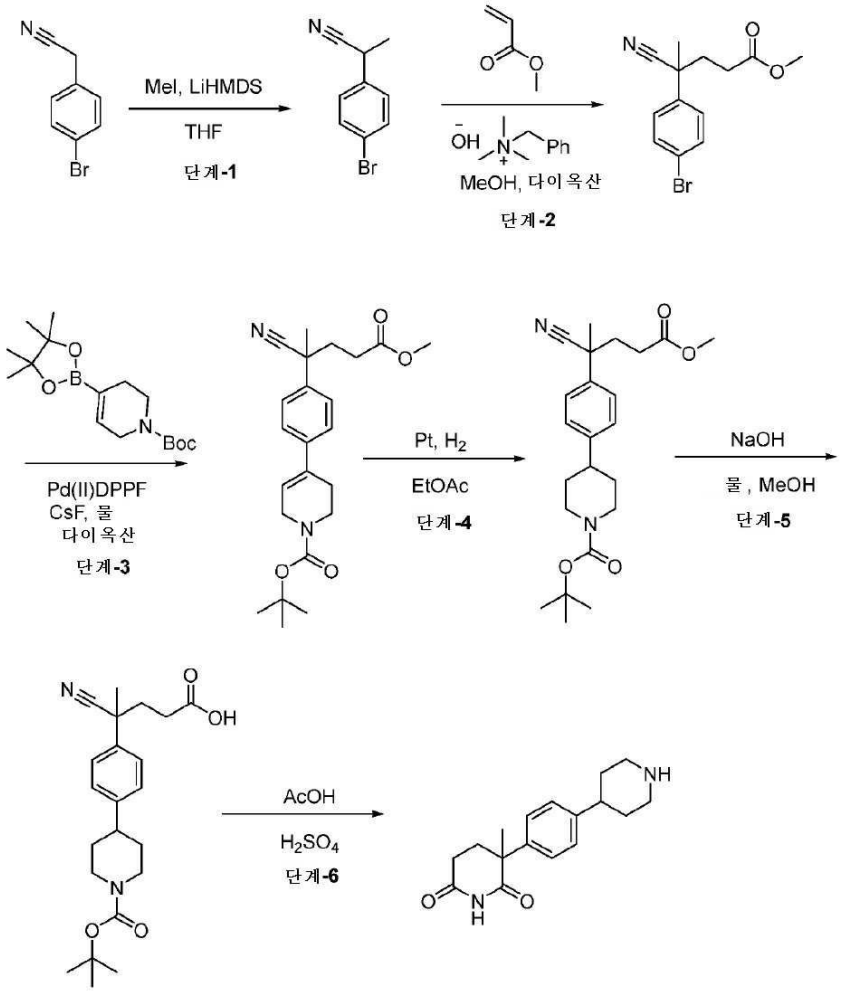
[1014] **단계-5**:

[1015] 에탄올(10mℓ) 및 에틸 아세테이트(10mℓ) 중 벤질 N-[2-[4-(2,6-다이벤질옥시-3-피리딜)페닐]에틸]-N-메틸-카바메이트(1g, 1.79mmol)의 교반 용액에 탄소 상 팔라듐, 10%, 타입 487, 건식(190.49mg, 1.79mmol), 그 다음 Boc 무수물(390.66mg, 1.79mmol, 411.22μℓ)을 불활성 분위기 하에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 주머니 압력 수소 하에서 16시간 동안 25℃에서 교반하였다. 완결 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 셀라이트층으로 여과하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시키고, 조물질을 순상 칼럼 크로마토그래피 (Devisil 실리카, 30% 에틸 아세테이트/석유 에터)로 정제시켜 tert-부틸 N-[2-[4-(2,6-다이옥소-3-피페리딜)페닐]에틸]-N-메틸-카바메이트(0.34g, 902.95μmol, 50.44% 수율)를 얻었다. LC-MS (ES^-): *m/z* 345.46 $[M-H]^-$.

[1016] **단계-6**:

[1017] 0℃에서 DCM(2mℓ) 중 tert-부틸 N-[2-[4-(2,6-다이옥소-3-피페리딜)페닐]에틸]-N-메틸-카바메이트(0.34g, 981.47μmol)의 교반 용액에 불활성 분위기 하에서 트라이플루오로아세트산(111.91mg, 981.47μmol, 75.61μℓ)를 첨가하였다. 그 다음, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 완결 후, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시키고, 다이에틸 에터(2×50mℓ)로 배산처리하였다. 얻은 조생성물을 분취용 HPLC로 정제시켜 3-[4-[2-(메틸아미노)에틸]페닐]피페리딘-2,6-다이온(23mg, 91.34μmol, 9.31% 수율)을 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 247.06 $[M+H]^+$

[1018] **3-메틸-3-[4-(4-피페리딜)페닐]피페리딘-2,6-다이온의 합성**



[1019]

[1020] **단계-1**:

[1021] THF(20㎖) 중 2-(4-브로모페닐)아세토나이트릴(2g, 10.20mmol, 1.34㎖)의 용액에 리튬 비스(트라이메틸실릴)아마이드(1M, 12.24㎖)를 -78℃에서 아르곤 분위기 하에서 첨가하였다. 혼합물을 -78℃에서 0.5시간 교반하고, 그 다음 아이오도메탄(1.59g, 11.22mmol, 698.61㎕)을 첨가하고, 혼합물을 -78℃에서 2시간 동안 교반하였다. 염화암모늄(50㎖)을 첨가하여 반응 혼합물을 반응정지시키고, 에틸 아세테이트(50㎖*2)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(50㎖)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 플래시 실리카겔 크로마토그래피(10g 실리카, 70㎖/분에서 0-10% 에틸 아세테이트/석유 에터 구배)로 정제시켜 2-(4-브로모페닐)프로판나이트릴(1.41g, 6.64mmol, 65.13% 수율)을 황색 오일로서 제공하였다. 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.54-7.52 (m, 2H), 7.27-7.24 (m, 2H), 3.88 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 1.65-1.63 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

[1022] **단계-2**:

[1023] 다이옥산(10㎖) 중 2-(4-브로모페닐)프로판나이트릴(1g, 4.76mmol)의 용액에 메탄올 중 벤질트라이메틸암모늄 하이드록사이드, 40% w/w(796.15mg, 1.90mmol) 및 2-(4-브로모페닐)프로판나이트릴(1g, 4.76mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 4시간 동안 교반하였다. 0℃에서 염화암모늄(20㎖)을 첨가하여 반응 혼합물을 반응정지시키고, 에틸 아세테이트(50㎖×2)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(50㎖)로 세척하고, Na2SO4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켜 메틸 4-(4-브로모페닐)-4-사이아노-펜탄오에이트(1.05g, 3.51mmol, 73.73% 수율)를 황색 오일로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.47-7.45 (m, 2H), 7.26-7.24 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 2.42-2.14 (m, 4H), 1.66 (s, 3H).

[1024] **단계-3**:

[1025] 물(2㎖) 및 다이옥산(10㎖) 중 메틸 4-(4-브로모페닐)-4-사이아노-펜탄오에이트(1.05g, 3.55mmol), tert-부틸

4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,6-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(1.32g, 4.25mmol), Pd(dppf)Cl_2(129.71mg, 177.27μmol) 및 CsF(1.62g, 10.64mmol, 392.15㎕)의 혼합물을 탈기시키고, 질소로 3회 퍼징하고, 그 다음 혼합물을 90℃에서 12시간 동안 질소 분위기 하에서 교반하였다. 물(50mℓ)를 첨가하여 반응 혼합물을 반응정지시키고, 에틸 아세테이트(50mℓ×2)로 추출하였다. 합한 유기층을 NaCl(50mℓ)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 플래시 실리카겔 크로마토그래피(10g 실리카, 60mℓ/분에서 석유 에터 중 0-20% 에틸 아세테이트 구배)로 정제시켜 tert-부틸 4-[4-(1-사이아노-4-메톡시-1-메틸-4-옥소-부틸)페닐]-3,6-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(1.3g, 3.23mmol, 91.09% 수율)를 황색 오일로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 299.1 $[M+H-Boc]^+$.

[1026] **단계-4**:

[1027] 에틸 아세테이트(20mℓ) 중 tert-부틸 4-[4-(1-사이아노-4-메톡시-1-메틸-4-옥소-부틸)페닐]-3,6-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(1.3g, 3.26mmol)의 용액에 활성탄 페이스트 상 팔라듐, 5%(347.17mg, 3.26mmol)를 질소 분위기 하에서 첨가하였다. 현탁액을 탈기시키고, 수소로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 수소 하에서 25℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 생성물, tert-부틸 4-[4-(1-사이아노-4-메톡시-1-메틸-4-옥소-부틸)페닐]피페리딘-1-카복실레이트(1.3g, 3.25mmol, 99.50% 수율)를 추가로 정제시키지 않고 다음 단계에서 사용하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 423.3 $[M+Na]^+$.

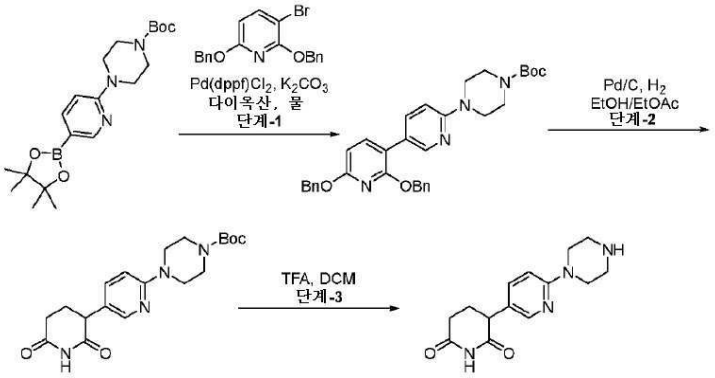
[1028] **단계-5**

[1029] 물(10mℓ) 및 메탄올(100mℓ) 중 tert-부틸 4-[4-(1-사이아노-4-메톡시-1-메틸-4-옥소-부틸)페닐]피페리딘-1-카복실레이트(11.7g, 29.21mmol)의 용액에 수산화나트륨, 펄(2.34g, 58.43mmol, 1.10mℓ)을 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 MeOH을 제거하고, H2O(50mℓ)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100mℓ×2)로 추출하였다. 수층을 1M HCl로 pH 5로 조정하고, DCM(100mℓ×3)으로 추출하고, Na2SO4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켜 4-[4-(1-tert-부톡시카보닐-4-피페리딜)페닐]-4-사이아노-펜탄산(9.5g, 23.35mmol, 79.94% 수율)을 백색 고체로서 제공하였고, 이것을 추가로 정제시키지 않고 다음 단계에서 사용하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.57 - 12.04 (m, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.15 - 4.00 (m, 2H), 2.94 - 2.65 (m, 3H), 2.33 - 2.13 (m, 3H), 2.11 - 1.97 (m, 1H), 1.75 (br d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 1.67 (s, 3H), 1.55 - 1.44 (m, 2H), 1.42 (s, 9H).

[1030] **단계-6**

[1031] 4-[4-(1-tert-부톡시카보닐-4-피페리딜)페닐]-4-사이아노-펜탄산(6.5g, 16.82mmol), 아세트산(52.50g, 874.27mmol, 50mℓ) 및 황산(1.65g, 16.82mmol, 10mℓ)의 혼합물을 100℃에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시키고, 잔류물을 역상 플래시 크로마토그래피(유량: 100mℓ/분; 구배: 15분에 걸쳐 아세토나이트릴(HCl 개질제 함유) 100-50% 물; 칼럼: 330g 플래시 칼럼 Welch Ultimate XB_C18 20-40μm; 120 A)정제시켜 3-메틸-3-[4-(4-피페리딜)페닐]피페리딘-2,6-다이온 하이드로클로라이드(4.40g, 13.07mmol, 77.73% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.94 (s, 1H), 9.10 - 8.74 (m, 2H), 7.28 - 7.21 (m, 4H), 3.36 (br s, 2H), 2.98 (br t, *J* = 10.3 Hz, 2H), 2.88 - 2.78 (m, 1H), 2.49 - 2.41 (m, 1H), 2.40 - 2.32 (m, 1H), 2.14 - 2.02 (m, 2H), 1.93 - 1.82 (m, 4H), 1.42 (s, 3H).

[1032] **3-(6-피페라진-1-일-3-피리딜)피페리딘-2,6-다이온의 합성**



[1033]

[1034] **단계-1**:

[1035] 1,4-다이옥산(100㎖) 및 물(25㎖) 중 tert-부틸 4-[5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-2-피리딜]피페라진-1-카복실레이트(5.3g, 13.61mmol) 및 2,6-다이벤질옥시-3-브로모-피리딘(4.20g, 11.35mmol)의 교반 용액에 K_2CO_3(3.14g, 22.69mmol, 1.37㎖)를 첨가하고, 질소로 15분 동안 퍼징하였다. 그 다음 Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2(415.07㎎, 567.26㎛ol)를 첨가하고, 질소로 5분 동안 퍼징하였다. 그 다음 반응 혼합물을 16시간 동안 90℃까지 가열시켰다. 반응 완결 후, 반응 혼합물을 셀라이트층으로 여과하고, 여과액을 농축시켰다. 조물질을 칼럼 크로마토그래피(230-400메시 실리카겔, 용리액으로서 15% 에틸 아세테이트/석유 에터)로 정제시켜 tert-부틸 4-[5-(2,6-다이벤질옥시-3-피리딜)-2-피리딜]피페라진-1-카복실레이트(4.5g, 6.92mmol, 61.00% 수율)를 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 553.84 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.37 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.8 Hz, J = 2.4 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.43-7.27 (m, 10H), 6.66 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 5.35 (s, 2H), 3.53 (bs, 8H), 1.49 (s, 9H).

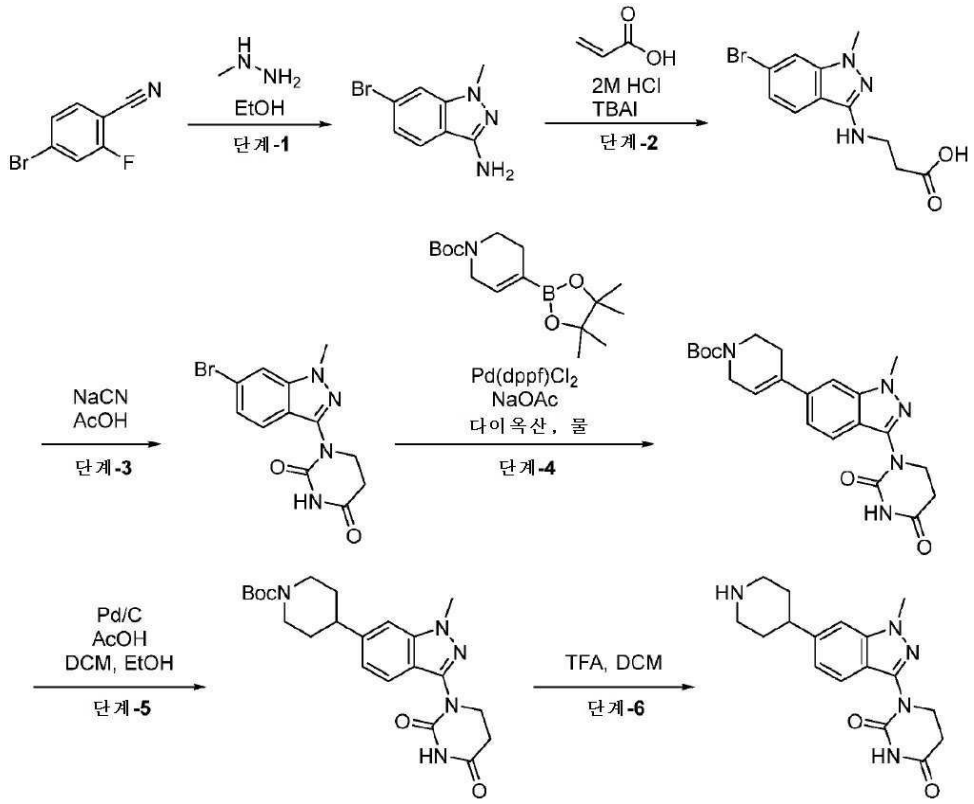
[1036] **단계-2**:

[1037] 에틸 아세테이트(100㎖) 및 에탄올(100㎖) 중 tert-부틸 4-[5-(2,6-다이벤질옥시-3-피리딜)-2-피리딜]피페라진-1-카복실레이트(4.5g, 8.14mmol)의 교반 용액에 탄소 상 팔라듐(4.50g, 42.29mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 주머니 압력에서 수소 기체 하에서 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 완결 후, 반응 혼합물을 셀라이트층으로 여과하고, 농축시키고, 230-400메시 실리카겔을 사용하여 칼럼 크로마토그래피로 정제시켰다. 목적하는 생성물을 석유 에터 중 95% 에틸 아세테이트에서 용리시켜 tert-부틸 4-[5-(2,6-다이옥소-3-피페리딜)-2-피리딜]피페라진-1-카복실레이트(2.1g, 5.33mmol, 65.44% 수율)를 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 375.45 $[M+H]^+$

[1038] **단계-3**:

[1039] 불활성 분위기 하에서 DCM(20㎖) 중 tert-부틸 4-[5-(2,6-다이옥소-3-피페리딜)-2-피리딜]피페라진-1-카복실레이트(1.5g, 4.01mmol)의 교반 용액에 2,2,2-트라이플루오로아세트산(22.20g, 194.70mmol, 15㎖)을 0℃에서 첨가하였다. 그 다음, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 완결 후, 조물질을 감압 하에서 농축시키고, 다이에틸 에터(2 X 100㎖)로 배산처리하고, 그 다음 건조시켜 3-(6-피페라진-1-일-3-피리딜)피페리딘-2,6-다이온 TFA 염(1.5g, 3.79mmol, 94.49% 수율)을 회백색 고체로서 얻었다. LC-MS (ES^+): *m/z* 275.45 $[M+H]^+$.

[1040] **1-[1-메틸-6-(4-피페리딜)인다졸-3-일]헥사하이드로피리미딘-2,4-다이온의 합성**



[1041]

[1042] **단계-1**:

[1043] 실온에서 에탄올(500㎖) 중 4-브로모-2-플루오로벤조나이트릴(25g, 125.00㎜ol)의 교반 용액에 메틸 하이드라진(85% 수성 용액)(51.83g, 1.12㏖)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 오트클레이브(1000㎖)에서 7시간 동안 125℃에서 가열시켰다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 얼음 냉각된 물(2000㎖)에 붓고, 30분 동안 교반하였다. 고화된 물질을 여과하고, 물로 세척하고, 잘 건조시켜 6-브로모-1-메틸-1H-인다졸-3-아민(25g, 105.05㎜ol, 84.05% 수율)을 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 291.37 $[M+H]^+$.

[1044] **단계-2**:

[1045] HCl(2M 수성 용액)(500.00㎖) 중 6-브로모-1-메틸-인다졸-3-아민(50g, 221.17㎜ol)의 교반 용액에 테트라부틸암모늄 브로마이드(7.13g, 22.12㎜ol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 55℃(내부 온도)까지 가열시키고, 아크릴산(23.91g, 331.75㎜ol, 22.77㎖)을 적가하였다. 그 다음 반응을 100℃(외부)까지 12시간 동안 가열시켰다. 반응 완결 후, 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 얼음 냉각된 물(1000㎖)로 희석시켰다. 양호하게 교반하면서 그것을 2M $NaHCO_3$ 용액(1000㎖)으로 pH 6.5 내지 7로 중화시켰다. 고체 침전물을 여과하고, 과량의 얼음 냉각된 물로 세척하고, 잘 건조시켜 3-[(6-브로모-1-메틸-인다졸-3-일)아미노]프로판산(54g, 163.30㎜ol, 73.84% 수율)을 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 298.28 $[M+H]^+$.

[1046] **단계-3**:

[1047] 아세트산(1.07㎏, 17.76㏖, 1.02L) 중 3-[(6-브로모-1-메틸-인다졸-3-일)아미노]프로판산(160g, 536.67㎜ol)의 교반 용액에 소듐 사이아네이트, 95%(46.67g, 717.88㎜ol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 가열시키고, 진행을 TLC로 모니터링하였다. 완결 후, 반응을 실온까지 냉각시키고, 뷰히너 깔때기로 여과하고, 물(2×500㎖)로 세척하였다. 생성물을 완전히 건조시켜 1-(6-브로모-1-메틸-인다졸-3-일)헥사하이드로피리미딘-2,4-다이온(175g, 527.69㎜ol, 98.33% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 323.27 $[M+H]^+$.

[1048] **단계-4**:

[1049] 1,4-다이옥산(150㎖) 및 물(30㎖) 중 1-(6-브로모-1-메틸-인다졸-3-일)헥사하이드로피리미딘-2,4-다이온(15g, 46.42㎜ol) 및 tert-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,6-다이하이드로-2H-피리딘-1-카

복실레이트(18.66g, 60.34mmol)의 용액에 아세트산나트륨, 무수(11.42g, 139.26mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤 가스로 10분 동안 탈기시키고, 1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]팔라듐(II) 다이클로라이드(3.40g, 4.64mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤으로 추가로 5분 동안 탈기시키고, 그 후 그것을 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 그 후에, 반응 혼합물을 진공에서 농축시켜 조 생성물을 수득하였고, 이것을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 230-400메시, 석유 에터 중 70% 에틸 아세테이트)로 정제시켜 tert-부틸 4-[3-(2,4-다이옥소헥사하이드로피리미딘-1-일)-1-메틸-인다졸-6-일]-3,6-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(18g, 34.69mmol, 74.73% 수율)를 갈색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 426.44 $[M+H]^+$.

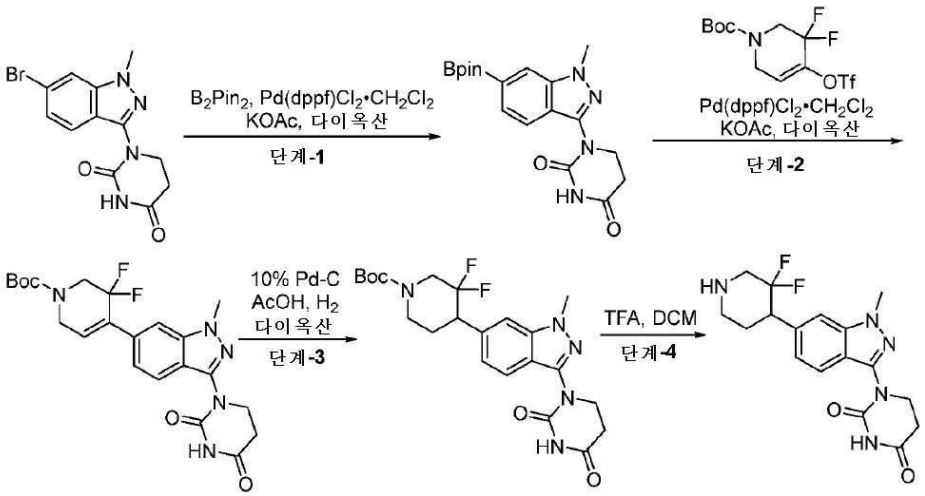
[1050] **단계-5**:

[1051] 에탄올(30㎖) 및 DCM(10㎖) 중 tert-부틸 4-[3-(2,4-다이옥소헥사하이드로피리미딘-1-일)-1-메틸-인다졸-6-일]-3,6-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(3.6g,8.46mmol)의 용액 및 촉매량의 빙초산(508.09mg, 8.46mmol, 3㎖)을 Parr Shaker 수소화기에 첨가하였다. 탄소 상 팔라듐, 10wt.%(3.08g,25.38mmol)를 불활성 분위기 하에서 이 혼합물에 첨가하고, 생성된 반응을 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 진행을 TLC 및 LC-MS로 모니터링하였다. 완결 후, 반응을 셀라이트층으로 여과하고, 10% MeOH/DCM으로 세척하였다. 여과액을 감압 하에서 농축시켜 tert-부틸 4-[3-(2,4-다이옥소헥사하이드로피리미딘-1-일)-1-메틸-인다졸-6-일]피페리딘-1-카복실레이트(3.6g, 8.17mmol, 96.55% 수율)를 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 428.45 $[M+H]^+$.

[1052] **단계-6**:

[1053] DCM(20㎖) 중 tert-부틸 4-[3-(2,4-다이옥소헥사하이드로피리미딘-1-일)-1-메틸-인다졸-6-일]피페리딘-1-카복실레이트(2.7g, 6.32mmol)의 교반 용액에 TFA(22.20g, 194.70mmol, 15㎖)를 0℃에서 첨가하였다. 반응을 3시간 동안 교반하고, 반응 진행을 TLC 및 LC-MS로 모니터링하였다. 완결 후, 반응 혼합물을 증발시켜 조 생성물을 얻었고, 이것을 다이에틸 에터로 배산처리하고, 진공에서 농축시켜 1-[1-메틸-6-(4-피페리딜)인다졸-3-일]헥사하이드로피리미딘-2,4-다이온 TFA 염(2.5g, 4.92mmol, 77.93% 수율)을 갈색 고체 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 328.48 $[M+H]^+$.

[1054] **1-(6-(3,3-다이플루오로피페리딘-4-일)-1-메틸-1H-인다졸-3 yl)다이하이드로피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온의 합성**



[1055]

[1056] **단계-1:**

[1057] 2구 100㎖ 둥근 바닥 플라스크에서 1,4-다이옥산(50㎖) 중 1-(6-브로모-1-메틸-인다졸-3-일)헥사하이드로피리미딘-2,4-다이온(5g, 15.47mmol)의 교반 용액에 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란(5.89g, 23.21mmol) 및 아세트산칼륨(3.80g, 38.68mmol, 2.42㎖)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤으로 10분 동안 탈기시켰다. $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$(758.15mg, 928.38㎛ol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 100℃에서 4시간 동안 교반하였다. 완결 후, 그 다음 반응을 실온까지 냉각시키고, 짧은 셀라이트층으로 여과시켰다. 여과액을 에틸 아세테이트(200㎖)로 세척하고, 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 제공하였고, 이것을 칼럼 크로마토그래피(실리카, 구배: DCM 중 2-5% MeOH)로 정제시켜 1-[1-메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)인다졸-3-일]헥사하이드로피리미딘-2,4-다이온(4.98g, 10.29mmol, 66.48% 수율)을 연

한 갈색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 371.36 $[M+H]^+$.

[1058] **단계-2:**

[1059] 1,4-다이옥산(5㎖) 중 tert-부틸 3,3-다이플루오로-4-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-2,6-다이하이드로피리딘-1-카복실레이트(0.5g, 1.36mmol)의 교반 용액에 1-[1-메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)인다졸-3-일]헥사하이드로피리미딘-2,4-다이온(453.58㎎, 1.23mmol) 및 아세트산칼륨(334.00㎎, 3.40mmol, 212.74㎕)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤으로 10분 동안 탈기시켰다. $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$(66.70㎎, 81.68 ㎛ol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 완결 후, 그 다음 반응을 실온까지 냉각시키고, 짧은 셀라이트층으로 여과시켰다. 여과액을 에틸 아세테이트(2×50㎖)로 희석시키고, 물(50㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축시켜 tert-부틸 4-[3-(2,4-다이옥소헥사하이드로피리미딘-1-일)-1-메틸-인다졸-6-일]-3,3-다이플루오로-2,6-다이하이드로피리딘-1-카복실레이트(0.8g, 1.09mmol, 79.89% 수율)를 흑색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 462.38 $[M+H]^+$.

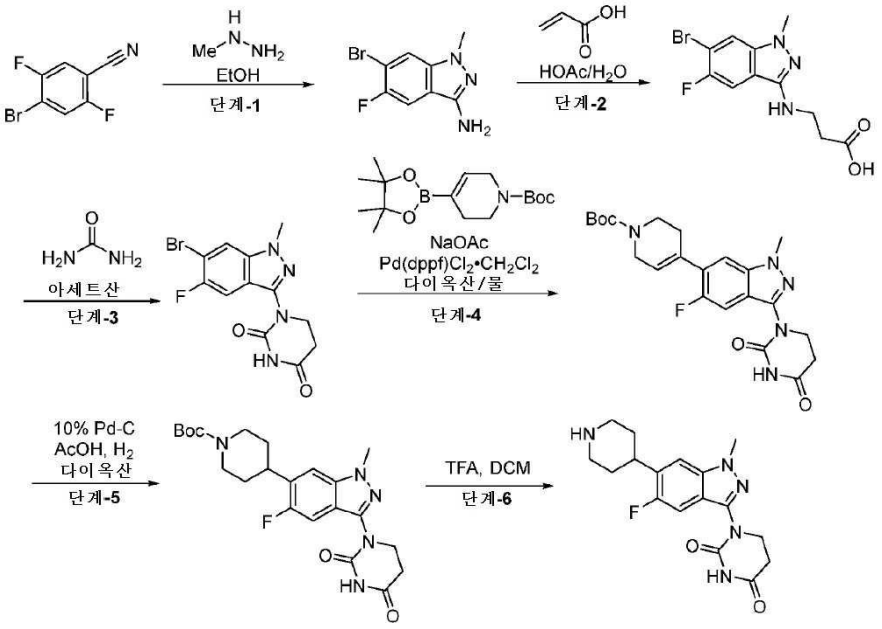
[1060] **단계-3:**

[1061] 1,4-다이아옥산(2㎖) 및 아세트산(419.60㎎, 6.99mmol, 400.00㎕) 중 tert-부틸 4-[3-(2,4-다이옥소헥사하이드로피리미딘-1-일)-1-메틸-인다졸-6-일]-3,3-다이플루오로-2,6-다이하이드로피리딘-1-카복실레이트(0.2g, 433.41 ㎛ol)의 교반 용액에 탄소 상 팔라듐, 10%, 타입 487, 건식(200.00㎎, 1.88mmol)을 첨가하고, 그것을 16시간 동안 25℃에서 주머니에서 H_2 압력 하에서 교반하였다. 반응 완결 후, 반응 혼합물을 셀라이트층으로 여과하고, 10% MeOH/DCM으로 세척하였다. 여과액을 감압 하에서 증발시켜 조 화합물을 제공하였고, 이것을 다이에틸 에터(50㎖)로 배산처리하고, 여과하고, 잘 건조시켜 tert-부틸 4-[3-(2,4-다이옥소헥사하이드로피리미딘-1-일)-1-메틸-인다졸-6-일]-3,3-다이플루오로-피페리딘-1-카복실레이트(0.15g, 275.00㎛ol, 63.45% 수율)를 제공하였다. LC-MS (ES^-): *m/z* 461.97 $[M-H]^-$.

[1062] **단계-4:**

[1063] DCM(5㎖) 중 tert-부틸 4-[3-(2,4-다이옥소헥사하이드로피리미딘-1-일)-1-메틸-인다졸-6-일]-3,3-다이플루오로-피페리딘-1-카복실레이트(0.20g, 431.52㎛ol)의 교반 용액에 트라이플루오로아세트산(49.20㎎, 431.52㎛ol, 33.24㎕)을 첨가하고, 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 조 생성물을 제공하였고, 이것을 다이에틸 에터로 배산처리하여 1-[6-(3,3-다이플루오로-4-피페리딜)-1-메틸-인다졸-3-일]헥사하이드로피리미딘-2,4-다이온(0.170g, 289.23㎛ol, 67.03% 수율)을 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 364.13 $[M+H]^+$.

[1064] **1-(5-플루오로-1-메틸-6-(피페리딘-4-일)-1H-인다졸-3-일)다이하이드로피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온의 합성**



[1065]

[1066] **단계-1:**

[1067] 에탄올(10㎖) 중 4-브로모-2,5-다이플루오로-벤조나이트릴(1g, 4.59mmol)의 용액에, 메틸 하이드라진(253.60mg, 5.50mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 마이크로파 반응기에서 가열시켰다. 반응 완결 후, 반응 혼합물을 농축시키고, 크로마토그래피(Et_2O- 펜탄 = 2:8)로 정제시켜 6-브로모-5-플루오로-1-메틸-인다졸-3-아민(700mg, 2.60mmol, 56.58% 수율)을 회백색 고체로서 얻었다. LC-MS (ES^+): *m/z* 244.94 $[M+H]^+$.

[1068] **단계-2:**

[1069] 밀봉 튜브에서 물(25㎖) 중 6-브로모-5-플루오로-1-메틸-인다졸-3-아민(2.5g, 10.24mmol)의 용액에, 아세트산(492.09mg, 8.19mmol, 469.10㎕) 및 아크릴산(885.78mg, 12.29mmol, 842.80㎕)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 약 100℃까지 16시간 동안 가열시켰다. 반응 완결 후, 반응 혼합물을 직접 농축시키고, 그 다음 10㎖ 아세토나이트릴 및 100㎖ 다이에틸 에터를 조 생성물에 첨가하여, 현탁액을 생성시켰다. 현탁액을 10분 동안 교반하고, 침전물을 수집하고, 건조시켜 조물질 3-[(6-브로모-5-플루오로-1-메틸-인다졸-3-일)아미노]프로판산(2.5g, 4.78mmol, 46.71% 수율)을 밝은 갈색 검 같은 고체로서 얻었고, 이것을 추가로 정제시키지 않고 다음 단계에 사용하였다.

[1070] **단계-3:**

[1071] 아세트산(48.22㎖) 중 3-[(6-브로모-5-플루오로-1-메틸-인다졸-3-일)아미노]프로판산(5g, 15.82mmol)의 용액에, 유레아(3.32g, 55.36mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 120℃에서 16시간 동안 가열시키고, 그 다음 실온까지 냉각시켰다. 반응 혼합물을 진한 HCl을 사용하여 pH 1 미만까지 산성화시키고, 그 다음 약 120℃까지 30분 동안 가열시키고, 실온까지 냉각시켰다. 반응 혼합물을 농축시켰다. 조 화합물을 용리액으로서 EtOAc - PE를 사용하여 칼럼 크로마토그래피로 정제시켜 1-(6-브로모-5-플루오로-1-메틸-인다졸-3-일)헥사하이드로피리미딘-2,4-다이온(1.8g, 4.68mmol, 29.58% 수율)을 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 342.66 $[M+H]^+$.

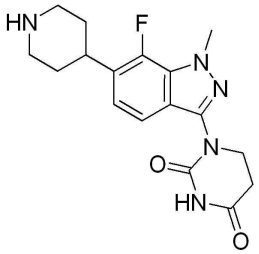
[1072] **단계-4:**

[1073] 1,4-다이옥산(1.92㎖) 및 물(7.69㎖) 중 1-(6-브로모-5-플루오로-1-메틸-인다졸-3-일)헥사하이드로피리미딘-2,4-다이온(1.5g, 4.40mmol), tert-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,6-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(1.50g, 4.84mmol)의 교반 용액에 아세트산나트륨(901.73mg, 10.99mmol, 590.14㎕)을 첨가하였다. 혼합물을 질소로 2분 동안 탈기시켰다. $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$(359.08mg, 439.71㎛ol)를 혼합물에 첨가하고, 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(30㎖)로 희석시키고, 셀라이트로 여과하였다.

여과액을 물(30㎖)로 세척하였다. 합한 유기층을 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 제공하였고, 이것을 칼럼 크로마토그래피(230-400메시 실리카, 석유 에터 중 90% EtOAc)로 정제시켜 tert-부틸 4-[3-(2,4-다이옥소헥사하이드로피리미딘-1-일)-5-플루오로-1-메틸-인다졸-6-일]-3,6-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(0.5g, 1.00mmol, 22.80% 수율)를 갈색 고체로서 얻었다. LC-MS (ES^+): *m/z* 444.35 $[M+H]^+$.

[1074] 단계-5로부터 단계-6의 절차는 중간체 1-(6-(3,3-다이플루오로피페리딘-4-일)-1-메틸-1H-인다졸-3-일)다이하이드로피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온의 합성과 동일하고, 생성물 1-(5-플루오로-1-메틸-6-(피페리딘-4-일)-1H-인다졸-3-일)다이하이드로피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온을 LC-MS로 확인하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 346.22 $[M+H]^+$.

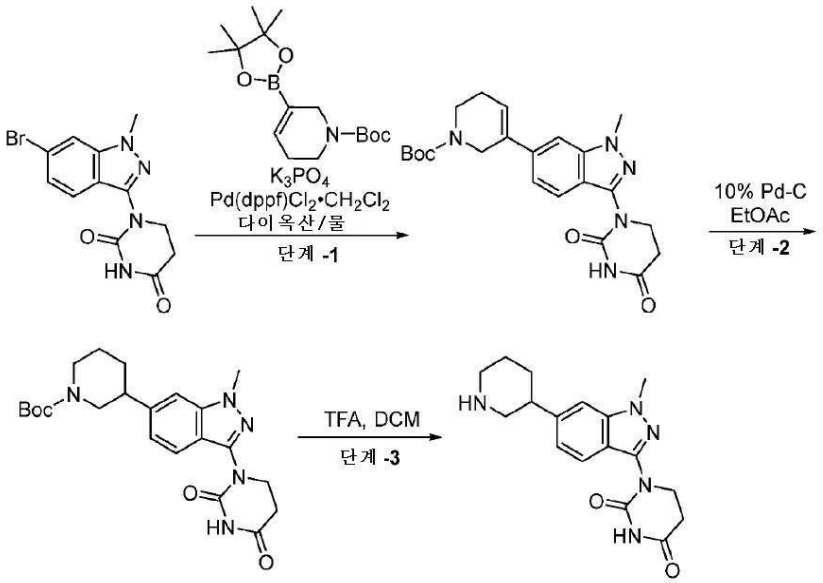
[1075] **1-(7-플루오로-1-메틸-6-(피페리딘-4-일)-1H-인다졸-3-일)다이하이드로피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온의 합성**



[1076]

[1077] 절차는 중간체 1-(5-플루오로-1-메틸-6-(피페리딘-4-일)-1H-인다졸-3-일)다이하이드로피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온의 합성과 동일하다. 4-브로모-2,3-다이플루오로벤조나이트릴을 단계-1에서 출발 물질로 사용하였다. 생성물 1-(7-플루오로-1-메틸-6-(피페리딘-4-일)-1H-인다졸-3-일)다이하이드로피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온을 LC-MS로 확인하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 346.31 $[M+H]^+$.

[1078] **1-(1-메틸-6-(피페리딘-3-일)-1H-인다졸-3-일)다이하이드로피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온의 합성**



[1079]

[1080] **단계-1:**

[1081] 다이옥산(150㎖) 중 1-(6-브로모-1-메틸-인다졸-3-일)헥사하이드로피리미딘-2,4-다이온(11g, 34.04mmol) 및 tert-부틸 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,6-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(11.58g, 37.44mmol)의 용액에 인산칼륨 삼염기성(21.68g, 102.12mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 가스로 20분 동안 탈기시키고, $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$(1.49g, 2.04mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 완결 후, 반응 혼합물을 셀라이트층으로 여과하고, 에틸 아세테이트(200㎖)로 세척하였다. 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 얻은 잔류물을 용리액으로서 석유 에터 중 40% EtOAc를 사용하여 칼럼 크로마토그래피(Davisil 실리카)로 정제시켜 tert-부틸 5-[3-(2,4-다이옥소헥사하이드로피리미딘-1-일)-1-메틸-인다졸-6-일]-3,6-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(10.4g, 23.85mmol, 70.05% 수율)를 회백

색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 426.26 $[M+H]^+$.

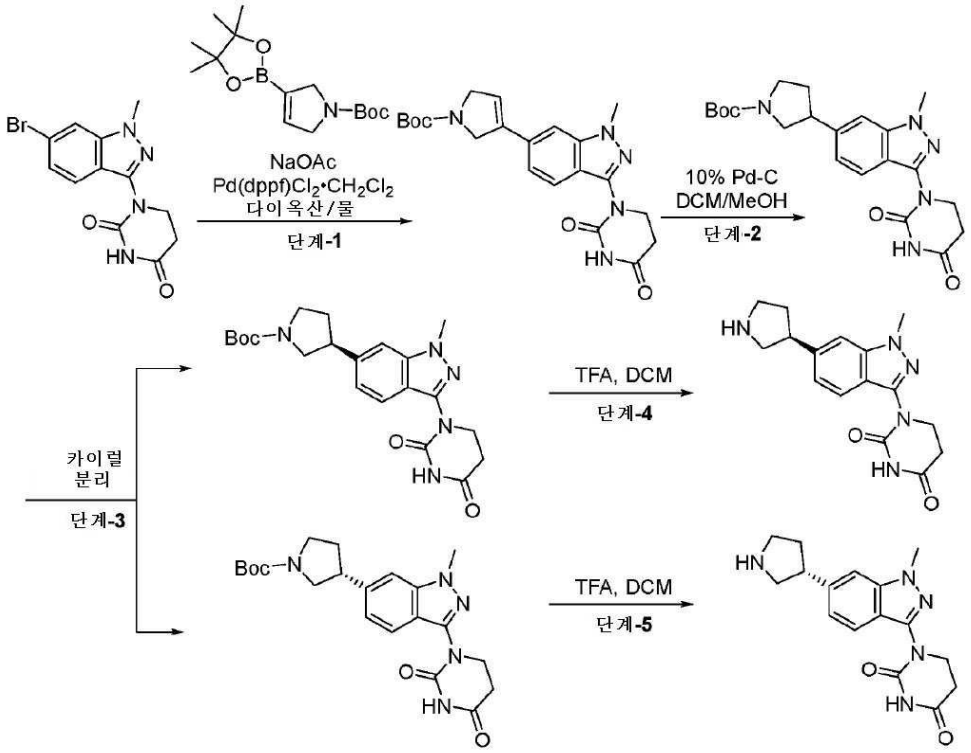
[1082] **단계-2:**

[1083] 에틸 아세테이트(200㎖) 및 THF(200㎖) 중 tert-부틸 5-[3-(2,4-다이옥소헥사하이드로피리미딘-1-일)-1-메틸-인다졸-6-일]-3,6-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(11.2g, 26.32mmol)의 교반 용액을 질소로 10분 동안 탈기시켰다. 탄소 상 팔라듐(8.96g, 75.66mmol)을 첨가하고, 16시간 동안 실온에서 H_2 분위기(풍선 압력) 하에서 교반하였다. 반응 완결 후, 반응 혼합물을 셀라이트층으로 여과하고, THF(500㎖)로 세척하였다. 여과액을 감압하에서 농축시켰다. 조물질을 다이에틸 에터(2×300㎖)로 배산처리하여 tert-부틸 3-[3-(2,4-다이옥소헥사하이드로피리미딘-1-일)-1-메틸-인다졸-6-일]피페리딘-1-카복실레이트(10.44g, 24.33mmol, 92.42% 수율)를 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES^-): *m/z* 426.38 $[M-H]^-$.

[1084] **단계-3:**

[1085] DCM(2㎖) 중 tert-부틸 3-[3-(2,4-다이옥소헥사하이드로피리미딘-1-일)-1-메틸-인다졸-6-일]피페리딘-1-카복실레이트(0.02g, 46.78㎛ol)의 용액에 TFA(53.34mg, 467.84㎛ol, 36.04㎕)를 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 LCMS로 모니터링하였다. 반응 완결 후, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 얻은 잔류물을 다이에틸 에터로 배산처리하고, 잘 건조시켜 1-[1-메틸-6-(3-피페리딜)인다졸-3-일]헥사하이드로피리미딘-2,4-다이온(0.0147g, 32.94㎛ol, 70.40% 수율)을 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 328.43 $[M+H]^+$.

[1086] **(*R*)-1-(1-메틸-6-(피롤리딘-3-일)-1H-인다졸-3-일)다이하이드로피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온 및 (*S*)-1-(1-메틸-6-(피롤리딘-3-일)-1H-인다졸-3-일)다이하이드로피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온의 합성**



[1087]

[1088] **단계-1:**

[1089] 1,4-다이옥산(100㎖) 및 물(30㎖) 중 벤질 1-(6-브로모-1-메틸-인다졸-3-일)헥사하이드로피리미딘-2,4-다이온(10g, 30.95mmol) 및 tert-부틸 3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-2,5-다이하이드로피롤-1-카복실레이트(10.96g, 37.14mmol)의 용액에 아세트산나트륨(7.62g, 92.84mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤 가스로 10분 동안 탈기시키고, $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$(2.26g, 3.09mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤으로 추가로 5분 동안 탈기시키고, 그것을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 그 후에, 반응 혼합물을 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 용액으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시

키고, 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 얻었고, 이것을 230-400메시 실리카 및 용리액으로서 석유 에터 중 0-80% 에틸 아세테이트를 사용하여 칼럼 크로마토그래피로 정제시켜 tert-부틸 3-[3-(2,4-다이옥소헥사하이드로피리미딘-1-일)-1-메틸-인다졸-6-일]-2,5-다이하이드로피롤-1-카복실레이트(5g, 10.45mmol, 33.77% 수율)를 밝은 갈색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES$^+$): *m/z* 412.61 [M+H]$^+$.

[1090] **단계-2:**

[1091] DCM(20㎖) 및 메탄올(70㎖) 중 tert-부틸 3-[3-(2,4-다이옥소헥사하이드로피리미딘-1-일)-1-메틸-인다졸-6-일]-2,5-다이하이드로피롤-1-카복실레이트(7g, 17.01mmol)의 교반 용액에 탄소 상 10% 팔라듐, 60% 습식 기준(7g)을 25℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 강철 밤에서 수소 분위기 하에서 100 psi 압력에서 16시간 동안 교반하였다. 그 후에, 그것을 셀라이트층으로 여과하고, MeOH(30㎖) 및 DCM(10㎖)으로 세척하였다. 여과액을 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 제공하였다. 조물질을 다이에틸 에터(50㎖)로 배산처리하고, 그 다음 여과하여 tert-부틸 3-[3-(2,4-다이옥소헥사하이드로피리미딘-1-일)-1-메틸-인다졸-6-일]피롤리딘-1-카복실레이트(2.5g, 5.32mmol, 31.28% 수율)를 밝은 갈색 고체로서 얻었다. LC-MS (ES$^+$): *m/z* 414.63 [M+H]$^+$.

[1092] **단계-3:**

[1093] 라세미 tert-부틸 3-[3-(2,4-다이옥소헥사하이드로피리미딘-1-일)-1-메틸-인다졸-6-일]피롤리딘-1-카복실레이트(2.5g, 6.05mmol)를 SFC 정제 방법으로 추가로 정제시켜 생성물 tert-부틸 rac-(3*S*)-3-[3-(2,4-다이옥소헥사하이드로피리미딘-1-일)-1-메틸-인다졸-6-일]피롤리딘-1-카복실레이트 및 tert-부틸 rac-(3*R*)-3-[3-(2,4-다이옥소헥사하이드로피리미딘-1-일)-1-메틸-인다졸-6-일]피롤리딘-1-카복실레이트를 순수한 광학 형태로 제공하였다.

[1094] 분취용 SFC 조건:

[1095] 칼럼/치수: CHIRALCEL-OJ-H(30×250)㎜, 5μ

[1096] CO_2%: 70%

[1097] 공용매%: 30%(ACN)

[1098] 총 유량: 100g/분

[1099] 배압: 100bar

[1100] 온도: 30℃

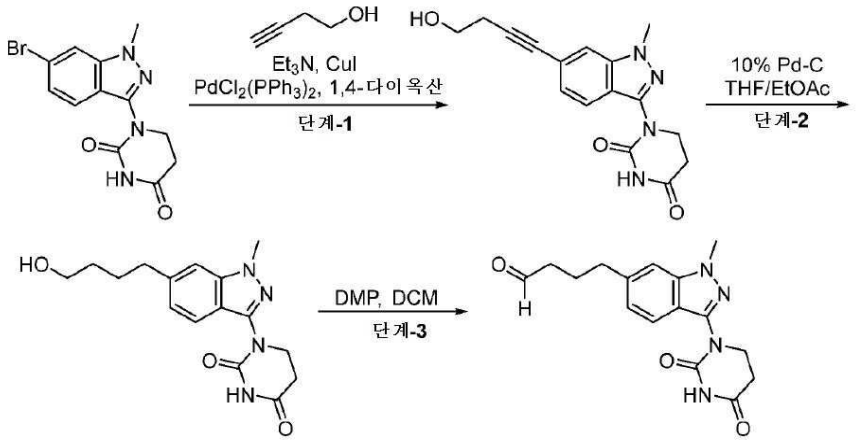
[1101] UV: 215nm

[1102] **단계-4:**

[1103] DCM(5㎖) 중 tert-부틸 rac-(3*S*)-3-[3-(2,4-다이옥소헥사하이드로피리미딘-1-일)-1-메틸-인다졸-6-일]피롤리딘-1-카복실레이트(0.18g, 435.34μmol)의 교반 용액에 트라이플루오로아세트산(1.33g, 11.68mmol, 0.9㎖)을 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 진행을 TLC 및 LCMS로 모니터링하였다. 완결 후, 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류 물질을 다이에틸 에터(2×5㎖)로 배산처리하여 순수한 1-[1-메틸-6-[rac-(3S)-피롤리딘-3-일]인다졸-3-일]헥사하이드로피리미딘-2,4-다이온(0.15g, 347.47μmol, 79.82% 수율)을 갈색 검으로서 얻었다. LC-MS (ES$^+$): *m/z* 314.40 [M+H]$^+$.

[1104] **단계-5**의 절차는 **단계-4**와 동일하고, tert-부틸 rac-(3*R*)-3-[3-(2,4-다이옥소헥사하이드로피리미딘-1-일)-1-메틸-인다졸-6-일]피롤리딘-1-카복실레이트를 출발 물질로 사용한다.

[1105] **5-(3-(2,4-다이옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일) 펜탄알의 합성**



[1106]

[1107] **단계-1:**

[1108] 1-(6-브로모-1-메틸-인다졸-3-일)헥사하이드로피리미딘-2,4-다이온(5g, 15.47mmol) 및 부트-3-인-1-올 (3.25g, 46.41mmol, 3.51mℓ)의 교반 용액 혼합물에 트라이에틸 아민(15.66g, 154.73mmol, 21.57mℓ)을 첨가하고, 반응 혼합물을 아르곤으로 10분 동안 탈기시켰다. CuI(1.56g, 8.20mmol) 및 $PdCl_2(PPh_3)_2$(1.41g, 2.32mmol)를 반응 혼합물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 120℃에서 6시간 동안 가열시켰다. 완결 후, 반응 혼합물을 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트(3×100mℓ)로 추출하였다. 합한 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감소하는 진공 하에서 농축시켜 조물질을 얻었고, 이것을 역상으로 정제시켜 1-[6-(4-하이드록시부트-1-인일)-1-메틸-인다졸-3-일]헥사하이드로피리미딘-2,4-다이온(4.5g, 6.96mmol, 44.97% 수율)을 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 313.53 $[M+H]^+$.

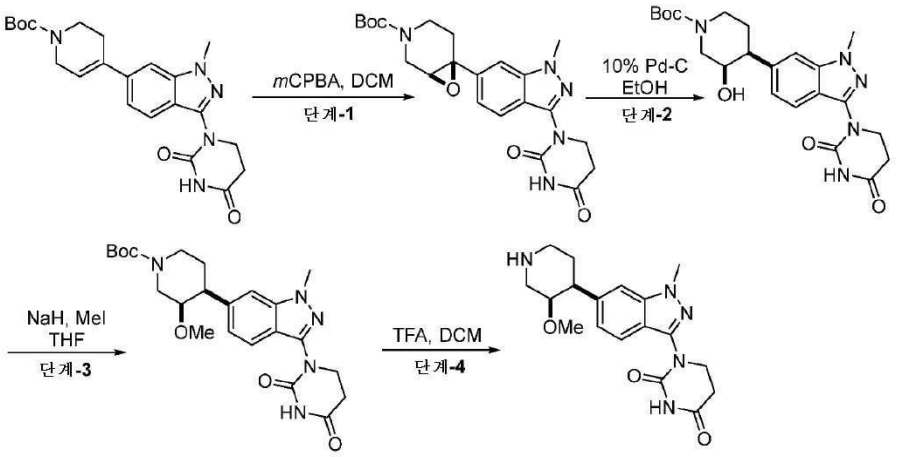
[1109] **단계-2:**

[1110] THF(50mℓ) 중 1-[6-(4-하이드록시부트-1-인일)-1-메틸-인다졸-3-일]헥사하이드로피리미딘-2,4-다이온(3.6g, 11.53mmol)의 교반 용액에 탄소 상 10% 팔라듐, 습식(3.6g, 33.83mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 수소 가스 분위기 하에서 실온에서 30시간 동안 교반하였다. 반응을 TLC 및 LCMS로 모니터링하였다. 완결 후, 생성된 혼합물을 셀라이트층으로 여과하고, 생성된 여과액을 감소하는 진공 하에서 농축시켜 1-[6-(4-하이드록시부틸)-1-메틸-인다졸-3-일] 헥사하이드로피리미딘-2,4-다이온(3.5g, 5.89mmol, 51.07% 수율)을 갈색 점성 물질로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 317.52 $[M+H]^+$.

[1111] **단계-3:**

[1112] DCM(3mℓ) 중 1-[6-(4-하이드록시부틸)-1-메틸-인다졸-3-일] 헥사하이드로피리미딘-2,4-다이온(150mg, 474.15μmol)의 교반 용액에 데스-마틴 퍼아이오디난(603.32mg, 1.42mmol)을 0℃에서 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 진행을 TLC 및 LCMS로 모니터링하였다. 완결 후, 생성된 혼합물을 중탄산염 용액으로 희석시키고, 에틸 아세테이트(3×50mℓ)로 추출하였다. 합한 유기물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감소하는 진공 하에서 농축시켜 4-[3-(2,4-다이옥소헥사하이드로피리미딘-1-일)-1-메틸-인다졸-6-일]부탄알(130mg, 266.92μmol, 56.29% 수율)을 갈색 점성 물질로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 314.95 $[M+H]^+$.

[1113] **1-[1-메틸-6-[rac-(3R,4S)-3-메톡시-4-피페리딜]인다졸-3-일]헥사하이드로피리미딘-2,4-다이온의 합성**



[1114]

[1115] **단계-1:**

[1116] DCM(150㎖) 중 tert-부틸 4-(3-(2,4-다이옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-3,6-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트(9.5g, 22.33mmol)의 교반 용액에 *m*-클로로퍼옥시 벤조산(11.56g, 66.98mmol)을 0℃에서 N_2 분위기 하에서 첨가하였다. 반응을 TLC 및 LC-MS로 모니터링하면서 반응 혼합물을 0℃에서 4시간 동안 교반하였다. 완결 후, 반응 혼합물을 포화 Na_2CO_3(100㎖×3)로 희석시키고, DCM(2×100㎖)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 용액(100㎖)으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축시켜 조 화합물 tert-부틸 6-(3-(2,4-다이옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-7-옥사-3-아자바이사이클로[4.1.0]헵탄-3-카복실레이트(7g, 10.04mmol, 44.94% 수율)를 연한 갈색 검으로서 얻었다. LC-MS (ES^+): *m/z* 442.36 $[M+H]^+$.

[1117] **단계-2:**

[1118] 에탄올(200㎖) 중 tert-부틸 6-[3-(2,4-다이옥소헥사하이드로피리미딘-1-일)-1-메틸-인다졸-6-일]-7-옥사-3-아자바이사이클로[4.1.0]헵탄-3-카복실레이트(6g, 13.59mmol)의 교반 용액에 탄소 상 10% 팔라듐(50% w.t.)(6g, 13.59mmol)을 첨가하고, 그것을 16시간 동안 실온에서 H_2 압력 하의 주머니에서 교반하고, 반응을 TLC 및 LCMS로 모니터링하였다. 완결 후, 반응 혼합물을 셀라이트층으로 여과하고, 10% MeOH/DCM으로 세척하였다. 여과액을 감압 하에서 증발시켜 tert-부틸 rac-(3S,4R)-4-[3-(2,4-다이옥소헥사하이드로피리미딘-1-일)-1-메틸-인다졸-6-일]-3-하이드록시-피페리딘-1-카복실레이트(3.2g, 5.47mmol, 40.27% 수율)를 얻었다. LC-MS (ES^+): *m/z* 444.41 $[M+H]^+$.

[1119] **단계-3:**

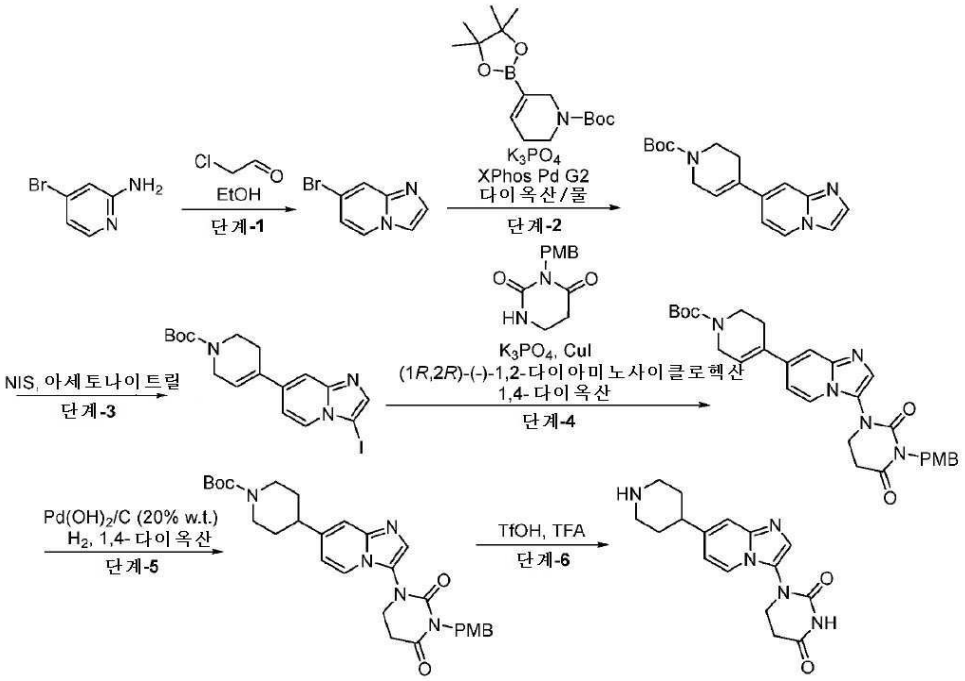
[1120] THF(5㎖) 중 tert-부틸 rac-(3*R*,4*S*)-4-[3-(2,4-다이옥소헥사하이드로피리미딘-1-일)-1-메틸-인다졸-6-일]-3-하이드록시-피페리딘-1-카복실레이트(300mg, 676.45㎛ol)의 교반 용액에, 소듐 하이드라이드(오일 분산물 중) 광유 중 60% 분산물(81.17mg, 2.03mmol)을 첨가하였고, 그 다음 반응을 1시간 동안 실온에서 교반하고, 0℃까지 냉각시켰다. 아이오도메탄(211.23mg, 1.49mmol, 92.65㎕)을 반응 혼합물에 첨가하고, 반응을 4시간 동안 실온에서 계속하였다. TLC로 확인하여 출발 물질이 소모되었을 때, 그 다음 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 용액으로 반응정지시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염수 용액으로 추가로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축시켜 조 화합물을 제공하였다. 조물질을 230-400 실리카메시(5-10% MeOH-DCM)를 사용하는 칼럼 크로마토그래피를 사용하여 정제시켜 tert-부틸 rac-(3R,4S)-4-[3-(2,4-다이옥소헥사하이드로피리미딘-1-일)-1-메틸-인다졸-6-일]-3-메톡시-피페리딘-1-카복실레이트(40mg, 76.94㎛ol, 11.37% 수율)를 무색 액체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 480.55 $[M+Na]^+$.

[1121] **단계-4:**

[1122] DCM(3㎖) 중 tert-부틸 rac-(3*R*,4*S*)-4-[3-(2,4-다이옥소헥사하이드로피리미딘-1-일)-1-메틸-인다졸-6-일]-3-메톡시-피페리딘-1-카복실레이트(40mg, 87.43㎛ol)의 교반 용액에 TFA(0.5㎖)를 0℃에서 첨가하고, 생성된 현탁액

을 2시간 동안 교반하였다. 반응 진행을 TLC 및 LCMS로 모니터링하였다. 완결 후, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 얻었고, 이것을 다이에틸 에터(5㎖×2)로 배산처리하여 1-[1-메틸-6-[*rac*-(3*R*,4*S*)-3-메톡시-4-피페리딜] 인다졸-3-일]헥사하이드로피리미딘-2,4-다이온(40㎎, 72.12㎛ol, 82.49% 수율)을 황색 액체로서 제공하였다. LC-MS (ES$^+$): *m/z* 358.17 [M+H]$^+$.

[1123] **1-(7-(피페리딘-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)다이하이드로피리미딘-2,4(1*H*,3*H*)-다이온의 합성**



[1124]

[1125] **단계-1:**

[1126] 에탄올(80㎖) 중 4-브로모피리딘-2-아민(15g, 86.70㎜ol)을 함유하는 250㎖ 3구 둥근 바닥 플라스크에, 2-클로로아세트알데하이드(34.03g, 433.50㎜ol)를 실온에서 질소 분위기 하에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 100℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온이 되게 하고, 감압 하에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시키고, 그 다음 물을 첨가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(3×60㎖)로 추출하였다. 합한 유기층을 10% 중탄산나트륨 용액, 물(2×40㎖), 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에서 제거하였고, 잔류물을 석유 에터 중 70-80% 에틸 아세테이트로 용리시키는 실리카겔(230-400메시)을 사용하여 플래시 크로마토그래피로 정제시켜 7-브로모이미다조[1,2-a]피리딘(15g, 76.09㎜ol, 87.76% 수율)을 갈색 고체로서 얻었다. LC-MS (ES$^+$) *m/z*: 197.0[M+H]$^+$.

[1127] **단계-2:**

[1128] 1,4-다이옥산(84㎖) 및 물(36㎖) 중 7-브로모이미다조[1,2-a] 피리딘(6g, 30.44㎜ol) 및 tert-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,6-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(9.41g, 30.44㎜ol)의 용액을 함유하는 250㎖ 3구 둥근 바닥 플라스크, K_3PO_4(12.92g, 60.87㎜ol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소로 2분 동안 퍼징하고, 그 다음 XPhos Pd G2(2.39g, 3.04㎜ol)를 첨가하고, 다시 질소로 2분 동안 퍼징하였다. 생성된 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 완결 후, 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 셀라이트층으로 여과하고; 여과액을 감압 하에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 에틸 아세테이트 및 물(10㎖)을 첨가하여 잔류물을 용해시키고, 그 다음 에틸 아세테이트(3×60㎖)로 추출하였다. 합한 유기층을 수집하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 얻었다. 얻은 조 생성물을 석유 에터 중 80-90% 에틸 아세테이트로 용리시키는 실리카겔(230-400메시)을 사용하여 플래시 크로마토그래피로 정제시켜 tert-부틸 4-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일-3,6-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(6g, 20.04㎜ol, 65.85% 수율)를 갈색 고체로서 얻었다. LC-MS (ES$^+$): *m/z* 300.5 [M+H]$^+$.

[1129] **단계-3:**

[1130] tert-부틸 4-이미다조[1,2-a] 피리딘-7-일-3,6-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(6g, 20.04mmol) 및 아세토나이트릴(150mℓ)을 100mℓ 1구 둥근 바닥 플라스크에 첨가하고, 그 다음 *N*-아이오도석신이미드(4.51g, 20.04mmol)를 질소 분위기 하에서 나누어 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 부흐너 깔때기로 여과하고, 아세토나이트릴로 세척하고, 건조시켜 tert-부틸 4-(3-아이오도이미다조[1,2-a] 피리딘-7-일)-3,6-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(6.5g, 15.09mmol, 75.30% 수율)를 갈색 고체로서 얻었다. LC-MS (ES^+): *m/z* 426.5 $[M+H]^+$.

[1131] **단계-4:**

[1132] tert-부틸 4-(3-아이오도이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)-3,6-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(3g, 6.97mmol), 3-[(4-메톡시페닐)메틸]헥사하이드로피리미딘-2,4-다이온(2.28g, 9.75mmol) 및 1,4-다이옥산(40mℓ)을 40mℓ 스크류-캡 바이알에 첨가하고, 그 다음 K_3PO_4(2.96g, 13.93mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소로 2분 동안 퍼징하였다. 이것에, (1*R*,2*R*)-(-)-1,2-다이아미노사이클로헥산(159.08mg, 1.39mmol), 구리(I) 아이오다이드(265.32mg, 1.39mmol, 47.21㎕)를 첨가하고, 질소로 2분 동안 퍼징하였다. 생성된 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 완결 후, 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 감압 하에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 에틸 아세테이트 및 물(10mℓ)을 첨가하여 잔류물을 용해시키고, 그 다음 에틸 아세테이트(3×60mℓ)로 추출하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 얻었다. 얻은 조 생성물을 다이클로로에탄로로메탄 중 4-5% 메탄올로 용리시키는 실리카겔(230-400메시)을 사용하여 플래시 크로마토그래피로 정제시켜 tert-부틸 4-[3-[3-[(4-메톡시페닐)메틸]-2,4-다이옥소-헥사하이드로피리미딘-1-일]이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-3,6-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(2.5g, 3.83mmol, 55.04% 수율)를 갈색 고체로서 얻었다. LC-MS (ES^+): *m/z* 532.8 $[M+H]^+$.

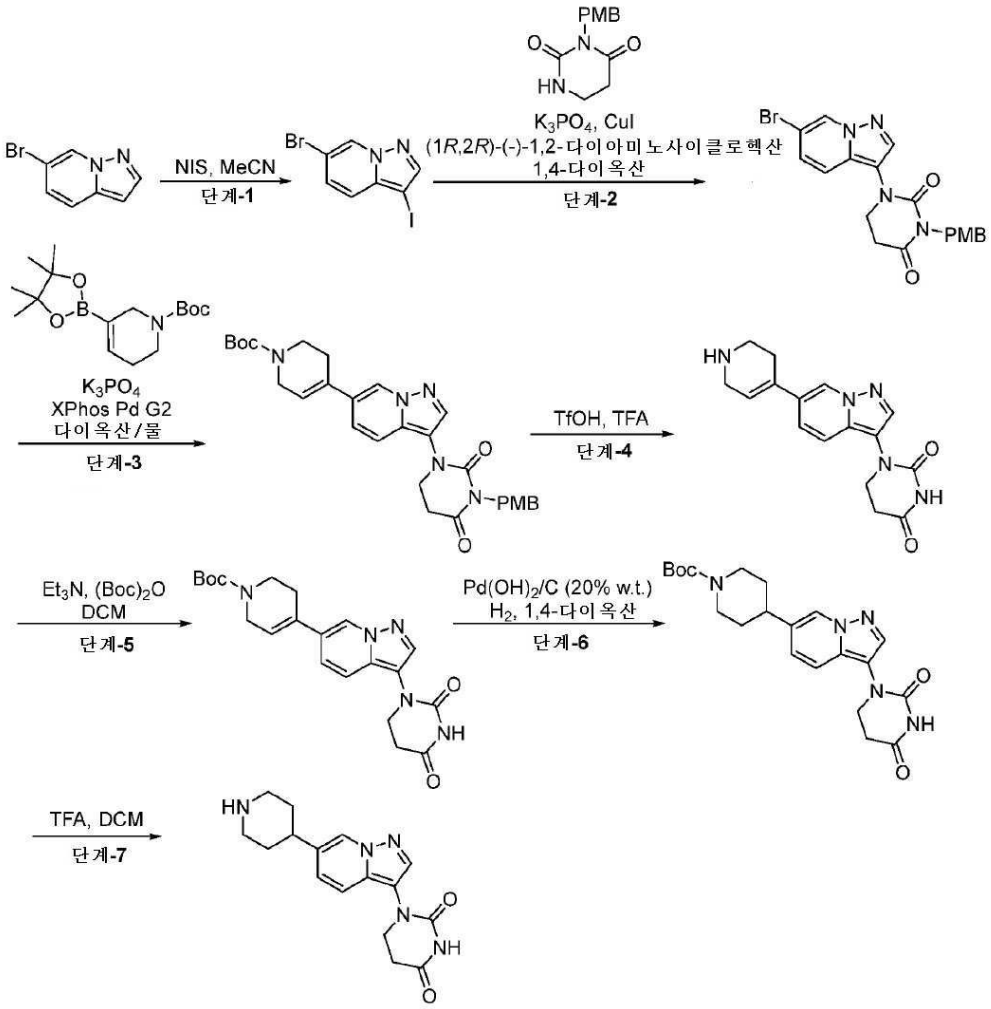
[1133] **단계-5:**

[1134] 1,4-다이옥산(100mℓ) 중 tert-부틸 4-[3-[3-[(4-메톡시페닐)메틸]-2,4-다이옥소-헥사하이드로피리미딘-1-일]이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-3,6-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(3g, 4.60mmol)를 함유하는 250mℓ 1구 둥근 바닥 플라스크에, 탄소 상 팔라듐 하이드록사이드(20% w.t.)(1.62g, 11.50mmol)를 실온에서 질소 분위기 하에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 수소 주머니 분위기 하에서 실온에서 32시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트층에서 여과하고, 용매 1,4-다이옥산 및 에틸 아세테이트(500mℓ)의 혼합물로 세척하고, 여과액을 감압 하에서 농축시켜 tert-부틸 4-[3-[3-[(4-메톡시페닐)메틸]-2,4-다이옥소-헥사하이드로피리미딘-1-일]이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]피페리딘-1-카복실레이트(3g, 4.36mmol, 94.75% 수율)를 흑색 고체로서 얻었다. LC-MS (ES^+): *m/z* 534.2 $[M+H]^+$.

[1135] **단계-6:**

[1136] 트라이플루오로아세트산(20mℓ) 중 tert-부틸 4-[3-[3-[(4-메톡시페닐)메틸]-2,4-다이옥소-헥사하이드로피리미딘-1-일]이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]피페리딘-1-카복실레이트(3g, 4.36mmol)를 함유하는 500mℓ 1구 둥근 바닥 플라스크에, 트라이플루오로메탄설폰산(6.83g, 45.52mmol, 4mℓ)을 0℃에서 질소 분위기 하에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 완결 후, 반응 혼합물을 실온까지 가온시키고, 감압 하에서 농축시키고, 다이클로로에탄로로메탄(2×15mℓ)과 함께 공증류시키고, 건조시켜 1-[7-(4-피페리딜)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]헥사하이드로피리미딘-2,4-다이온(3g, 4.06mmol, 93.15% 수율)을 갈색 오일로서 얻었다. LC-MS (ES^+): *m/z* 314.3 $[M+H]^+$.

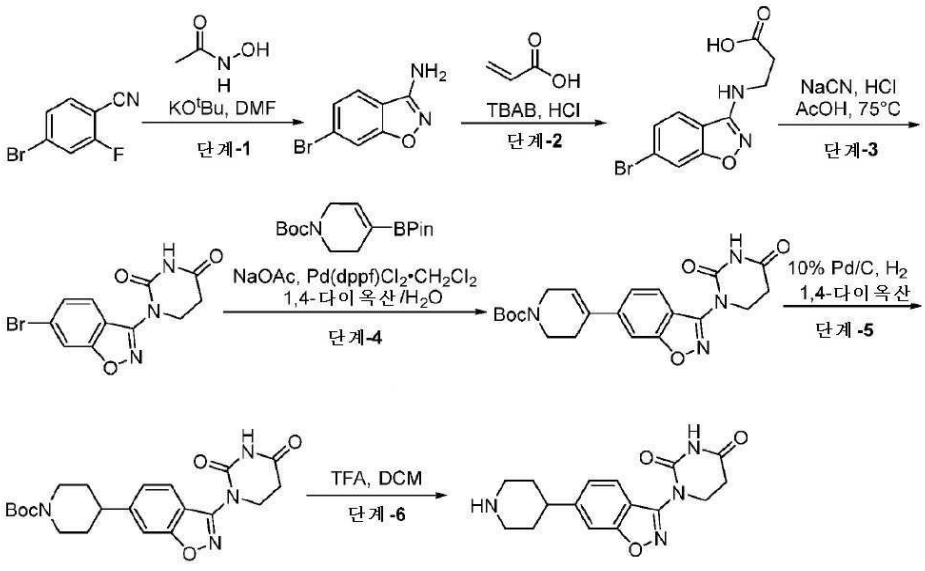
[1137] **1-(6-(피페리딘-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)다이하이드로피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온의 합성**



[1138]

[1139] 절차는 중간체 1-(7-(피페리딘-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)다이하이드로피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온의 합성과 동일하고, 생성물 1-(6-(피페리딘-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)다이하이드로피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온을 LC-MS로 확인하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 314.40 $[M+H]^+$.

[1140] **1-(6-(피페리딘-4-일)벤조[d]이속사졸-3-일)다이하이드로피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온의 합성**



[1141]

[1142] **단계-1:**

[1143] DMF(100㎖) 중 에탄하이드록삼산(5g, 66.61mmol)의 교반 용액에, 포타슘 tert-부톡사이드(7.47g, 66.61mmol)를 실온에서 첨가하고, 0.5시간 동안 교반하였다. 4-브로모-2-플루오로-벤조나이트릴(9.33g, 46.63mmol)을 반응 혼합물에 첨가하고, 4시간 동안 실온에서 교반하였다. 그 후에, 반응 혼합물을 얼음 냉각된 물(300㎖)로 희석시키고, EtOAc(2×300)로 추출하였다. 유기층을 분리시키고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 제공하였다. 조 화합물을 실리카(100-200메시 크기) 및 30-50% EtOAc/PE를 용리액으로서 사용하는 칼럼 크로마토그래피로 정제시켜 생성물 6-브로모-1,2-벤족사졸-3-아민(5.2g, 24.39mmol, 36.61% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 212.58 $[M+H]^+$.

[1144] **단계-2:**

[1145] 실온에서 테트라부틸 암모늄 브로마이드(3.03g, 9.39mmol) 중 6-브로모-1,2-벤족사졸-3-아민(20g, 93.88mmol)의 교반 용액에, 2M aq. HCl(200㎖)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 55℃(내부 온도)까지 가열시키고, 메틸 프로프-2-엔오에이트(9.70g, 112.66mmol, 10.15㎖)를 동일한 온도에서 적가하였다. 반응 혼합물을 80℃(외부)에서 12시간 동안 가열시켰다. 완결 후, 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 얼음 냉각된 물(200㎖)로 희석시키고, 수성 2M $NaHCO_3$ 용액(pH 6.5 내지 7)으로 중화시키고, 1시간 동안 격렬하게 교반하였다. 침전된 고체를 여과하고, 과량의 얼음 냉각된 물(100㎖)로 세척하고, 12시간 동안 진공 건조시켜 3-[(6-브로모-1,2-벤족사졸-3-일)아미노]프로판산(9.3g, 23.92mmol, 25.48% 수율)을 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 284.44 $[M+H]^+$.

[1146] **단계-3:**

[1147] 아세트산(180㎖) 중 3-[(6-브로모-1,2-벤족사졸-3-일)아미노]프로판산(9g, 31.57mmol)의 교반 용액에, 소듐 사이아네이트(20.52g, 315.69mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 75℃(외부)에서 12시간 동안 가열시켰다. 그 다음 4M 수성 HCl(500㎖) 용액을 반응 혼합물에 75℃(외부)에서 첨가하고, 반응을 동일한 온도에서 4시간 동안 계속하였다. 반응의 진행을 TLC 및 LC-MS로 모니터링하였다. 완결 후, 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 실온에서 3시간 동안 교반하고, 교반하면서 고체를 침전시켰다. 침전된 고체를 여과하고, 진공 하에서 건조시켜 1-(6-브로모-1,2-벤족사졸-3-일)헥사하이드로피리미딘-2,4-다이온(3.7g, 11.82mmol, 37.44% 수율)을 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 310.14 $[M+H]^+$.

[1148] **단계-4:**

[1149] 물(5㎖) 중 1-(6-브로모-1,2-벤족사졸-3-일)헥사하이드로피리미딘-2,4-다이온(100mg, 322.47㎛ol)의 교반 용액에, tert-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,6-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(129.62mg, 419.22㎛ol)를 첨가하였고, 그 다음 아세트산나트륨(79.36mg, 967.42㎛ol)을 첨가하였고, 반응 혼합물을 아르곤 가스로 10분 동안 퍼징하였다. $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$(13.2mg, 16.12㎛ol)를 반응 혼합물에 넣고, 그 다음 혼합물을 90℃에서 16시간 동안 환류 가열시켰다. 완결 후, 반응 혼합물을 빙수로 반응정지시키고, 에틸 아세테이트(3×20㎖)로 추출하였다. 합한 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 제공하였다. 조 생성물을 (230-400 실리카겔) 20-30% EtOAc/PE를 사용하여 칼럼 크로마토그래피로 정제시켜 tert-부틸 4-[3-(2,4-다이옥소헥사하이드로피리미딘-1-일)-1,2-벤족사졸-6-일]-3,6-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(80mg, 156.96㎛ol, 48.67% 수율)를 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 312.78 $[M-Boc+H]^+$.

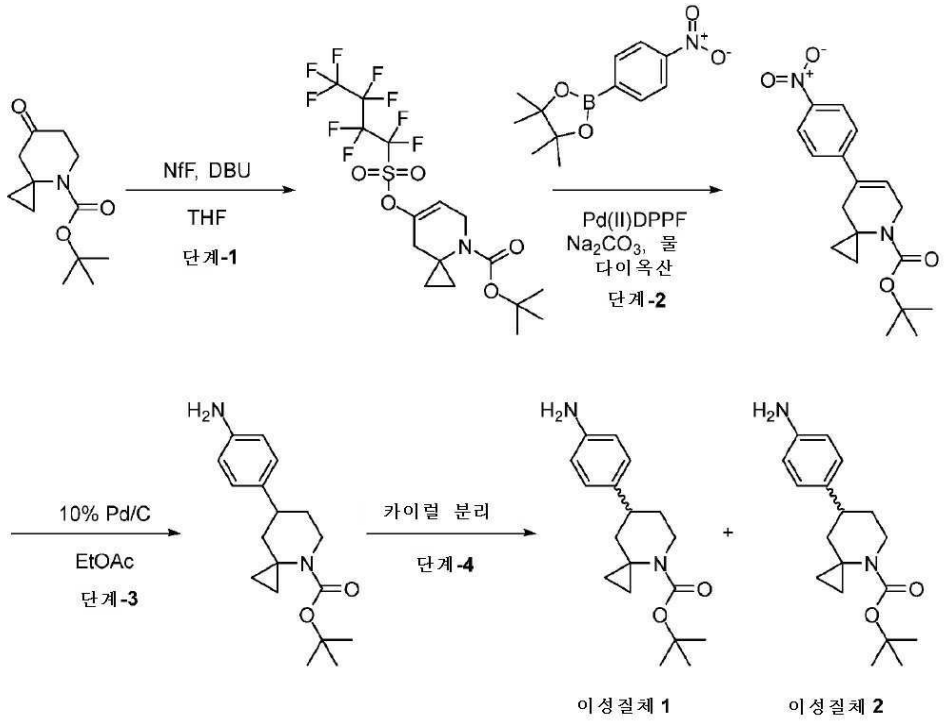
[1150] **단계-5:**

[1151] 1,4-다이옥산(50㎖) 중 tert-부틸 4-[3-(2,4-다이옥소헥사하이드로피리미딘-1-일)-1,2-벤족사졸-6-일]-3,6-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(970mg, 2.35mmol)의 교반 용액에 탄소 상 팔라듐(10%w.t.)(485mg)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 수소 분위기 하에서 수소 주머니를 사용하여 16시간 동안 교반하였다. 반응 완결 후, 반응 혼합물을 셀라이트층으로 여과하고, 10% MeOH/DCM(250㎖)로 세척하였다. 여과액을 감압 하에서 농축시켜 tert-부틸 4-[3-(2,4-다이옥소헥사하이드로피리미딘-1-일)-1,2-벤족사졸-6-일]피페리딘-1-카복실레이트(670mg, 1.25mmol, 53.22% 수율)를 갈색 검 같은 액체로서 제공하였다. LC-MS (ES^-): *m/z* 413.19 $[M-H]^-$.

[1152] **단계-6:**

[1153] tert-부틸 4-[3-(2,4-다이옥소헥사하이드로피리미딘-1-일)-1,2-벤족사졸-6-일]피페리딘-1-카복실레이트(36㎎, 86.86㎛ol)를 DCM(2㎖)에 용해시키고, 0℃까지 냉각시키고, 그 다음 TFA(9.90㎎, 86.86㎛ol, 6.69㎕)를 불활성 분위기 하에서 적가하였다. 그 다음 생성된 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 완결 후, 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 조 생성물을 다이에틸 에터(3×5㎖)로 배산처리하여 1-[6-(4-피페리딜)-1,2-벤족사졸-3-일]헥사하이드로피리미딘-2,4-다이온의 TFA 염(36㎎, 84.04㎛ol)을 갈색 고체 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 315.3 $[M+H]^+$.

[1154] **tert-부틸-7-(4-아미노페닐)-4-아자스피로[2.5]옥탄-4-카복실레이트 이성질체 1 및 이성질체 2의 합성**



[1155]

[1156] **단계-1**:

[1157] tert-부틸 7-옥소-4-아자스피로[2.5]옥탄-4-카복실레이트(1g, 4.44㎜ol)의 THF(15㎖) 용액에 -5℃ 내지 0℃에서 2,3,4,6,7,8,9,10-옥타하이드로피리미도[1,2-a]아제핀(3.38g, 22.19㎜ol, 3.31㎖)을 첨가하였다. 10분 후, 1,1,2,2,3,3,4,4,4-노나플루오로부탄-1-설포닐 플루오라이드(6.70g, 22.19㎜ol, 3.83㎖)를 반응 혼합물에 첨가하고, 그것을 2시간 동안 0℃에서 교반하였다. 반응 완결 후, 차가운 물 및 에틸 아세테이트를 반응 혼합물에 첨가하였다. 유기층을 분리시키고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 그 다음 여과액을 감압 하에서 증발시키고, 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 100-200메시)로 정제시켜 tert-부틸 7-(1,1,2,2,3,3,4,4,4-nona플루오로부틸설포닐옥시)-4-아자스피로[2.5]옥타-6-엔-4-카복실레이트(2g, 3.74㎜ol, 84.36% 수율)를 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 451.9 $[M-t\text{Bu}+H]^+$.

[1158] **단계-2**:

[1159] 1,4-다이옥산(4㎖) 및 물(1㎖) 중 tert-부틸 7-(1,1,2,2,3,3,4,4,4-nona플루오로부틸설포닐옥시)-4-아자스피로[2.5]옥타-6-엔-4-카복실레이트(250㎎, 492.74㎛ol) 및 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4-나이트로페닐)-1,3,2-다이옥사보롤란(147.27㎎, 591.29㎛ol)의 교반 용액에 탄산나트륨(156.67㎎, 1.48㎜ol, 61.93㎕)을 첨가하고, 아르곤으로 철저히 퍼징하였다. $Pd(dppf)Cl_2$(36.05㎎, 49.27㎛ol)를 불활성 분위기 하에서 첨가하고, 생성된 혼합물을 55℃에서 2시간 동안 가열시켰다. 완결 후(TLC 및 LCMS로 확인), 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 짧은 셀라이트 패드로 여과하고, 에틸 아세테이트로 세척하였다. 합한 유기층을 물, 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 조물질을 칼럼 크로마토그래피(헥산 중 15% 에틸 아세테이트)로 정제시켜 tert-부틸 7-(4-나이트로페닐)-4-아자스피로[2.5]옥트-6-엔-4-카복실레이트(140㎎, 381.38㎛ol, 77.40% 수율)를 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 331.04 $[M+H]^+$.

[1160] **단계-3**:

[1161] 에틸 아세테이트(60㎖) 중 tert-부틸 7-(4-나이트로페닐)-4-아자스피로[2.5]옥트-6-엔-4-카복실레이트(4g, 12.11mmol)의 탈기된 용액에 탄소 상 10wt.% 팔라듐, 습식(1.29g, 12.11mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 수소 풍선 하에서 16시간 동안 교반하였다. 완결 후, 반응 혼합물을 짧은 셀라이트 패드로 여과하고, 에틸 아세테이트로 로 세척하고, 감압 하에서 농축시켰다. 조물질을 역상 분취용-HPLC로 정제시켜 tert-부틸 7-(4-아미노페닐)-4-아자스피로[2.5]옥탄-4-카복실레이트(2.5g, 6.94mmol, 57.36% 수율)를 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 303.60 $[M+H]^+$

[1162] **단계-4**:

[1163] 순상 분취용 HPLC에 의한 tert-부틸 7-(4-아미노페닐)-4-아자스피로[2.5]옥탄-4-카복실레이트(4.4g, 14.55mmol)의 카이럴 분리는 동결건조 후 tert-부틸-7-(4-아미노페닐)-4-아자스피로[2.5]옥탄-4-카복실레이트 이성질체 1(1.2g, 3.95mmol, 27.13% 수율)[용리물-2; 8.7분-RT] 및 tert-부틸-7-(4-아미노페닐)-4-아자스피로[2.5]옥탄-4-카복실레이트 이성질체 2(1.6g, 4.35mmol, 29.90% 수율) [용리물-1; 7.37분-RT]를 제공하였다.

[1164] 하기 방법을 사용하여 순상 분취용 HPLC에 의해서 거울상이성질체를 분리시켰다:

[1165] 칼럼: chiralcel OD-H(250×20 mm) 5u

[1166] 유량: 18㎖/분

[1167] 이동상- 헥산/ETOH/IPAMINE: 90/10/20/0.1

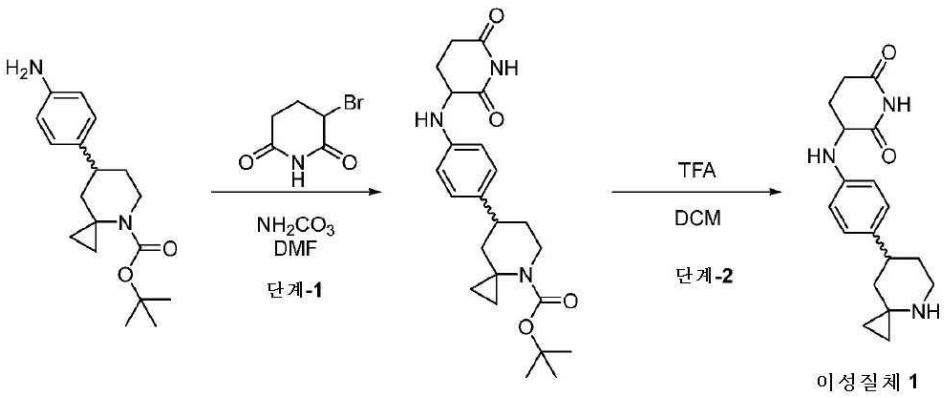
[1168] 용해도: MEOH

[1169] 파장: 238nm

[1170] 실시 시간: 20분

[1171] 스택 시간: 8.3분

[1172] **3-[4-[4-아자스피로[2.5]옥탄-7-일]아닐리노]피페리딘-2,6-다이온 이성질체 1의 합성**



[1173]

[1174] **단계-1**:

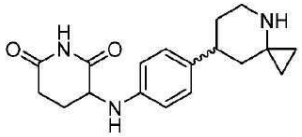
[1175] DMF(18㎖) 중 tert-부틸-7-(4-아미노페닐)-4-아자스피로[2.5]옥탄-4-카복실레이트 이성질체 1(1.8g, 5.95mmol) 및 3-브로모피페리딘-2,6-다이온(2.29g, 11.90mmol)의 교반 용액에 중탄산나트륨(2.00g, 23.81mmol)을 실온에서 밀봉 튜브에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 70℃까지 가열시키고 16시간 동안 교반하였다. 완결 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(50㎖)로 희석시키고, 물 및 염수로 세척하였다. 유기층을 분리시키고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 조물질을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(35-40% 에틸 아세테이트-헥산)로 정제시켜 tert-부틸-7-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-4-아자스피로[2.5]옥탄-4-카복실레이트 이성질체 1(1.4g, 3.39mmol, 56.88% 수율)를 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 414.49 $[M+H]^+$.

[1176] **단계-2**:

[1177] tert-부틸 (7R)-7-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-4-아자스피로[2.5]옥탄-4-카복실레이트(1.4g,

3.39mmol)의 DCM(28mℓ) 용액에, 트라이플루오로아세트산(10.73g, 94.07mmol, 7.25mℓ)을 0℃에서 첨가하였다. 그 다음 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 완결 후, DCM을 감압 하에서 증발시키고, DCM 및 n-펜탄과 증류시키고, 동결건조시켜 3-[4-[4-아자스피로[2.5]옥탄-7-일]아닐리노]피페리딘-2,6-다이온 이성질체 1을 TFA 염(1.24g, 2.75mmol, 81.26% 수율)으로서 제공하였고, 이것은 진한 녹색 고체이다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.77 (s, 1H), 9.04 (bs, 1H), 8.34 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.63 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.29-4.25 (m, 2H), 4.20 (bs, 1H), 3.40 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.06 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.81-2.69 (m, 2H), 2.60-2.53 (m, 1H), 2.20-2.07 (m, 2H), 1.97-1.68 (m, 2H), 1.33 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 0.97 (q, J = 9.8 Hz, 2H), 0.79 (s, 2H).

[1178] **3-[4-[4-아자스피로[2.5]옥탄-7-일]아닐리노]피페리딘-2,6-다이온 이성질체 2의 합성**

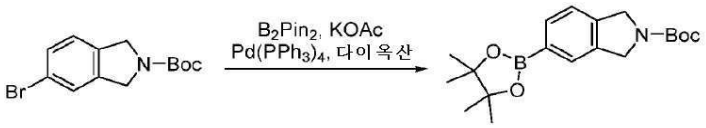


이성질체 **2**

[1179]

[1180] 다른 거울상이성질체로 출발한 것을 제외하고는 유사한 방식으로 이성질체 2를 합성하여 3-[4-[4-아자스피로[2.5]옥탄-7-일]아닐리노]피페리딘-2,6-다이온 이성질체 2를 TFA 염(1.35g, 3.09mmol, 85.18% 수율)으로서 제공하였고, 이것은 녹색 고체이다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.77 (s, 1H), 9.07 (bs, 1H), 8.37 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.63 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.90 (bs, 1H), 4.30-4.26 (m, 1H), 3.40 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.05 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 2.79-2.69 (m, 2H), 2.60-2.53 (m, 1H), 2.20-2.07 (m, 2H), 1.97-1.84 (m, 2H), 1.72 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 1.33 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 1.01-0.88 (m, 2H), 0.78 (s, 2H).

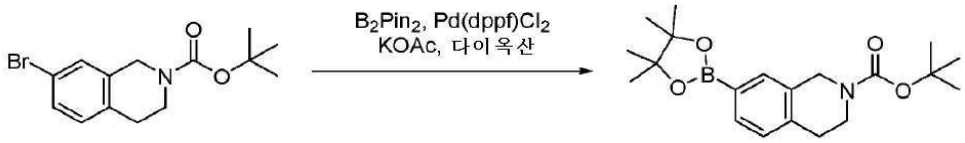
[1181] **tert-부틸 4-[(4-아미노페닐)메틸]피페라진-1-카복실레이트의 합성**



[1182]

[1183] 다이옥산(40mℓ) 중 tert-부틸 5-브로모아이소인돌린-2-카복실레이트(4.0g, 13.41mmol) 및 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란(4.09g, 16.10mmol)의 용액을 아르곤 분위기 하에서 교반하였다. 그 다음 아세트산칼륨(5.27g, 53.66mmol) 및 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0)(141.59mg, 134.15μmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하고, 반응의 진행을 TLC 및 LC-MS로 모니터링하였다. 반응 완결 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 세척하고, 셀라이트로 여과하고, 여과액을 에틸 아세테이트(3×100mℓ)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 수득하였고, 이것을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 230-400메시, 0-10% 에틸 아세테이트)로 정제시켜 tert-부틸 4-[(4-아미노페닐)메틸]피페라진-1-카복실레이트(5.9g, 19.23mmol, 79.23% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES$^+$): m/z 290.08 $[M-56+H]^+$.

[1184] **tert-부틸 7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,4-다이하이드로-1H-아이소퀴놀린-2-카복실레이트의 합성**

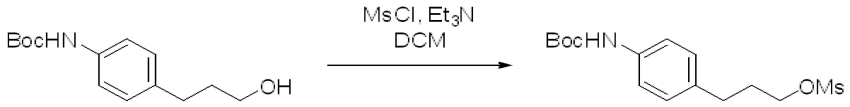


[1185]

[1186] 다이옥산(30mℓ) 중 tert-부틸 7-브로모-3,4-다이하이드로-1H-아이소퀴놀린-2-카복실레이트(5g, 16.02mmol)의 교반 용액에 비스(피나콜레이토)다이보론(4.47g, 17.62mmol) 및 아세트산칼륨(4.72g, 48.05mmol, 3.00mℓ)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤 가스로 20분 동안 퍼징한 후 Pd(dppf)Cl_2(1.17g, 1.60mmol)를 첨가하였다. 반응을

100℃에서 4시간 동안 가열시키고, 반응 진행을 TLC 및 LC-MS로 모니터링하였다. 완결 후, 반응을 셀라이트층으로 여과하고, 에틸 아세테이트로 세척하고, 여과액을 염수 용액으로 세척하였다. 유기층을 농축 건조시켜 조 생성물을 수득하였고, 이것을 Biotage(석유 에터 중 0-20% 에틸 아세테이트)로 정제시켜 tert-부틸 7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,4-다이하이드로-1H-아이소퀴놀린-2-카복실레이트(4.9g, 13.50mmol, 84.31% 수율)를 반고체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 304.25 $[M-56+H]^+$.

[1187] **3-[4-(tert-부톡시카보닐아미노)페닐]프로필 메탄설포네이트의 합성**

[1188] 

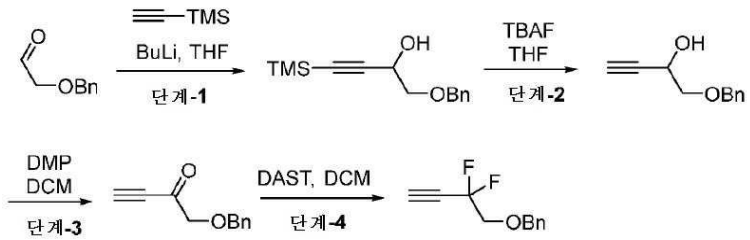
[1189] DCM 중 tert-부틸 N-[4-(3-하이드록시프로필)페닐]카바메이트(2g, 7.96mmol)의 용액에 트라이에틸아민(2.42g, 23.87mmol, 3.33㎖)을 실온에서 첨가하고, 반응 혼합물을 0℃까지 냉각시켰다. 메탄설포닐 클로라이드, 98%(1.09g, 9.55mmol, 739.13㎕)를 적가하였고, 반응을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM(30㎖)으로 희석시키고, 포화 $NaHCO_3$ 용액(50㎖) 및 염수 용액(50㎖)으로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켜 생성물 3-[4-(tert-부톡시카보닐아미노)페닐]프로필 메탄설포네이트(2.3g, 5.93mmol, 74.58% 수율)을 수득하였고, 이것을 임의로 정제시키지 않고 다음 단계에서 사용하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 330.47 $[M+H]^+$.

[1190] **4-((tert-부톡시카보닐)아미노)펜에틸 메탄설포네이트의 합성**

[1191] 

[1192] DCM(10㎖) 중 tert-부틸 (4-(2-하이드록시에틸)페닐)카바메이트(5g, 21.07mmol)의 교반 용액에 트라이에틸아민(21.32g, 210.71mmol, 29.37㎖)을 첨가하였다. 그 후에, 메탄설포닐 클로라이드(3.62g, 31.61mmol, 2.45㎖)를 첨가하고, 반응을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 완결 후, 그것을 중탄산나트륨 용액으로 반응정지시키고, 에틸 아세테이트(100㎖)로 세척하였다. 유기층을 여과액으로부터 분배시키고, 진공에서 농축시켰다. 생성된 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피(석유 에터 중 0-100% 에틸 아세테이트)로 정제시켜 4-((tert-부톡시카보닐)아미노)phen에틸 메탄설포네이트(5g, 13.16mmol, 62.45% 수율)를 황색 검으로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 338.44 $[M+Na]^+$.

[1193] **2,2-다이플루오로부트-3-인옥시메틸벤젠의 합성**

[1194] 

[1195] **단계-1**:

[1196] THF(450㎖) 중 에틴일(트라이메틸)실란(13.08g, 133.18mmol, 18.82㎖)의 용액에 부틸리튬(13.65g, 213.09mmol, 66㎖)을 -78℃에서 질소 가스 분위기 하에서 서서히 첨가하였다. 생성된 혼합물을 -78℃에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물에, THF(450㎖) 중 2-벤질옥시아세트알데하이드(10g, 66.59mmol)의 용액을 30분에 걸쳐서 서서히 첨가하고, 생성된 혼합물을 -78℃에서 추가로 30분 동안 교반하고, 실온까지 2시간 동안 가온시켰다. 반응 완결 후, 혼합물을 포화 NH_4Cl 용액으로 반응정지시키고, 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100㎖×3)로 추출하였다. 유기층을 합하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축시켜 조물질 1-벤질옥시-4-트라이메틸실릴-부트-3-인-2-올 (15g, 51.33mmol, 77.08% 수율)을 밝은 갈색 액체로서 얻었고, 이것을 추가로 정제시키지

않고 다음 단계에 직접 사용하였다.

[1197] 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.36-7.35 (m, 5H), 4.65 (s, 2H), 4.62-4.54 (m, 1H), 3.67-3.64 (m, 1H), 3.58-3.54 (m, 1H), 2.45 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 0.17 (s, 9H).

[1198] **단계-2**:

[1199] THF(300㎖) 중 1-벤질옥시-4-트라이메틸실릴-부트-3-인-2-올(15g, 60.39mmol)의 용액에 TBAF (67.72g, 259.02mmol, 75㎖)(THF 중 1M)를 0℃에서 첨가하고, 그것을 2시간 동안 rt에서 N2 하에서 교반하였다. 반응 완결 후, 반응 혼합물을 포화 $NaHCO_3$(200㎖)로 반응정지시키고, 에틸 아세테이트(3×100㎖)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 용액(50㎖)으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 얻었다. 조 혼합물을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 230-400메시, 석유 에터 중 5% 에틸 아세테이트)로 정제시켜 1-벤질옥시부트-3-인-2-올(4.3g, 21.96mmol, 36.37% 수율)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38-7.28 (m, 5H), 4.69-4.54 (m, 3H), 3.68-3.64 (m, 1H), 3.61-3.56 (m, 1H), 2.59 (bs, 1H), 2.46 (d, J = 2.4 Hz, 1H).

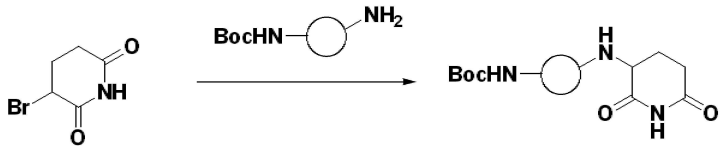
[1200] **단계-3**:

[1201] DCM(500㎖) 중 1-벤질옥시부트-3-인-2-올 (16.5g, 93.64mmol)의 교반 용액에 1,1,1-트리스(아세틸옥시)-1,1-다이하이드로-1,2-벤즈아이오독솔-3-(1*H*)-온(39.72g, 93.64mmol)을 RT에서 N_2 분위기 하에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 완결 후, 반응 혼합물을 물(100㎖)로 희석시키고, 셀라이트층으로 여과하고, 에틸 아세테이트(3×100㎖)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 용액(100㎖)으로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 얻었고, 이것을 용리액으로서 석유 에터 중 4% 에틸 아세테이트르르 사용하여 칼럼 크로마토그래피(230-400메시 실리카)로 정제시켜 1-벤질옥시부트-3-인-2-온(7g, 38.98mmol, 41.63% 수율)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38-7.32 (m, 5H), 4.65 (s, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.32 (s, 1H).

[1202] **단계-4**:

[1203] DCM(150㎖) 중 1-벤질옥시부트-3-인-2-온(7g, 40.18mmol)의 용액에 다이에틸아미노설포 트라이플루오라이드 (12.95g, 80.37mmol, 10.62㎖)를 RT에서 N_2 분위기 하에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 55℃에서 16시간 동안 가열시켰다. 완결 후, 반응 혼합물을 물(100㎖)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(3×50㎖)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 용액(50㎖)으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 얻었고, 이것을 용리액으로서 석유 에터 중 4% 에틸 아세테이트를 사용하여 칼럼 크로마토그래피(230-400메시 실리카)로 정제시켜 2,2-다이플루오로부트-3-인옥시메틸벤젠(6g, 28.14mmol, 70.02% 수율)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37-7.36 (m, 5H), 4.71 (s, 2H), 3.79 (t, J = 12.1 Hz, 2H), 2.82 (t, J = 5.1 Hz, 1H).

[1204] **중간체 합성**

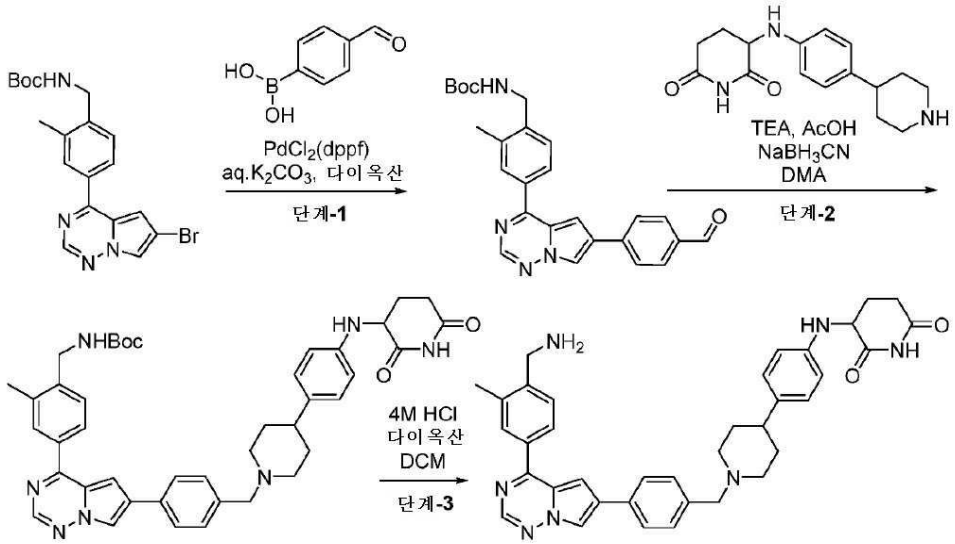
[1205] 

[1206] 1,4-다이옥산 중 3-브로모피페리딘-2,6-다이온(1당량), 각각의 아민 빌딩 블록(1당량) 및 DIPEA(3당량)의 용액을 100℃에서 24시간 동안 불활성 분위기 하에서 교반하였다. 3-브로모피페리딘-2,6-다이온(1당량)의 제2 부분을 첨가하고, 반응 혼합물을 추가로 24시간 동안 100℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 분취용 HPLC((Waters SunFire C18 19*100 5 mkm 칼럼; 이동상으로서 구배 혼합물 H2O-MeCN))에 적용하여 목적하는 중간체를 제공하였다.

[1207] **IV. 대표적인 화합물의 아민 전구체의 합성**

[1208] **3-((4-(1-(4-(4-(4-(아미노메틸)-3-메틸페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일)벤질)피페리딘-4-일)페닐)**

아미노)피페리딘-2,6-다이온의 합성



[1209]

[1210] **단계-1**:

[1211] 1,4-다이옥산(10㎖) 및 물(2.5㎖) 중 tert-부틸 4-(6-브로모피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질카바메이트(810㎎, 1.94㎜ol), (4-폼일페닐)보론산(378.35㎎, 2.52㎜ol), 탄산칼륨(804.80㎎, 5.82㎜ol) 및 Pd(dppf)Cl_2(142.03㎎, 194.11㎛ol)의 혼합물을 탈기시키고, 질소 가스로 3회 퍼징하였다. 그 다음 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 N_2 분위기 하에서 교반하였다. 반응의 진행을 LC-MS로 모니터링하였다. 완결 후, 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에서 농축시켜 잔류물을 제공하였다. 잔류물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 석유 에터/에틸 아세테이트=10/1에서 2/1)로 정제시켰다. 생성물 tert-부틸 4-(6-(4-폼일페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질카바메이트(820㎎, 1.67㎜ol, 85.92% 수율)를 황색 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.03 (s, 1H), 8.87 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 8.07 (br d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.03 - 7.93 (m, 3H), 7.79 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.54 - 7.32 (m, 2H), 4.24 (br d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.43 (s, 9H).

[1212] **단계-2**:

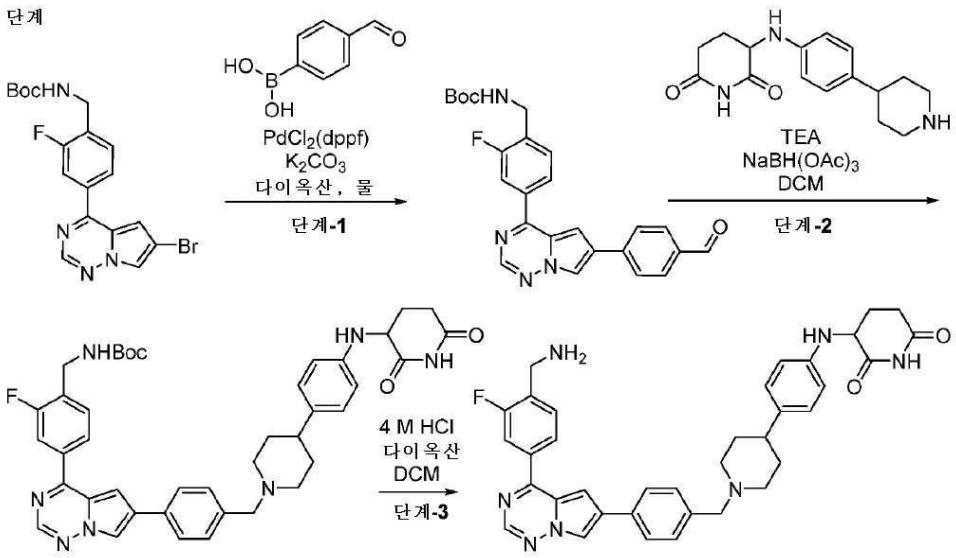
[1213] 3-((4-(피페리딘-4-일)페닐)아미노)피페리딘-2,6-다이온 HCl 염(3.51g, 10.84㎜ol) 및 DMA(120㎖)의 혼합물에 트라이에틸아민(4.99g, 49.26㎜ol, 6.87㎖)을 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 그 다음 아세트산(1.78g, 29.56㎜ol, 1.69㎖) 및 tert-부틸 4-(6-(4-폼일페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질카바메이트(4.36g, 9.85㎜ol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 25℃에서 추가 시간 동안 교반하였다. 그 다음 소듐 사이아노보로하이드라이드(1.24g, 19.71㎜ol)를 첨가하고, 반응을 이 온도에서 12시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 LC-MS로 모니터링하였다. 완결 후, 반응 혼합물을 물(100㎖)에 붓고, 에틸 아세테이트(100㎖×2)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(100㎖)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켜 잔류물을 제공하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 석유 에터/에틸 아세테이트=10/1에서 0/1)로 정제시켜 tert-부틸 4-(6-(4-((4-((4-((2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아미노)페닐)피페리딘-1-일)메틸)페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질카바메이트(5.6g, 7.37㎜ol, 74.76% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 714.4 $[M+H]^+$.

[1214] **단계-3**:

[1215] tert-부틸 4-(6-(4-((4-(4-((2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아미노)페닐)피페리딘-1-일)메틸)페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질카바메이트(1.01g, 1.41㎜ol) 및 다이옥산 중 4M 염화수소 용액(5㎖)의 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 LC-MS로 모니터링하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 제공하였고, 이것을 추가로 정제시키지 않고 다음 단계에 직접 사용하였다. 화합물 3-((4-(1-(4-(4-(4-(아미노메틸)-3-메틸페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일)벤질)피페리딘-4-일)페닐)아미노)피페리딘-2,6-다이온 HCl 염(1.22g, 1.31㎜ol, 92.83% 수율)을 황색 고체로서 얻었다. LC-MS (ES^+): *m/z*

614.4 $[M+H]^+$.

[1216] **3-[[6-[1-[[4-[4-[4-(아미노메틸)-3-플루오로-페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일]페닐]메틸]-4-피페리딜]-3-피리딜]아미노]피페리딘-2,6-다이온의 합성**



[1217]

[1218] **단계-1**:

[1219] 실온에서 둥근 바닥 플라스크에서 1,4-다이옥산(40㎖) 중 tert-부틸 (4-(6-브로모피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-플루오로벤질)카바메이트(6g, 14.24mmol)의 교반 용액에 (4-폼일페닐)보론산(3.20g, 21.36mmol), 그 다음 탄산칼륨, 무수, 99%의 수성 용액(10㎖)(5.91g, 42.73mmol)을 아르곤 분위기 하에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤 가스로 반복적으로 탈기시키고, $Pd(dppf)Cl_2$ (1.04g, 1.42mmol)를 반응 혼합물에 한번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤으로 다시 탈기시키고, 그 다음 80℃에서 16시간 동안 가열시켰다. 생성된 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피(0-100% 에틸 아세테이트/석유 에터)로 정제시켜 tert-부틸 N-[[2-플루오로-4-[6-(4-폼일페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]페닐]메틸]카바메이트(6.2g, 11.80mmol, 82.87% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 447.23 $[M+H]^+$.

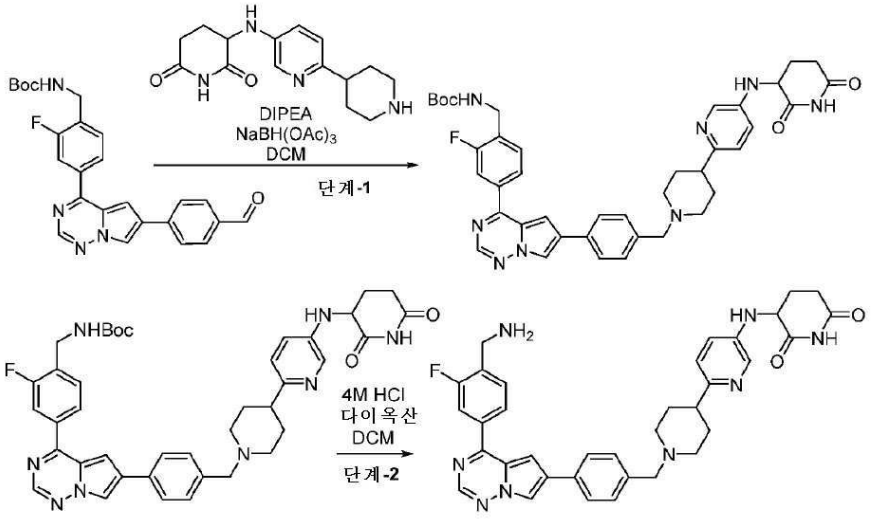
[1220] **단계-2**:

[1221] DCM(10㎖) 중 3-[4-(4-피페리딜)아닐리노]피페리딘-2,6-다이온 TFA 염(702.12mg, 1.75mmol)의 교반 용액에 트라이에틸아민(1.65g, 16.29mmol, 2.27㎖)을 첨가하였다. 그 다음, tert-부틸 N-[[2-플루오로-4-[6-(4-폼일페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]페닐]메틸]카바메이트(0.8g, 1.79mmol)를 첨가하고, 반응을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그것을 0℃까지 냉각시킨 후 소듐 트라이아세톡시보로하이드라이드(1.38g, 6.52mmol)를 첨가하고, 반응을 실온에서 추가로 16시간 동안 교반하였다. 반응을 LC-MS로 모니터링하였다. 16시간 후, 반응을 셀라이트층으로 여과하고, 여과액을 진공 하에서 농축시켰다. 조 생성물을 분취용-HPLC로 정제시켜 tert-부틸 N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]메틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-플루오로-페닐]메틸]카바메이트(1g, 1.30mmol, 79.54% 수율)를 갈색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 719.01 $[M+H]^+$.

[1222] **단계-3**:

[1223] 다이옥산(3㎖) 중 tert-부틸 N-[[4-[6-[4-[[4-[5-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]-2-피리딜]-1-피페리딜]메틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-플루오로-페닐]메틸]카바메이트(1g, 1.39mmol)의 교반 용액에 1,4-다이옥산 중 4M 염화수소 용액(5㎖)을 질소 하에서 첨가하고, 0 내지 28℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 진행을 TLC 및 LC-MS로 모니터링하였다. 완결 후, 반응 물질을 감압 하에서 농축시켰다. 생성된 조물질을 다이에틸 에터(10㎖×2)로 세척하여 3-[[6-[1-[[4-[4-[4-(아미노메틸)-3-플루오로-페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일]페닐]메틸]-4-피페리딜]-3-피리딜]아미노]피페리딘-2,6-다이온 HCl 염(0.8g, 1.04mmol, 74.61% 수율)을 고체 화합물로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 619.43 $[M+H]^+$.

[1224] **3-[[6-[1-[[4-[4-[4-(아미노메틸)-3-플루오로-페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일]페닐]메틸]-4-피페리딜]-3-피리딜]아미노]피페리딘-2,6-다이온의 합성**



[1225]

[1226] **단계-1**:

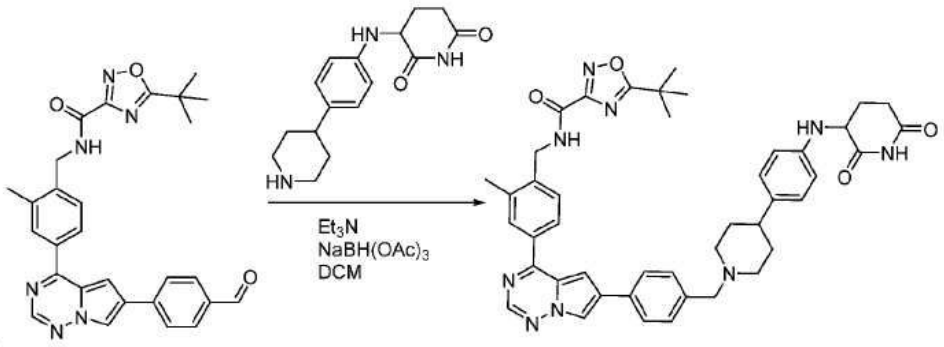
[1227] MeCN (3㎖) 중 3-[[6-(4-피페리딜)-3-피리딜]아미노]피페리딘-2,6-다이온 HCl 염(545.62㎎, 1.68㎜ol)의 교반 용액에 DIPEA(2.17g, 16.80㎜ol, 2.93㎖)를 첨가하고, 10분 동안 교반하였다(염기성 pH). tert-부틸 N-[[2-플루오로-4-[6-(4-폼일페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]페닐]메틸]카바메이트(0.75g, 1.68㎜ol)를 반응에 첨가하고, 그것을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 그 다음 반응을 0℃까지 냉각시키고, 소듐 트라이아세톡시보로하이드라이드(1.07g, 5.04㎜ol)를 첨가하고, 반응을 실온에서 추가로 16시간 동안 교반하였다. 반응 진행을 TLC 및 LC-MS로 모니터링하였다. 완결 후, 반응 혼합물을 농축 건조시키고 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, DCM 중 0-10% MeOH)로 정제시켜 생성물 tert-부틸 (4-(6-(4-((4-(5-((2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아미노)피리딘-2-일)피페리딘-1-일)메틸)페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-플루오로벤질)카바메이트(1g, 1.36㎜ol, 81.16% 수율)를 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 719.47 $[M+H]^+$.

[1228] **단계-2**:

[1229] 1,4-다이옥산(3㎖) 중 tert-부틸 N-[[4-[6-[4-[[4-[5-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]-2-피리딜]-1-피페리딜]메틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-플루오로-페닐]메틸]카바메이트(1g, 1.39㎜ol)의 교반 용액에 1,4-다이옥산 중 4M 염화수소 용액(5㎖)을 질소 하에서 첨가하고, 0 내지 28℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 진행을 TLC 및 LC-MS로 모니터링하였다. 반응 완결 후, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 생성된 조물질을 다이에틸 에터(10㎖×2)로 세척하여 3-[[6-[1-[[4-[4-[4-(아미노메틸)-3-플루오로-페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일]페닐]메틸]-4-피페리딜]-3-피리딜]아미노]피페리딘-2,6-다이온 HCl 염(0.8g, 1.04㎜ol, 74.61% 수율)을 고체 화합물로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 619.43 $[M+H]^+$.

[1230] **V. 대표적인 화합물의 합성**

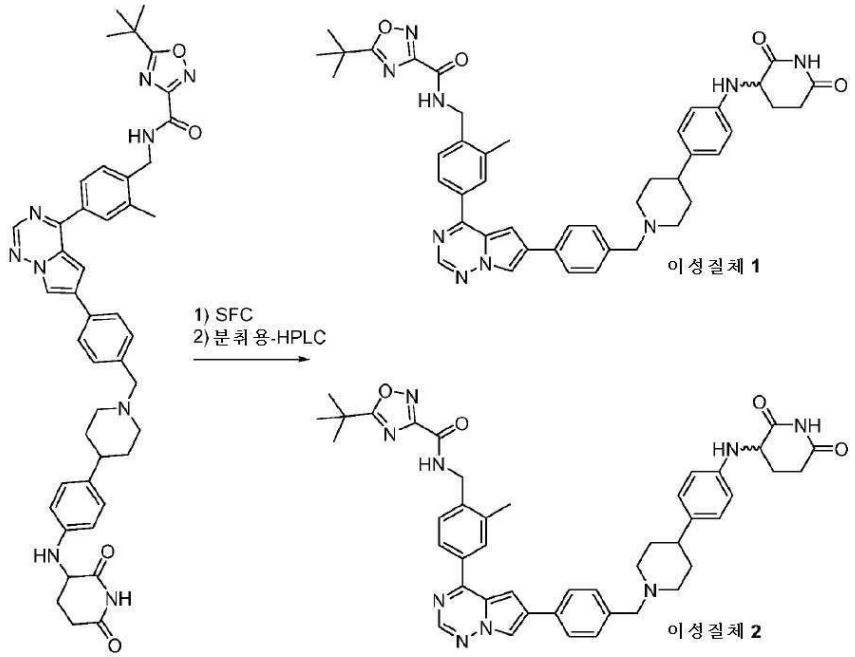
[1231] **실시예 1. 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]메틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드의 합성**



[1232]

[1233] DCM(10㎖) 중 3-[4-(4-피페리딜)아닐리노]피페리딘-2,6-다이온 TFA 염(811.62㎎, 2.02㎜ol)의 교반 용액에 트라이에틸아민(818.45㎎, 8.09㎜ol, 1.13㎖)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 10분 동안 교반한 후 5-tert-부틸-N-[[4-[6-(4-폼일페닐)피롤로 [2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드(0.4g, 808.83㎛ol)를 첨가하였다. 그것을 실온에서 추가로 30분 동안 교반하고, 그 다음 소듐 트라이아세톡시보로하이드라이드(685.69㎎, 3.24㎜ol)를 첨가하였다. 반응 진행을 TLC 및 LC-MS로 모니터링하면서 반응을 이 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 완결 후, 반응을 셀라이트층으로 여과하고, 중탄산염으로 반응정지시켰다. 고체 침전물을 여과하고, 물(50㎖×3)로 세척하고, 에틸 아세테이트(50㎖)에 용해시켰다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축시켜 조 화합물을 얻었다. 조 생성물을 순상 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 100-200메시, 석유 에터 중 0-100% 에틸 아세테이트)로 정제시켜 tert-부틸 N-[[4-[6-(2-폼일사이클로프로필)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트를 제공하였다. 생성물을 역상 칼럼 크로마토그래피(ACN을 함유하는 물 중 0.1% 폼산)으로 정제시켜 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]메틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드(0.3g, 384.53㎛ol, 47.54% 수율)를 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.76 (s, 1H), 9.54 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.06-8.01 (m, 2H), 7.89 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.60 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.63 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.28-4.22 (m, 1H), 3.51 (s, 2H), 2.92 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.76-2.59 (m, 1H), 2.59-2.53 (m, 1H), 2.50 (bs, 3H), 2.36-2.30 (m, 1H), 2.11-2.00 (m, 3H), 1.87-1.82 (m, 1H), 1.69-1.57 (m, 4H), 1.44 (s, 9H). LC-MS (ES$^-$): m/z 764.25 [M-H]$^-$.

[1234] **실시예 2** 및 **실시예 3**



[1235]

[1236] 실시예 1 라세미 0.1g을 SFC로 분리시켜 단일 거울상이성질체를 얻었다.

[1237] SFC 분리 방법 동안 염기성 첨가제를 사용을 포함하기 때문에 SFC 분리 동안, 피크-1(실시예 1) 및 피크-2(실시예 1)의 분획을 TFA 완충액에 수집하였다. 따라서 얻은 피크-1(실시예 1) 및 피크-2(실시예 1)의 분획을 분취용-HPLC 정제에 다시 적용하여 염을 제거하였다.

[1238] [두 이성질체의 절대 배위는 결정하지 않았고, 절대 입체화학을 임의로 배정하였고, SFC 분리 동안 첫 번째로 용리된 피크를 피크-1(실시예 1)로서 배정하였고, 두 번째로 용리된 피크를 피크-2(실시예 1)로서 배정하였음]

[1239] **분취용 SFC 조건**

[1240] 칼럼/치수: CHIRALPAK AS-H (30×250)㎜, 5㎛

[1241] CO_2 %: 50%

[1242] 공용매 %: 50%[ACN:MeOH(1:1) 중 0.2% 7M 메탄올성 암모니아]

[1243] 총 유량: 100g/분

[1244] 배압: 100bar

[1245] 온도: 30℃

[1246] UV: 215㎚

[1247] 용해도: ACN

[1248] 주입 횟수: 10

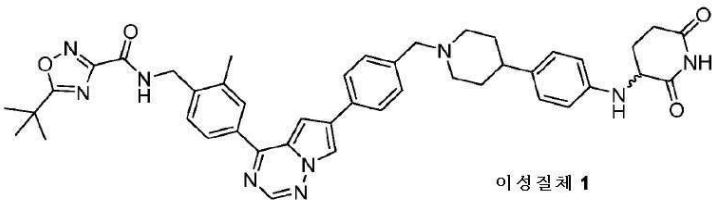
[1249] 총 정제 시간: 2:00시간

[1250] 기기 상세사항: 제조/모델: SFC-150-II

[1251] 피크-1(실시예 1)에 대한 카이럴 HPLC RT: 6.491

[1252] 피크-2(실시예 2)에 대한 카이럴 HPLC RT: 9.476

[1253] **실시예 2**

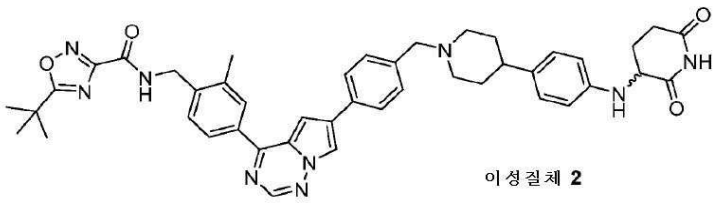


이성질체 1

[1254]

[1255] 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]메틸]페닐] 피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드 이성질체 1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.76 (s, 1H), 9.54 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.13-8.01 (m, 2H), 7.91-7.89 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.48-7.46 (m, 1H), 7.40-7.38 (m, 2H), 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.60 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.64 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.28-4.22 (m, 1H), 3.53-3.49 (m, 2H), 2.95-2.88 (m, 2H), 2.74-2.67 (m, 2H), 2.58-2.50 (m, 4H), 2.11-2.07 (m, 3H), 1.90-1.81 (m, 1H), 1.79-1.60 (m, 4H), 1.44 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): m/z 766.13 $[M+H]^+$.

[1256] **실시예 3**



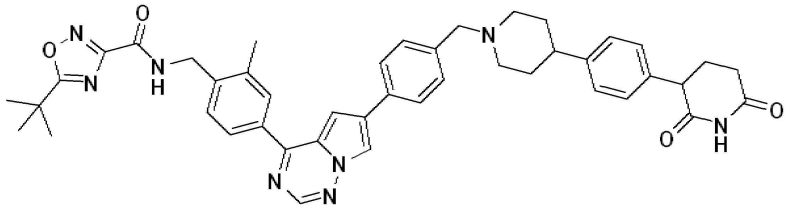
이성질체 **2**

[1257]

[1258] 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]메틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드 이성질체 2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.76 (s, 1H), 9.53-9.51 (m, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.06-8.01(m, 2H), 7.88 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.60 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.63 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.28-4.18 (m, 1H), 3.51 (s, 2H), 2.91 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.77-2.67 (m, 1H), 2.59-2.58 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.36-2.32 (m, 1H), 2.11-1.98 (m, 3H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.70-1.52 (m, 4H), 1.44 (s, 9H). LC-MS (ES^{+}): m/z 766.09 [M+H]$^{+}$.

[1259] **실시예 4**

[1260] 실시예 4를 실시예 1의 합성에 따라서 제조하였다.

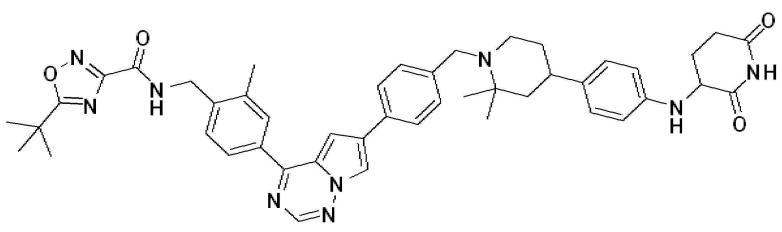


[1261]

[1262] 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-(2,6-다이옥소-3-피페리딜)페닐]-1-피페리딜]메틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.81 (s, 1H), 9.54 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.57 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.82-3.81 (m, 1H), 3.53 (s, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.65 (m, 1H), 2.51-2.48 (m, 5H), 2.33-1.90 (m, 4H), 1.65-1.62 (m, 4H), 1.44 (s, 9H). LC-MS (ES^{-}): m/z 749.19 [M-H]$^{-}$.

[1263] **실시예 5**

[1264] 실시예 5를 실시예 1의 합성에 따라서 제조하였다.



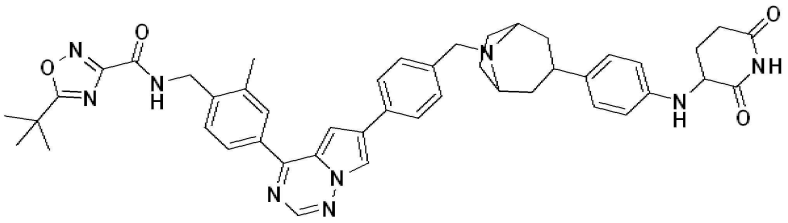
[1265]

[1266] 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-2,2-다이메틸-1-피페리딜]메틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.76 (s, 1H), 9.56 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.81 (s, 2H), 8.64 (s, 1H), 8.10-8.01 (m, 4H), 7.70 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21-6.93 (m, 3H), 6.62 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.71-4.68 (m, 1H), 4.58-4.56 (m, 2H), 4.28-4.25 (m, 1H), 3.98-3.95 (m, 1H), 3.25-3.23

(m, 2H), 2.93-2.90 (m,1H), 2.73-2.67 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.10-2.05 (m, 1H), 1.99-1.87 (m, 4H), 1.63-1.61 (m, 4H), 1.51 (s, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.25-1.21 (m,1H). LC-MS (ES^-): *m/z* 794.19 $[M-H]^-$.

[1267] **실시예 6**

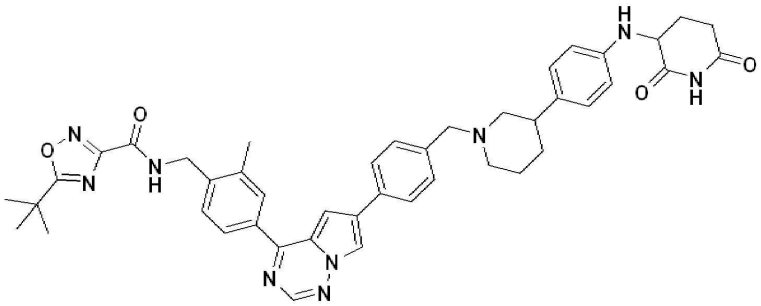
[1268] 실시예 6을 실시예 1의 합성에 따라서 제조하였다.

[1269] 

[1270] 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[4-[[3-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일]메틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.77 (s, 1H), 9.56 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 9.35-9.28 (m, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.08-8.02 (m, 4H), 7.70-7.64 (m, 3 H), 7.48 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.67-6.61 (m, 1H), 4.57 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 4.23-4.15 (m, 3H), 3.93-3.83 (m, 2H), 2.67-2.60 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.43-2.33 (m, 4H), 2.13-2.07 (m, 3H), 1.86-1.81 (m, 2H), 1.75-1.68 (m, 1H), 1.55-153 (m, 2H), 1.45 (s, 9H). LC-MS (ES^+): *m/z* 792.13 $[M+H]^+$.

[1271] **실시예 7**

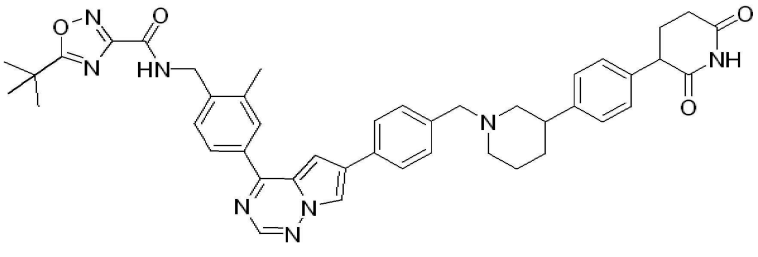
[1272] 실시예 7을 실시예 1의 합성에 따라서 제조하였다.

[1273] 

[1274] 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[4-[[3-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]메틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.77 (s, 1H), 9.55 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 9.51 (bs, 1H), 8.77 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.06-8.01 (m, 4H), 7.68 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.64 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.56-4.53 (m, 2H), 4.31-4.28 (m, 3H), 3.47 (m, 2H), 3.05-2.93 (m, 2H), 2.86-2.83 (m, 1H), 2.73-2.71 (m, 1H), 2.73-2.69 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.09-2.05 (m, 1H), 1.97-1.75 (m, 4H), 1.62-1.60 (m, 1H), 1.45 (s, 9H). LC-MS (ES^+): *m/z* 766.04 $[M+H]^+$.

[1275] **실시예 8**

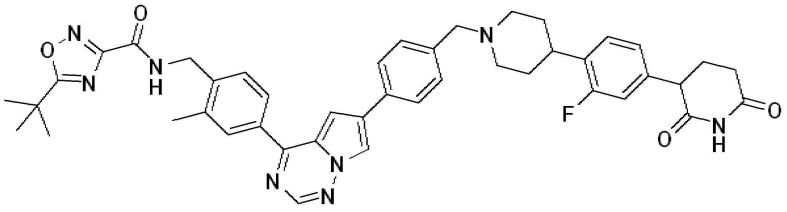
[1276] 실시예 8을 실시예 1의 합성에 따라서 제조하였다.

[1277] 

[1278] 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[4-[[3-[4-(2,6-다이옥소-3-피페리딜)페닐]-1-피페리딜]메틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드. ^{1}H NMR (401 MHz, DMSO-d_6) δ 10.83 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 9.53 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.06-8.01 (m, 4H), 7.69 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28-7.20 (m, 4H), 4.57 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.36-3.34 (m, 2H), 3.84-3.82 (m, 1H), 3.56-3.40 (m, 2H), 3.12-2.97 (m, 3H), 2.70-2.62 (m, 1H), 2.46 (s, 4H), 2.19-2.16 (m, 1H), 2.03-1.97 (m, 2H), 1.91-1.67 (m, 3H), 1.45 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): m/z 751.51 $[M+H]^+$.

[1279] **실시예 9**

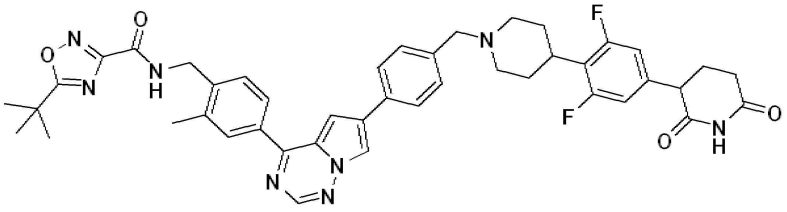
[1280] 실시예 9를 실시예 1의 합성에 따라서 제조하였다.

[1281] 

[1282] 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-(2,6-다이옥소-3-피페리딜)-2-플루오로-페닐]-1-피페리딜]메틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 10.84 (s, 1H), 9.54 (t, J=6.1 Hz, 1H), 8.70 (d, J=1.2 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.05 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.89 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.61 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.48 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.39 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.30 (t, J=8.2 Hz, 1H), 7.05 - 6.99 (m, 2H), 4.57 (d, J=6.1 Hz, 2H), 3.85 (dd, J=4.8, 11.9 Hz, 1H), 3.53 (s, 2H), 2.95 (br d, J=11.4 Hz, 2H), 2.76 (br d, J=6.7 Hz, 1H), 2.72 - 2.59 (m, 1H), 2.48 (br s, 3H), 2.28 - 2.15 (m, 1H), 2.13 - 1.96 (m, 3H), 1.72 (br s, 4H), 1.44 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): m/z 769.3 $[M+H]^+$.

[1283] **실시예 10**

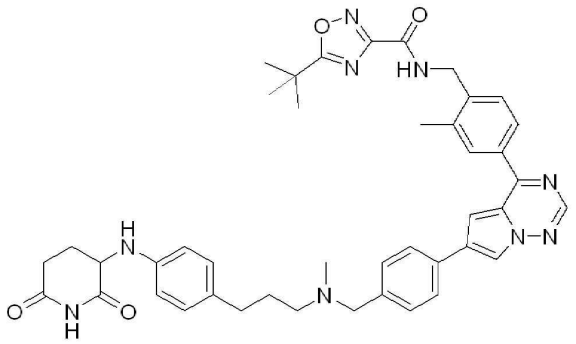
[1284] 실시예 10을 실시예 1의 합성에 따라서 제조하였다.

[1285] 

[1286] 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-(2,6-다이옥소-3-피페리딜)-2,6-다이플루오로-페닐]-1-피페리딜]메틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.88 (s, 1H), 9.56 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 4.57 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.88 (dd, J = 4.8, 12.4 Hz, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.03 - 2.82 (m, 4H), 2.71 - 2.60 (m, 2H), 2.38 - 2.18 (m, 2H), 2.10 - 1.93 (m, 6H), 1.70 - 1.59 (m, 2H), 1.44 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): m/z 787.2 $[M + H]^+$.

[1287] **실시예 11**

[1288] 실시예 11을 실시예 1의 합성에 따라서 제조하였다.

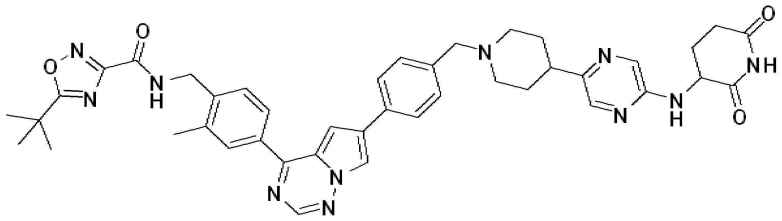


[1289]

[1290] 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[4-[[3-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]프로필-메틸-아미노]메틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.76 (s, 1H), 9.54 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.32 (brs, 2H), 8.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.58 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.60 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.24-4.21 (m, 1H), 3.47 (s, 2H), 2.71-2.67 (m, 1H), 2.58-2.51 (m, 1H), 2.49-2.44 (m, 5H), 2.34 (q, J = 4.6 Hz, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.85-1.80 (m, 1H), 1.70 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H). LC-MS (ES^{+}): m/z 754.20 $[M+H]^{+}$.

[1291] **실시예 12**

[1292] 실시예 12를 실시예 1의 합성에 따라서 제조하였다.

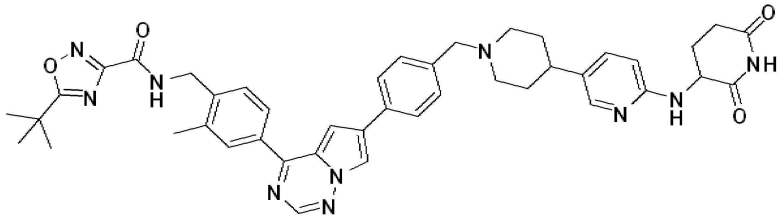


[1293]

[1294] 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[4-[[4-[5-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]피라진-2-일]-1-피페리딜]메틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 11.04 - 10.63 (m, 1H), 9.56 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.41 - 8.30 (m, 1H), 8.05 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.98 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.62 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.27 - 7.15 (m, 1H), 4.79 - 4.64 (m, 1H), 4.57 (br d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.52 (br s, 2H), 2.92 (m, 2H), 2.84 - 2.59 (m, 3H), 2.48 (br s, 3H), 2.13 - 1.96 (m, 4H), 1.79 - 1.62 (m, 4H), 1.44 (s, 9H). LC-MS (ES^{+}): m/z 768.2 $[M+H]^{+}$.

[1295] **실시예 13**

[1296] 실시예 13을 실시예 1의 합성에 따라서 제조하였다.



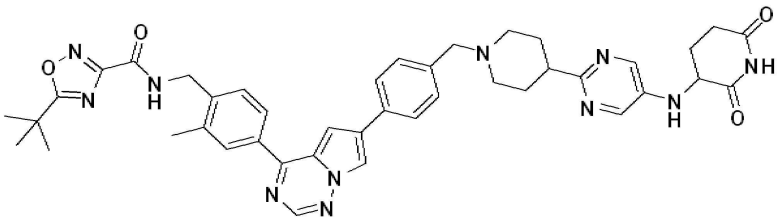
[1297]

[1298] 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[4-[[4-[6-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]-3-피리딜]-1-피페리딜]메틸]페닐]피롤로

[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 10.74 (s, 1H), 9.54 (t, *J*=6.0 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.10 - 7.97 (m, 2H), 7.89 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.48 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.42 - 7.28 (m, 3H), 6.65 (d, *J*=7.4 Hz, 1H), 6.53 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 4.78 - 4.66 (m, 1H), 4.57 (d, *J*=6.0 Hz, 2H), 3.51 (s, 2H), 2.92 (d, *J*=10.8 Hz, 2H), 2.84 - 2.69 (m, 1H), 2.57 - 2.52 (m, 2H), 2.45 - 2.30 (m, 3H), 2.11 - 1.95 (m, 4H), 1.72 - 1.54 (m, 4H), 1.44 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 767.4 $[M+H]^+$.

[1299] **실시예 14**

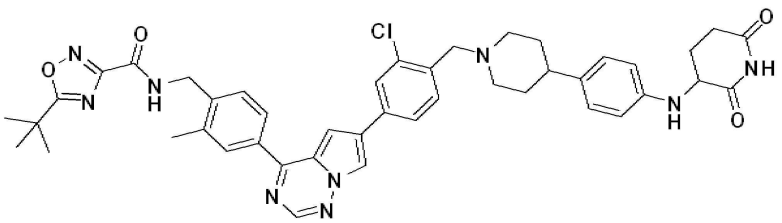
[1300] 실시예 14를 실시예 1의 합성에 따라서 제조하였다.

[1301] 

[1302] 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[4-[[4-[5-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]피리미딘-2-일]-1-피페리딜]메틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 10.84 (s, 1H), 9.54 (t, *J*=6.4 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.16 (s, 2H), 8.06 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.89 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.48 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.38 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 6.23 - 6.11 (m, 1H), 4.57 (d, *J*=5.6 Hz, 2H), 4.42 (br s, 1H), 3.51 (s, 2H), 2.90 (d, *J*=11.8 Hz, 2H), 2.78 - 2.65 (m, 2H), 2.62 (d, *J*=11.0 Hz, 1H), 2.58 - 2.53 (m, 2H), 2.33 (s, 1H), 2.13 - 2.02 (m, 3H), 1.93 (d, *J*=7.4 Hz, 1H), 1.83 (br s, 2H), 1.76 (t, *J*=10.8 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 768.3 $[M+H]^+$.

[1303] **실시예 15**

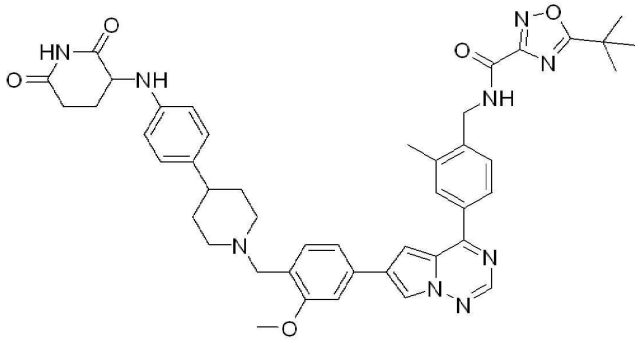
[1304] 실시예 15를 실시예 1의 합성에 따라서 제조하였다.

[1305] 

[1306] 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[3-클로로-4-[[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]메틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.76 (br s, 1H), 9.54 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.10 - 8.04 (m, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.64 - 6.58 (m, 2H), 5.64 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.57 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.33 - 4.18 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.01 - 2.89 (m, 2H), 2.80 - 2.66 (m, 2H), 2.59 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 2.43 - 2.29 (m, 2H), 2.20 - 2.04 (m, 3H), 1.94 - 1.76 (m, 2H), 1.74 - 1.54 (m, 5H), 1.44 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 800.5 $[M+H]^+$.

[1307] **실시예 16**

[1308] 실시예 16을 실시예 1의 합성에 따라서 제조하였다.

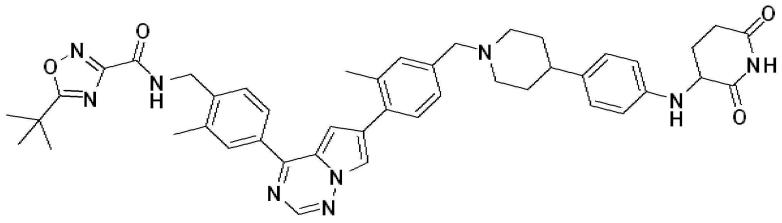


[1309]

[1310] 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]메틸]-3-메톡시-페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.77 (s, 1H), 9.62 - 9.51 (m, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.32 - 8.24 (m, 1H), 8.11 - 7.98 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.55 - 7.45 (m, 3H), 7.39 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.04 - 6.91 (m, 3H), 6.73 - 6.57 (m, 3H), 5.64 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.64 - 4.55 (m, 2H), 4.32 - 4.22 (m, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.52 (br s, 3H), 3.00 - 2.92 (m, 2H), 2.75 - 2.75 (m, 1H), 2.83 - 2.66 (m, 3H), 2.34 (br s, 2H), 2.09 - 2.08 (m, 1H), 2.08 (br s, 2H), 1.95 - 1.78 (m, 2H), 1.71 - 1.58 (m, 5H), 1.45 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 796.6 [M+H]$^+$.

[1311] **실시예 17**

[1312] 실시예 17을 실시예 1의 합성에 따라서 제조하였다.

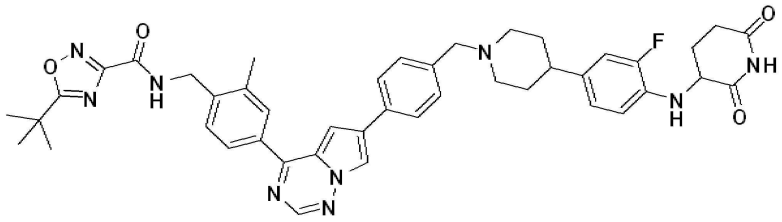


[1313]

[1314] 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]메틸]-2-메틸-페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.76 (s, 1H), 9.52 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.05 - 7.99 (m, 2H), 7.48 (dd, *J* = 8.0, 15.2 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.64 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.26 (ddd, *J* = 4.8, 7.2, 11.6 Hz, 1H), 3.48 (s, 2H), 2.92 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 2.79 - 2.66 (m, 2H), 2.46 (s, 6H), 2.38 - 2.30 (m, 1H), 2.14 - 1.98 (m, 4H), 1.92 - 1.79 (m, 1H), 1.74 - 1.54 (m, 5H), 1.43 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 780.7 [M+H]$^+$.

[1315] **실시예 18**

[1316] 실시예 18을 실시예 1의 합성에 따라서 제조하였다.



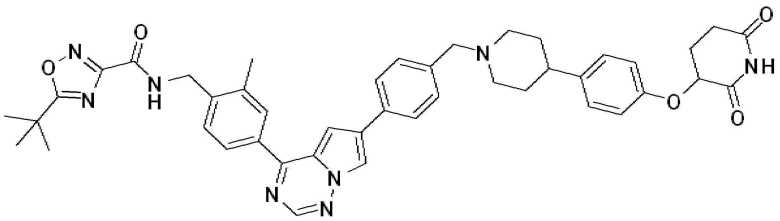
[1317]

[1318] 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]-3-플루오로-페닐]-1-피페리딜]메틸]페

닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.81 (s, 1H), 9.55 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.09- 8.01 (m, 4H), 7.70 (s, 1H), 7.59 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.97-6.77 (m, 3H), 4.57 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.37 (d, J = 3.6 Hz, 3H), 3.48 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 3.10 -3.00 (m, 2H), 2.76- 2.67 (m, 2H), 2.60- 2.58 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.10-1.97 (m, 4H), 1.82-1.73 (m, 2H), 1.45 (s, 9H). LC-MS (ES$^-$): m/z 782.26 [M-H]$^-$.

[1319] **실시예 19**

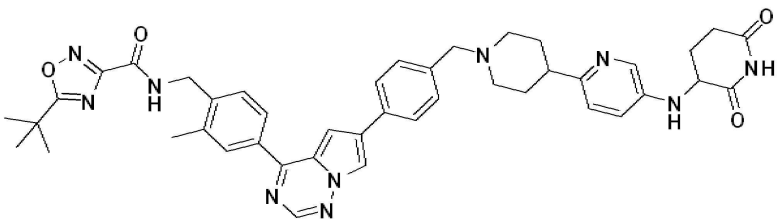
[1320] 실시예 19를 실시예 1의 합성에 따라서 제조하였다.

[1321] 

[1322] 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)옥시]페닐]-1-피페리딜]메틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.92 (s, 1H), 9.55 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.09-8.02 (m, 4H), 7.70 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.17-5.13 (m, 1H), 4.57 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 3.05 (m, 2H), 3.12-3.10 (m, 2H), 2.80-2.78 (m,1H), 2.56 (m, 5H), 2.22-2.14 (m, 2H), 2.02-1.99 (m, 2H), 1.84-1.72 (m, 2H), 1.45 (s, 9H). LC-MS (ES$^-$): m/z 765.38 [M-H]$^-$.

[1323] **실시예 20**

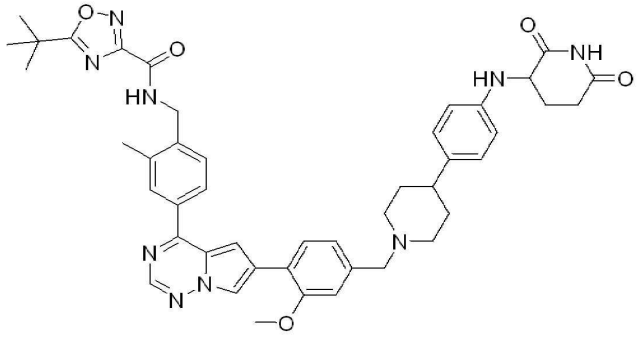
[1324] 실시예 20을 실시예 1의 합성에 따라서 제조하였다.

[1325] 

[1326] 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[4-[[4-[5-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]-2-피리딜]-1-피페리딜]메틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 10.80 (br s, 1H), 9.56 (t, J=6.0 Hz, 1H), 8.71 (d, J=1.4 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.31 (br s, 1H), 8.06 (d, J=7.8 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.89 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.62 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.38 (d, J=8.2 Hz, 2H), 6.97 (s, 2H), 5.93 (d, J=7.8 Hz, 1H), 4.57 (d, J=6.0 Hz, 2H), 4.40 - 4.27 (m, 1H), 3.51 (s, 2H), 2.92 (d, J=11.6 Hz, 2H), 2.81 - 2.68 (m, 1H), 2.59 (d, J=4.0 Hz, 4H), 2.13 - 1.99 (m, 3H), 1.89 (dt, J=7.8, 12.0 Hz, 1H), 1.79 - 1.63 (m, 4H), 1.44 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): m/z 767.5 [M+H]$^+$.

[1327] **실시예 21**

[1328] 실시예 21을 실시예 1의 합성에 따라서 제조하였다.

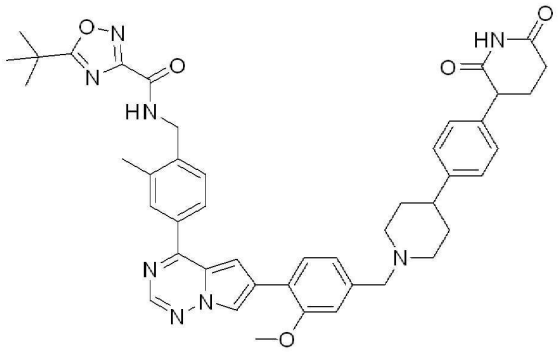


[1329]

[1330] 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]메틸]-2-메톡시-페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.79 (s, 1H), 9.56 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.56 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.08 - 7.97 (m, 2H), 7.85 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.04 - 6.92 (m, 3H), 6.61 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.66 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.27 (dd, J = 4.8, 6.9, 11.3 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.54 (s, 2H), 2.95 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.79 - 2.68 (m, 1H), 2.61 - 2.55 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.40 - 2.30 (m, 1H), 2.15 - 1.99 (m, 3H), 1.86 (d, J = 4.6, 12.0 Hz, 1H), 1.72 - 1.56 (m, 4H), 1.45 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): m/z 796.7 [M + H]$^+$.

[1331] **실시예 22**

[1332] 실시예 22를 실시예 1의 합성에 따라서 제조하였다.

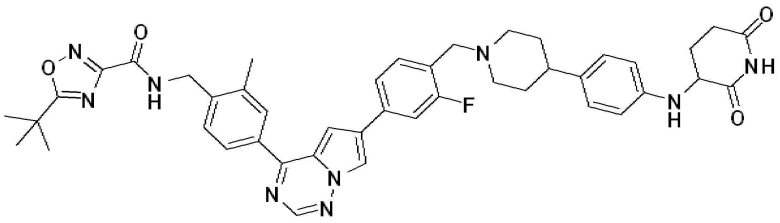


[1333]

[1334] 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-(2,6-다이옥소-3-피페리딜)페닐]-1-피페리딜]메틸]-2-메톡시-페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.82 (s, 1H), 9.54 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.56 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.08 - 7.97 (m, 2H), 7.85 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 2H), 7.17 - 7.09 (m, 3H), 7.02 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.86 - 3.79 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 2.97 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.70 - 2.60 (m, 2H), 2.48 (s, 4H), 2.19 - 2.00 (m, 4H), 1.79 - 1.64 (m, 4H), 1.45 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): m/z 781.6 [M + H]$^+$.

[1335] **실시예 23**

[1336] 실시예 23을 실시예 1의 합성에 따라서 제조하였다.

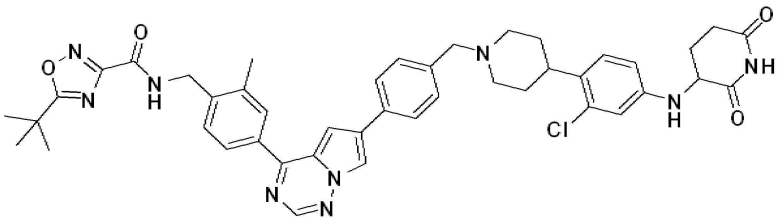


[1337]

[1338] 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]메틸]-3-플루오로-페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.77 (s, 1H), 9.55 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.14 - 7.96 (m, 2H), 7.89 - 7.74 (m, 2H), 7.70 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.57 - 7.38 (m, 2H), 7.02 - 6.90 (m, 2H), 6.66 - 6.57 (m, 2H), 5.64 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.26 (dd, J = 4.8, 6.7, 11.5 Hz, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.94 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 2.79 - 2.68 (m, 1H), 2.59 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 2.58 - 2.52 (m, 3H), 2.36 - 2.29 (m, 1H), 2.16 - 2.03 (m, 3H), 1.91 - 1.80 (m, 1H), 1.71 - 1.55 (m, 4H), 1.45 (s, 9H). LC-MS (ES^{+}): m/z 784.6 $[M+H]^{+}$.

[1339] **실시예 24**

[1340] 실시예 24를 실시예 1의 합성에 따라서 제조하였다.

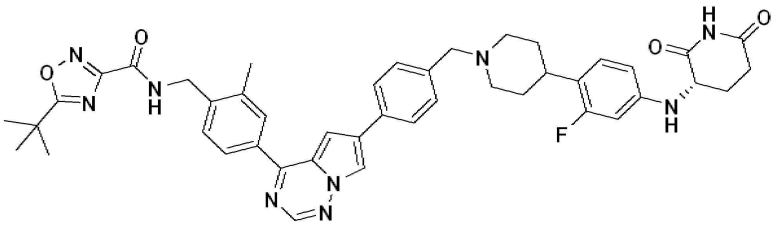


[1341]

[1342] 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[4-[[4-[2-클로로-4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]메틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.78 (s, 1H), 9.55 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.09-8.02 (m, 4H), 7.70 (s, 1H), 7.59 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.64 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.36-4.32 (m, 3H), 3.48 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.17-3.14 (m, 3H), 2.70-2.67 (m, 1H), 2.59-2.51 (m, 4H), 2.07-2.04 (m, 1H), 1.88-1.78 (m, 5H), 1.45 (s, 9H). LC-MS (ES^{+}): m/z 800.19 $[M+H]^{+}$.

[1343] **실시예 25**

[1344] 실시예 25를 실시예 1의 합성에 따라서 제조하였다.



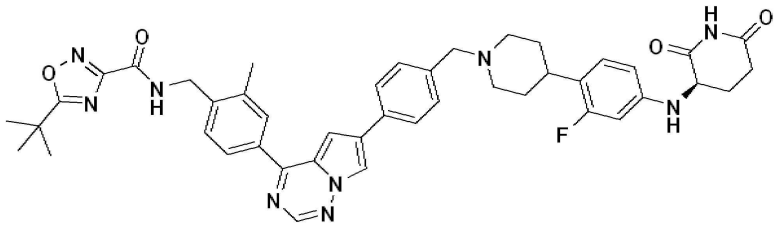
[1345]

[1346] (S)-5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(4-((4-(4-((2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아미노)-2-플루오로페닐)피페리딘-1-일)메틸)페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.79 (s, 1H), 9.55 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.09-8.01 (m, 4H), 7.70 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.95-6.90 (m, 1H), 6.46 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 4.57 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.32-4.28 (m, 3H), 3.48-3.42 (m,

2H), 3.13 - 3.09 (m, 2H), 2.91-2.84 (m, 1H), 2.73-2.67 (m, 1H), 2.58 -252 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.08-2.04 (m, 1H), 1.88-1.70 (m, 5H), 1.44 (s, 9H). LC-MS (ES^+): *m/z* 784.15 $[M+H]^+$.

[1347] **실시예 26**

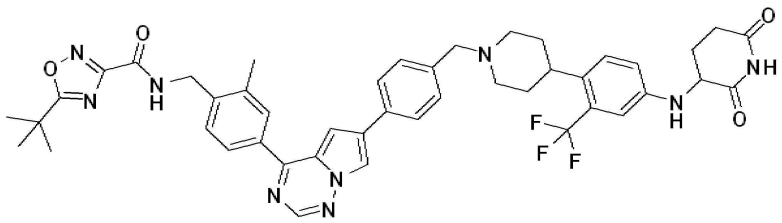
[1348] 실시예 26을 실시예 1의 합성에 따라서 제조하였다.

[1349] 

[1350] (*R*)-5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(4-((4-(4-((2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아미노)-2-플루오로페닐)피페리딘-1-일)메틸)페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.80 (s, 1H), 9.55 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 9.41 (bs, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.64 (s, 2H), 8.09-8.02 (m, 4H), 7.70 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.21-6.90 (m, 1H), 6.48-6.45 (m, 2H), 4.57 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.36-4.29 (m, 1H), 3.40 (s, 2H), 3.12-3.10 (m, 2H) 2.91-2.89 (m, 1H), 2.72-2.67 (m, 1H), 2.59-2.57 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.07-2.05 (m, 1H), 1.89-1.85 (m, 5H), 1.44 (s, 9H). LC-MS (ES^-): *m/z* 782.26 $[M-H]^-$.

[1351] **실시예 27**

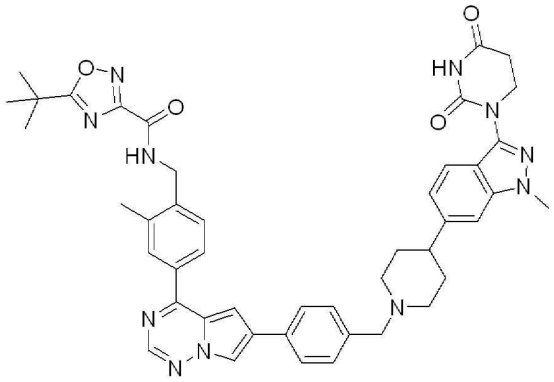
[1352] 실시예 27을 실시예 1의 합성에 따라서 제조하였다.

[1353] 

[1354] 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]-2-(트라이플루오로메틸)페닐]-1-피페리딜]메틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.79 (s, 1H), 9.56 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.80 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.08-8.02 (m, 4H), 7.70 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.97(s, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.57 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 4.43-4.36 (m, 3H), 3.57-3.46 (m, 2H), 3.18-3.15 (m, 2H), 3.01-2.95 (m, 1H), 2.74-2.60 (m, 1H), 2.59-2.51 (m, 4H), 2.07-2.05 (m, 1H), 1.95-1.84 (m, 5H), 1.45 9s, 9H). LC-MS (ES^+): *m/z* 834.09 $[M+H]^+$.

[1355] **실시예 28**

[1356] 실시예 28을 실시예 1의 합성에 따라서 제조하였다.

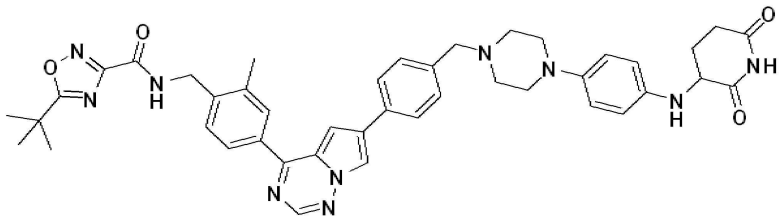


[1357]

[1358] 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[4-[[4-[3-(2,4-다이옥소헥사하이드로피리미딘-1-일)-1-메틸-인다졸-6-일]-1-피페리딜]메틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.55 (s, 1H), 9.55-9.54 (m, 2H), 8.81 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.11-8.02 (m, 3H), 7.70 (s, 1H), 7.66-7.60 (m, 3H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.03-3.88 (m, 5H), 3.56-3.53 (m, 2H), 3.16-2.98 (m, 3H), 2.76-2.67 (m, 2H), 2.50-2.49 (s, 3H), 2.10-1.95 (m, 4H), 1.45 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): m/z 806.12 [M+H]$^+$.

[1359] **실시예 29**

[1360] 실시예 29를 실시예 1의 합성에 따라서 제조하였다.

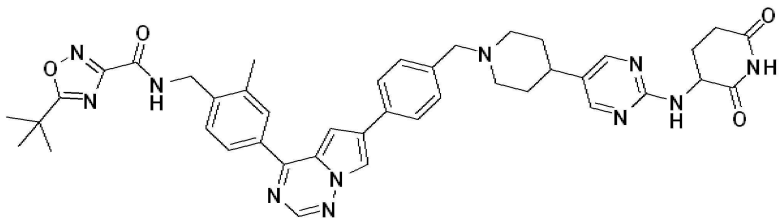


[1361]

[1362] 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]피페라진-1-일]메틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.75 (s, 1H), 9.54 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.04 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.75 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.60 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.37 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.18 - 4.15 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 2.95 (s, 4H), 2.73-2.70 (m, 1H), 2.60-2.58 (m, 5 H), 2.50 (s, 3H), 2.10 - 2.04 (m, 1H), 1.84-1.79 (m, 1H), 1.44 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): m/z 767.09 [M+H]$^+$.

[1363] **실시예 30**

[1364] 실시예 30을 실시예 1의 합성에 따라서 제조하였다.



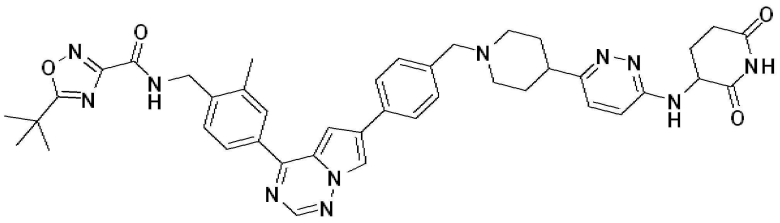
[1365]

[1366] 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[4-[[4-[2-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]피리미딘-5-일]-1-피페리딜]메틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.77 (s, 1H), 9.57 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H),

8.22 (s, 2H), 8.10 - 7.99 (m, 2H), 7.90 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.19 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.77 - 4.66 (m, 1H), 4.57 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.52 (s, 3H), 2.93 (d, *J* = 10.6 Hz, 2H), 2.85 - 2.71 (m, 1H), 2.43 - 2.28 (m, 2H), 2.22 - 1.90 (m, 5H), 1.78 - 1.54 (m, 5H), 1.45 (s, 9H). LC-MS (ES^+): *m/z* 768.7 $[M-55]^+$.

[1367] **실시예 31**

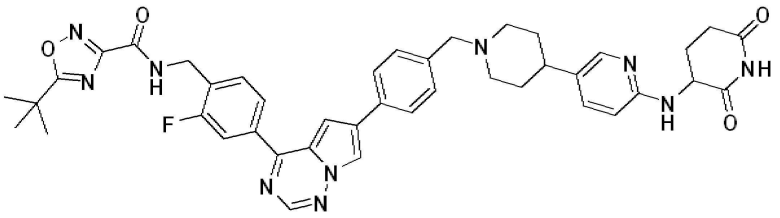
[1368] 실시예 31을 실시예 1의 합성에 따라서 제조하였다.

[1369] 

[1370] 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[4-[[4-[6-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]피리다진-3-일]-1-피페리딜]메틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.84 (s, 1H), 9.57 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.72 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.11 - 7.99 (m, 2H), 7.90 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.63 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.26 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.89 - 4.77 (m, 1H), 4.57 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.54 (s, 2H), 2.94 (d, *J* = 10.5 Hz, 2H), 2.84 - 2.73 (m, 1H), 2.71 - 2.63 (m, 1H), 2.57 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.18 - 2.04 (m, 4H), 1.82 - 1.68 (m, 4H), 1.45 (s, 9H). LC-MS (ES^+): *m/z* 768.3 $[M+H]^+$.

[1371] **실시예 32**

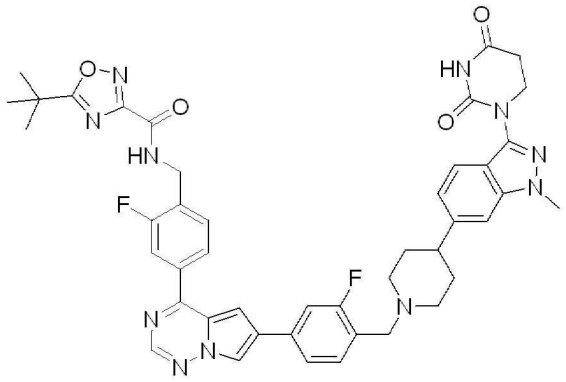
[1372] 실시예 32를 실시예 1의 합성에 따라서 제조하였다.

[1373] 

[1374] 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[4-[[4-[6-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]-3-피리딜]-1-피페리딜]메틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-플루오로-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.93 (s, 1H), 9.58 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.11-8.08 (m, 3H), 7.95 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.66-7.59 (m, 4H), 7.21-6.84 (m, 2H), 4.70 (s, 1H), 4.63 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.23-3.05 (m, 4H), 2.74- 2.70 (m, 2H), 2.61- 2.55 (m, 1H), 2.08- 2.01 (m, 4H), 1.85- 1.74 (m, 2H), 1.44 (s, 9H). LC-MS (ES^+): *m/z* 771.17 $[M+H]^+$.

[1375] **실시예 33**

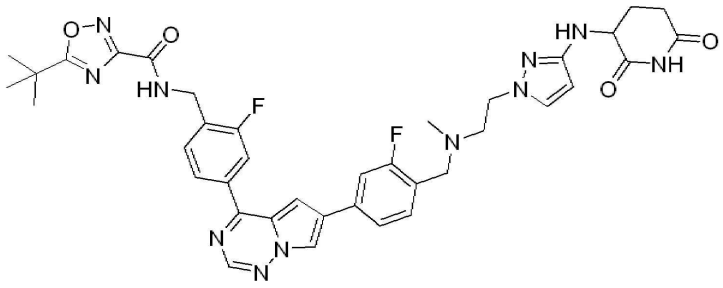
[1376] 실시예 33을 실시예 1의 합성에 따라서 제조하였다.

[1377] 

[1378] 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[4-[[4-[3-(2,4-다이옥소헥사하이드로피리미딘-1-일)-1-메틸-인다졸-6-일]-1-피페리딜]메틸]-3-플루오로-페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-플루오로-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.55 (s, 1H), 9.60 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 9.51 (bs, 1H), 8.93 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.11-8.08 (m, 2H), 8.00 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.70 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.01 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.64 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.90 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.60-3.57 (m, 2H), 3.29-3.22 (m, 2H), 3.03-2.97 (m, 1H), 2.75 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.11-1.97 (m, 4H), 1.44 (s, 9H). LC-MS (ES^{+}): m/z 828.16 $[M+H]^{+}$.

[1379] **실시예 34**

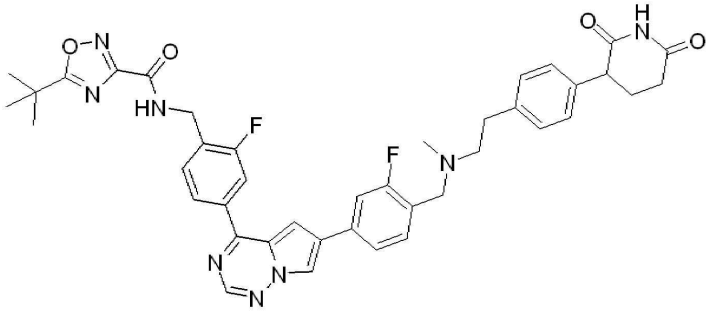
[1380] 실시예 34를 실시예 1의 합성에 따라서 제조하였다.

[1381] 

[1382] 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[4-[[2-[3-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]피라졸-1-일]에틸-메틸-아미노]메틸]-3-플루오로-페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-플루오로-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.77 (s, 1H), 9.62 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.90 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.10- 7.94 (m, 4H), 7.86 (s, 1H), 7.66-7.59 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 5.61 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 4.64 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.42-4.33 (m, 4H), 4.18-4.14 (m, 1H), 3.85 (s, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.61-2.54 (m, 2H), 2.19-2.10 (m, 1H), 1.93-1.89 (m, 1H), 1.44 (s, 9H). LC-MS (ES^{+}): m/z 752.19 $[M+H]^{+}$.

[1383] **실시예 35**

[1384] 실시예 35를 실시예 1의 합성에 따라서 제조하였다.

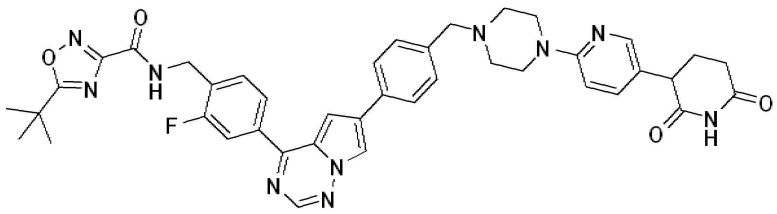


[1385]

[1386] 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[4-[[2-[3-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]피라졸-1-일]에틸-메틸-아미노]메틸]-3-플루오로-페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-플루오로-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.81 (s, 1H), 9.62 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 7.79-7.75 (m, 2H), 7.61 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.19-7.11 (m, 4H), 4.63 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.83-3.79 (m, 1H), 3.62 (s, 2H), 2.79-2.76 (m,2H), 2.68-2.59 (m, 3H), 2.48-2.44 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.21-2.14 (m, 1H), 2.05-2.01 (m, 1H), 1.44 (s, 9H). LC-MS (ES$^-$): m/z 745.35 $[M-H]^-$.

[1387] **실시예 36**

[1388] 실시예 36을 실시예 1의 합성에 따라서 제조하였다.

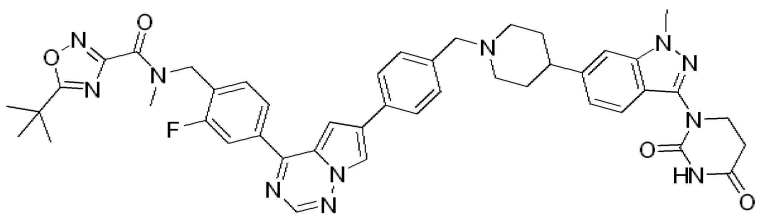


[1389]

[1390] 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[4-[[4-[5-(2,6-다이옥소-3-피페리딜)-2-피리딜]피페라진-1-일]메틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-플루오로-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.80 (s, 1H), 9.61 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.11-8.09 (m, 1H), 8.00-7.92 (m, 4H), 7.71 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.42-7.38 (m, 3H), 6.79 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.74-3.71 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.48 (bs, 4H), 2.70-2.63 (m, 1H), 2.48-2.40 (m, 5H), 2.23-2.13 (m, 1H), 2.01-1.98 (m, 1H), 1.44 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): m/z 757.47 $[M+H]^+$.

[1391] **실시예 37**

[1392] 실시예 37을 실시예 1의 합성에 따라서 제조하였다.



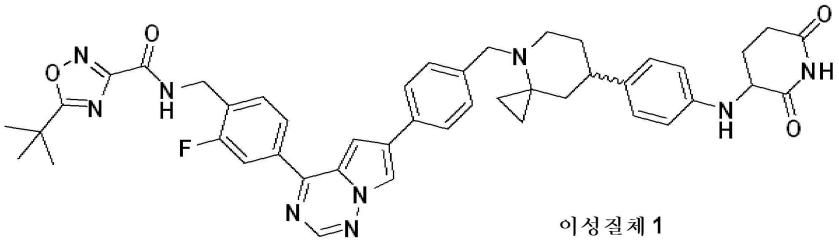
[1393]

[1394] 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[4-[[4-[3-(2,4-다이옥소헥사하이드로피리미딘-1-일)-1-메틸-인다졸-6-일]-1-피페리딜]메틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-플루오로-페닐]메틸]-N-메틸-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.55 (s, 1H), 9.52 (bs, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.69 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.17-8.11 (m, 3H), 8.04-7.99 (m, 1H), 7.84-7.81 (m, 1H), 7.64-7.59 (m, 4H), 7.39 (s, 1H), 7.11

(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.90-4.84 (m, 2H), 4.42 (d, *J* = 3.2 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.93 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.56-3.53 (m, 2H), 3.17-3.07 (m, 5H), 2.99-2.96 (m, 1H), 2.76 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.11-1.97 (m, 4H), 1.42 (s, 9H). LC-MS (ES^-): *m/z* 822.27 $[M-H]^-$.

[1395] **실시예 38**

[1396] 실시예 38을 실시예 1의 합성에 따라서 제조하였다.

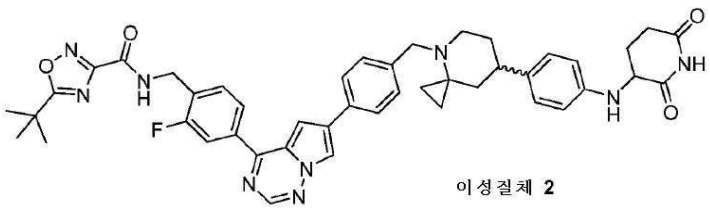


[1397] 이성질체 1

[1398] 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[4-[[(7R)-7-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-4-아자스피로[2.5]옥탄-4-일]메틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-플루오로-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.77 (s, 1H), 9.61 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.11-8.02 (m, 1H), 7.99-7.97 (m, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.67 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.61 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.03 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.63 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.65 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.63 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.04-4.00 (m, 1H), 3.74 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.47 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 2.78-2.51 (m, 5H), 2.31-2.22 (m, 1H), 2.10-2.09 (m, 1H), 1.90-1.85 (m, 2H), 1.44 (s, 10H), 0.88-0.85 (m, 1H), 0.63-0.61 (m, 2H), 0.46 (bs, 2H). LC-MS (ES^-): *m/z* 794.36 $[M-H]^-$.

[1399] **실시예 39**

[1400] 실시예 39를 실시예 1의 합성에 따라서 제조하였다.



[1401] 이성질체 2

[1402] 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[4-[[(7S)-7-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-4-아자스피로[2.5]옥탄-4-일]메틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-플루오로-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.78 (s, 1H), 9.62 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 9.08 (bs, 1H), 8.86 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.1 Hz, 3H), 7.98 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.67-7.58 (m, 3H), 7.18 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.67 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.76 (s, 1H), 4.89-4.79 (m, 1H), 4.63 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 4.33-4.31 (m, 1H), 3.23-3.21 (m, 2H), 2.87-2.51 (m, 3H), 2.33-2.32 (m, 1H), 2.12-2.07 (m, 1H), 1.89-1.86 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.26-1.24 (m, 3H), 1.03-1.00 (m, 1H), 0.89-0.86 (m, 2H).

[1403] LC-MS (ES^+): *m/z* 796.35 $[M+H]^+$.

[1404] 이동상-A: H2O 중 0.1% FA

[1405] 이동상-B: ACN

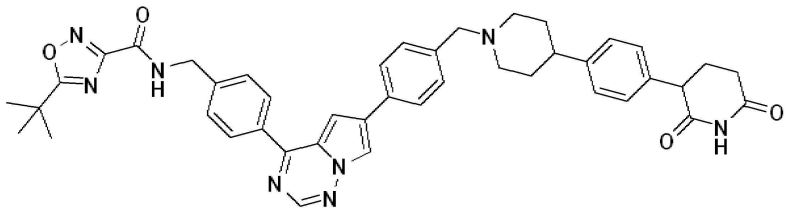
[1406] 칼럼: X Bridge BEH C18 2.5㎛, 2.1×50㎜

[1407] 유량: 0.5㎖/분, 온도: 40℃

[1408] 시간(분) 및 B%: 0-5; 0.5-5; 6.0-95; 8.5-95; 9.2-5; 10.2-5.

[1409] **실시예 40**

[1410] 실시예 40을 실시예 1의 합성에 따라서 제조하였다.

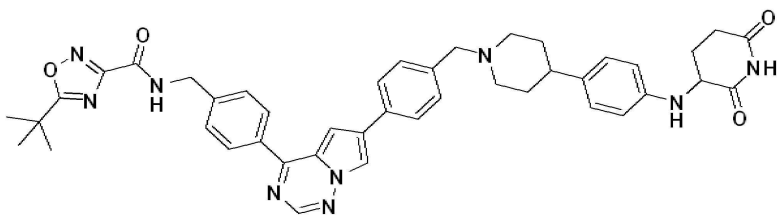


[1411]

[1412] 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-(2,6-다이옥소-3-피페리딜)페닐]-1-피페리딜]메틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.81 (s, 1H), 9.62 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.22 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.96 (bs, 2H), 7.67 (bs, 1H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.46 (bs, 2H), 7.22-7.14 (m, 4H), 4.60 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.83-3.79 (m, 3H), 3.08-3.6 (m, 2H), 2.73-2.57 (m, 6H), 2.16-2.11 (m, 1H), 2.04-1.98 (m, 1H), 1.82-1.75 (m, 4H), 1.44 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): m/z 737.14 $[M+H]^+$.

[1413] **실시예 41**

[1414] 실시예 41을 실시예 1의 합성에 따라서 제조하였다.

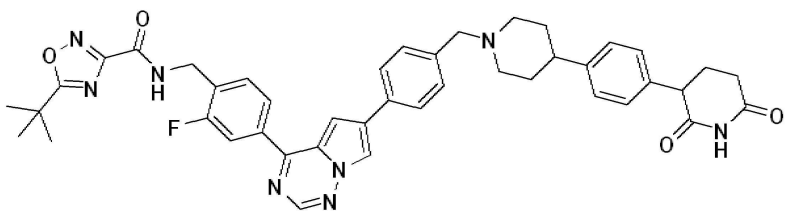


[1415]

[1416] 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]메틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.75 (s, 1H), 9.61 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.22 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.60 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.28-4.22 (m, 1H), 3.58 (bs, 2H), 2.97-2.95 (m, 2H), 2.77-2.66 (m, 2H), 2.36-2.33 (m, 1H), 2.11-2.07 (m, 3H), 1.90-1.86 (m, 1H), 1.70-1.60 (m, 4H), 1.44 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): m/z 752.14 $[M+H]^+$.

[1417] **실시예 42**

[1418] 실시예 42를 실시예 1의 합성에 따라서 제조하였다.



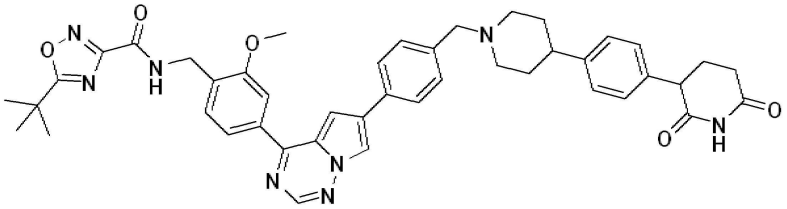
[1419]

[1420] 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-(2,6-다이옥소-3-피페리딜)페닐]-1-피페리딜]메틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-플루오로-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.82 (s, 1H), 9.62 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.12-8.07 (m, 3H), 7.99 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.66-7.58 (m, 3H), 7.19 (s, 4H), 4.64 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.38 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 3.84-3.80 (m, 1H), 3.52-3.48 (m, 2H), 3.14-3.07 (m, 2H), 2.85-2.79 (m, 1H), 2.69-2.62 (m, 2H), 2.18-2.15 (m, 1H), 2.07-2.01 (m, 3H), 1.91-1.84 (m, 2H), 1.44 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$):

m/z 755.12 $[M+H]^+$.

[1421] **실시예 43**

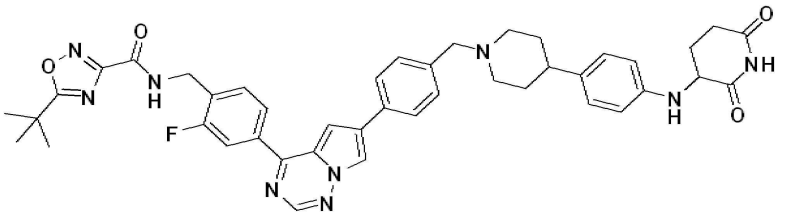
[1422] 실시예 43을 실시예 1의 합성에 따라서 제조하였다.

[1423] 

[1424] 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-(2,6-다이옥소-3-피페리딜)페닐]-1-피페리딜]메틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메톡시-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드. ^{1}H NMR (401 MHz, DMSO-d_6) δ 10.82 (s, 1H), 9.45 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.85 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.73 (s, 2H), 7.60 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.19 (s, 4H), 4.55 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.38 (d, *J* = 3.6 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.83-3.80 (m, 1H), 3.51 (d, *J* = 11.7 Hz, 2H), 3.12-3.08 (m, 2H), 2.81-2.78 (m, 1H), 2.66-2.60 (m, 1H), 2.49 (s, 1H), 2.18 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.07- 2.00 (m, 3H), 1.86 (q, *J* = 12.0 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H). LC-MS (ES^+): *m/z* 767.60 $[M+H]^+$.

[1425] **실시예 44**

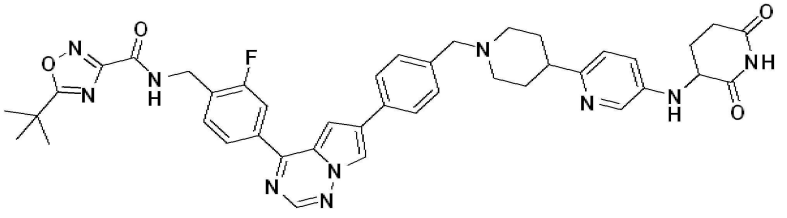
[1426] 실시예 44를 실시예 1의 합성에 따라서 제조하였다.

[1427] 

[1428] 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]메틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-플루오로-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.79 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.99-7.90 (m, 3H), 7.70 (s, 1H), 7.61 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.96 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.60 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.63 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.22 (s, 1H), 3.51 (s, 2H), 2.92 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H),2.73-2.70 (m, 1H), 2.57-2.56 (m, 1H), 2.33-2.32 (bs, 1H), 2.08-2.00 (m, 3H), 1.84-1.81 (m, 1H), 1.69-1.60 (m, 4H), 1.44 (s, 9H). LC-MS (ES^+): *m/z* 770.21 $[M+H]^+$.

[1429] **실시예 45**

[1430] 실시예 45를 실시예 1의 합성에 따라서 제조하였다.

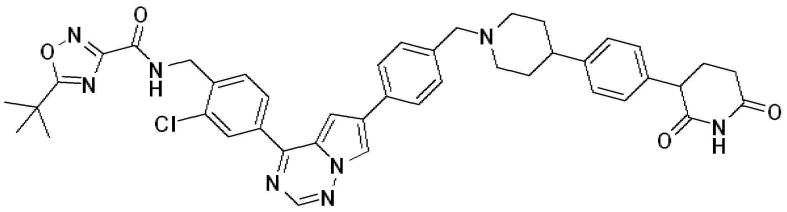
[1431] 

[1432] 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[4-[[4-[5-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]-2-피리딜]-1-피페리딜]메틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-플루오로-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드. ^{1}H NMR (400

MHz, DMSO-d_6) δ 10.87 (s, 1H), 9.60 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 8.85 (d, J = 1.2 Hz, 1H)), 8.67 (s, 1H), 8.11-8.08 (m, 3H), 8.03-7.97 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.63-7.59 (m, 3H), 7.52-6.50 (m, 2H), 4.63 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.52-4.46 (m, 1H), 4.38 (brs, 2H), 3.52-3.50 (m, 2H), 3.20-3.00 (m, 3H), 2.72-2.63 (m, 2H), 2.11-1.80 (m, 6H), 1.47 (s, 9H). LC-MS (ES^+): m/z 771.17 (4.16, $[M+H]^+$.

[1433] **실시예 46**

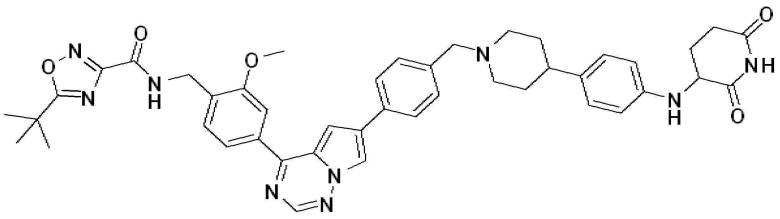
[1434] 실시예 46을 실시예 1의 합성에 따라서 제조하였다.

[1435] 

[1436] 5-tert-부틸-N-[[2-클로로-4-[6-[4-[[4-[4-(2,6-다이옥소-3-피페리딜)페닐]-1-피페리딜]메틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.82 (s, 1H), 9.65 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.23 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 8.10 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.60 (q, J = 4.1 Hz, 3H), 7.19 (s, 4H), 4.66 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.38 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 3.82-3.80 (m, 1H), 3.52- 3.49 (m, 2H), 3.14-3.06 (m, 2H), 2.81-2.78 (m, 1H), 2.65-2.60 (m, 1H), 2.50 (s, 1H), 2.20-2.10 (m, 1H), 2.07-1.98 (m, 3H), 1.90-1.80 (m, 2H), 1.45 (s, 9H). LC-MS (ES^+): m/z 771.08 $[M+H]^+$.

[1437] **실시예 47**

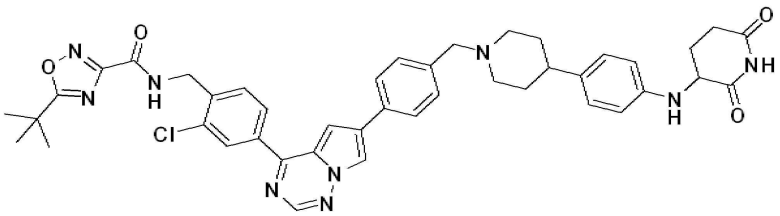
[1438] 실시예 47을 실시예 1의 합성에 따라서 제조하였다.

[1439] 

[1440] 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]메틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메톡시-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.77 (s, 1H), 9.46-9.45 (m, 2H), 8.82 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.73 (s, 2H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.63 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.55 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.36-4.24 (m, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.51 (m, 2H), 3.16-3.02 (m, 2H), 2.75-2.58 (m, 3H), 2.10-1.80 (m, 6H), 1.45 (s, 9H). LC-MS (ES^+): m/z 782.13 $[M+H]^+$.

[1441] **실시예 48**

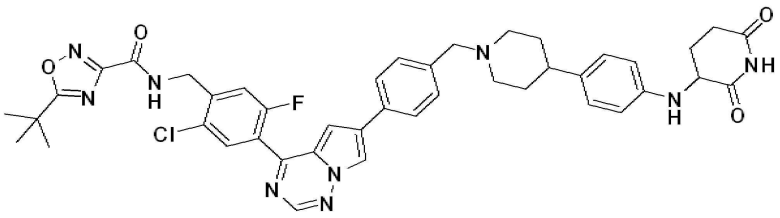
[1442] 실시예 48을 실시예 1의 합성에 따라서 제조하였다.

[1443] 

[1444] 5-tert-부틸-N-[[2-클로로-4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]메틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.76 (s, 1H), 9.64 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.25-81 (m, 2H), 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.60 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.63 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.28-4.22 (m, 1H), 3.51 (s, 2H), 2.92 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 2.73-.2.67 (m, 1H), 2.59-2.54 (m, 1H), 2.32 (bs, 1H), 2.08-2.00 (m, 3H), 1.89 (bs, 1H), 1.83-1.69 (m, 4H), 1.45 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): m/z 786.12 $[M+H]^+$.

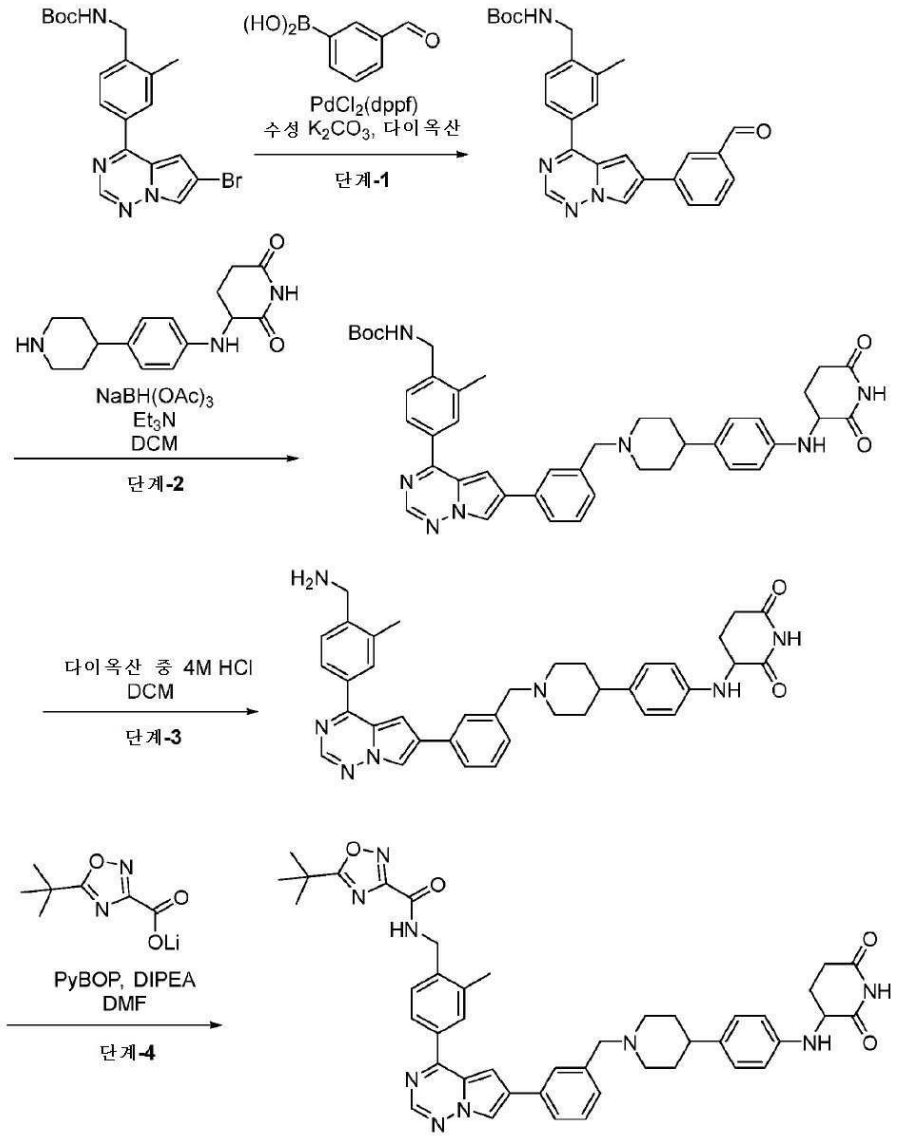
[1445] **실시예 49**

[1446] 실시예 49를 실시예 1의 합성에 따라서 제조하였다.

[1447] 

[1448] 5-tert-부틸-N-[[2-클로로-4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]메틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-5-플루오로-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.76 (s, 1H), 9.62 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.94 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.37-7.32 (m, 3H), 6.96 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.60 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.63 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.28-4.22 (m, 1H), 3.50 (s, 2H), 2.91 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 2.74-2.58 (m, 1H), 2.54-2.50 (s, 1H), 2.33 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 2.11-1.99 (m, 3H), 1.85 (s, 1H), 1.68-1.57 (m, 4H), 1.45 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): m/z 804.44 $[M+H]^+$.

[1449] **실시예 50. 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[3-[[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]메틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드의 합성**



[1450]

[1451] **단계-1**:

[1452] 그 다음 실온에서 밀봉 튜브에서 다이옥산(10㎖) 중 tert-부틸 (4-(6-브로모피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)카바메이트(1g, 2.40mmol)의 교반 용액에 3-폼일페닐보론산(718.62mg, 4.79mmol), 그 다음 탄산칼륨의 수성 용액(5㎖)(993.58mg, 7.19mmol)을 아르곤 분위기 하에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤으로 반복적으로 탈기시키고, $Pd(dppf)Cl_2$(175.34mg, 239.64㎛ol)를 반응 혼합물에 한번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤으로 다시 탈기시키고, 70℃에서 16시간 동안 가열시켰다. 조 생성물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(0-100% 에틸 아세테이트/석유 에터)로 정제시켜 tert-부틸 (4-(6-(3-폼일페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)카바메이트(0.5g, 858.74㎛ol, 35.84% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 443.28 $[M+H]^+$.

[1453] **단계-2**:

[1454] DCM(5㎖) 중 tert-부틸 N-[[4-[6-(3-폼일페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(0.250g, 564.96㎛ol) 및 3-[4-(4-피페리딜)아닐리노]피페리딘-2,6-다이온 TFA 염(408.17mg, 1.02mmol)의 교반 용액에 트라이에틸아민(571.68mg, 5.65mmol, 787.44㎕)을 첨가하고, 반응 혼합물을 30분 동안 실온에서 교반하였다. 반응을 0℃까지 냉각시키고, 소듐 트라이아세톡시보로하이드라이드(478.95mg, 2.26mmol)를 첨가한 후, 반응을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 TLC 및 LC-MS로 모니터링하였다. 완결 후, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시키고, 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피(실리카 100-200, DCM 중 0-10% 메탄올)로 정제시켜 최종 생성물 tert-부틸 N-[[4-[6-[3-[[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]메틸]페

닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(0.150g, 147.09μmol, 26.03% 수율)를 녹색 고체로서 얻었다. LC-MS (ES^+): *m/z* 714.21 $[M+H]^+$.

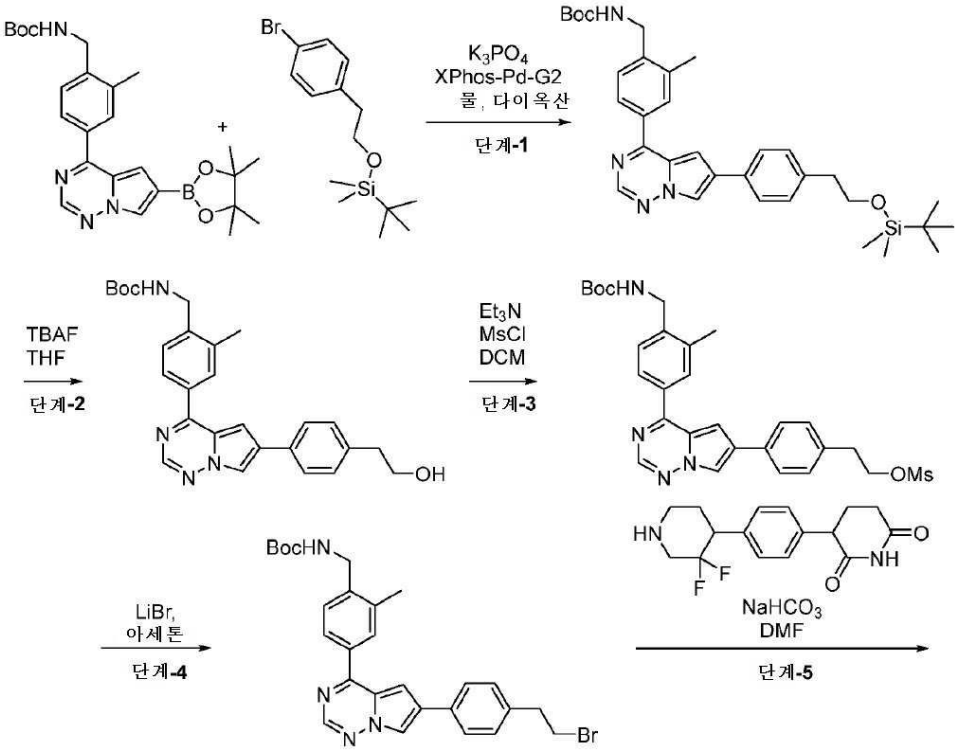
[1455] **단계-3**:

[1456] 0℃에서 DCM(2mℓ) 중 tert-부틸 N-[[4-[6-[3-[[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]메틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(0.150g, 210.12μmol)의 교반 용액에 아르곤 분위기 하에서 다이옥산(1.5mℓ) 중 4M 염화수소 용액을 첨가하고, 반응을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 LC-MS로 모니터링하였다. 완결 후, 반응을 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 제공하였고, 이것을 에터로 세척하여 최종 생성물을 제공하였다(.0.150g, 155.56μmol, 74.03% 수율). LC-MS (ES^+): *m/z* 614.19 $[M+H]^+$.

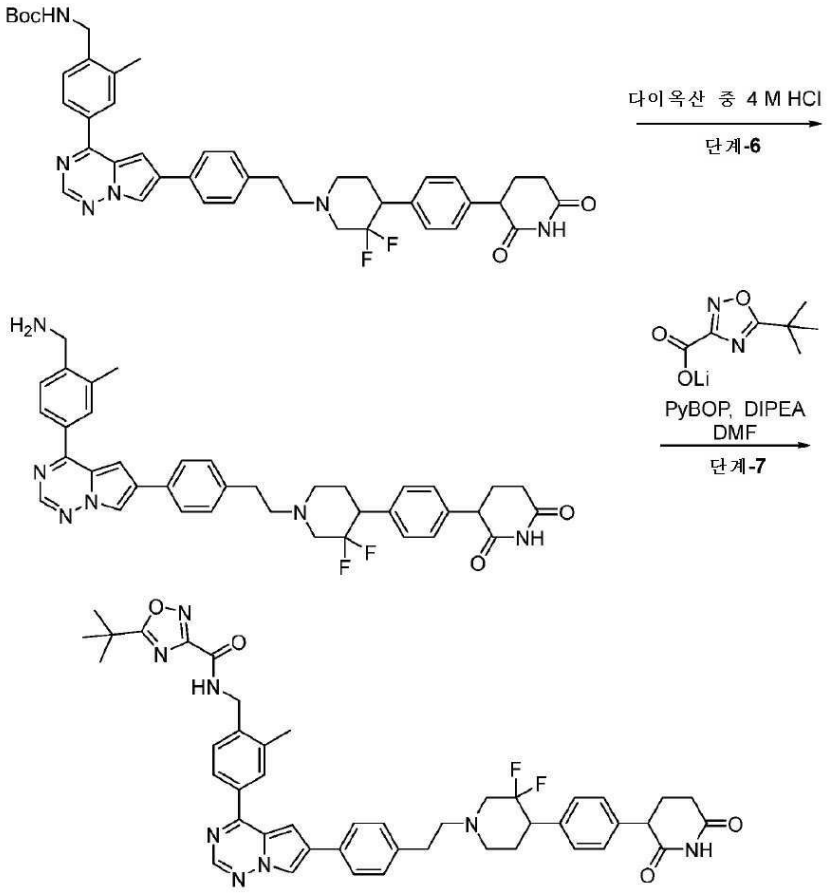
[1457] **단계-4**:

[1458] 아르곤 분위기 하에서 0℃에서 DMF(2mℓ) 중 3-[4-[1-[[3-[4-[4-(아미노메틸)-3-메틸-페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일]페닐]메틸]-4-피페리딜]아닐리노]피페리딘-2,6-다이온(0.150g, 230.69μmol, HCl 염) 및 (5-tert-부틸-1,2,4-옥사다이아졸-3-카보닐)옥시리튬(81.25mg, 461.39μmol)의 교반 용액에, N-에틸-N-아이소프로필-프로판-2-아민(298.16mg, 2.31mmol, 401.83μℓ) 및 벤조트라이아졸-1-일옥시(트라이피롤리딘-1-일)포스포늄;헥사플루오로포스페이트(240.10mg, 461.39μmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 25℃에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 진행을 LC-MS로 모니터링하였다. 완결 후, 반응을 진공 하에서 농축시켜 조 생성물을 제공하였고, 이것을 분취용-HPLC로 정제시켜 최종 생성물 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[3-[[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]메틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드 TFA 염(96mg, 103.25μmol, 44.76% 수율)을 갈색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.77 (s, 1H), 9.57 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.73 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.11-7.99 (m, 4H), 7.61-7.55 (m, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.21-6.91 (m, 2H), 6.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.58-4.56 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 4.38-4.24 (m, 3H), 3.51-3.48 (m, 2H), 3.10-3.07 (m, 2H), 2.72-2.62 (m, 1H), 2.52-2.50 (m, 5H), 2.10-2.05 (m, 1H), 1.96-1.80 (m, 5H), 1.44 (s, 9H). LC-MS (ES^-): *m/z* 766.17 $[M-H]^-$.

[1459] **실시예 51. 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[4-[2-[4-[4-(2,6-다이옥소-3-피페리딜)페닐]-3,3-다이플루오로-1-피페리딜]에틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드의 합성**



[1460]



[1461]

[1462] **단계-1**:

[1463] 다이옥산(0.8㎖) 및 물(0.2㎖) 중 2-(4-브로모페닐)에톡시-tert-부틸-다이메틸-실란(0.025g, 79.28㎛ol)의 교반 용액을 아르곤 가스로 퍼징하고, tert-부틸 N-[[2-메틸-4-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]페닐]메틸]카바메이트(55.23㎎, 118.93㎛ol), tert-부틸 N-[[2-메틸-4-

[6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]페닐]메틸]카바메이트(55.23mg, 118.93μmol) 및 인산칼륨(50.49mg, 237.85μmol)를 실온에서 첨가하고, 반응을 이 온도에서 10분 동안 교반하였다. 그 다음 XPhos-Pd-G2 (6.24mg, 7.93μmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 진행을 TLC 및 LC-MS 분석으로 모니터링하였다. 반응 완결 후, 이것을 물(60mℓ)로 반응정지시키고, 에틸 아세테이트(50mℓ×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 용액(100mℓ)으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 화합물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 230-400메시, 석유 에터 중 0-100% 에틸 아세테이트)로 정제시켜 tert-부틸 N-[[4-[6-[4-[2-[tert-부틸(다이메틸)실릴]옥시에틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(0.03g, 40.55μmol, 51.15% 수율)를 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 573.48 $[M+H]^+$.

[1464] **단계-2**:

[1465] 아르곤 분위기 하에서 0℃에서 THF(1mℓ) 중 tert-부틸 N-[[4-[6-[4-[2-[tert-부틸(다이메틸)실릴]옥시에틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(0.1g, 174.58μmol)의 교반 용액에, 테트라부틸암모늄 플루오라이드(45.65mg, 174.58μmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 진행을 TLC 및 LC-MS로 모니터링하였다. 완결 후, 반응을 물(60mℓ)로 반응정지시키고, 에틸 아세테이트(50mℓ×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 용액(100mℓ)으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 그 다음 조 생성물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 100-200메시, 헥산 중 0-50% 에틸 아세테이트)로 정제시켜 tert-부틸 N-[[4-[6-[4-(2-하이드록시에틸)페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(0.03g, 53.62μmol, 30.71% 수율)를 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 459.45 $[M+H]^+$.

[1466] **단계-3**:

[1467] 아르곤 분위기 하에서 DCM(1mℓ) 중 교반되는 tert-부틸 N-[[4-[6-[4-(2-하이드록시에틸)페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(0.03g, 65.42μmol)에, 트라이에틸아민(26.48mg, 261.69μmol, 36.47㎕)을 첨가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 5분 동안 교반하였다. 그 다음 메탄설포닐 클로라이드(7.49mg, 65.42μmol, 5.06㎕)를 반응 혼합물에 첨가하고, 그것을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 후처리를 위해서, 포화 중탄산나트륨 용액 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트(40mℓ×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 물, 염수 용액으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다.

[1468] 조 생성물을 에터로 세척하여 최종 생성물 4-(4-(4-(((tert-부톡시카보닐)아미노)메틸)-3-메틸페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일)펜에틸 메탄설포네이트(0.03g, 45.82μmol, 70.04% 수율)를 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 537.36 $[M+H]^+$.

[1469] **단계-4**:

[1470] 25mℓ 1구 둥근 바닥 플라스크에서, 4-(4-(4-(((tert-부톡시카보닐)아미노)메틸)-3-메틸페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일)펜에틸 메탄설포네이트(0.1g, 186.34μmol)를 아세톤(5mℓ)에 용해시키고 그 다음 리튬 브로마이드(161.83mg, 1.86mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 55 내지 57℃에서 질소 가스 스트림 하에서 2시간 동안 환류시켰다. 반응의 진행을 TLC 및 LC-MS로 모니터링하였다. 반응 완결 후, 혼합물을 셀라이트층에 통과시키고, 여과액을 감압 하에서 농축시켜 조 화합물을 제공하였다. 조 생성물을 다이에틸 에터로 수 회 세척하여 화합물 tert-부틸 (4-(6-(4-(2-브로모에틸)페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)카바메이트(0.070g, 113.09μmol, 60.69% 수율)를 황색 고체로서 제공하였고, 이것을 추가로 정제시키지 않고 다음 단계에 사용하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 521.20 $[M+H]^+$.

[1471] **단계-5**:

[1472] 10mℓ 1구 둥근 바닥 플라스크에서, 3-(4-(3,3-다이플루오로피페리딘-4-일)페닐)피페리딘-2,6-다이온 TFA 염(354.77mg, 840.00μmol)을 DMF(5mℓ)에 용해시키고, 중탄산나트륨(483.33mg, 5.75mmol)으로 염기성화시켰다. 형성된 반응 혼합물을 실온에서 5 내지 10분 동안 질소 가스 스트림 하에서 교반하였다. tert-부틸 N-[[4-[6-[4-(2-브로모에틸)페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(0.3g, 575.32μmol)를 (3개의 개별 분획으로) 첨가하고, 반응 혼합물을 오일조로 전달하고, 60℃에서 밤새 가열시켰다. 반응의 진행을 TLC 및 LC-MS로 모니터링하였다. 반응 완결 후, 혼합물을 얼음 냉각된 물에 부었다. 얻은 침전물을 진공으로 여

과하고, 건조시켜 화합물 tert-부틸 (4-(6-(4-(2-(4-(4-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)페닐)-3,3-다이플루오로피페리딘-1-일)에틸)페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)카바메이트(0.25g, 292.24 μmol, 50.80% 수율)을 황색 고체로서 얻었다. LC-MS (ES^+): *m/z* 749.29 $[M+H]^+$.

[1473] **단계-6**:

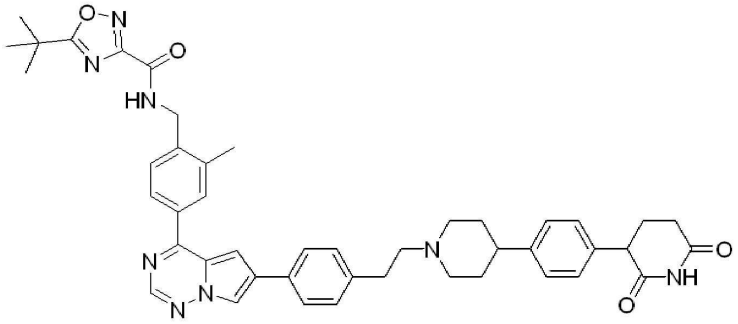
[1474] DCM(5mℓ) 중 tert-부틸 N-[[4-[6-[4-[2-[4-[4-(2,6-다이옥소-3-피페리딜)페닐]-3,3-다이플루오로-1-피페리딜]에틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(0.200g, 267.07 μmol)의 교반 용액에 1,4-다이옥산 중 4M 염화수소 용액(2mℓ)을 실온에서 첨가하고, 반응을 1시간 동안 이 온도에서 교반하였다. 반응 진행을 TLC 및 LC-MS로 모니터링하였다. 완결 후, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시키고, 다이에틸 에터에서 20분 동안 교반하였다. 다이에틸 에터층을 경사분리시키고, 조 생성물 3-[4-[1-[2-[4-[4-[4-(아미노메틸)-3-메틸-페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일]페닐]에틸]-3,3-다이플루오로-4-피페리딜]페닐]피페리딘-2,6-다이온 HCl 염(0.180g, 179.66 μmol, 67.27% 수율)을 다음 단계를 위해서 그대로 사용하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 649.30 $[M+H]^+$.

[1475] **단계-7**:

[1476] 아르곤 분위기 DMF(1mℓ) 중 교반되는 3-[4-[1-[2-[4-[4-[4-(아미노메틸)-3-메틸-페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일]페닐]에틸]-3,3-다이플루오로-4-피페리딜]페닐]피페리딘-2,6-다이온 HCl 염(0.2g, 291.88 μmol)에, N-에틸-N-아이소프로필-프로판-2-아민(398.44mg, 3.08mmol, 536.98㎕) 및 (5-tert-부틸-1,2,4-옥사다이아졸-3-카보닐)옥시리튬(108.58mg, 616.58 μmol)을 0℃에서 첨가하였다. 10분 동안 교반 후, 벤조트라이아졸-1-일옥시(트라이피롤리딘-1-일)포스포늄;헥사플루오로포스페이트(320.86mg, 616.58 μmol)를 첨가하고, 반응을 실온까지 가온시키고, 5시간 동안 교반하였다. 완결 후, 반응을 진공 하에서 농축시켜 조 생성물을 얻었고, 이것을 분취용-HPLC로 정제시켜 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[4-[2-[4-[4-(2,6-다이옥소-3-피페리딜)페닐]-3,3-다이플루오로-1-피페리딜]에틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드(77.7mg, 95.28 μmol, 32.64% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.84 (s, 1H), 9.54 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 4.6 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.35-7.21 (m, 6H), 4.57 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.86-3.81 (m, 2H), 3.11 (bs, 2H), 2.72-2.64 (m, 8H), 2.47 (s, 3H), 2.33-2.14 (m, 2H), 2.07-2.02 (m, 1H), 1.87 (bs, 1H), 1.45 (s, 9H). LC-MS (ES^+): *m/z* 801.12 $[M+H]^+$.

[1477] **실시예 52**

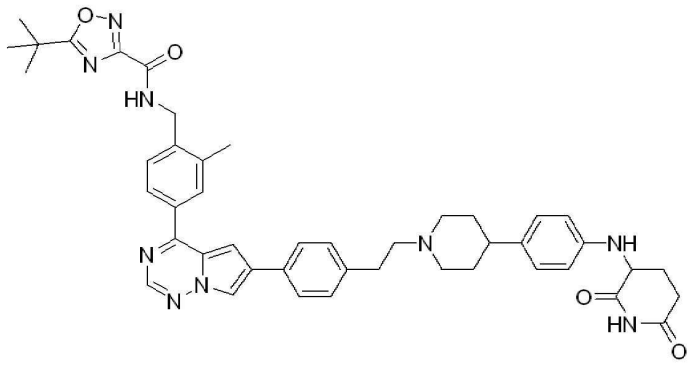
[1478] 실시예 52를 실시예 51의 합성에 따라서 제조하였다

[1479] 

[1480] 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[4-[2-[4-[4-(2,6-다이옥소-3-피페리딜)페닐]-1-피페리딜]에틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.84 (s, 1H), 9.55 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 9.32 (bs, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.24-7.19 (m, 4H), 4.57 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.86-3.82 (m, 1H), 3.72-3.68 (m, 1H), 3.32-3.19 (m, 2H), 3.17-3.05 (m, 4H), 2.86-2.80 (m, 1H), 2.72-2.63 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.22-2.02 (m, 4H), 2.07-1.85 (m, 2H), 1.45 (s, 9H). LC-MS (ES^+): *m/z* 765.19 $[M+H]^+$.

[1481] **실시예 53**

[1482] 실시예 53을 실시예 51의 합성에 따라서 제조하였다

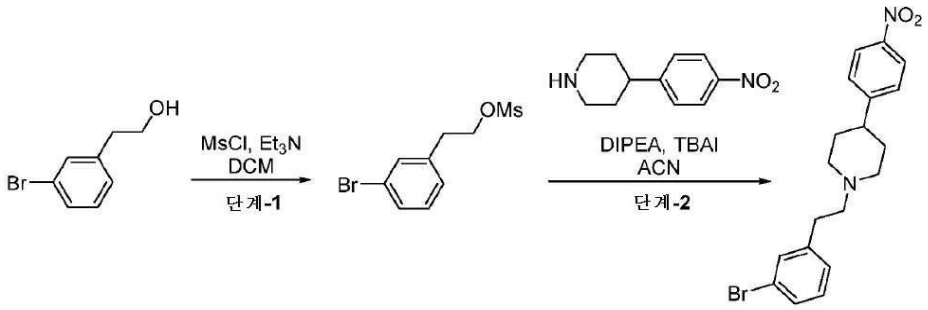


[1483]

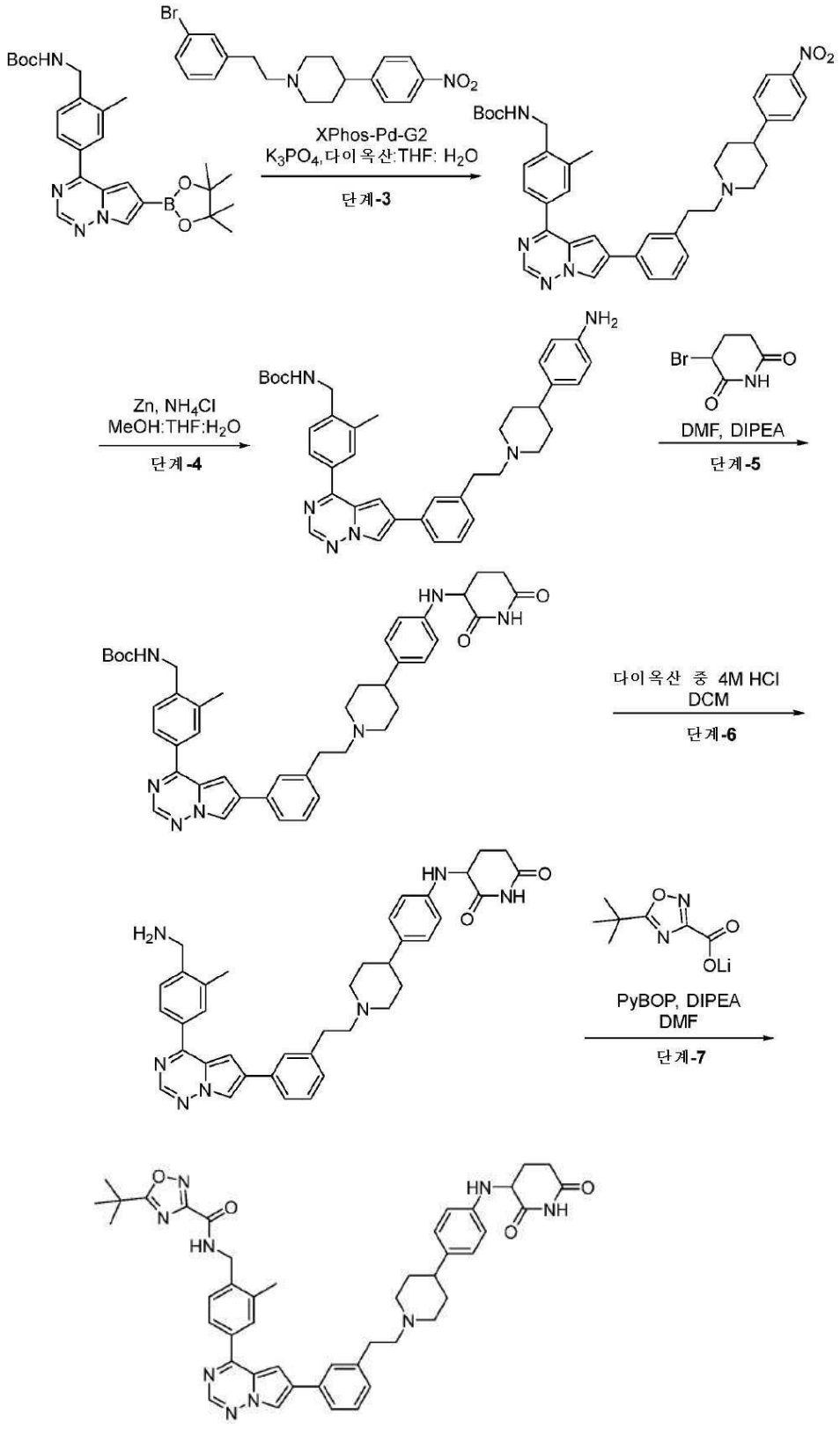
[1484] 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[4-[2-[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]에틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.78 (s, 1H), 9.55 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.06-8.01 (m, 2H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.65 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.57 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.30-4.26 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.42-3.40 (m, 2H), 3.20-3.00 (m, 4H), 2.80- 2.65 (m, 2 H), 2.61-2.56 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.15- 1.98 (m, 3 H), 1.90- 1.78 (m, 3H), 1.45 (s, 9H). LC-MS (ES^{+}): m/z 780.20 $[M+H]^{+}$.

[1485] **실시예 54**

[1486] **5-tert-부틸-N-[[4-[6-[3-[2-[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]에틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드의 합성**



[1487]



[1488]

[1489]

[1490] **단계-1**:

[1491] DCM(100㎖) 중 2-(3-브로모페닐)에탄올(5g, 24.87mmol)의 교반 용액에 트라이에틸아민(3.77g, 37.30mmol, 5.20㎖) 및 메탄설포닐 클로라이드(3.70g, 32.33mmol, 2.50㎖)를 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 반응의 진행을 TLC로 모니터링하였다. 반응 완결 후, 반응 혼합물을 물에 붓고, DCM로 추출하였다. 유기층을 건조시키고, 감압 하에서 농축시켜 화합물 2-(3-브로모페닐)에틸 메탄설포네이트(7.1g, 24.16mmol, 97.16% 수율)를 제공하였고, 이것을 추가로 정제시키지 않고 다음 단계에서 사용하였다. LC-MS

(ES^+): *m/z* 183.36 $[M-MeSO_3^-]^+$.

[1492] **단계-2**:

[1493] 아세토나이트릴(10㎖) 중 2-(3-브로모페닐)에틸 메탄설포네이트(0.5g, 1.79mmol) 및 4-(4-나이트로페닐)피페리딘(738.81mg, 3.58mmol)의 교반 용액에 N-에틸-N-아이소프로필-프로판-2-아민(2.31g, 17.91mmol, 3.12㎖)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 20분 동안 교반한 후, 테트라부틸암모늄 아이오다이드(661.59mg, 1.79mmol)를 첨가하고, 반응을 70℃에서 12시간 동안 가열시켰다. 반응 진행을 TLC 및 LC-MS로 모니터링하였다. 반응 혼합물을 중탄산나트륨 용액으로 희석시키고, 여과하고, 감압 하에서 건조시켜 잔류물을 제공하였고, 이것을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 100-200메시, 석유 에터 중 15-20% 에틸 아세테이트)로 정제시켜 생성물 1-[2-(3-브로모페닐)에틸]-4-(4-나이트로페닐)피페리딘(0.650g, 1.55mmol, 86.70% 수율)을 황색 고체로서 얻었다. LC-MS (ES^+): *m/z* 389.12 $[M+H]^+$.

[1494] **단계-3**:

[1495] THF(4㎖), 다이옥산(4㎖), 물(2㎖) 중 tert-부틸 N-[[2-메틸-4-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]페닐]메틸]카바메이트(0.650g, 1.40mmol) 및 1-[2-(3-브로모페닐)에틸]-4-(4-나이트로페닐)피페리딘(454.09mg, 1.17mmol)의 교반 용액에 인산칼륨(742.81mg, 3.50mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 가스로 탈기시키고, XPhos Pd G2(91.78mg, 116.65㎛ol)를 실온에서 첨가하였고, 반응을 16시간 동안 90℃에서 교반하였다. 반응 진행을 TLC 및 LC-MS로 모니터링하였다. 반응 혼합물을 물(50㎖)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(200㎖×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 수집하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 샘플을 플래시 칼럼 크로마토그래피(석유 에터 중 20-30% 에틸 아세테이트)로 정제시켜 tert-부틸 N-[[2-메틸-4-[6-[3-[2-[4-(4-나이트로페닐)-1-피페리딜]에틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]페닐]메틸]카바메이트(0.470g, 668.55㎛ol, 57.31% 수율)를 갈색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 647.21 $[M+H]^+$.

[1496] **단계-4**:

[1497] THF(4㎖), 메탄올(4㎖) 및 물(2㎖) 중 tert-부틸 N-[[2-메틸-4-[6-[3-[2-[4-(4-나이트로페닐)-1-피페리딜]에틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]페닐]메틸]카바메이트(0.800g, 1.24mmol)의 교반 용액에 아연(80.88mg, 1.24mmol) 및 암모니아 하이드로클로라이드(66.16mg, 1.24mmol)를 첨가하였다. 반응을 2시간 동안 실온에서 교반하고, 반응 진행을 TLC 및 LC-MS로 모니터링하였다. 반응 완결 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트를 사용하여 셀라이트로 여과하고, 여과액을 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 제공하였고, 이것을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 100-200메시, DCM 중 0-10% 메탄올)로 정제시켜 최종 생성물 tert-부틸 N-[[4-[6-[3-[2-[4-(4-아미노페닐)-1-피페리딜]에틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(0.470g, 624.84㎛ol, 50.52% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 617.30 $[M+H]^+$.

[1498] **단계-5**:

[1499] DMF(5㎖) 중 tert-부틸 N-[[4-[6-[3-[2-[4-(4-아미노페닐)-1-피페리딜]에틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(0.05g, 81.06㎛ol) 및 3-브로모피페리딘-2,6-다이온(46.70mg, 243.19㎛ol)의 교반 용액에 DIPEA(62.86mg, 486.39㎛ol, 84.72㎕)를 실온에서 첨가하고, 반응 혼합물을 70℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 진행을 TLC 및 LCMS로 모니터링하였다. 반응 완결 후, 반응 혼합물을 중탄산나트륨 용액으로 희석시키고, 여과하고, 감압 하에서 건조시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 100-200메시, 석유 에터 중 15-20% 에틸 아세테이트)로 정제시켜 tert-부틸 N-[[4-[6-[3-[2-[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]에틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(0.04g, 41.76㎛ol, 51.52% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 728.63 $[M+H]^+$.

[1500] **단계-6**:

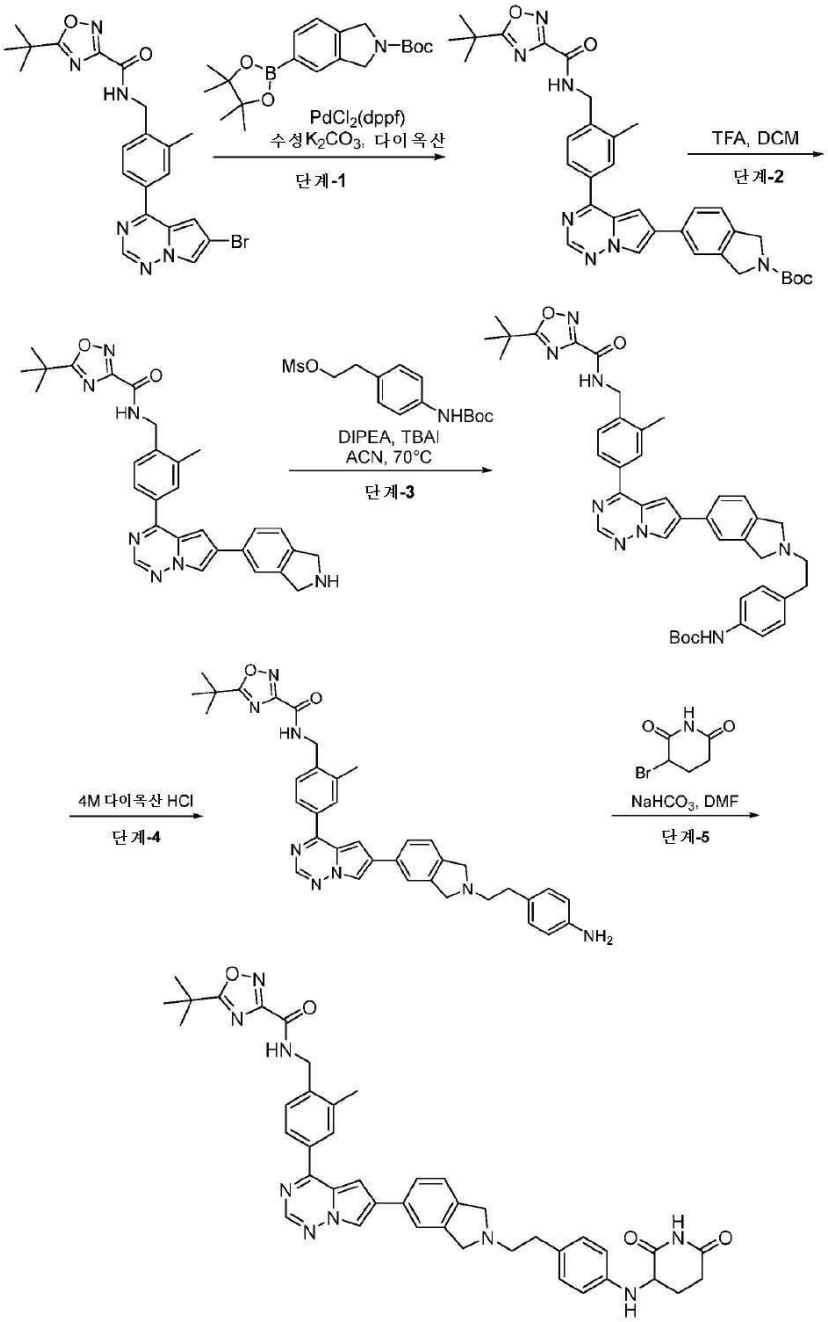
[1501] 실온에서 DCM(10㎖) 중 tert-부틸 N-[[4-[6-[3-[2-[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]에틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(0.400g, 549.53㎛ol)의 교반 용액에 다이옥산 중 4M 염화수소 용액(4㎖)을 첨가하고, 반응을 1시간 동안 이 온도에서 교반하였다. 반응 진행을 TLC 및 LC-MS로 모니터링하였다. 반응이 완결된 후, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시키고, 다이에틸 에터

에서 20분 동안 교반하였다. 다이에틸층을 경사분리시키고, 조물질 3-[4-[1-[2-[3-[4-[4-(아미노메틸)-3-메틸-페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일]페닐]에틸]-4-피페리딜]아닐리노]피페리딘-2,6-다이온 HCl 염(0.400g, 313.14μmol, 56.98% 수율)을 다음 단계에 직접 사용하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 628.62 $[M+H]^+$.

[1502] **단계-7**:

[1503] DMF(5㎖) 중 3-[4-[1-[2-[3-[4-[4-(아미노메틸)-3-메틸-페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일]페닐]에틸]-4-피페리딜]아닐리노]피페리딘-2,6-다이온 HCl 염(0.400g, 602.19μmol) 및 (5-tert-부틸-1,2,4-옥사다이아졸-3-카보닐)옥시리튬(318.14mg, 1.81mmol)의 교반 용액에 N-에틸-N-아이소프로필-프로판-2-아민(778.28mg, 6.02mmol, 1.05㎖)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에 냉각시킨 후, 벤조트라이아졸-1-일옥시(트라이피롤리딘-1-일)포스포늄;헥사플루오로포스페이트(940.13mg, 1.81mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 TLC 및 LC-MS로 모니터링하였다. 완결 후, 반응을 중탄산나트륨 용액으로 희석시켜 고체를 얻었다. 조 샘플을 하기 방법을 사용하여 분취용 HPLC로 정제시켜 최종 생성물 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[3-[2-[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노] 페닐]-1-피페리딜]에틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드 TFA 염(55.70mg, 60.61μmol, 10.07% 수율)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.78 (s, 1H), 9.56 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.04-8.00 (m, 2H), 7.86 (brs, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.46-7.40 (m, 2H), 7.27 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.65 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.57 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.29 (q, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.42 (brs, 4H), 3.10 (d, *J* = 10.0 Hz, 4H), 2.74-2.71 (m, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.10-1.98 (m, 3H),) 1.96 - 1.77 (m, 3H), 1.44 (s, 9H). LC-MS (ES^-): *m/z* 778.29 $[M-H]^-$.

[1504] **실시예 55. 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[2-[2-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]에틸] 아이소인돌린-5-일]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드의 합성**



[1505]

[1506] **단계-1**:

[1507] 아르곤 분위기 하에서 1,4-다이옥산(12㎖) 중 N-[[4-(6-브로모피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸-페닐]메틸]-5-tert-부틸-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드(0.85g, 1.81mmol) 및 tert-부틸 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)아이소인돌린-2-카복실레이트(625.26mg, 1.81mmol)의 교반 용액에, $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$(132.52mg, 181.11㎛ol) 및 탄산칼륨(750.91mg, 5.43mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하고, 반응의 진행을 TLC 및 LC-MS로 모니터링하였다.

[1508] 완결 후, 반응을 물로 세척하고, 에틸 아세테이트(3×100㎖)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 제공하였다. 조 생성물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트 중 20% 석유 에터)로 정제시켜 tert-부틸 5-[4-[4-[[(5-tert-부틸-1,2,4-옥사다이아졸-3-카보닐)아미노]메틸]-3-메틸-페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일]아이소인돌린-2-카복실레이트(0.65g, 917.83㎛ol, 50.68% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 608.42 $[M+H]^+$.

[1509] **단계-2**:

[1510] 0℃에서 DCM(10㎖) 중 tert-부틸 5-[4-[4-[[(5-tert-부틸-1,2,4-옥사다이아졸-3-카보닐)아미노]메틸]-3-메틸-페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일]아이소인돌린-2-카복실레이트(0.9g, 1.48mmol)의 교반 용액에 트라이플루오로아세트산(3.38g, 29.62mmol, 2.28㎖)을 첨가하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 TLC 및 LC-MS로 모니터링하였다. 반응이 완결된 후, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시키고, 아세토나이트릴(5㎖)로 공증류시키고, 다이에틸 에터(30㎖×2)로 배산처리하여 5-tert-부틸-N-[[4-(6-아이소인돌린-5-일피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드 TFA 염(0.9g, 1.39mmol, 93.90% 수율)을 밝은 녹색 고체로서 얻었다. LC-MS (ES^+): *m/z* 508.88 $[M+H]^+$.

[1511] **단계-3**:

[1512] 아세토나이트릴(10㎖) 중 5-tert-부틸-N-[[4-(6-아이소인돌린-5-일피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드 TFA 염(0.4g, 643.49㎛ol)의 교반 용액에 DIPEA(831.65㎎, 6.43mmol, 1.12㎖)를 첨가하였다. 그 다음 TBAI(237.68㎎, 643.49㎛ol)를 첨가하고, 반응을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 그 다음 아세토나이트릴(1㎖)에 용해된 2-[4-(tert-부톡시카보닐아미노)페닐]에틸 메탄설포네이트(304.42㎎, 965.24㎛ol)를 반응에 첨가하고, 그것을 70℃에서 16시간 동안 가열시켰다. 반응 진행을 TLC 및 LC-MS로 모니터링하였다. 완결 후, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시키고, Biotage를 사용하여 순상 칼럼 크로마토그래피(Devisil 실리카, 50-60% 에틸 아세테이트/석유 에터)로 정제시켜 tert-부틸 N-[4-[2-[5-[4-[4-[[(5-tert-부틸-1,2,4-옥사다이아졸-3-카보닐)아미노]메틸]-3-메틸-페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일]아이소인돌in-2-일]에틸]페닐]카바메이트(0.2g, 233.30㎛ol, 36.26% 수율)를 얻었다. LC-MS (ES^+): *m/z* 727.60 $[M+H]^+$.

[1513] **단계-4**:

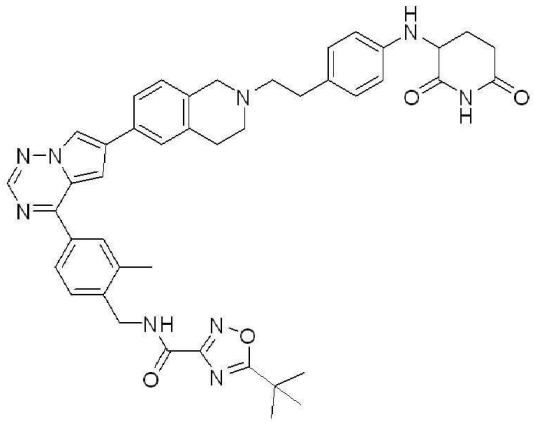
[1514] 다이옥산(2㎖) 중 tert-부틸 N-[4-[2-[5-[4-[4-[[(5-tert-부틸-1,2,4-옥사다이아졸-3-카보닐)아미노]메틸]-3-메틸-페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일]아이소인돌린-2-일]에틸]페닐]카바메이트(0.2g, 275.15㎛ol)의 교반 용액에 질소 하에서 4M 염화수소 용액(2㎖)을 첨가하고, 반응을 0 내지 28℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 진행을 TLC 및 LC-MS로 모니터링하였다. 완결 후, 반응 혼합물을 농축 건조시키고 다이에틸 에터(10㎖×2)로 세척하고, N-[[4-[6-[2-[2-(4-아미노페닐)에틸]아이소인돌린-5-일]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-5-tert-부틸-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드 HCl 염(0.17g, 205.06㎛ol, 74.53% 수율)을 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 627.54 $[M+H]^+$.

[1515] **단계-5**:

[1516] DMF(3㎖) 중 N-[[4-[6-[2-[2-(4-아미노페닐)에틸]아이소인돌린-5-일]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-5-tert-부틸-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드 HCl 염(0.15g, 226.17㎛ol)의 교반 용액에 중탄산나트륨(190.00㎎, 2.26mmol)을 첨가하고, 실온에서 10분 동안 교반하였다. 3-브로모피페리딘-2,6-다이온(130.28㎎, 678.52㎛ol)을 첨가하고, 반응을 80℃에서 16시간 동안 환류시켰다. 반응 진행을 TLC 및 LC-MS로 모니터링하였다. 완결 후, 반응을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 셀라이트층으로 여과하고, 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여과액을 농축 건조시키고 분취용-HPLC로 정제시켜 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[2-[2-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]에틸]아이소인돌린-5-일]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드 TFA 염(11.2㎎, 12.67㎛ol, 5.60% 수율)을 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.79 (s, 1H), 9.55 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.06-7.98 (m, 4H), 7.60 (s, 2H), 7.50-7.46 (m, 2H), 7.21-7.04 (m, 2H), 6.67 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.87-4.83 (m, 2H), 4.63-4.57 (m, 4H), 4.31 (t, *J* = 4.6 Hz, 1H), 3.51-3.00 (m, 2H), 2.91-2.87 (m, 2H), 2.79-2.70 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.12-2.10 (m, 1H), 1.89-1.86 (m, 1H), 1.44 (s, 9H). LC-MS (ES^+): *m/z* 738.15 $[M+H]^+$.

[1517] **실시예 56**

[1518] 실시예 56을 실시예 55의 합성에 따라서 제조하였다

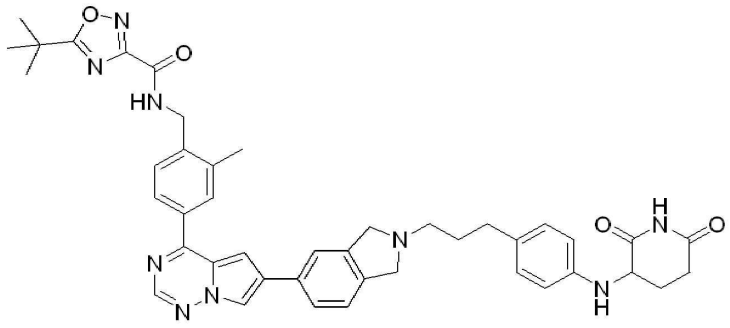


[1519]

[1520] 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[2-[2-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]에틸]-3,4-다이하이드로-1H-아이소퀴놀린-6-일]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.78 (s, 1H), 9.55 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.06-8.01 (m, 2H), 7.87 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.22-6.97 (m, 2H), 6.67 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.68-4.56 (m, 3H), 4.42-4.30 (m, 2H), 3.85-3.81 (m, 1H), 3.16-2.92 (m, 7H), 2.79-2.70 (m, 1H), 2.67-2.51 (m, 4H), 2.12-2.09 (m, 1H), 1.89-1.85 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.25 (m, 1H). LC-MS (ES$^+$): m/z 752.36 $[M+H]^+$.

[1521] **실시예 57**

[1522] 실시예 57을 실시예 55의 합성에 따라서 제조하였다

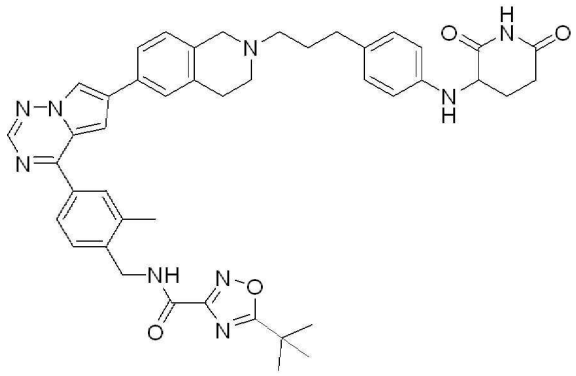


[1523]

[1524] 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[2-[3-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]프로필]아이소인돌린-5-일]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.78 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 9.55 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.06-7.98 (m, 4H), 7.65 (s, 1H), 7.48 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.64 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.85 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.58-4.54 (m, 4H), 4.30-4.26 (m, 1H), 3.13-3.05 (m, 3H), 2.73-2.70 (m, 1H), 2.61-2.66 (m, 6H), 2.13-2.07 (m,1H), 1.96-1.88 (m, 3H), 1.45 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): m/z 752.18 $[M+H]^+$.

[1525] **실시예 58**

[1526] 실시예 58을 실시예 55의 합성에 따라서 제조하였다

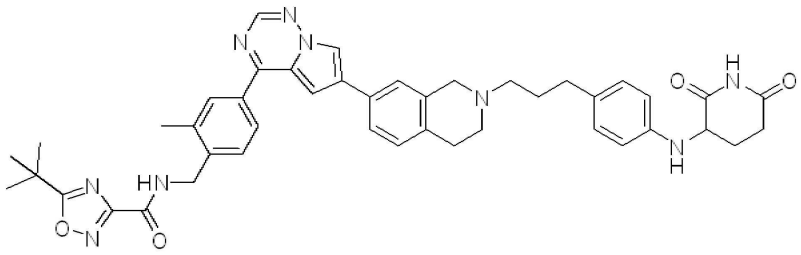


[1527]

[1528] 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[2-[3-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]프로필]-3,4-다이하이드로-1H-아이소퀴놀린-6-일]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.78 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 9.55 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.03-7.99 (m, 2H), 7.84-7.82 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.64 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.57-4.55 (m, 3H), 4.35-4.24 (m, 2H), 3.78 (bs, 1H), 3.23-3.13 (m, 6H), 2.81-2.76 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.11-1.99 (m, 3H), 1.89-1.85 (m, 1H), 1.45 (s, 10H). LC-MS (ES$^+$): m/z 766.35 $[M+H]^+$.

[1529] **실시예 59**

[1530] 실시예 59를 실시예 55의 합성에 따라서 제조하였다

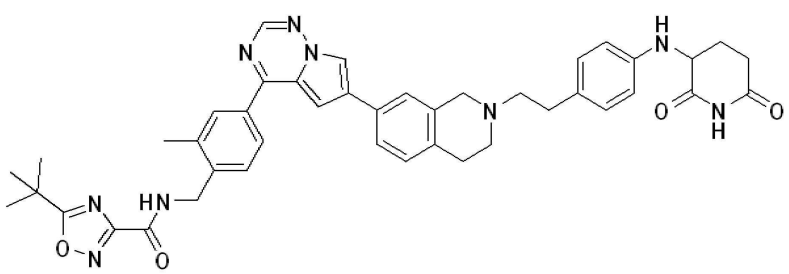


[1531]

[1532] 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[2-[3-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]프로필]-3,4-다이하이드로-1H-아이소퀴놀린-7-일]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.78 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 9.55 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.04-7.98 (m, 2H), 7.89 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.64 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.73 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.59 (bs, 1H), 4.57 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.37-4.27 (m, 2H), 3.75 (bs, 1H), 3.27-3.10 (m, 5H), 2.74-2.70 (m, 1H), 2.61-2.55 (m, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.12-2.01 (m, 3H), 1.89-1.86 (m, 1H), 1.46 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): m/z 766.35 $[M+H]^+$.

[1533] **실시예 60**

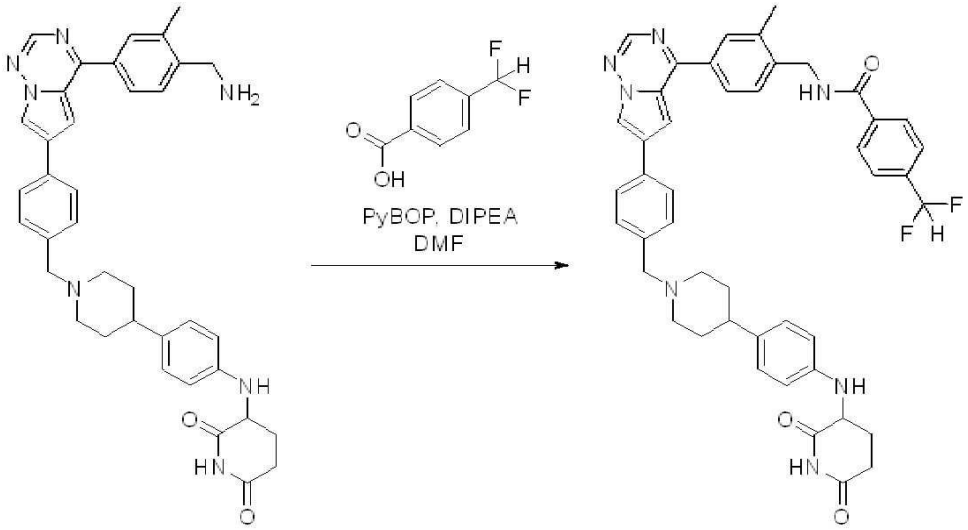
[1534] 실시예 60을 실시예 55의 합성에 따라서 제조하였다



[1535]

[1536] 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[2-[2-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]에틸]-3,4-다이하이드로-1H-아이소퀴놀린-7-일]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.77 (s, 1H), 9.54 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.06-8.00 (m, 2H), 7.68 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.61 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.57 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.27-4.25 (m, 1H), 3.69 (s, 2H), 2.84-2.60 (m, 10H), 2.50 (s, 3H), 2.11-2.08 (m, 1H), 1.87-1.84 (m, 1H), 1.44 (s, 9H). LC-MS (ES$^-$): m/z 750.25 $[M-H]^-$.

[1537] **실시예 61. 4-(다이플루오로메틸)-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]메틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]벤즈아마이드의 합성**

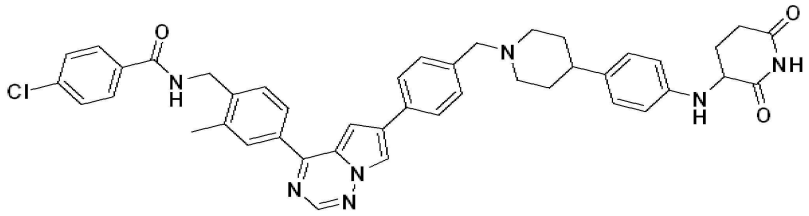


[1538]

[1539] DMF(1.5㎖) 중 3-[4-[1-[[4-[4-[4-(아미노메틸)-3-메틸-페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일]페닐]메틸]-4-피페리딜]아닐리노]피페리딘-2,6-다이온 HCl 염(100mg, 153.80㎛ol) 및 4-(다이플루오로메틸)벤조산(26.47mg, 153.80㎛ol)의 혼합물에 N-에틸-N-아이소프로필-프로판-2-아민(59.63mg, 461.39㎛ol, 80.37㎕) 및 N,N,N',N'-테트라메틸-1-(3-옥시도-2,3-다이하이드로트라이아졸로[4,5-b]피리딘-3-윰-1-일)메탄다이아민;헥사플루오로포스페이트(88.18mg, 230.69㎛ol)를 첨가하고, 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 LC-MS로 모니터링하였다. 잔류물을 분취용-HPLC(물, 0.05% HCl 및 ACN)로 정제시켰다. 목적하는 생성물 4-(다이플루오로메틸)-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]메틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]벤즈아마이드 HCl 염(46.11mg, 53.60㎛ol, 34.85% 수율)을 흑색 검으로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.77 (s, 1H), 10.14 - 9.99 (m, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.79 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.06 (q, J = 8.0 Hz, 6H), 7.75 - 7.69 (m, 3H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.70 - 6.61 (m, 2H), 4.61 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.34 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 4.30 - 4.25 (m, 1H), 3.30 - 3.27 (m, 4H), 3.13 - 2.96 (m, 3H), 2.80 - 2.57 (m, 5H), 2.61 - 2.56 (m, 2H), 2.13 - 2.03 (m, 1H), 1.95 - 1.89 (m, 3H), 1.87 - 1.83 (m, 1H). LC-MS (ES$^+$): m/z 768 $[M+H]^+$.

[1540] **실시예 62**

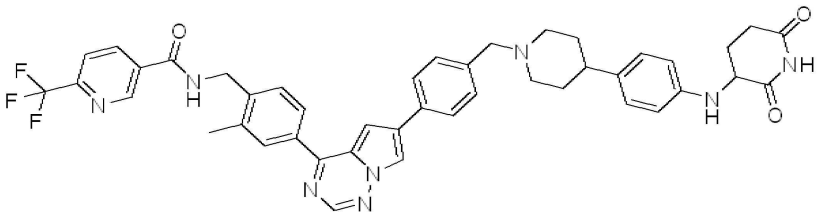
[1541] 실시예 62를 실시예 61의 합성에 따라서 제조하였다

[1542] 

[1543] 4-클로로-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]메틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]벤즈아마이드. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.91 - 10.58 (m, 1H), 9.16 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.69 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.10 - 8.00 (m, 2H), 8.00 - 7.94 (m, 2H), 7.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.64 - 7.56 (m, 3H), 7.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.95 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.31 - 4.20 (m, 1H), 3.50 (s, 2H), 2.91 (br d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.80 - 2.65 (m, 1H), 2.64 - 2.51 (m, 4H), 2.38 - 2.25 (m, 1H), 2.16 - 1.97 (m, 3H), 1.85 (dq, *J* = 4.5, 12.2 Hz, 1H), 1.74 - 1.48 (m, 4H). LC-MS (ES^{+}): *m/z* 752.3 [M+H]$^{+}$.

[1544] **실시예 63**

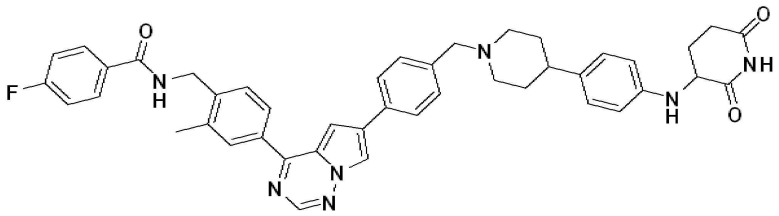
[1545] 실시예 62를 실시예 61의 합성에 따라서 제조하였다

[1546] 

[1547] N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]메틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-카복스아마이드. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.84 - 2.17 (m, 7 H), 2.55 - 2.78 (m, 4 H), 2.94 - 3.08 (m, 2 H), 3.42 (d, *J* = 10.8 Hz, 2 H), 4.64 (d, *J* = 5.6 Hz, 2 H), 6.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 6.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 7.54 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.65 - 7.76 (m, 3 H), 8.00 - 8.13 (m, 5 H), 8.58 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1 H), 8.64 (s, 1 H), 8.81 (d, *J* = 1.2 Hz, 1 H), 9.27 (d, *J* = 1.6 Hz, 1 H), 9.57 (t, *J* = 5.6 Hz, 1 H), 10.58 (br s, 1 H), 10.81 (s, 1 H). LC-MS (ES^{+}): *m/z* 787.3 [M+H]$^{+}$.

[1548] **실시예 64**

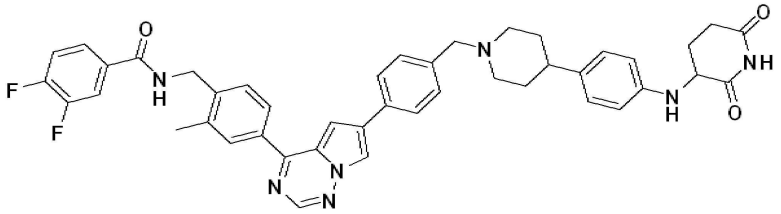
[1549] 실시예 64를 실시예 61의 합성에 따라서 제조하였다

[1550] 

[1551] N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]메틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-4-플루오로-벤즈아마이드. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.81 - 2.13 (m, 6 H), 2.51 - 2.78 (m, 5 H), 2.94 - 3.09 (m, 2 H), 3.41 (d, *J* = 11.2 Hz, 2 H), 4.27 - 4.37 (m, 3 H), 4.58 (d, *J* = 5.6 Hz, 2 H), 6.70 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 6.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 7.31 - 7.39 (m, 2 H), 7.49 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.66 - 7.77 (m, 3 H), 7.99 - 8.10 (m, 6 H), 8.63 (s, 1 H), 8.82 (d, *J* = 1.2 Hz, 1 H), 9.19 (t, *J* = 5.6 Hz, 1 H), 10.74 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 10.83 (s, 1 H). LC-MS (ES^{+}): *m/z* 736.3 [M+H]$^{+}$.

[1552] **실시예 65**

[1553] 실시예 65를 실시예 64의 합성에 따라서 제조하였다

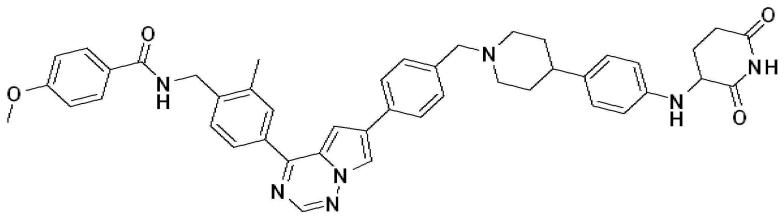


[1554]

[1555] N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]메틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-3,4-다이플루오로-벤즈아마이드. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.81 - 2.19 (m, 6 H), 2.53 - 2.83 (m, 6 H), 2.95 - 3.09 (m, 2 H), 3.38 - 3.48 (m, 2 H), 4.17 - 4.46 (m, 1 H), 4.25 - 4.42 (m, 2 H), 4.58 (d, *J* = 5.6 Hz, 2 H), 6.61 - 6.77 (m, 2 H), 6.91 - 7.03 (m, 2 H), 7.49 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.55 - 7.77 (m, 4 H), 7.87 (dt, *J* = 4.0, 2.0 Hz, 1 H), 7.99 - 8.14 (m, 5 H), 8.63 (s, 1 H), 8.80 (d, *J* = 1.2 Hz, 1 H), 9.24 (d, *J* = 5.2 Hz, 1 H), 10.79 (d, *J* = 4.4 Hz, 1 H). LC-MS (ES^{+}): *m/z* 754.3 $[M+H]^{+}$.

[1556] **실시예 66**

[1557] 실시예 66를 실시예 64의 합성에 따라서 제조하였다

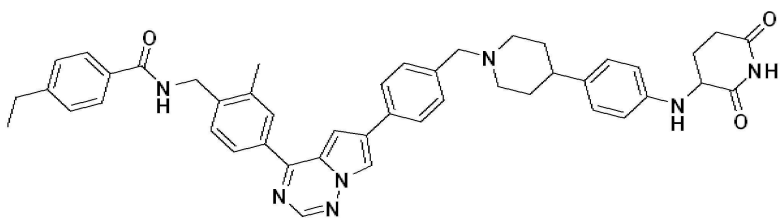


[1558]

[1559] N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]메틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-4-메톡시-벤즈아마이드. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.83 - 1.93 (m, 3 H), 2.00 - 2.12 (m, 3 H), 2.51 - 2.78 (m, 6 H), 2.94 - 3.10 (m, 2 H), 3.33 - 3.47 (m, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 4.32 (d, *J* = 3.6 Hz, 3 H), 4.53 - 4.59 (m, 2 H), 6.69 - 6.77 (m, 2 H), 6.96 - 7.06 (m, 4 H), 7.45 - 7.52 (m, 1 H), 7.68 - 7.75 (m, 3 H), 7.95 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 8.00 - 8.09 (m, 3 H), 8.03 - 8.04 (m, 1 H), 8.05 - 8.06 (m, 1 H), 8.61 - 8.67 (m, 1 H), 8.78 - 8.85 (m, 1 H), 8.95 - 9.04 (m, 1 H), 10.81 - 10.87 (m, 1 H), 10.87 - 11.02 (m, 1 H). LC-MS (ES^{+}): *m/z* 748.4 $[M+H]^{+}$.

[1560] **실시예 67**

[1561] 실시예 67을 실시예 61의 합성에 따라서 제조하였다



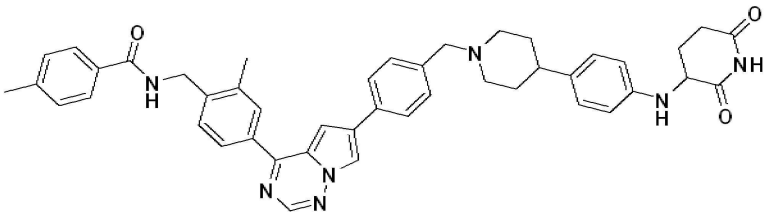
[1562]

[1563] N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]메틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-4-에틸-벤즈아마이드. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.17 - 1.23 (m, 3 H), 1.81 - 2.12 (m, 6 H), 2.51 - 2.77 (m, 7 H), 2.95 - 3.08 (m, 2 H), 3.41 (d, *J* = 11.2 Hz, 2 H), 4.24 - 4.40 (m, 4 H), 4.57 (d, *J* = 5.6 Hz, 2 H), 6.65 - 6.75 (m, 2 H), 6.92 - 7.01 (m, 2 H), 7.29 - 7.37 (m, 2 H), 7.46 - 7.51 (m, 1 H), 7.66 - 7.76 (m, 3 H), 7.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 8.00 - 8.11 (m, 4 H), 8.63 (s, 1 H), 8.79 - 8.85 (m, 1 H), 9.04 - 9.12 (m, 1 H), 10.68 - 10.88 (m, 2 H). LC-MS (ES^{+}): *m/z*

746.4 $[M+H]^+$.

[1564] **실시예 68**

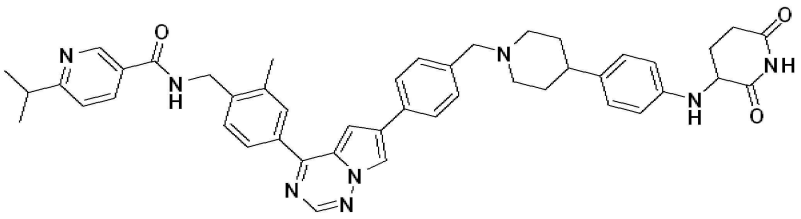
[1565] 실시예 68을 실시예 61의 합성에 따라서 제조하였다

[1566] 

[1567] N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]메틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-4-메틸-벤즈아마이드. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.87 - 10.73 (m, 1H), 10.54 - 10.39 (m, 1H), 9.05 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.63 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.13 - 7.99 (m, 4H), 7.87 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.76 - 7.63 (m, 3H), 7.49 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.96 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.74 - 6.59 (m, 2H), 4.58 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 4.38 - 4.26 (m, 3H), 3.09 - 2.99 (m, 2H), 2.81 - 2.67 (m, 3H), 2.65 - 2.54 (m, 4H), 2.38 (s, 4H), 2.09 (dd, *J* = 4.5, 11.4 Hz, 2H), 2.02 - 1.82 (m, 5H). LC-MS (ES^+): *m/z* 732.4 $[M+H]^+$.

[1568] **실시예 69**

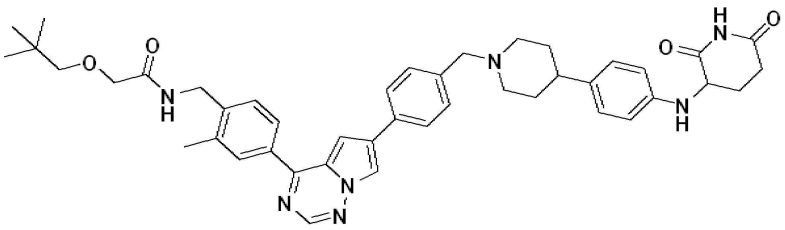
[1569] 실시예 69를 실시예 61의 합성에 따라서 제조하였다

[1570] 

[1571] N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]메틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-6-아이소프로필-피리딘-3-카복스아마이드. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 11.25 - 10.36 (m, 1H), 9.26 - 9.15 (m, 1H), 9.08 - 8.97 (m, 1H), 8.74 - 8.67 (m, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.27 - 8.17 (m, 1H), 8.08 - 8.01 (m, 2H), 7.92 - 7.86 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.04 - 6.88 (m, 2H), 6.69 - 6.49 (m, 2H), 5.72 - 5.57 (m, 1H), 4.70 - 4.52 (m, 2H), 4.38 - 4.17 (m, 2H), 3.14 - 3.08 (m, 2H), 2.98 - 2.85 (m, 5H), 2.78 (s, 4H), 2.66 - 2.60 (m, 3H), 2.38 - 2.30 (m, 2H), 2.08 - 1.98 (m, 3H), 1.92 - 1.84 (m, 1H), 1.72 - 1.64 (m, 3H), 1.63 - 1.54 (m, 2H), 1.27 (d, *J* = 6.9 Hz, 7H). LC-MS (ES^+): *m/z* 761.3 $[M+H]^+$.

[1572] **실시예 70**

[1573] 실시예 70을 실시예 61의 합성에 따라서 제조하였다

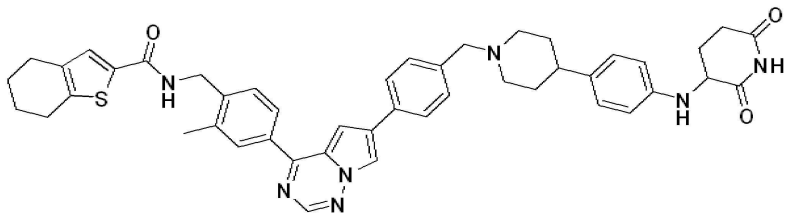
[1574] 

[1575] 2-(2,2-다이메틸프로프옥시)-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]메틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]아세트아마이드. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)

δ = 10.83 - 10.76 (m, 1H), 8.80 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.66 - 8.59 (m, 1H), 8.15 (t, *J* = 6.0 Hz,1H), 8.09 - 8.03 (m, 3H), 8.00 (s, 1H), 7.78 - 7.64 (m, 3H), 7.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.73 - 6.62 (m,2H), 4.43 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 4.33 (d, *J* = 3.0 Hz, 2H), 4.30 - 4.24 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.48 - 3.38 (m, 2H), 3.18 (s, 2H),3.09 - 2.94 (m, 2H), 2.78 - 2.68 (m, 1H), 2.68 - 2.63 (m, 1H), 2.59 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.11 - 2.02 (m, 1H), 2.00- 1.80 (m, 4H), 0.92 (s, 9H). LC-MS (ES^+): *m/z* 742.4 $[M+H]^+$.

[1576] **실시예 71**

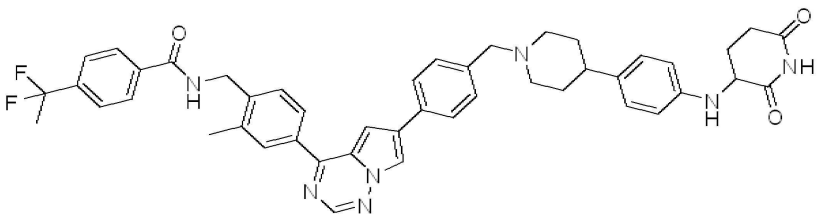
[1577] 실시예 71을 실시예 61의 합성에 따라서 제조하였다

[1578] 

[1579] N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]메틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-4,5,6,7-테트라하이드로벤조티오펜-2-카복스아마이드. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.82 - 10.78 (m, 1H), 10.52 - 10.34 (m, 1H), 8.94 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.80 (d, *J* = 1.6 Hz,1H), 8.65 - 8.62 (m, 1H), 8.08 - 8.07 (m, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 3H), 8.02 (s, 1H), 7.73 - 7.65 (m, 3H), 7.58 (s, 1H), 7.47 (d, *J*= 8.0 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.65 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.52 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.34 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 4.29(dd, *J* = 4.8, 11.6 Hz, 1H), 3.09 - 2.98 (m, 3H), 2.79 - 2.71 (m, 3H), 2.70 - 2.67 (m, 1H), 2.64 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 2.62 - 2.56(m, 4H), 2.55 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.14 - 2.05 (m, 1H), 2.00 - 1.84 (m, 5H), 1.83 - 1.71 (m, 5H). LC-MS (ES^+): *m/z* 778.7 $[M+H]^+$.

[1580] **실시예 72**

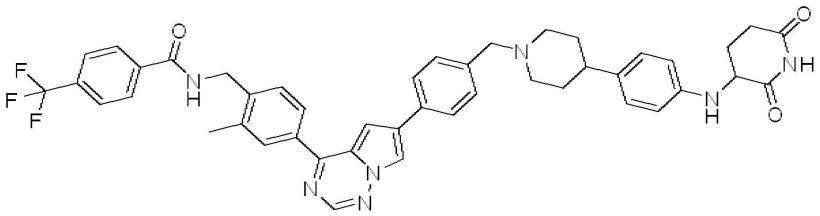
[1581] 실시예 72를 실시예 61의 합성에 따라서 제조하였다

[1582] 

[1583] 4-(1,1-다이플루오로에틸)-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]메틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]벤즈아마이드. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.77 (s, 1H), 9.33 - 9.19 (m, 1H), 8.79 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.14 - 7.98 (m, 6H), 7.75 - 7.64 (m, 5H), 7.49 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.72 - 6.58 (m, 2H), 4.60 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.37 - 4.23 (m, 3H), 3.29 - 3.12 (m, 1H), 3.11 - 2.95 (m, 2H), 2.77 - 2.65 (m, 2H), 2.65 - 2.56 (m, 2H), 2.57 - 2.53 (m, 1H), 2.12 - 1.78 (m, 9H). LC-MS (ES^+): *m/z* 782.3 $[M+H]^+$.

[1584] **실시예 73**

[1585] 실시예 73을 실시예 61의 합성에 따라서 제조하였다

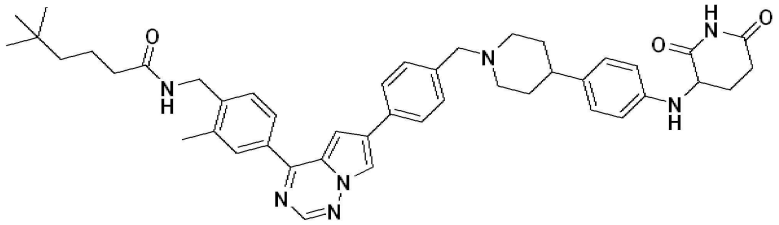


[1586]

[1587] N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]메틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-4-(트라이플루오로메틸)벤즈아마이드. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.84 - 10.75 (m, 1H), 9.43 - 9.30 (m, 1H), 8.79 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.65 - 8.59 (m, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 8.10 - 8.00 (m, 4H), 7.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.77 - 7.63 (m, 3H), 7.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.65 - 6.64 (m, 1H), 6.75 - 6.56 (m, 1H), 4.60 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.32 (d, *J* = 3.0 Hz, 2H), 4.30 - 4.23 (m, 1H), 3.45 - 3.37 (m, 3H), 3.08 - 2.94 (m, 2H), 2.77 - 2.63 (m, 2H), 2.58 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H), 2.54 (br s, 2H), 2.09 - 2.04 (m, 1H), 2.01 - 1.79 (m, 5H). LC-MS (ES^{+}): *m/z* 786.4 [M+H]$^{+}$.

[1588] **실시예 74**

[1589] 실시예 74를 실시예 61의 합성에 따라서 제조하였다

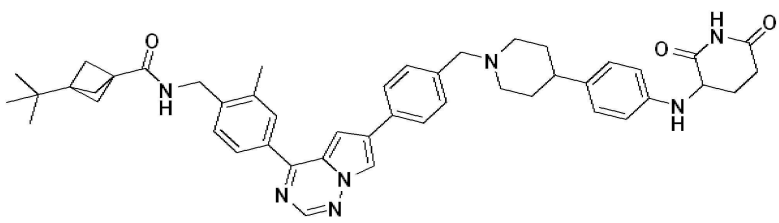


[1590]

[1591] N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]메틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-5,5-다이메틸-헥산아마이드. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.79 (s, 1H), 10.75 - 10.56 (m, 1H), 8.80 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.36 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.07 - 8.01 (m, 3H), 7.99 (s, 1H), 7.73 - 7.62 (m, 3H), 7.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.73 - 6.62 (m, 2H), 4.40 - 4.25 (m, 5H), 3.41 (d, *J* = 11.0 Hz, 3H), 3.08 - 2.95 (m, 2H), 2.76 - 2.62 (m, 2H), 2.61 - 2.56 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.16 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.10 - 2.08 (m, 1H), 2.07 - 1.93 (m, 3H), 1.92 - 1.81 (m, 3H), 1.58 - 1.46 (m, 2H), 1.21 - 1.09 (m, 2H), 0.86 (s, 9H). LC-MS (ES^{+}): *m/z* 740.5 [M+H]$^{+}$.

[1592] **실시예 75**

[1593] 실시예 75를 실시예 61의 합성에 따라서 제조하였다



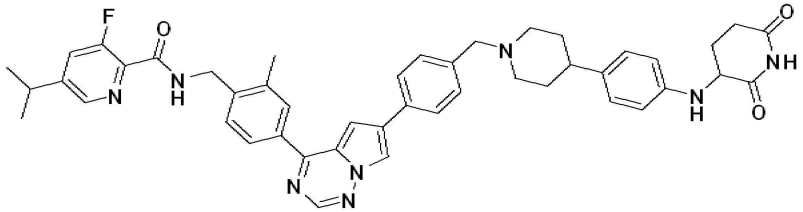
[1594]

[1595] 3-tert-부틸-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]메틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-카복스아마이드. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.82 - 10.75 (m, 1H), 10.16 - 10.04 (m, 1H), 8.80 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.29 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.12 - 8.03 (m, 3H), 8.00 (s, 1H), 7.76 - 7.62 (m, 3H), 7.39 (d, *J* = 8.0 Hz,

1H), 6.95 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.64 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.35 (d, *J* = 5.6 Hz, 4H), 4.28 (d, *J* = 4.8, 11.3 Hz, 1H), 3.17 (s, 1H), 3.10 - 2.99 (m, 2H), 2.77 - 2.66 (m, 2H), 2.60 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.39 - 2.22 (m, 2H), 2.19 - 2.04 (m, 2H), 1.99 - 1.82 (m, 5H), 1.43 - 1.03 (m, 1H), 0.85 (s, 9H). LC-MS (ES^+): *m/z* 764.4 $[M+H]^+$.

[1596] **실시예 76**

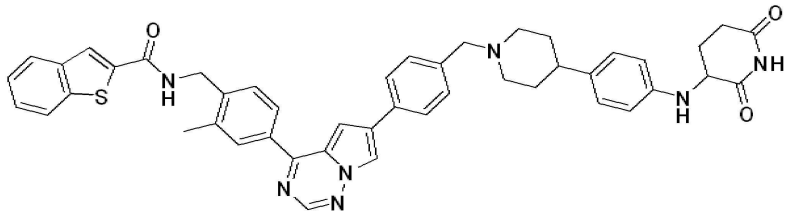
[1597] 실시예 76을 실시예 61의 합성에 따라서 제조하였다

[1598] 

[1599] N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]메틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-3-플루오로-5-아이소프로필-피리딘-2-카복스아마이드. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.94 - 10.79 (m, 1H), 9.25 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.91 - 8.79 (m, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.17 - 7.97 (m, 4H), 7.80 (dd, *J* = 1.4, 12.0 Hz, 1H), 7.75 - 7.62 (m, 3H), 7.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.12 - 6.97 (m, 2H), 6.86 - 6.66 (m, 2H), 4.77 - 4.47 (m, 2H), 4.44 - 4.23 (m, 3H), 3.42 (br d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 3.21 - 2.96 (m, 3H), 2.79 - 2.65 (m, 2H), 2.64 - 2.54 (m, 2H), 2.14 - 1.96 (m, 3H), 1.90 (br d, *J* = 12.3 Hz, 3H), 1.27 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H). LC-MS (ES^+): *m/z* 779.4 $[M+H]^+$.

[1600] **실시예 77**

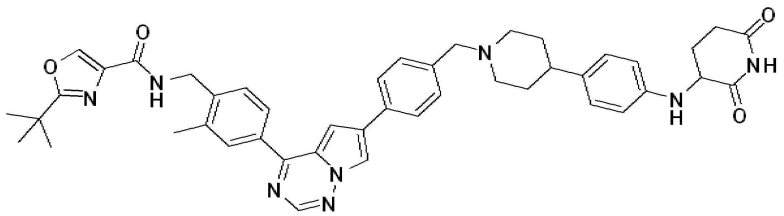
[1601] 실시예 77을 실시예 61의 합성에 따라서 제조하였다

[1602] 

[1603] N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]메틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]벤조티오펜-2-카복스아마이드. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 11.18 - 10.36 (m, 1H), 9.48 - 9.27 (m, 1H), 8.71 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.12 - 8.01 (m, 3H), 8.00 - 7.86 (m, 3H), 7.63 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.51 - 7.43 (m, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.96 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.61 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.64 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.62 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.30 - 4.20 (m, 1H), 3.51 (s, 2H), 2.97 - 2.88 (m, 2H), 2.77 - 2.71 (m, 1H), 2.68 (br s, 1H), 2.59 (d, *J* = 4.5 Hz, 7H), 2.33 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 2.14 - 1.98 (m, 3H), 1.73 - 1.54 (m, 4H). LC-MS (ES^+): *m/z* 774.5 $[M+H]^+$.

[1604] **실시예 78**

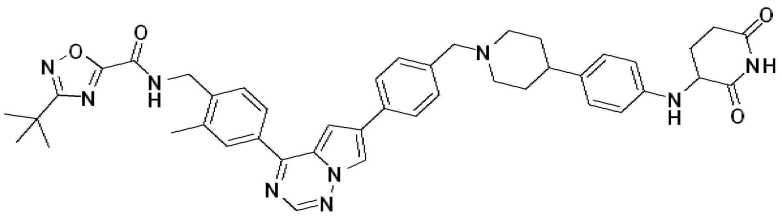
[1605] 실시예 78을 실시예 61의 합성에 따라서 제조하였다

[1606] 

[1607] 2-tert-부틸-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]메틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]옥사졸-4-카복스아마이드. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.83 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.72 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.2 Hz, 3H), 8.01 (s, 1H), 7.78 - 7.68 (m, 3H), 7.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.80 - 6.68 (m, 2H), 4.54 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H), 3.42 (d, *J* = 11.0 Hz, 2H), 3.09 - 2.95 (m, 2H), 2.79 - 2.63 (m, 2H), 2.61 - 2.54 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.13 - 2.01 (m, 3H), 1.89 (d, *J* = 12.3 Hz, 3H), 1.38 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 765.3 [M+H]$^+$.

[1608] **실시예 79**

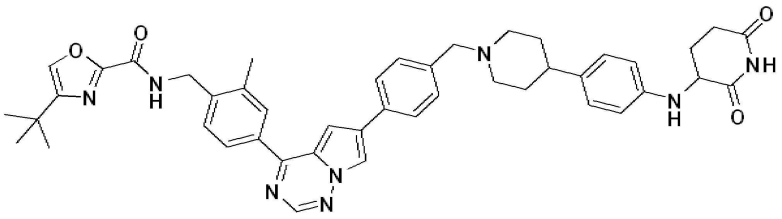
[1609] 실시예 79를 실시예 61의 합성에 따라서 제조하였다

[1610] 

[1611] 3-tert-부틸-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]메틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-5-카복스아마이드. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.77 (s, 1H), 9.94 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.09 - 7.98 (m, 2H), 7.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.96 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.64 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.32 - 4.19 (m, 1H), 3.51 (br s, 3H), 2.91 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 2.81 - 2.63 (m, 2H), 2.39 - 2.25 (m, 2H), 2.15 - 1.77 (m, 5H), 1.72 - 1.54 (m, 4H), 1.38 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 766.3 [M+H]$^+$.

[1612] **실시예 80**

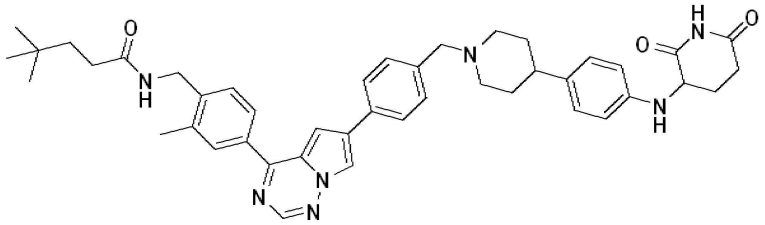
[1613] 실시예 80을 실시예 61의 합성에 따라서 제조하였다

[1614] 

[1615] 4-tert-부틸-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]메틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]옥사졸-2-카복스아마이드. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.82 - 10.74 (m, 1H), 9.41 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.71 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.09 - 8.03 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.96 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.60 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.65 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.31 - 4.21 (m, 1H), 3.51 (s, 2H), 2.92 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 2.79 - 2.69 (m, 1H), 2.62 - 2.57 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.39 - 2.28 (m, 2H), 2.14 - 1.98 (m, 3H), 1.92 - 1.80 (m, 1H), 1.75 - 1.54 (m, 4H), 1.28 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 780.2 [M+H]$^+$.

[1616] **실시예 81**

[1617] 실시예 81을 실시예 61의 합성에 따라서 제조하였다

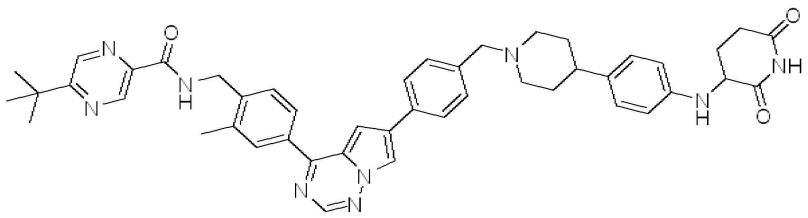


[1618]

[1619] N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]메틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-4,4-다이메틸-펜탄아마이드. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.83 - 10.70 (m, 1H), 8.70 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.33 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.06 -8.01 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.60 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H),6.96 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.60 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.63 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.38 - 4.32 (m, 2H), 4.29 - 4.21 (m, 1H), 3.51 (s,2H), 2.96 - 2.87 (m, 2H), 2.78 - 2.64 (m, 2H), 2.61 - 2.57 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.36 - 2.30 (m, 1H), 2.21 - 2.13 (m, 2H), 2.13 -1.98 (m, 3H), 1.63 - 1.62 (m, 1H), 1.73 - 1.53 (m, 4H), 1.53 - 1.44 (m, 2H), 0.88 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 726.3 $[M+H]^+$.

[1620] **실시예 82**

[1621] 실시예 82를 실시예 61의 합성에 따라서 제조하였다

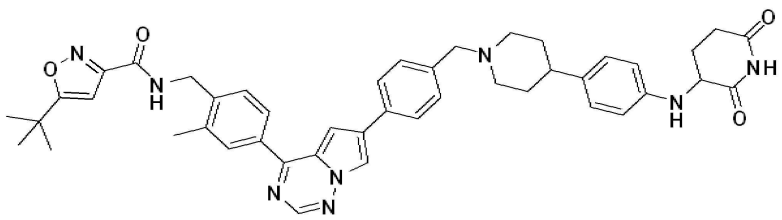


[1622]

[1623] 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]메틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]피라진-2-카복스아마이드. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.78 (s, 1H), 9.48 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 9.15 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.86 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.70 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.10 - 7.99 (m, 2H), 7.89 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.96 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.60 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.65 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.62 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.35 - 4.15 (m, 1H), 3.51 (s, 2H), 2.92 (d, *J* = 11.0 Hz, 2H), 2.78 - 2.54 (m, 3H), 2.42 - 2.24 (m, 3H), 2.15 - 1.97 (m, 3H), 1.93 - 1.79 (m, 1H), 1.72 - 1.56 (m, 4H), 1.41 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 776.3 $[M+H]^+$.

[1624] **실시예 83**

[1625] 실시예 83을 실시예 61의 합성에 따라서 제조하였다



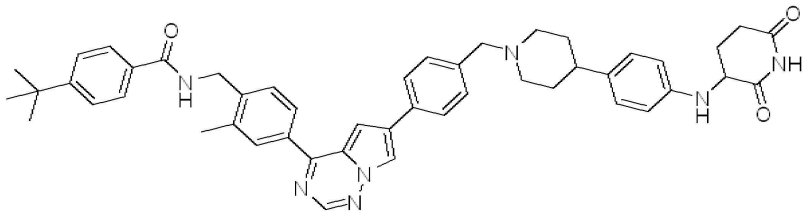
[1626]

[1627] -tert-부틸-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]메틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]이속사졸-3-카복스아마이드. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.32 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.70 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.0

Hz, 2H), 6.96 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.65 - 6.57 (m, 3H), 5.64 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.25 (ddd, *J* = 5.2, 6.8, 11.6 Hz, 1H), 3.51 (s, 2H), 2.92 (br d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.79 - 2.65 (m, 1H), 2.62 - 2.57 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.41 - 2.29 (m, 2H), 2.15 - 1.98 (m, 3H), 1.93 - 1.79 (m, 1H), 1.73 - 1.51 (m, 4H), 1.35 (s, 9H). LC-MS (ES^+): *m/z* 765.1 $[M+H]^+$.

[1628] **실시예 84**

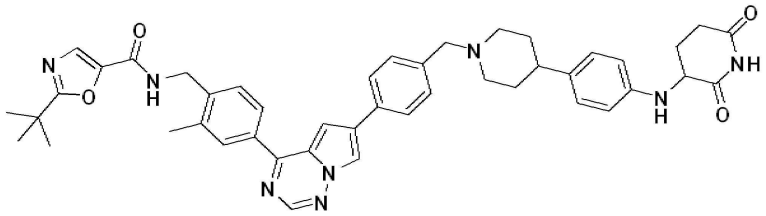
[1629] 실시예 84를 실시예 61의 합성에 따라서 제조하였다

[1630] 

[1631] 4-tert-부틸-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]메틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]벤즈아마이드. ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.80 - 10.76 (m, 1H), 10.30 - 10.22 (m, 1H), 9.05 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.79 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.06 - 8.05 (m, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 3H), 8.02 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.70 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.63 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.58 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.36 - 4.30 (m, 2H), 4.27 (dd, *J* = 4.8, 11.2 Hz, 1H), 3.09 - 2.97 (m, 2H), 2.78 - 2.57 (m, 3H), 2.13 - 2.04 (m, 1H), 1.99 - 1.81 (m, 5H), 1.31 (s, 9H). LC-MS (ES^+): *m/z* 774.4 $[M+H]^+$.

[1632] **실시예 85**

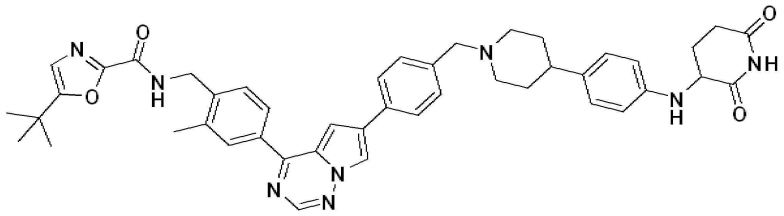
[1633] 실시예 85를 실시예 61의 합성에 따라서 제조하였다

[1634] 

[1635] 2-tert-부틸-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]메틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]옥사졸-5-카복스아마이드. ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.75 (s, 1H), 9.06 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.70 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.96 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.63 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.30 - 4.21 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 2.94 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 2.79 - 2.66 (m, 1H), 2.59 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.42 - 2.30 (m, 1H), 2.15 - 2.02 (m, 3H), 1.92 - 1.79 (m, 1H), 1.75 - 1.51 (m, 4H), 1.37 (s, 9H). LC-MS (ES^+): *m/z* 765.6 $[M+H]^+$.

[1636] **실시예 86**

[1637] 실시예 86을 실시예 61의 합성에 따라서 제조하였다

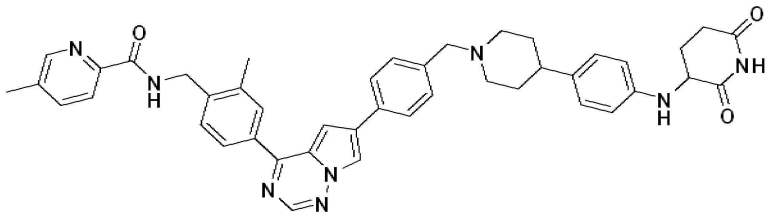


[1638]

[1639] 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]메틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]옥사졸-2-카복스아마이드. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.77 (s, 1H), 9.45 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.93 (br s, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.14 (s, 1H), 6.96 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.62 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.67 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.31 - 4.22 (m, 1H), 2.79 - 2.66 (m, 1H), 2.63 - 2.54 (m, 1H), 2.49 (br s, 3H), 2.14 - 2.07 (m, 2H), 1.86 (td, J = 12.2, 16.7 Hz, 2H), 1.73 (d, J = 1.8 Hz, 4H), 1.43 - 1.34 (m, 1H), 1.32 (s, 10H), 1.27 - 1.22 (m, 2H), 1.20 - 1.11 (m, 1H), 0.95 - 0.78 (m, 1H). LC-MS (ES$^+$): m/z 765.2 [M+H]$^+$.

[1640] **실시예 87**

[1641] 실시예 87을 실시예 61의 합성에 따라서 제조하였다

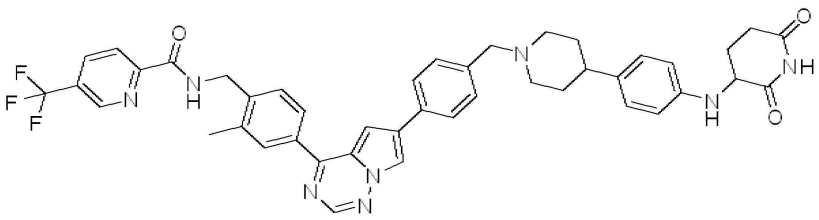


[1642]

[1643] N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]메틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-5-메틸-피리딘-2-카복스아마이드. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.76 (s, 1H), 9.33 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.07 - 7.96 (m, 3H), 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.60 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.31 - 4.21 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 2.96 - 2.87 (m, 2H), 2.80 - 2.65 (m, 2H), 2.59 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.35 - 2.30 (m, 1H), 2.14 - 1.98 (m, 4H), 1.92 - 1.78 (m, 1H), 1.73 - 1.52 (m, 4H). LC-MS (ES$^+$): m/z 733.2 [M+H]$^+$.

[1644] **실시예 88**

[1645] 실시예 88을 실시예 61의 합성에 따라서 제조하였다



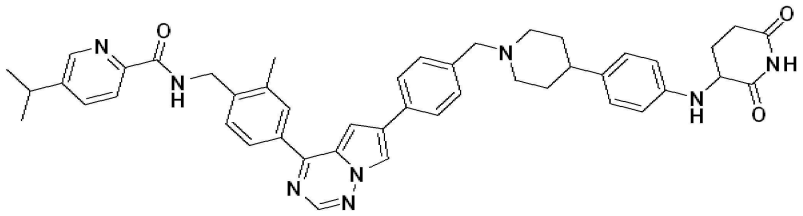
[1646]

[1647] N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]메틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-카복스아마이드. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.77 (s, 1H), 9.63 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 9.10 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.47 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.28 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.06 - 8.00 (m,

2H), 7.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.95 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.60 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.64 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.63 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.30 - 4.22 (m, 1H), 3.52 - 3.47 (m, 3H), 2.91 (d, *J* = 11.0 Hz, 2H), 2.79 - 2.65 (m, 1H), 2.61 - 2.57 (m, 1H), 2.55 - 2.52 (m, 2H), 2.38 - 2.28 (m, 2H), 2.14 - 1.97 (m, 3H), 1.91 - 1.79 (m, 1H), 1.71 - 1.53 (m, 4H). LC-MS (ES^+): *m/z* 787.1 $[M+H]^+$.

[1648] **실시예 89**

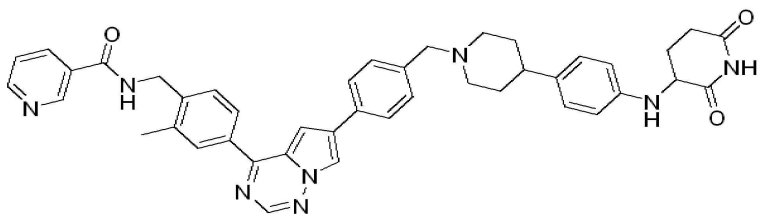
[1649] 실시예 89를 실시예 61의 합성에 따라서 제조하였다

[1650] 

[1651] N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]메틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-5-아이소프로필-피리딘-2-카복스아마이드. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.77 (s, 1H), 9.39 - 9.29 (m, 1H), 8.70 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.61 - 8.55 (m, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.06 - 7.98 (m, 3H), 7.93 - 7.85 (m, 3H), 7.61 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.95 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.60 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.64 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.31 - 4.21 (m, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.12 - 3.01 (m, 1H), 2.91 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 2.82 - 2.64 (m, 2H), 2.61 - 2.56 (m, 1H), 2.39 - 2.27 (m, 2H), 2.16 - 1.95 (m, 3H), 1.91 - 1.77 (m, 1H), 1.72 - 1.50 (m, 4H), 1.27 (d, *J* = 7.2 Hz, 6H). LC-MS (ES^+): *m/z* 761.2 $[M+H]^+$.

[1652] **실시예 90**

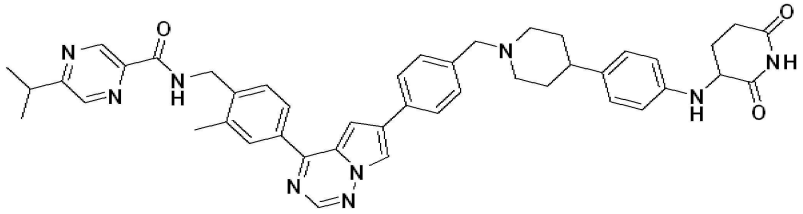
[1653] 실시예 90을 실시예 61의 합성에 따라서 제조하였다

[1654] 

[1655] N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]메틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]피리딘-3-카복스아마이드. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.77 (s, 1H), 9.30 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 9.12 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.77 - 8.73 (m, 1H), 8.71 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.33 - 8.28 (m, 2H), 8.09 - 8.02 (m, 2H), 7.89 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.55 - 7.52 (m, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.96 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.64 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.62 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 4.29 - 4.23 (m, 1H), 2.92 (d, *J* = 11.0 Hz, 2H), 2.77 - 2.69 (m, 1H), 2.61 - 2.55 (m, 1H), 2.40 - 2.29 (m, 2H), 2.14 - 1.98 (m, 4H), 1.90 - 1.82 (m, 1H), 1.73 - 1.55 (m, 5H). LC-MS (ES^+): *m/z* 719.6 $[M+H]^+$.

[1656] **실시예 91**

[1657] 실시예 91을 실시예 61의 합성에 따라서 제조하였다

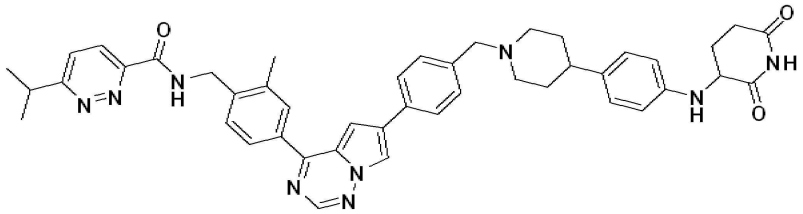


[1658]

[1659] N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]메틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-5-아이소프로필-피라진-2-카복스아마이드. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.85 - 10.68 (m, 1H), 9.48 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 9.15 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 8.70 (dd, *J* = 1.1, 9.7 Hz, 2H), 8.60 (s, 1H), 8.09 - 7.98 (m, 2H), 7.88 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.60 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.96 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.64 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.62 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 4.20 (s, 1H), 3.51 (s, 2H), 3.29 - 3.23 (m, 1H), 2.92 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 2.80 - 2.69 (m, 1H), 2.58 (td, *J* = 4.2, 17.6 Hz, 1H), 2.50 - 2.48 (m, 3H), 2.34 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.14 - 1.99 (m, 3H), 1.87 (t, *J* = 4.5, 12.0 Hz, 1H), 1.71 - 1.55 (m, 4H), 1.32 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H). LC-MS (ES^{+}): *m/z* 762.4 [M+H]$^{+}$.

[1660] **실시예 92**

[1661] 실시예 92를 실시예 61의 합성에 따라서 제조하였다

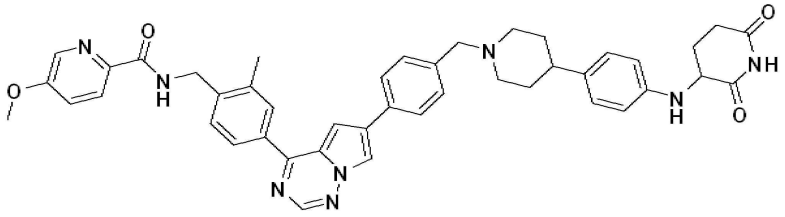


[1662]

[1663] N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]메틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-6-아이소프로필-피리다진-3-카복스아마이드. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 10.78 (s, 1H), 9.84 (t, *J*=6.2 Hz, 1H), 8.71 (d, *J*=1.4 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.17 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 8.07 - 7.99 (m, 2H), 7.92 - 7.84 (m, 3H), 7.61 (d, *J*=1.4 Hz, 1H), 7.50 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.37 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 6.96 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 6.60 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 5.65 (d, *J*=7.4 Hz, 1H), 4.65 (d, *J*=6.2 Hz, 2H), 4.30 - 4.20 (m, 1H), 3.51 (s, 2H), 2.91 (d, *J*=10.0 Hz, 2H), 2.81 - 2.58 (m, 1H), 2.81 - 2.58 (m, 1H), 2.54 - 2.52 (m, 2H), 2.33 (br s, 1H), 2.14 - 1.95 (m, 4H), 1.85 (dt, *J*=7.6, 12.2 Hz, 1H), 1.73 - 1.56 (m, 4H), 1.36 (d, *J*=7.0 Hz, 6H). LC-MS (ES^{+}): *m/z* 762.6 [M+H]$^{+}$.

[1664] **실시예 93**

[1665] 실시예 93을 실시예 61의 합성에 따라서 제조하였다



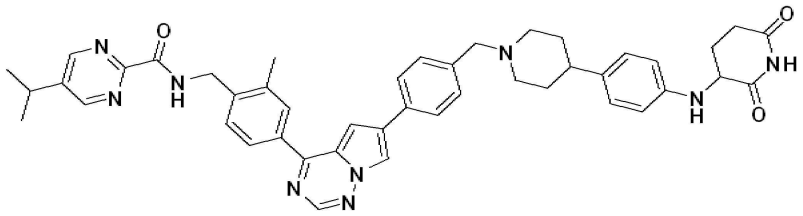
[1666]

[1667] N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]메틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-5-메톡시-피리딘-2-카복스아마이드. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.76 (s, 1H), 9.20 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H),

8.08 - 7.98 (m, 3H), 7.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.58 (dd, *J* = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.96 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.63 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.30 - 4.21 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.51 (s, 2H), 2.91 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.80 - 2.64 (m, 1H), 2.61 - 2.52 (m, 3H), 2.39 - 2.29 (m, 2H), 2.14 - 1.97 (m, 3H), 1.91 - 1.78 (m, 1H), 1.72 - 1.53 (m, 4H). LC-MS (ES^+): *m/z* 749.6 $[M+H]^+$.

[1668] **실시예 94**

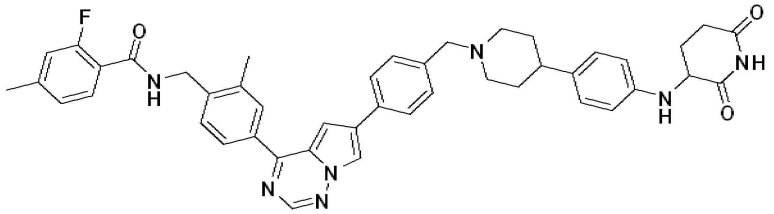
[1669] 실시예 94를 실시예 61의 합성에 따라서 제조하였다

[1670] 

[1671] N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]메틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-5-아이소프로필-피리미딘-2-카복스아마이드. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.78 (s, 1H), 9.46 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 8.92 (s, 2H), 8.71 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.07 - 7.98 (m, 2H), 7.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.65 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.32 - 4.21 (m, 1H), 3.95 - 3.83 (m, 1H), 3.52 (br s, 4H), 3.09 (td, *J* = 6.8, 13.7 Hz, 2H), 2.96 - 2.89 (m, 2H), 2.81 - 2.63 (m, 2H), 2.34 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H), 2.16 - 2.05 (m, 2H), 1.71 - 1.65 (m, 2H), 1.49 - 1.42 (m, 2H), 1.32 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H). LC-MS (ES^+): *m/z* 762.7 $[M+H]^+$.

[1672] **실시예 95**

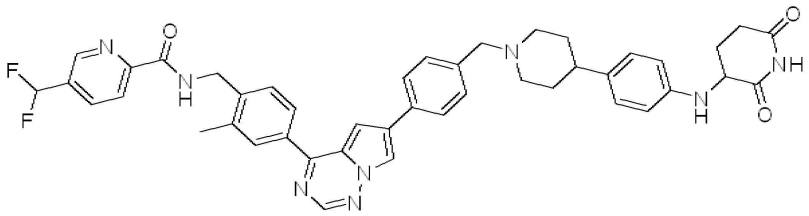
[1673] 실시예 95를 실시예 61의 합성에 따라서 제조하였다

[1674] 

[1675] N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]메틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-2-플루오로-4-메틸-벤즈아마이드. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.84 - 10.71 (m, 1H), 8.85 - 8.77 (m, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.8 Hz,1H), 8.02 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.64 - 7.58 (m, 2H), 7.52 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.18 - 7.11(m, 2H), 6.96 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.60 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 5.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.29 - 4.21 (m,1H), 3.51 (s, 2H), 3.39 (s, 2H), 2.95 - 2.87 (m, 2H), 2.64 - 2.54 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.12 - 1.98 (m, 3H), 1.91 - 1.80 (m, 1H),1.73 - 1.57 (m, 4H). LC-MS (ES^+): *m/z* 750.3 $[M+H]^+$.

[1676] **실시예 96**

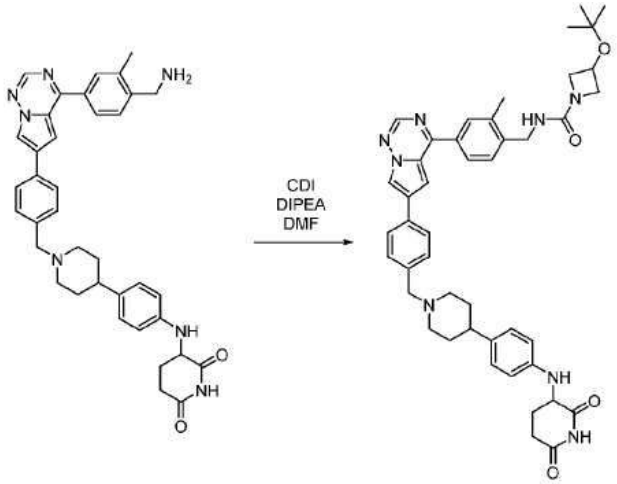
[1677] 실시예 96을 실시예 61의 합성에 따라서 제조하였다



[1678]

[1679] 5-(다이플루오로메틸)-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]메틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]피리딘-2-카복스아마이드. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 10.78 (s, 1H), 9.57 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.70 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.25 - 8.20 (m, 2H), 8.07 - 7.99 (m, 2H), 7.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.95 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.60 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.65 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.62 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.31 - 4.21 (m, 1H), 3.50 (s, 2H), 2.91 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 2.78 - 2.64 (m, 1H), 2.49 - 2.49 (m, 3H), 2.38 - 2.29 (m, 2H), 2.13 - 1.97 (m, 3H), 1.91 - 1.82 (m, 1H), 1.73 - 1.53 (m, 4H). LC-MS (ES^{+}): *m/z* 769.6 [M+H]$^{+}$.

[1680] **실시예 97. 3-tert-부톡시-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]메틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]아제티딘-1-카복스아마이드의 합성**

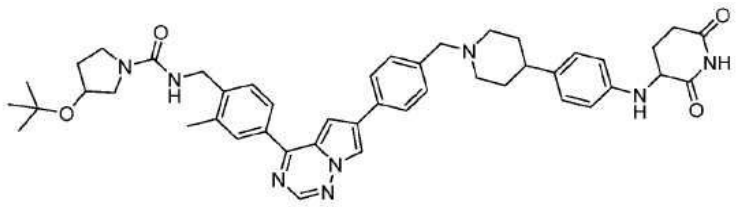


[1681]

[1682] DMF(0.8㎖) 중 3-((4-(1-(4-(4-(4-(아미노메틸)-3-메틸페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일)벤질)피페리딘-4-일)페닐)아미노)피페리딘-2,6-다이온(80mg, 130.35㎛ol)의 용액에 다이(이미다졸-1-일)메탄온(31.70mg, 195.52㎛ol) 및 DIPEA(50.54mg, 391.04㎛ol, 68.11㎕)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 그 다음 3-(tert-부톡시)아제티딘(18.52mg, 143.38㎛ol)을 반응에 첨가하고, 11.5시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 LC-MS로 모니터링하였다. 생성물을 분취용-HPLC로 정제시켰다. 화합물 3-(tert-부톡시)-N-(4-(6-(4-((4-(4-((2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아미노)페닐)피페리딘-1-일)메틸)페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)아제티딘-1-카복스아마이드(17.81mg, 22.35㎛ol, 17.15% 수율)를 황색 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.13 (s, 9 H) 1.56 - 1.72 (m, 4 H) 1.85 (br dd, *J*=12.4, 4.63 Hz, 1 H) 1.99 - 2.07 (m, 2 H) 2.42 (s, 3 H) 2.54 - 2.62 (m, 2 H) 2.66 - 2.80 (m, 1 H) 2.92 (br d, *J*=11.2 Hz, 2 H) 3.51 (s, 2 H) 3.63 (dd, *J*=8.8, 5.2 Hz, 2 H) 4.01 - 4.10 (m, 2 H) 4.28 (br d, *J*=5.6 Hz, 2 H) 4.44 - 4.54 (m, 1 H) 5.63 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H) 6.60 (d, *J*=8.4 Hz, 2 H) 6.91 (s, 1 H) 6.96 (d, *J*=8.4 Hz, 2 H) 7.38 (d, *J*=8.0 Hz, 2 H) 7.45 (d, *J*=8.0 Hz, 1 H) 7.61 (d, *J*=1.2 Hz, 1 H) 7.89 (d, *J*=8.0 Hz, 2 H) 7.97 (s, 1 H) 8.02 - 8.11 (m, 1 H) 8.60 (s, 1 H) 8.69 (d, *J*=1.2 Hz, 1 H) 10.76 (br s, 1 H). LC-MS (ES^{+}): *m/z* 769.4 [M+H]$^{+}$.

[1683] **실시예 98**

[1684] 실시예 98을 실시예 97의 합성에 따라서 제조하였다

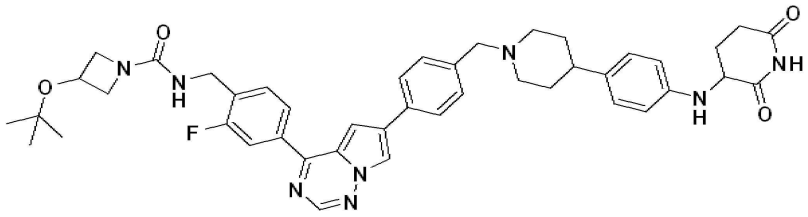


[1685]

[1686] 3-tert-부톡시-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]메틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]피롤리딘-1-카복스아마이드. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.16 (s, 10 H) 1.52 - 1.65 (m, 1 H) 1.54 - 1.75 (m, 4 H) 1.85 (br dd, *J*=12.0, 4.4 Hz, 1 H) 1.96 - 2.15 (m, 4 H) 2.43 (s, 4 H) 2.52 - 2.81 (m, 4 H) 2.55 - 2.55 (m, 1 H) 2.92 (br d, *J*=11.2 Hz, 2 H) 3.06 (dd, *J*=10.4, 4.4 Hz, 1 H) 3.51 (s, 3 H) 4.31 (br d, *J*=5.6 Hz, 4 H) 5.63 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H) 6.60 (d, *J*=8.4 Hz, 2 H) 6.71 (s, 1 H) 6.96 (d, *J*=8.4 Hz, 2 H) 7.38 (d, *J*=8.0 Hz, 2 H) 7.48 (s, 1 H) 7.61 (d, *J*=1.6 Hz, 1 H) 7.89 (d, *J*=8.19 Hz, 2 H) 7.97 (s, 1 H) 8.05 (d, *J*=8.0 Hz, 1 H) 8.60 (s, 1 H) 8.69 (d, *J*=1.6 Hz, 1 H) 10.76 (s, 1 H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 783.7 [M+H]$^+$.

[1687] **실시예 99**

[1688] 실시예 99를 실시예 97의 합성에 따라서 제조하였다

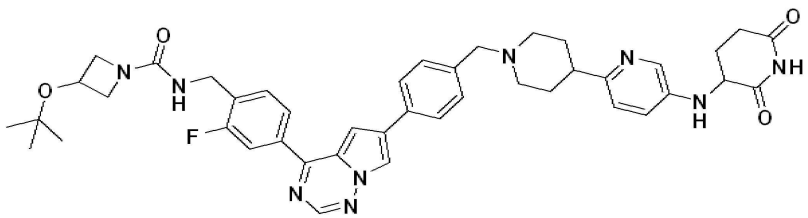


[1689]

[1690] 3-tert-부톡시-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]메틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-플루오로-페닐]메틸]아제티딘-1-카복스아마이드. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.80 (s, 1H), 9.36 (brs, 1H), 8.84 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.10-8.08 (m, 3H), 7.92 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.78 (brs, 1H), 7.61-7.55 (m, 3H), 7.21-6.92 (m, 3H), 6.30 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.50-4.49 (m, 1H), 4.36 (t, *J* = 6.0 Hz, 5H), 4.05 (t, *J* = 15.6 Hz, 2H), 3.50-3.40 (m, 2H), 3.10-3.00 (m, 2H), 2.67-2.50 (m, 3H), 2.49-2.40 (m, 2H), 2.10-2.07 (m, 1H), 2.06-1.75 (m, 5 H), 1.13 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 773.54 [M+H]$^+$.

[1691] **실시예 100**

[1692] 실시예 100을 실시예 97의 합성에 따라서 제조하였다

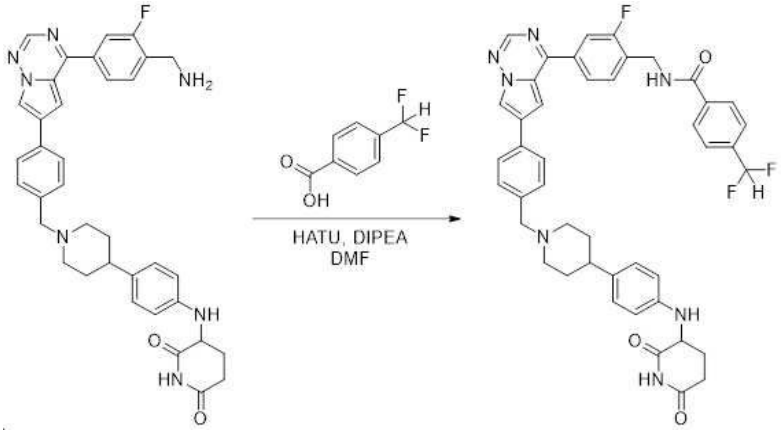


[1693]

[1694] 3-tert-부톡시-N-[[4-[6-[4-[[4-[5-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]-2-피리딜]-1-피페리딜]메틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-플루오로-페닐]메틸]아제티딘-1-카복스아마이드. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.85 (s, 1H), 9.50 (bs, 1H), 8.85 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.12-8.05 (m, 3H), 8.01 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.63-7.55 (m, 3H), 7.40-6.95 (m, 3H), 4.47-4.34 (m,

6H), 4.05 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 3.64-3.58 (m, 4H), 3.24-3.08 (m, 2H), 2.90-2.71 (m, 1H), 2.75-2.67 (m, 1H), 2.69-2.62 (m, 1H), 2.08-2.04 (m, 3H), 1.96-1.89 (m, 3H), 1.13 (s, 9H). LC-MS (ES^-): *m/z* 772.26 $[M-H]^-$.

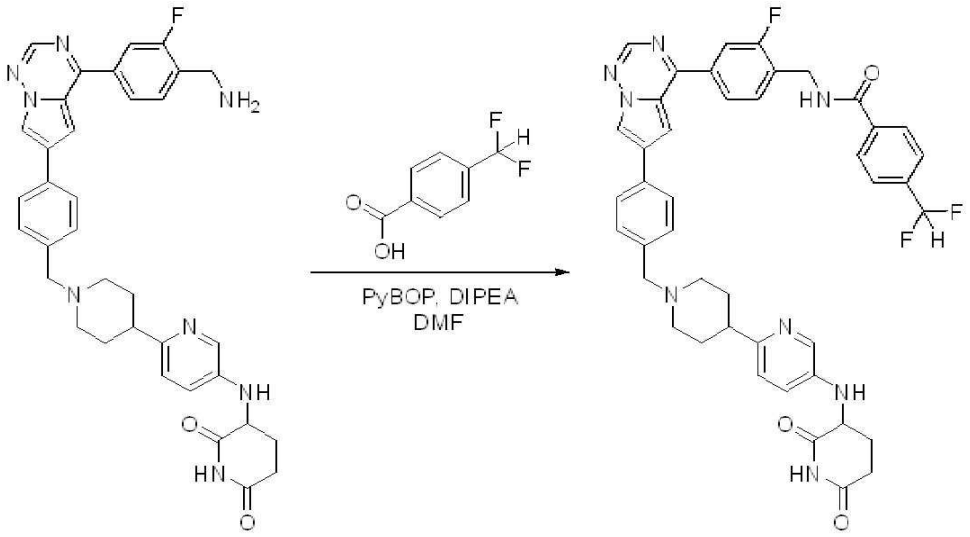
[1695] **실시예 101. 4-(다이플루오로메틸)-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]메틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-플루오로-페닐]메틸]벤즈아마이드의 합성**



[1696]

[1697] DMF(2㎖) 중 3-[4-[1-[[4-[4-[4-(아미노메틸)-3-플루오로-페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일]페닐]메틸]-4-피페리딜]아닐리노]피페리딘-2,6-다이온 HCl 염(0.1g, 152.86㎛ol)의 교반 용액에 DIPEA(118.54mg, 917.19㎛ol, 159.75㎕)를 첨가하고, 반응을 5분 동안 교반하였다. 그 다음 이것에 4-(다이플루오로메틸)벤조산(39.47mg, 229.30㎛ol)을 첨가하였다. 마지막으로, HATU(145.31mg, 382.16㎛ol)를 첨가하고, 반응을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 TLC 및 LC-MS로 모니터링하였다. 완결 후, 반응 혼합물을 얼음 냉각된 물에 붓고, 조 생성물을 분취용-HPLC로 정제시켜 4-(다이플루오로메틸)-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]메틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-플루오로-페닐]메틸]벤즈아마이드 폼산 염(18.9mg, 22.94㎛ol, 15.01% 수율)을 밝은 녹색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.88 (s, 1H), 9.56 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.37 (bs, 1H), 8.11-8.06 (m, 3H), 7.98 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 7.72-7.65 (m, 3H), 7.62 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.0 Hz,2H), 7.26-6.95 (m, 3H), 6.60 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.63-5.60 (m, 1H), 4.67-4.56 (m, 2H), 4.25-4.23 (m, 1H), 3.51 (s, 2H), 2.93-2.90 (m, 2H), 2.80-2.70 (m, 1H), 2.60-2.59 (m, 1H), 2.60-2.58 (m, 1H), 2.39-2.35 (m, 1H), 2.10-2.00 (m, 3H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.69-1.57 (m, 4H). LC-MS (ES^-): *m/z* 772.16 $[M-H]^-$.

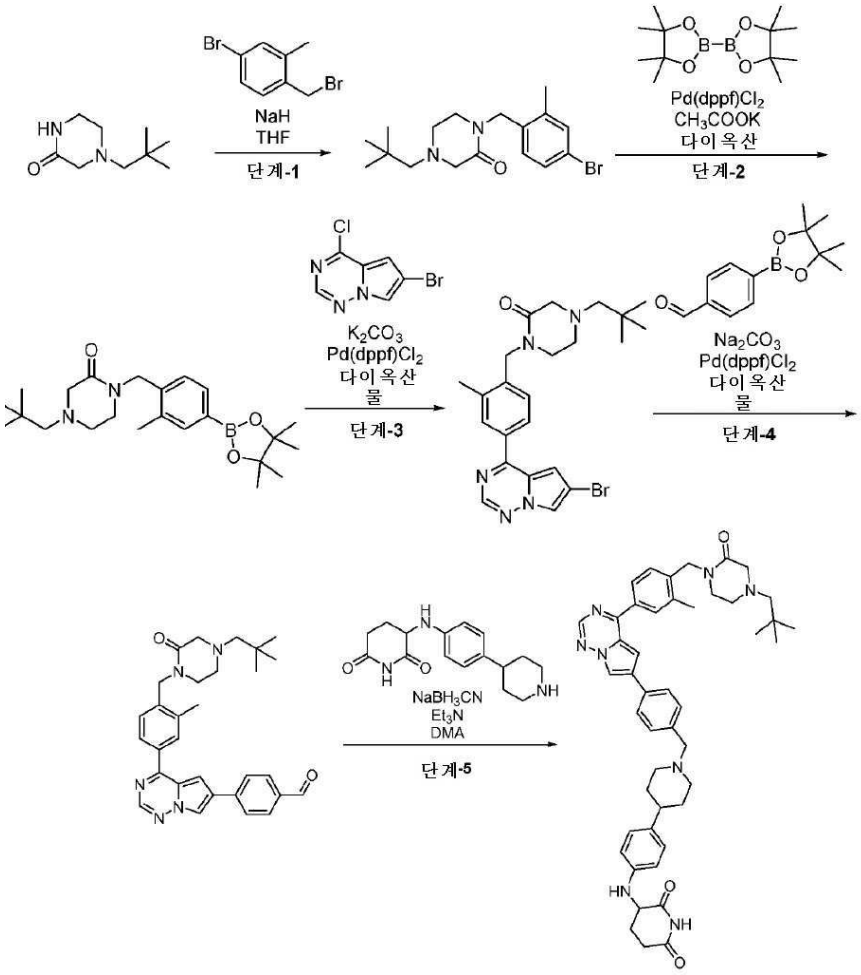
[1698] **실시예 102 . 4-(다이플루오로메틸)-N-[[4-[6-[4-[[4-[5-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]-2-피리딜]-1-피페리딜]메틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-플루오로-페닐]메틸]벤즈아마이드의 합성**



[1699]

[1700] DMF(3㎖) 중 3-[[6-[1-[[4-[4-[4-(아미노메틸)-3-플루오로-페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일]페닐]메틸]-4-피페리딜]-3-피리딜]아미노]피페리딘-2,6-다이온 HCl 염(0.1g, 152.63㎛ol) 및 4-(다이플루오로메틸)벤조산(39.41㎎, 228.95㎛ol-)의 교반 용액에, N-에틸-N-아이소프로필-프로판-2-아민(118.36㎎, 915.80㎛ol, 159.52㎕)을 첨가하고, 5분 동안 0℃에서 교반하였다. N,N,N',N'-테트라메틸-1-(3-옥시도-2,3-다이하이드로트라이아졸로[4,5-b]피리딘-3-윰-1-일)메탄다이아민;헥사플루오로포스페이트(116.69㎎, 305.27㎛ol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응을 TLC 및 LC-MS로 모니터링하였다. 반응 완결 후, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시키고, 검 같은 조 생성물을 TFA 완충액을 사용하여 분취용-HPLC로 정제시켜 4-(다이플루오로메틸)-N-[[4-[6-[4-[[4-[5-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]-2-피리딜]-1-피페리딜]메틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-플루오로-페닐]메틸]벤즈아마이드 TFA 염(21.5㎎, 23.90㎛ol, 15.66% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.86 (s, 1H), 9.35 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.85 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.11-8.06 (m, 5H), 8.01-7.97 (m, 2H), 7.79 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.65-7.61 (m, 3H), 7.24 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.98 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.44 (bs, 1H), 4.37 (bs, 2H), 3.60-3.49 (m, 2H), 3.21-2.96 (m, 3H), 2.78-2.67 (m, 1H), 2.63-2.58 (m, 1H), 2.09-2.06 (m, 6H). LC-MS (ES^-): m/z 771.12 $[M-H]^-$.

[1701] **실시예 103. 3-[4-[1-[[4-[4-[4-[[4-(2,2-다이메틸프로필)-2-옥소-피페라진-1-일]메틸]-3-메틸-페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일]페닐]메틸]-4-피페리딜]아닐리노]피페리딘-2,6-다이온의 합성**



[1702]

[1703] **단계-1**:

[1704] THF(12㎖) 중 4-브로모-1-(브로모메틸)-2-메틸-벤젠(744.19㎎, 2.82㎜ol)의 용액에 소듐 하이드라이드(광유 중 60% 분산물, 84.57㎎, 3.52㎜ol)를 첨가하고, 반응을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 4-(2,2-다이메틸프로필)피페라진-2-온(400㎎, 2.35㎜ol)을 혼합물에 첨가하고, 그것을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 TLC로 모니터링하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 다이옥산을 제거하였다. 잔류물을 물(60 ㎖)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(50㎖×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(100㎖×3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 화합물 1-[(4-브로모-2-메틸-페닐)메틸]-4-(2,2-다이메틸프로필)피페라진-2-온(478㎎, 1.35㎜ol, 57.59% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.46 - 7.33 (m, 2H), 7.03 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.19 (s, 2H), 3.11 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.76 - 2.66 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.13 (s, 2H), 0.85 (s, 9H).

[1705] **단계-2**:

[1706] 다이옥산(10㎖) 중 1-(4-브로모-2-메틸벤질)-4-네오펜틸피페라진-2-온(450㎎, 1.27㎜ol) 및 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-바이(1,3,2-다이옥사보롤란)(388.13㎎, 1.53㎜ol)의 용액에 아세트산칼륨(375.02㎎, 3.82㎜ol) 및 Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2(27.96㎎, 38.21 μ㏖)를 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응을 LC-MS로 모니터링하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 다이옥산을 제거하였다. 잔류물을 H_2O(60 ㎖)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(50㎖×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(100㎖×3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 석유 에터/에틸 아세테이트=50/1 to 20/1)로 정제시켰다. 화합물 1-(2-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤질)-4-네오펜틸피페라진-2-온(448㎎, 87.85% 수율)을 황색 오일로서 얻었다. LC-MS (ES^+): m/z 401.3 $[M+H]^+$.

[1707] **단계-3**:

[1708] 다이옥산(10㎖) 및 물(2.5㎖) 중 1-(2-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤질)-4-네오펜틸피페라진-2-온(448㎎, 1.12㎜ol), 6-브로모-4-클로로피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진(260.13㎎, 1.12㎜ol)의 용액에 $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$(81.88㎎, 111.90㎛ol), 탄산칼륨, 무수 (309.30㎎, 2.24㎜ol)를 첨가하고, 혼합물을 80℃에서 4시간 동안 N_2 분위기 하에서 교반하였다. 반응을 LC-MS로 모니터링하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 다이옥산을 제거하고, 포화 NH_4Cl 수성 용액(20㎖)에 붓고, 에틸 아세테이트(10㎖×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(50㎖)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 석유 에터/에틸 아세테이트=3:1)로 정제시켜 화합물 1-(4-(6-브로모피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-4-네오펜틸피페라진-2-온(382㎎, 812.07㎛ol, 72.57% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.52 (s, 1H), 7.91 - 7.86 (m, 3H), 7.33 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.88 (br d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.42 (br s, 2H), 3.23 (br s, 2H), 2.81 (br s, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.23 (br d, *J* = 15.4Hz, 2H), 1.26 (s, 3H), 0.94 (br s, 9H). LC-MS (ES^+): *m/z* 472 $[M+H]^+$.

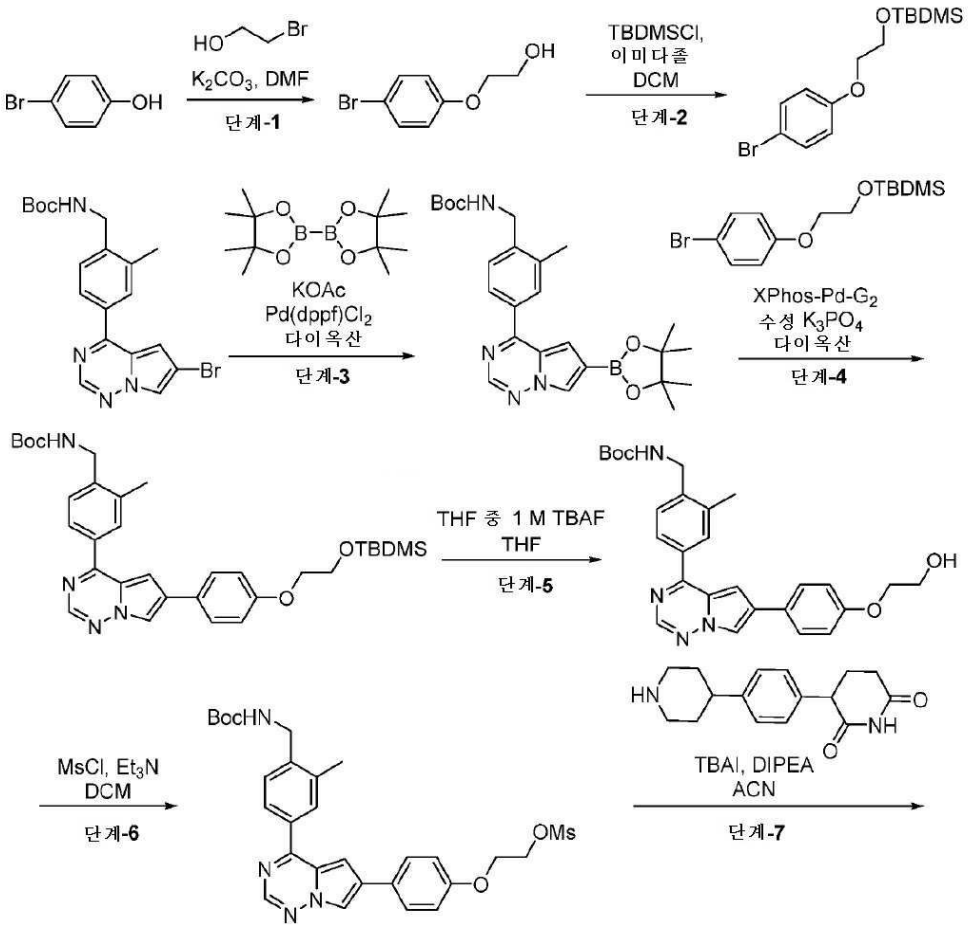
[1709] **단계-4**:

[1710] 다이옥산(10㎖) 및 H_2O(2.5㎖) 중 1-(4-(6-브로모피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-4-neo펜틸피페라진-2-온(300㎎, 637.75㎛ol), 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤즈알데하이드(162.81㎎, 701.52㎛ol)의 용액을 $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$(23.33㎎, 31.89㎛ol), 탄산나트륨(67.59㎎, 637.75㎛ol)을 첨가하고, 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 N_2 분위기 하에서 교반하였다. 반응을 LC-MS로 모니터링하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 다이옥산을 제거하고, 포화 NH_4Cl 수성 용액(10㎖)에 붓고, 에틸 아세테이트(10㎖×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(30㎖)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 석유 에터/에틸 아세테이트=3:1)로 정제시켰다. 화합물 4-(4-(3-메틸-4-((4-neo펜틸-2-옥소피페라진-1-일)메틸)페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일)벤즈알데하이드(228㎎, 460.04㎛ol, 72.13% 수율)를 백색 고체로서 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 10.06 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H), 7.88(d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.39 - 7.34 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.28 - 3.23 (m, 2H), 2.81 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H),2.47 (s, 3H), 2.21 - 2.18 (m, 2H), 0.93 (s, 9H). LC-MS (ES^+): *m/z* 496.2 $[M+H]^+$.

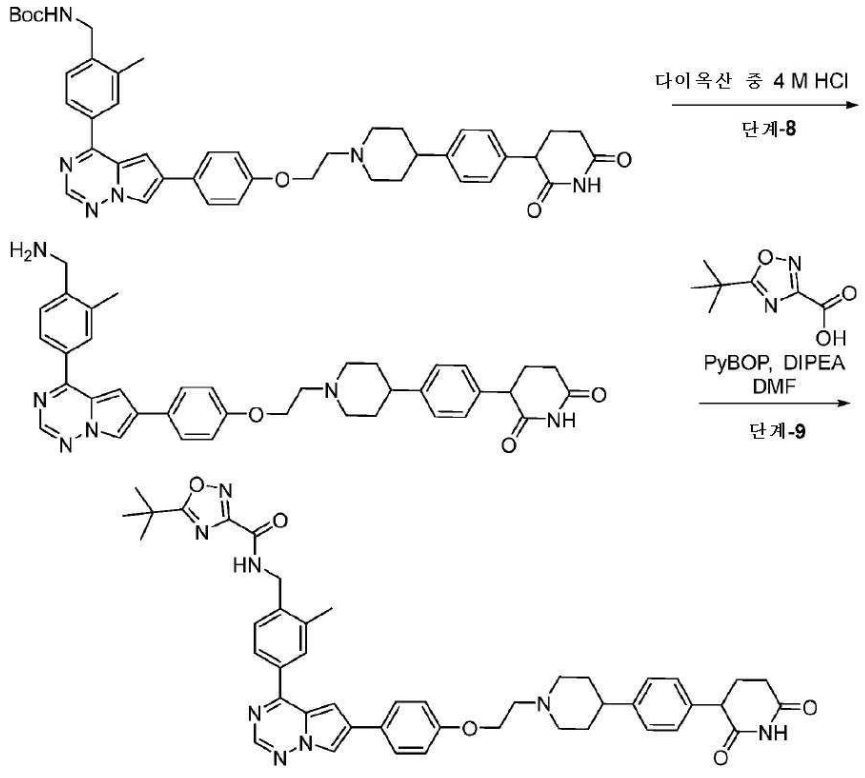
[1711] **단계-5**:

[1712] 4-(4-(3-메틸-4-((4-neo펜틸-2-옥소피페라진-1-일)메틸)페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일)벤즈알데하이드(60㎎, 121.06㎛ol)의 용액에 3-((4-(피페리딘-4-일)페닐)아미노)피페리딘-2,6-다이온(41.75㎎, 145.27㎛ol)을 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 그 다음 소듐 사이아노보로하이드라이드(76.08㎎, 1.21㎜ol)를 첨가하고, 100℃에서 12시간 동안 N_2 분위기 하에서 가열시켰다. 반응을 LC-MS로 모니터링하였다. 잔류물을 역상으로 분취용-HPLC(C18, 물/MeCN 중 0.05% HCl)정제시켰다. 화합물 3-((4-(1-(4-(4-(3-메틸-4-((4-neo펜틸-2-옥소피페라진-1-일)메틸)페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일)벤질)피페리딘-4-일)페닐)아미노)피페리딘-2,6-다이온 2HCl 염(24.88㎎, 29.38㎛ol, 24.27% 수율)을 녹색 검으로서 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 10.81 (s, 1H), 8.83 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.08 - 8.00 (m, 4H), 7.77 - 7.66 (m,3H), 7.58 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.69 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.72 (br d, *J* = 9.4 Hz, 2H), 4.37 - 4.26 (m, 3H),4.04 (br s, 2H), 3.74 (br dd, *J* = 1.7, 3.7 Hz, 2H), 3.42 (br d, *J* = 11.1 Hz, 4H), 3.15 (br s, 2H), 3.09 - 2.96 (m, 2H), 2.78 - 2.62(m, 2H), 2.60 (br s, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.14 - 1.99 (m, 3H), 1.95 - 1.81 (m, 3H), 1.12 (s, 9H). LC-MS (ES^+): *m/z* 767.1 $[M+H]^+$.

[1713] **실시예 104. 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[4-[2-[4-[4-(2,6-다이옥소-3-피페리딜)페닐]-1-피페리딜]에톡시]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드의 합성**



[1714]



[1715]

[1716] **단계-1**:

[1717] 27℃에서 아르곤 분위기 하에서 탄산칼륨, 무수, 99%(23.97g, 173.40mmol)를 DMF(100㎖) 중 4-브로모페놀(15g,

86.70mmol) 및 2-브로모에탄올(21.67g, 173.40mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 70℃에서 48시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수로 반응정지시키고, 에틸 아세테이트(100mℓ×2)로 세척하였다. 유기층을 감압 하에서 농축시켜 조 화합물을 얻었고, 이것을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 230-400메시, 석유 에터 중 0-100% 에틸 아세테이트)로 정제시켜 2-(4-브로모페녹시)에탄올(10g, 45.96mmol, 53.00% 수율)을 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 217.29 $[M+H]^+$.

[1718] **단계-2**:

[1719] 0℃에서 아르곤 분위기 하에서 DCM(100mℓ) 중 2-(4-브로모페녹시)에탄올(9g, 41.46mmol)의 교반 용액에, 이미다졸(8.47g, 124.39mmol) 및 tert-부틸-클로로-다이메틸-실란(6.25g, 41.46mmol, 7.72mℓ)을 첨가하고, 반응을 0℃에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 진행을 TLC 및 LC-MS로 모니터링하였다. 포화 $NaHCO_3$ 용액을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트(50mℓ×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 물, 염수 용액으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 100-200메시 석유 에터 중 0-10% 에틸 아세테이트)로 정제시켜 2-(4-브로모페녹시)에톡시-tert-부틸-다이메틸-실란(6.5g, 19.45mmol, 46.91% 수율)을 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.39-736 (m, 2H), 6.85-6.83 (m, 2H), 3.96-3.94 (m, 2H), 3.85-3.83 (m, 2H), 0.80 (s, 9H), 0.09 (s, 6H).

[1720] **단계-3**:

[1721] 다이옥산(50mℓ) 중 tert-부틸 N-[[4-(6-브로모피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(5g, 11.98mmol)의 교반 용액에 아르곤을 퍼징하고, 아세트산칼륨(3.53g, 35.95mmol) 및 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란(3.65g, 14.38mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 이 온도에서 10분 동안 교반하고, 그 후 $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$(876.72mg, 1.20mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 90℃에서 16시간 동안 가열시켰다. 반응을 TLC 및 LC-MS로 모니터링하였다. 잔류물을 물(60 mℓ)로 반응정지시키고, 에틸 아세테이트(50mℓ×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 용액(100mℓ)으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 조물질을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 100-200메시, 헥산 중 0-30% 에틸 아세테이트)로 정제시켜 tert-부틸 N-[[2-메틸-4-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]페닐]메틸]카바메이트(5.0g, 8.61mmol, 71.89% 수율)를 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 465.39 $[M+H]^+$.

[1722] **단계-4**:

[1723] 다이옥산(16mℓ) 및 물(4mℓ) 중 2-(4-브로모페녹시)에톡시-tert-부틸-다이메틸-실란(1.5g, 4.53mmol)의 교반 용액에 아르곤을 퍼징하고, tert-부틸 N-[[2-메틸-4-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]페닐]메틸]카바메이트(2.31g, 4.98mmol) 및 인산칼륨(961.00mg, 4.53mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하고, 그 후 XPhos-Pd-G2(785.79g, 4.53mmol)를 첨가하고, 반응을 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응을 TLC 및 LC-MS로 모니터링하였다. 잔류물을 물(60 mℓ)로 반응정지시키고, 에틸 아세테이트(50mℓ×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 용액(100mℓ)으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 화합물을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 230-400메시, 석유 에터 중 0-100% 에틸 아세테이트)로 정제시켜 tert-부틸 N-[[4-[6-[4-[2-[tert-부틸(다이메틸)실릴]옥시에톡시]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(2.2g, 3.02mmol, 66.62% 수율)를 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 589.45 $[M+H]^+$.

[1724] **단계-5**:

[1725] 0℃에서 아르곤 분위기 하에서 THF(10mℓ) 중 tert-부틸 N-[[4-[6-[4-[2-[tert-부틸(다이메틸)실릴]옥시에톡시]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(2.2g, 3.74mmol)의 교반 용액에, 테트라부틸암모늄 플루오라이드(976.91mg, 3.74mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 TLC 및 LC-MS로 모니터링하였다. 잔류물을 물(50 mℓ)로 반응정지시키고, 에틸 아세테이트(30mℓ×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 용액(100mℓ)으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 조물질을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 100-200메시, 헥산 중 0-50% 에틸 아세테이트)로 정제시켜 tert-부틸 N-[[4-[6-[4-(2-하이드록시에톡시)페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(1.2g, 2.29mmol, 61.38% 수율)를 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 475.45

$[M+H]^+$.

[1726] **단계-6**:

[1727] 0℃에서 아르곤 분위기 하에서 DCM(20㎖) 중 tert-부틸 N-[[4-[6-[4-(2-하이드록시에톡시)페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(1.21g, 2.55mmol)의 교반 용액에, 트라이에틸아민(1.03g, 10.19mmol, 1.42㎖) 및 메탄설포닐 클로라이드(291.82㎎, 2.55mmol, 197.18㎕)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 TLC 및 LC-MS로 모니터링하였다. 잔류물을 물(50 ㎖)로 반응정지시키고, 에틸 아세테이트(30㎖×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 용액(100㎖)으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 100-200 메시 헥산 중 0-50% 에틸 아세테이트)로 정제시켜 2-[4-[4-[4-[(tert-부톡시카보닐아미노)메틸]-3-메틸-페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일]페녹시]에틸 메탄설포네이트(1.2g, 1.96mmol, 77.12% 수율)를 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 553.36 $[M+H]^+$.

[1728] **단계-7**:

[1729] MeCN(10㎖) 중 2-[4-[4-[4-[(tert-부톡시카보닐아미노)메틸]-3-메틸-페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일]페녹시]에틸 메탄설포네이트(0.300g, 542.85㎛ol) 및 3-[4-(4-피페리딜)페닐]피페리딘-2,6-다이온 TFA 염(419.47㎎, 1.09mmol)의 교반 용액에 DIPEA(701.58㎎, 5.43mmol, 945.52㎕)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 20분 동안 교반한 후, 테트라부틸암모늄 아이오다이드(200.51㎎, 542.85㎛ol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 70℃에서 12시간 동안 가열시켰다. 반응의 진행을 TLC 및 LC-MS로 모니터링하였다. 반응 혼합물을 중탄산나트륨 용액으로 희석시키고, 여과하고, 잔류물을 감압 하에서 건조시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(실리카 100-200메시, 석유 에터 중 15-20% 에틸 아세테이트)로 정제시켜 생성물 tert-부틸 N-[[4-[6-[4-[2-[4-[4-(2,6-다이옥소-3-피페리딜)페닐]-1-피페리딜]에톡시]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(0.350g, 460.17㎛ol, 84.77% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 729.62 $[M+H]^+$.

[1730] **단계-8**:

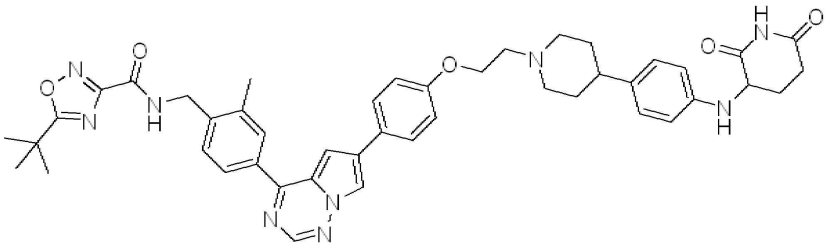
[1731] 0℃에서 아르곤 분위기 하에서 DCM(2㎖) 중 tert-부틸 N-[[4-[6-[4-[2-[4-[4-(2,6-다이옥소-3-피페리딜)페닐]-1-피페리딜]에톡시]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(0.150g, 205.80㎛ol)의 교반 용액에 다이옥산 중 4M 염화수소 용액(1.5㎖)을 첨가하고, 실온에서 2시간 동안 반응을 교반하였다. 반응의 진행을 TLC 및 LC-MS로 모니터링하였다. 완결 후, 반응을 감압 하에서 농축시켜 조 화합물을 제공하였고, 이것을 에터로 세척하여 최종 생성물 3-(4-(1-(2-(4-(4-(4-(아미노메틸)-3-메틸페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일)페녹시)에틸)피페리딘-4-일)페닐)피페리딘-2,6-다이온(0.150g, 87.46% 수율)을 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 629.35 $[M+H]^+$.

[1732] **단계-9**:

[1733] DMF(2㎖) 중 3-[4-[1-[2-[4-[4-[4-(아미노메틸)-3-메틸-페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일]페녹시]에틸]-4-피페리딜]페닐]피페리딘-2,6-다이온 HCl 염(0.150g, 225.49㎛ol)의 교반 용액에 (5-tert-부틸-1,2,4-옥사다이아졸-3-카보닐)옥시리튬(99.27㎎, 563.72㎛ol=)을 첨가하고, 혼합물을 0℃까지 냉각시켰다. 그 다음 N-에틸-N-아이소프로필-프로판-2-아민(291.43㎎, 2.25mmol, 392.76㎕) 및 벤조트라이아졸-1-일옥시(트라이피롤리딘-1-일)포스포늄;헥사플루오로포스페이트(234.69㎎, 450.98㎛ol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 TLC 및 LC-MS로 모니터링하였다. 완결 후, 반응을 중탄산나트륨 용액으로 희석시켜 조 생성물을 고체를 얻었다. 조 생성물을 분취용-HPLC로 정제시켜 최종 생성물 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[4-[2-[4-[4-(2,6-다이옥소-3-피페리딜)페닐]-1-피페리딜]에톡시]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드 TFA 염(30㎎, 33.09㎛ol, 14.67% 수율)을 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.83 (s, 1H), 9.54 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.06-8.02 (m, 2H), 7.94 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (s, 4H), 7.10 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.57 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 4.49 (bs, 2H), 3.86-3.82 (m, 1H), 3.72-3.49 (m, 4H), 3.20-3.12 (m, 2H), 2.84-2.81 (m, 1H), 2.70-2.64 (m, 1H), 2.61-2.58 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.20-2.16 (m, 1H), 2.00-1.92 (m, 5H), 1.44 (s, 9H). LC-MS (ES^+): *m/z* 781.23 $[M+H]^+$.

[1734] **실시예 105**

[1735] 실시예 105를 실시예 104의 합성에 따라서 제조하였다

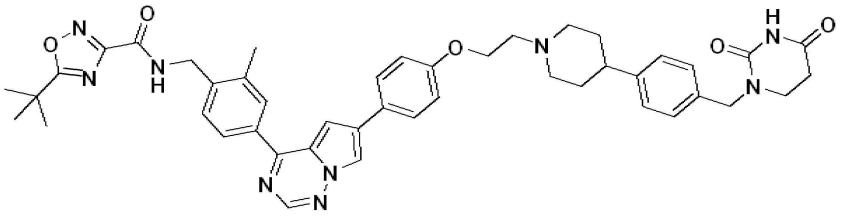


[1736]

[1737] 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[4-[2-[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]에톡시]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.78 (s, 1H), 9.54 (t, J = 6.0 Hz, 1H) 9.42 (bs, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.05-8.01 (m, 2H), 7.93 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21-6.95 (m, 4H), 6.65 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.57 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.43 (bs, 2H), 4.29-4.26 (m, 1H), 3.58 (bs, 4H), 3.19-3.14 (m, 2H), 2.73-2.64 (m, 2H), 2.60-2.50 (m, 1H), 2.40-2.50 (m, 3H), 2.25-1.65 (m, 6H), 1.44 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): m/z 796.04 $[M+H]^+$.

[1738] **실시예 106**

[1739] 실시예 106을 실시예 104의 합성에 따라서 제조하였다

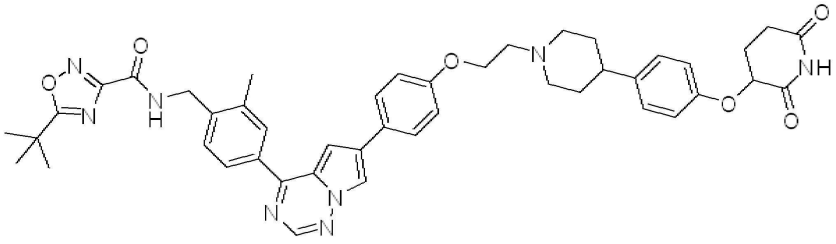


[1740]

[1741] 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[4-[2-[4-[4-[(2,4-다이옥소헥사하이드로피리미딘-1-일)메틸]페닐]-1-피페리딜]에톡시]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.20 (s, 1H), 9.54 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.06-8.01 (m, 2H), 7.94 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28-7.21 (m, 4H), 7.09-7.08 (m, 2H), 4.57 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.43 (bs, 2H), 3.70-3.69 (m, 2H), 3.60-3.57 (m, 2H), 3.29 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.25-3.19 (m, 2H), 2.87-2.81 (m, 1H), 2.56-2.54 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.03-1.91 (m, 4H), 1.44 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): m/z 796.12 $[M+H]^+$.

[1742] **실시예 107**

[1743] 실시예 107을 실시예 104의 합성에 따라서 제조하였다



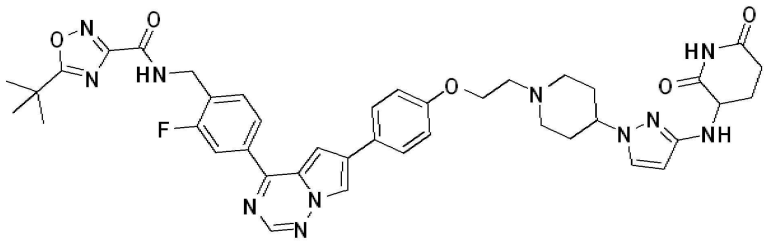
[1744]

[1745] 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[4-[2-[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)옥시]페닐]-1-피페리딜]에톡시]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.92 (s, 1H), 9.54 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 9.42 (bs, 1H), 8.69 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H),

8.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.17-5.15 (m, 1H), 4.57 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.43 (bs, 2H), 3.71-3.67 (m, 2H), 3.58 (bs, 2H), 3.24-3.16 (m, 2H), 2.78-2.63 (m, 2H), 2.60-2.51 (m, 4H), 2.19-2.13 (m, 2H), 2.10-2.01 (m, 2H), 1.94-188 (m, 2H), 1.45 (s, 9H). LC-MS (ES^+): m/z 797.13 $[M+H]^+$.

[1746] **실시예 108**

[1747] 실시예 108을 실질적으로 실시예 104의 합성에 따라서 제조하였다

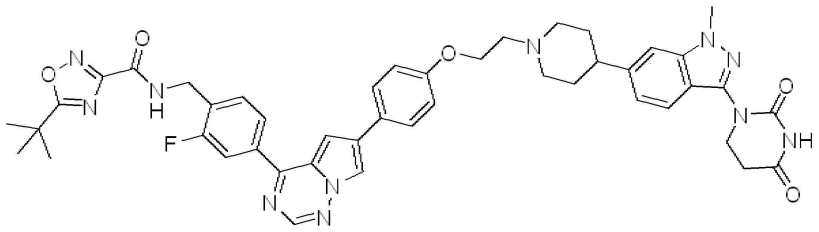
[1748] 

[1749] 단계-3에 대해서 tert-부틸 (4-(6-브로모피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-플루오로벤질)카바메이트로 합성을 시작하였다.

[1750] 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[4-[2-[4-[3-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]피라졸-1-일]-1-피페리딜]에톡시]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-플루오로-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.77 (s, 1H), 9.61 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 9.55 (bs, 1H), 8.74 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.09 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.08-7.95 (m, 3H), 7.66 (s, 1H), 7.61 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 5.70 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.42 (bs, 2H), 4.25-4.10 (m, 2H), 3.75-3.65 (m, 2H), 3.30-3.20 (m, 4H), 2.70-2.55 (m, 1H), 2.45-2.40 (m, 1H), 2.35-2.10 (m, 5H), 2.0-1.90 (m, 1H), 1.44 (s, 9H). LC-MS (ES^-): m/z 788.18 $[M-H]^-$.

[1751] **실시예 109**

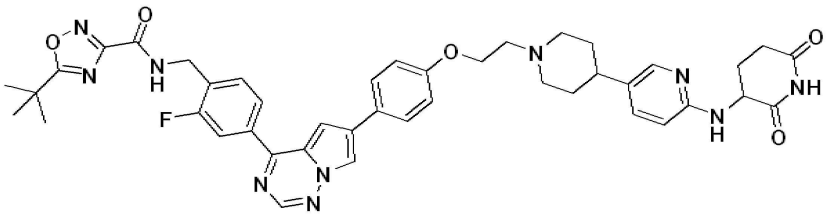
[1752] 실시예 109를 실질적으로 실시예 104의 합성에 따라서 제조하였다

[1753] 

[1754] 단계-3에 대해서 tert-부틸 (4-(6-브로모피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-플루오로벤질)카바메이트로 합성을 시작하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.56 (s, 1H), 9.61 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 9.49 (bs, 1H), 8.74 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.99-7.95 (m, 3H), 7.70-7.60 (m, 3H), 7.42 (s, 1H), 7.15-7.05 (m, 3H), 4.63 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.46 (bs, 2H), 3.99-3.90 (m, 7H), 3.52-3.48 (m, 2H), 3.30-3.20 (m, 2H), 3.10-3.00 (m, 1H), 2.76 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.15-2.00 (m, 4H), 1.44 (s, 9H). LC-MS (ES^-): m/z 838.19 $[M-H]^-$.

[1755] **실시예 110**

[1756] 단계-3에서 tert-부틸 (4-(6-브로모피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-플루오로벤질)카바메이트로 합성을 시작한 것을 제외하고 실질적으로 실시예 104의 합성에 따라서 실시예 110을 제조하였다.

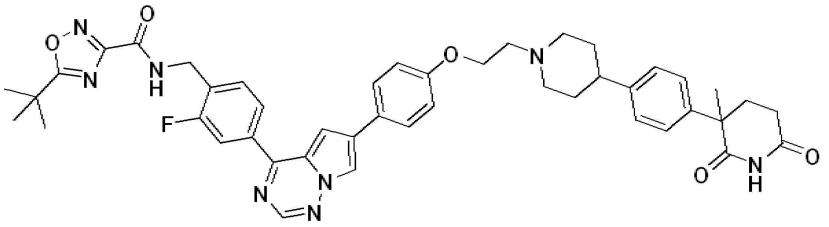


[1757]

[1758] 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[4-[2-[4-[6-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]-3-피리딜]-1-피페리딜]에톡시]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-플루오로-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.82 (s, 1H), 9.61 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 9.46 (bs, 1H), 8.74 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.99-7.95 (m, 3H), 7.84 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (bs, 1H), 7.10 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 6.68 (bs, 1H), 4.80-4.74 (m, 1H), 4.70 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.43-4.40 (m, 2H), 3.75-3.55 (m, 4H), 3.25-3.15 (m, 3H), 2.80-2.55 (m, 2H), 2.10-1.85 (m, 6H), 1.44 (s, 9H). LC-MS (ES$^-$): m/z 799.20 [M-H]$^-$.

[1759] **실시예 111**

[1760] 실시예 111을 실질적으로 실시예 104의 합성에 따라서 제조하였다

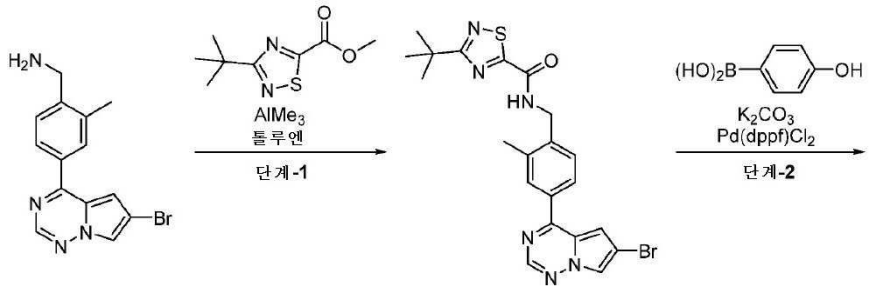


[1761]

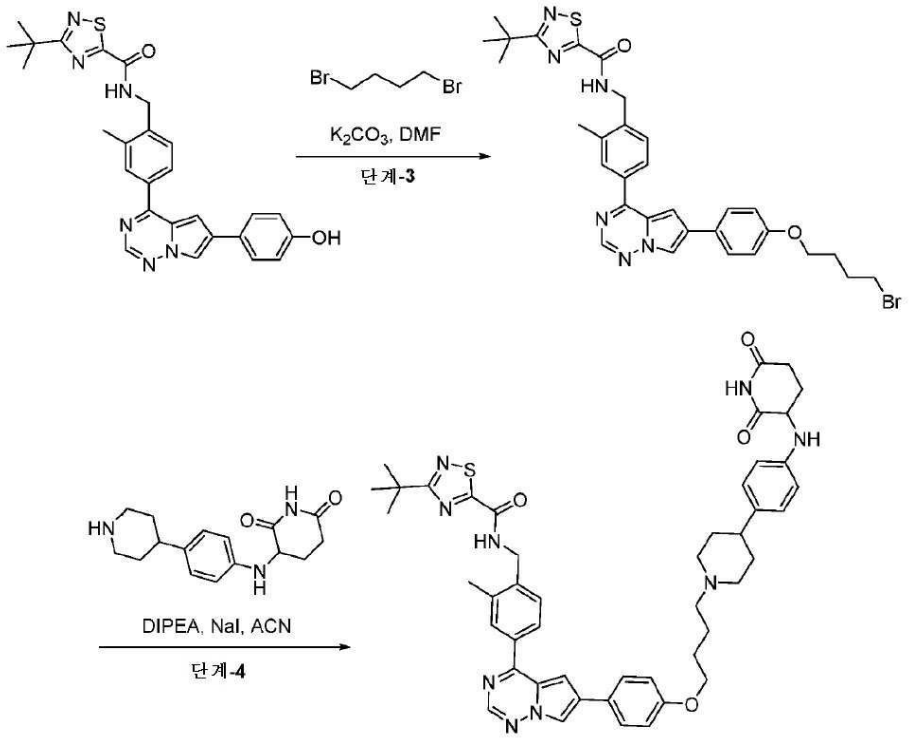
[1762] 단계-3에 대해서 tert-부틸 (4-(6-브로모피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-플루오로벤질)카바메이트로 합성을 시작하였다.

[1763] 5-tert-부틸-N-[[2-플루오로-4-[6-[4-[2-[4-[4-(3-메틸-2,6-다이옥소-3-피페리딜)페닐]-1-피페리딜]에톡시]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.92 (s, 1H), 9.61 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.99 -7.94 (m, 3H), 7.66 (s, 1H), 7.61 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (s, 4H), 7.10 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.63 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.70 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.24-3.16 (m, 2H), 2.83 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 2.49-2.32 (m, 2H), 2.13-2.02 (m, 4H), 1.96-1.90 (m, 2H), 1.44 (s, 3H), 1.42 (s, 9H). LC-MS (ES$^-$): m/z 797.15 [M-H]$^-$.

[1764] **실시예 112. 3-tert-부틸-N-[[4-[6-[4-[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]부톡시]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-티아다이아졸-5-카복스아마이드의 합성**



[1765]



[1766]

[1767] **단계-1**:

[1768] 0℃에서 교반하면서 톨루엔(15㎖) 중 [4-(6-브로모피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸-페닐]메탄아민(1.5g, 4.73mmol)의 용액을 밀봉 튜브에 첨가하였다. 트라이메틸알루미늄(681.80mg, 9.46mmol) 적가하였고, 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 톨루엔 중 메틸 3-tert-부틸-1,2,4-티아다이아졸-5-카복실레이트(1.14g, 5.67mmol)의 첨가 후, 반응 혼합물을 120℃에서 2시간 동안 가열시키고, 반응 진행을 TLC로 모니터링하였다. 완결 후, 반응을 물(400㎖)로 반응정지시키고, 에틸 아세테이트(300㎖×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 물(200㎖), 염수 용액(200㎖)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 제공하였고, 이것을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 230-400메시, 석유 에터 중 0-10% 에틸 아세테이트)로 정제시켜 N-[[4-(6-브로모피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸-페닐]메틸]-3-tert-부틸-1,2,4-티아다이아졸-5-카복스아마이드(1.5g, 3.00mmol, 63.38% 수율)를 연한 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 485.17 $[M+H]^+$.

[1769] **단계-2**:

[1770] 교반하면서 다이옥산(8㎖) 중 N-[[4-(6-브로모피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸-페닐]메틸]-3-tert-부틸-1,2,4-티아다이아졸-5-카복스아마이드(1g, 2.06mmol) 및 (4-하이드록시페닐)보론산(426.23mg, 3.09mmol)의 용액에, 물(2㎖) 및 탄산칼륨, 과립(854.18mg, 6.18mmol)을 밀봉 튜브에 첨가하였다. 반응 혼합물을 2분 동안 아르곤 분위기 하에서 붓고, Pd(dppf)Cl_2(150.60mg, 206.02㎛ol)를 첨가하였다. 반응을 아르곤 가스로 5분 동안 퍼징하고, 그것을 100℃에서 16시간 동안 가열시켰다. 물(800㎖)을 반응 혼합물에 첨가하고, 그것을 에틸 아세테이트(700㎖×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 물(500㎖), 염수 용액(500㎖)으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 수득하였고, 이것을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 230-400메시, 석유 에터 중 0-100% 에틸 아세테이트)로 정제시켜 3-tert-부틸-N-[[4-[6-(4-하이드록시페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-티아다이아졸-5-카복스아마이드(0.9g, 1.46mmol, 70.97% 수율)을 연한 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 499.84 $[M+H]^+$.

[1771] **단계-3**:

[1772] DMF(5 ㎖) 중 3-tert-부틸-N-[[4-[6-(4-하이드록시페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-티아다이아졸-5-카복스아마이드(180mg, 361.01㎛ol) 및 1,4-다이브로모부탄(77.95mg, 361.01㎛ol, 42.83㎕)의 교반 용액에, 탄산칼륨 과립(49.89mg, 361.01㎛ol)을 첨가하고, 70℃에서 16시간 동안 교반하였다. 물(100㎖)을 반응 혼합물에 첨가하고, 추출을 에틸 아세테이트(50㎖×3)를 사용하여 수행하였다. 합한 유기층을

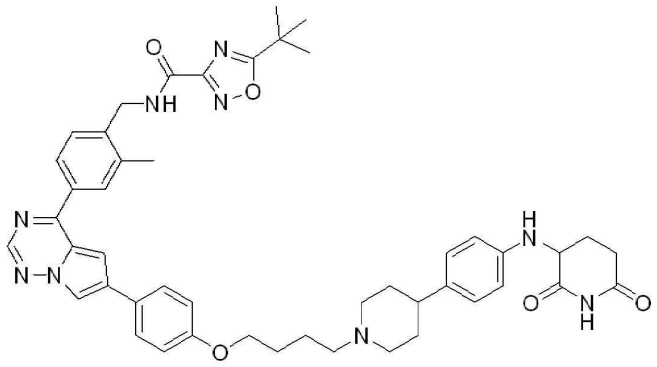
물(50㎖), 염수 용액(50㎖)으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 얻었다. 조물질을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 230-400메시, 석유 에터 중 0-100% 에틸 아세테이트)로 정제시켜 N-[[4-[6-[4-(4-브로모부톡시)페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-3-tert-부틸-1,2,4-티아다이아졸-5-카복스아마이드(60mg, 91.86μmol, 25.44% 수율)를 연한 황색 액체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 634.73 $[M+H]^+$.

[1773] **단계-4**:

[1774] ACN(3 ㎖) 중 N-[[4-[6-[4-(4-브로모부톡시)페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-3-tert-부틸-1,2,4-티아다이아졸-5-카복스아마이드(60mg, 94.70μmol)의 교반 용액에 N-에틸-N-아이소프로필-프로판-2-아민(122.39mg, 946.97μmol, 164.94㎕)을 첨가하였다. 소듐 아이오다이드(7.10mg, 47.35μmol) 및 3-[4-(4-피페리딜)아닐리노]피페리딘-2,6-다이온 TFA 염(49.41mg, 123.11μmol)을 이 용액에 첨가하고 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응을 LC-MS로 모니터링하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시켜 조 화합물을 얻었고, 이것을 분취용-HPLC로 정제시켜 3-tert-부틸-N-[[4-[6-[4-[4-[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]부톡시]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-티아다이아졸-5-카복스아마이드 TFA 염(31mg, 31.30μmol, 33.05% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 840.44 $[M+H]^+$.

[1775] **실시예 113**

[1776] 실시예 113을 실질적으로 실시예 112의 합성에 따라서 제조하였다

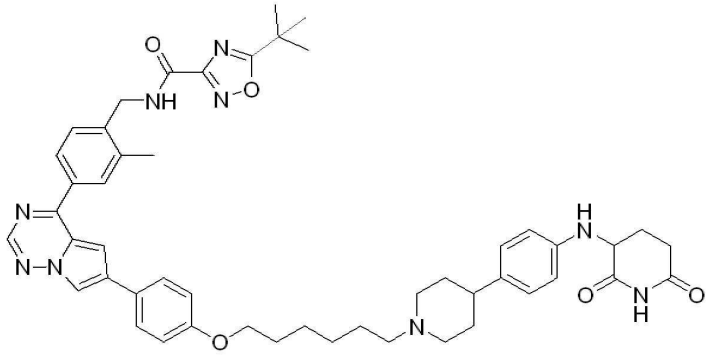
[1777] 

[1778] 단계-2의 경우,N-[[4-(6-브로모피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸-페닐]메틸]-3-tert-부틸-1,2,4-티아다이아졸-5-카복스아마이드 대신에 N-(4-(6-브로모피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-5-(tert-부틸)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드를 사용하였다.

[1779] 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[4-[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]부톡시]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.78 (s, 1H), 9.54 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 9.03 (bs, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.04-8.01 (m, 2H), 7.89 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.07 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 6.95 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.64 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.57 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.29-4.25 (m, 1H), 4.09-4.08 (m, 2H), 3.57 (bs, 2H), 3.17 (bs, 2H), 3.07-2.99 (m, 2H), 2.73-2.54 (m, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.11-2.07 (m, 1H), 1.97-1.76 (m, 9H), 1.45 (s, 9H). LC-MS (ES^+): *m/z* 824.44 $[M+H]^+$.

[1780] **실시예 114**

[1781] 실시예 114를 실질적으로 실시예 112의 합성에 따라서 제조하였다



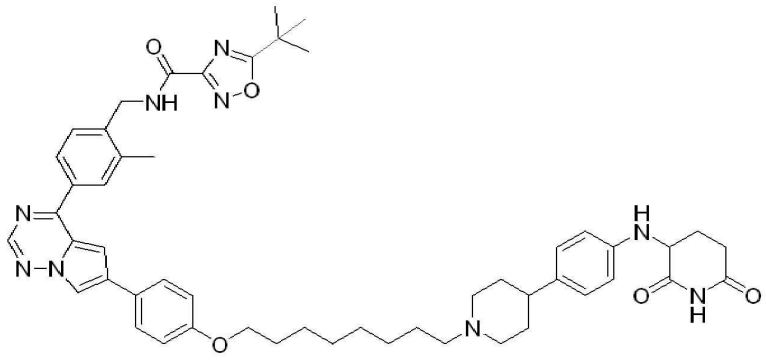
[1782]

[1783] 단계-2에서,N-[[4-(6-브로모피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸-페닐]메틸]-3-tert-부틸-1,2,4-티아다이아졸-5-카복스아마이드 대신에 N-(4-(6-브로모피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-5-(tert-부틸)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드를 사용하였다. 단계-3에서, 1,4-다이브로모부탄 대신에 1,6-다이브로모헥산을 사용하였다.

[1784] 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[4-[6-[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]헥스옥시]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드. ^{1}H NMR (401 MHz, DMSO-d_6) δ 10.78 (s, 1H), 9.54 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.08-6.93 (m, 4H), 6.64 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.29-4.25 (m, 1H), 4.05-4.02 (m, 2H), 3.25-3.21 (m, 2H), 3.10-2.99 (m, 4H), 2.75-2.55 (m, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.07-2.06 (m, 1H), 2.01-1.60 (m, 9H), 1.44 (m, 13H). LC-MS (ES$^+$): m/z 852.03 $[M+H]^+$.

[1785] **실시예 115**

[1786] 실시예 115를 실질적으로 실시예 112의 합성에 따라서 제조하였다

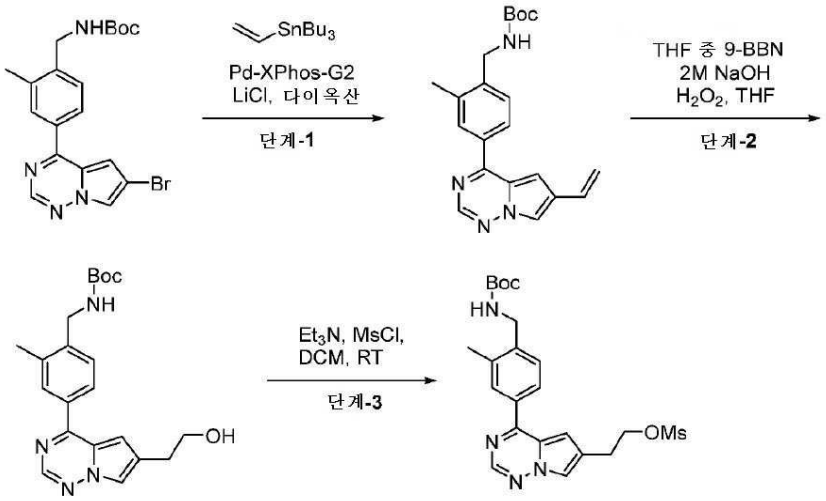


[1787]

[1788] 단계-2에서,N-[[4-(6-브로모피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸-페닐]메틸]-3-tert-부틸-1,2,4-티아다이아졸-5-카복스아마이드 대신에 N-(4-(6-브로모피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-5-(tert-부틸)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드를 사용하였다. 단계-3에서: 1,4-다이브로모부탄 대신에 1,8-다이브로모옥탄을 사용하였다.

[1789] 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[4-[8-[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]oct옥시]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드. ^{1}H NMR (401 MHz, DMSO-d_6) δ 10.78 (s, 1H), 9.54 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 9.01 (bs, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.05-8.01 (m, 2H), 7.86 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06-6.92 (m, 4H), 6.63 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.57 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.29-4.25 (m, 1H), 4.02 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.54 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 3.05-2.94 (m, 4H), 2.67-2.60 (m, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.11-2.07 (m, 1H), 1.95-1.71 (m, 9H), 1.51-1.31 (m, 8H), 1.44 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): m/z 880.00 (2.58, $[M+H]^+$.

[1790] **2-[4-[4-[(tert-부톡시카보닐아미노)메틸]-3-메틸-페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일]에틸 메탄설포네이트의 합성**



[1791]

[1792] **단계-1**:

[1793] 1,4-다이옥산(25㎖) 및 THF(25㎖) 중 tert-부틸 N-[[4-(6-브로모피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(5.0g, 11.98mmol)의 교반 용액에, 트라이부틸(바이닐)스타난(27.80g, 47.93mmol), 무수 염화리튬(1.52g, 35.95mmol) 및 Pd-XPhos-G2(941.77mg, 1.20mmol)를 첨가하였다. 반응을 100℃에서 16시간 동안 교반하고, 반응의 진행을 TLC 및 LC-MS로 모니터링하였다. 완결 후, 반응 혼합물을 물로 세척하고, 에틸 아세테이트(250㎖×3)로 추출하고, 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 얻었다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피(실리카 230-400메시, 석유 에터 중 0-40% 에틸 아세테이트)로 정제시켜 tert-부틸 N-[[2-메틸-4-(6-바이닐피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)페닐]메틸]카바메이트(4.4g, 11.86mmol, 98.95% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 365.92 $[M+H]^+$.

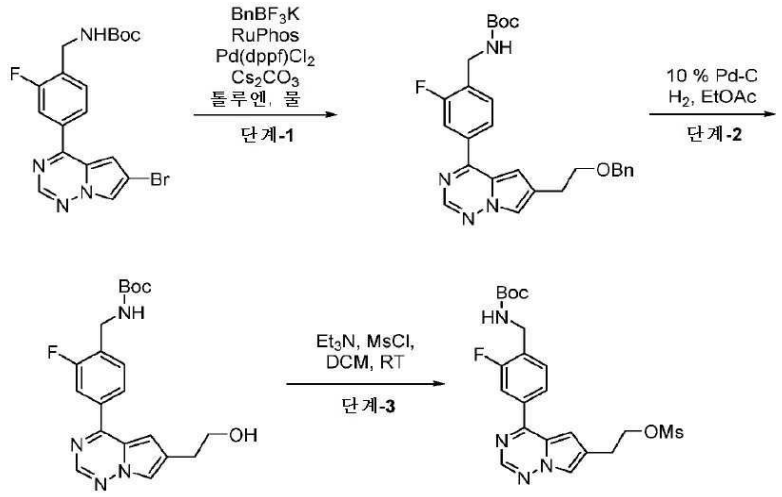
[1794] **단계-2**:

[1795] THF(10㎖) 중 tert-부틸 N-[[2-메틸-4-(6-바이닐피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)페닐]메틸]카바메이트(1g, 2.74mmol)의 교반 용액에 9-보라바이사이클로[3.3.1]노난 용액(THF 중 0.5M, 5.49mmol)을 불활성 분위기 하에서 0℃에서 첨가하였다. TLC 및 LC-MS로 모니터링하면서 반응 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 완결 후, 혼합물을 2M NaOH 용액(2.74mmol) 그 다음 과산화수소 용액으로 반응정지시키고, 5시간 동안 교반하였다. 그 다음 생성된 용액을 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축 건조시켰다. 조 생성물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 석유 에터 중 0-50% 에틸 아세테이트)를 통해 정제시켜 tert-부틸 N-[[4-[6-(2-하이드록시에틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(0.7g, 1.67mmol, 60.70% 수율)를 황색 검으로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 383.24 $[M+H]^+$.

[1796] **단계-3**:

[1797] 0℃까지 냉각된 DCM(20㎖) 중 tert-부틸 N-[[4-[6-(2-하이드록시에틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(0.9g, 2.35mmol)의 교반 용액에 0℃에서 트라이에틸아민(595.31mg, 5.88mmol, 819.98㎕)을 첨가하였다. 메탄설포닐 클로라이드(404.35mg, 3.53mmol, 273.21㎕)를 첨가하고, 반응을 30℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 LC-MS 및 TLC로 모니터링하였다. 반응 완결 후, 반응 혼합물을 차가운 물(50㎖)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(2×50㎖)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 제공하였고, 이것을 플래시 칼럼 크로마토그래피(석유 에터/에틸 아세테이트)를 통해 정제시켜 생성물 2-[4-[4-[(tert-부톡시카보닐아미노)메틸]-3-메틸-페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일]에틸 메탄설포네이트(0.85g, 1.76mmol, 74.74% 수율)을 황색 검 같은 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 461.38 $[M+H]^+$.

[1798] **2-[4-[4-[(tert-부톡시카보닐아미노)메틸]-3-플루오로-페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일]에틸 메탄설포네이트의 합성**



[1799]

[1800] **단계-1**:

[1801] 톨루엔(50㎖) 중 tert-부틸 N-[[4-(6-브로모피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-플루오로-페닐]메틸]카바메이트(5g, 11.87mmol) 및 포타슘 (2-벤질옥시에틸)트라이플루오로보레이트(4.32g, 17.80mmol)의 교반 용액에 물(30㎖) 중 탄산세슘(9.67g, 29.67mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 질소 가스로 10분 동안 퍼징하고, 그 다음 RuPhos(1.11g, 2.37mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$(694.77mg, 949.53㎛ol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 (질소 가스로) 탈기시키고, 그 다음 TLC 및 LC-MS로 모니터링하면서 110℃까지 16시간 동안 가열시켰다. 반응 완결 후, 그것을 물로 반응정지시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 감압 하에서 농축시키고, 생성된 잔류물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(석유 에터 중 0-30% 에틸 아세테이트)로 정제시켜 tert-부틸 N-[[4-[6-(2-벤질옥시에틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-플루오로-페닐]메틸]카바메이트(4g, 6.55mmol, 55.16% 수율)를 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 477.51 $[M+H]^+$.

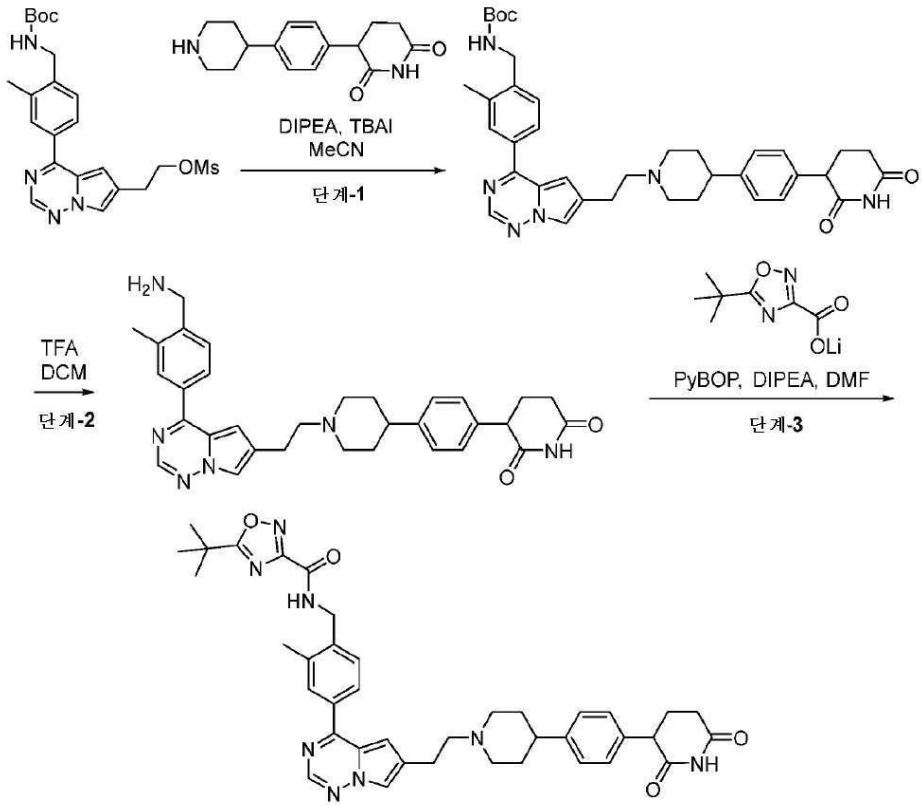
[1802] **단계-2**:

[1803] 불활성 분위기 하에서 tert-부틸 N-[[4-[6-(2-벤질옥시에틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-플루오로-페닐]메틸]카바메이트(1.8g, 3.78mmol)의 교반 용액에 탄소 상 10wt.% 팔라듐, 타입 487, 건식(4.02g, 37.77mmol)을 첨가하였다. TLC 및 LC-MS로 모니터링하면서 반응 혼합물을 수소 분위기 하에서 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 완결 후, 반응 혼합물을 셀라이트로 여과하고 에틸 아세테이트로 세척하였다. 생성된 여과액을 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 제공하였고, 이것을 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 석유 에터 중 0-50% 에틸 아세테이트)로 정제시켜 tert-부틸 N-[[2-플루오로-4-[6-(2-하이드록시에틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]페닐]메틸]카바메이트(0.98g, 2.28mmol, 60.43% 수율)를 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 387.44 $[M+H]^+$.

[1804] **단계-3**:

[1805] DCM(15㎖) 중 tert-부틸 N-[[2-플루오로-4-[6-(2-하이드록시에틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]페닐]메틸]카바메이트(1.3g, 3.36mmol)의 교반 용액에 트라이에틸아민(1.02g, 10.09mmol, 1.41㎖), 그 다음 메탄설포닐 클로라이드(462.45mg, 4.04mmol, 312.47㎕)를 0℃에서 불활성 분위기 하에서 첨가하였다. 실온까지 가온시키면서 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 TLC 및 LC-MS로 모니터링하였다. 반응 완결 후, 반응 혼합물을 $NaHCO_3$ 용액으로 반응정지시키고, DCM으로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 생성물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 40-63메시, 석유 에터 중 50% 에틸 아세테이트)를 통해 정제시켜 2-[4-[4-[(tert-부톡시카보닐아미노)메틸]-3-플루오로-페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일]에틸 메탄설포네이트(1.4g, 2.98mmol, 88.69% 수율)를 황색 무정형 고체를 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 466.12 $[M+H]^+$.

[1806] **실시예 116. 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[2-[4-[4-(2,6-다이옥소-3-피페리딜)페닐]-1-피페리딜]에틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드의 합성**



[1807]

[1808] **단계-1**:

[1809] 아세토나이트릴(5㎖) 중 3-[4-(4-피페리딜)페닐]피페리딘-2,6-다이온(47.31㎎, 173.71㎛ol)의 교반 용액에 테트라부틸암모늄 아이오다이드(80.20㎎, 217.13㎛ol), 그 다음 N,N-다이아이소프로필에틸아민(84.19㎎, 651.40㎛ol, 113.46㎕)을 불활성 분위기 하에 첨가하였다. 그 다음, 2-[4-[4-[(tert-부톡시카보닐아미노)메틸]-3-메틸-페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일]에틸 메탄설포네이트(0.1g, 217.13㎛ol)를 나누어 첨가하였다. TLC 및 LC-MS로 모니터링하면서 반응 혼합물을 60℃에서 16시간 동안 가열시켰다. 반응 완결 후, 그것을 물로 반응정지시키고, DCM으로 추출하였다. 유기층을 염수 용액으로 세척하고, 감압 하에서 농축 건조시켰다. 조생성물을 Biotage(DCM 중 0-5% MeOH)로 정제시켜 tert-부틸 N-[[4-[6-[2-[4-[4-(2,6-다이옥소-3-피페리딜)페닐]-1-피페리딜]에틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(0.1g, 155.47㎛ol, 71.60% 수율)를 갈색 끈적이는 액체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 637.25 $[M+H]^+$.

[1810] **단계-2**:

[1811] DCM(2㎖) 중 tert-부틸 N-[[4-[6-[2-[4-[4-(2,6-다이옥소-3-피페리딜)페닐]-1-피페리딜]에틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(0.1g, 157.04㎛ol)의 교반 용액에 트라이플루오로아세트산(1.48g, 12.98㎜ol, 1㎖)을 불활성 분위기 하에서 첨가하였다. TLC 및 LC-MS로 모니터링하면서 반응 혼합물을 3시간 동안 2℃에서 교반하였다. 반응 완결 후, 그것을 감압 하에서 농축시키고, 생성된 잔류물을 다이에틸에터로 세척하여 3-[4-[1-[2-[4-[4-(아미노메틸)-3-메틸-페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일]에틸]-4-피페리딜]페닐]피페리딘-2,6-다이온 TFA 염(0.1g, 147.54㎛ol, 93.95% 수율)을 갈색 끈적이는 액체로서 제공하였다. 그것을 정제시키지 않고 직접 다음 단계에서 사용하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 537.29 $[M+H]^+$.

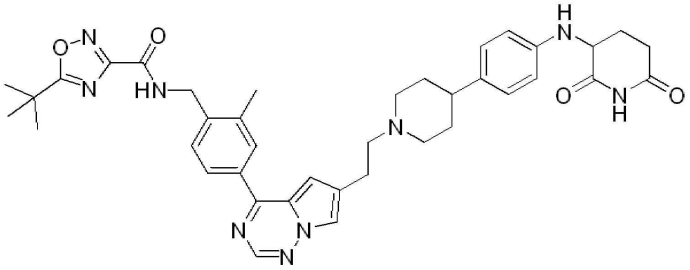
[1812] **단계-3**:

[1813] DMF(4㎖) 중 3-[4-[1-[2-[4-[4-(아미노메틸)-3-메틸-페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일]에틸]-4-피페리딜]페닐]피페리딘-2,6-다이온 TFA 염(0.09g, 138.31㎛ol) 및 (5-tert-부틸-1,2,4-옥사다이아졸-3-카보닐)옥시리튬(24.36㎎, 138.31㎛ol)의 교반 용액에 N,N-다이아이소프로필에틸아민(53.63㎎, 414.94㎛ol, 72.28㎕),

그 다음 PyBOP(107.97㎎, 207.47㎛ol)를 첨가하였다. TLC 및 LC-MS 분석으로 모니터링하면서 반응 혼합물을 16시간 동안 28℃에서 교반하였다. 반응 완결 후, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시키고, 생성된 생성물을 분취용-HPLC로 정제시켜 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[2-[4-[4-(2,6-다이옥소-3-피페리딜)페닐]-1-피페리딜]에틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드 TFA 염(17.4㎎, 21.40㎛ol, 15.47% 수율)을 연한 황색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.83 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 9.54 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.60(s, 1H)), 8.19 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33-6.97 (m, 4H), 4.55 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.82 (q, J = 5.4 Hz, 1H), 3.66-3.62 (m, 2H), 3.21-3.09 (m, 6H), 2.86-2.83 (m, 1H), 2.69 (s, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.18-2.13 (m, 1H), 2.07-2.00 (m, 3H), 1.92-1.86 (m, 2H), 1.44 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): m/z 689.21 $[M+H]^+$.

[1814] **실시예 117**

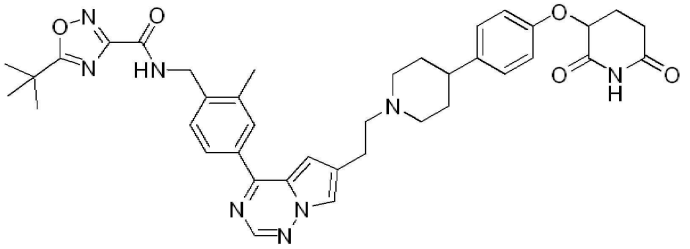
[1815] 실시예 117을 실시예 116의 합성에 따라서 제조하였다

[1816] 

[1817] 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[2-[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]에틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.78 (s, 1H), 9.54 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.95-7.93 (m, 2H), 7.46 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24-6.94 (m, 3H), 6.64 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.56 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.29-4.25 (m, 1H), 3.50-3.42 (m, 4H), 3.20-3.05 (m, 4H), 2.73-2.60 (m, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.11-2.10 (m, 1H), 2.08-1.75 (m, 5H), 1.44 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): m/z 704.70 $[M+H]^+$.

[1818] **실시예 118**

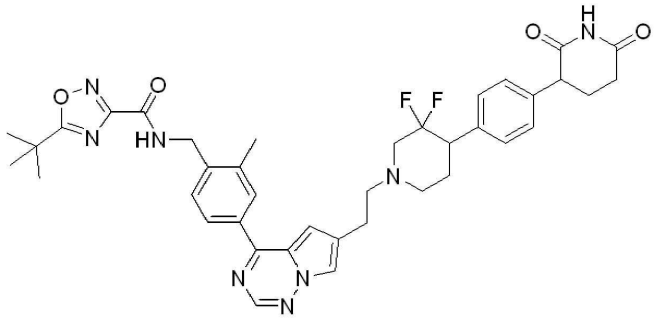
[1819] 실시예 118을 실시예 116의 합성에 따라서 제조하였다

[1820] 

[1821] 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[2-[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)옥시]페닐]-1-피페리딜]에틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ = 10.91 (br s, 1H), 9.52 (t, J=5.8 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.97 - 7.90 (m, 2H), 7.45 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.21 - 7.09 (m, 3H), 6.93 (d, J=8.6 Hz, 2H), 5.14 (dd, J=5.0, 10.5 Hz, 1H), 4.55 (d, J=6.0 Hz, 2H), 3.06 (br d, J=11.2 Hz, 2H), 2.90 (br t, J=7.4 Hz, 2H), 2.76 - 2.59 (m, 4H), 2.56 (br d, J=4.8 Hz, 1H), 2.46 (s, 4H), 2.22 - 2.15 (m, 1H), 2.08 (br d, J=10.4 Hz, 2H), 1.78 - 1.69 (m, 2H), 1.67 - 1.55 (m, 2H), 1.43 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): m/z 705.4 $[M+H]^+$.

[1822] **실시예 119**

[1823] 실시예 119를 실시예 116의 합성에 따라서 제조하였다

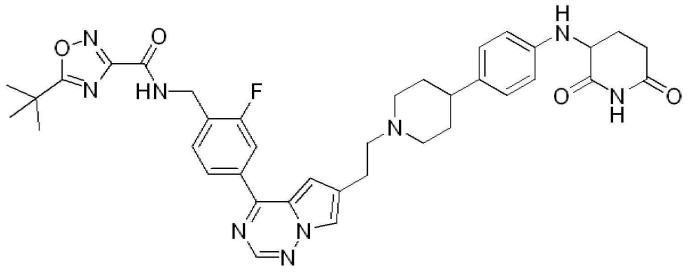


[1824]

[1825] 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[2-[4-[4-(2,6-다이옥소-3-피페리딜)페닐]-3,3-다이플루오로-1-피페리딜]에틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.83 (s, 1H), 9.51 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.96-7.94 (m, 2H), 7.45 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.20-7.16 (m, 3H), 4.55 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.87-3.83 (m, 1H), 3.07-2.00 (m, 3H), 2.91-2.91 (m, 2H), 2.80-2.78 (m, 2H), 2.67-2.63 (m, 1H), 2.46 (s, 5H), 2.41-2.17 (m, 2H), 2.11-2.03 (m, 2H), 1.83-178 (m, 1H), 1.44 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): m/z 725.17 $[M+H]^+$.

[1826] **실시예 120**

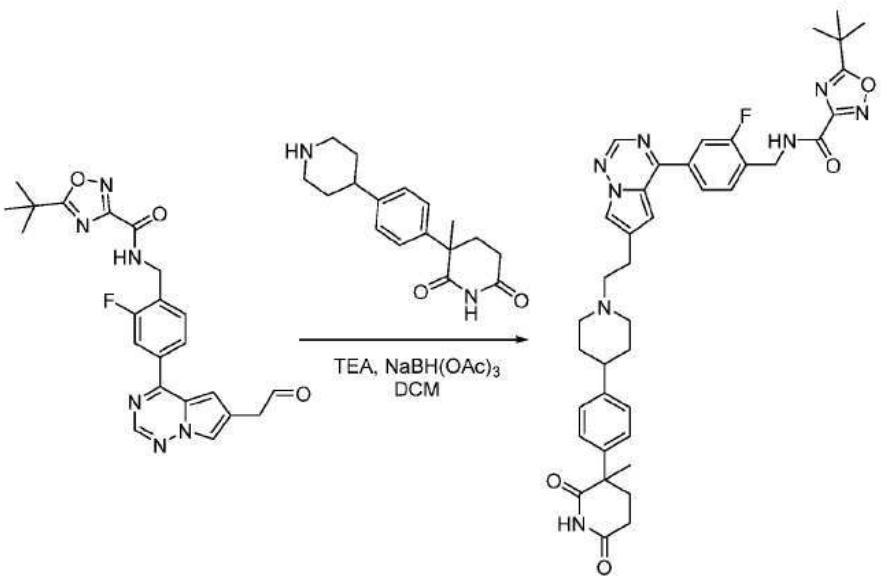
[1827] 실시예 120을 실시예 116의 합성에 따라서 제조하였다



[1828]

[1829] 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[2-[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]에틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-플루오로-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.78 (s, 1H), 9.61 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 9.20 (bs, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.98-7.97 (m, 1H), 7.91-7.87 (m, 1H), 7.61 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.96 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.64 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.62 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.30-4.26 (m, 1H), 3.52-3.49 (m, 3H), 3.37-3.06 (m, 4H), 2.74-2.67 (m, 1H), 2.60-2.55 (m, 3H), 2.11-2.04 (m, 1H), 1.99-1.94 (m, 2H), 1.81-1.75 (m, 3H), 1.44 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): m/z 708.24 $[M+H]^+$.

[1830] **실시예 121. 5-tert-부틸-N-[[2-플루오로-4-[6-[2-[4-[4-(3-메틸-2,6-다이옥소-3-피페리딜)페닐]-1-피페리딜]에틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드의 합성**

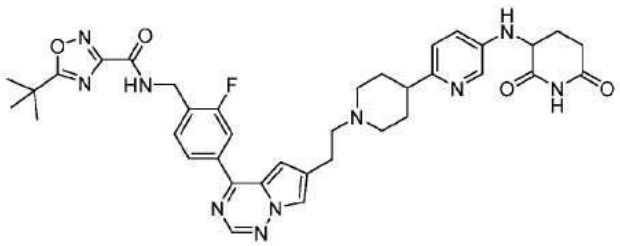


[1831]

[1832] DCM(5㎖) 중 3-메틸-3-[4-(4-피페리딜)페닐]피페리딘-2,6-다이온 하이드로클로라이드(98.42㎎, 304.87㎛ol)의 교반 용액을 트라이에틸아민(347.78㎎, 3.44㎜ol, 479.04㎕)으로 염기성화시키고, 5분 동안 교반한 후 5-tert-부틸-N-[[2-플루오로-4-[6-(2-옥소에틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드(0.15g, 343.69㎛ol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃까지 냉각시키고, 소듐 트라이아세톡시보로하이드라이드(217.56㎎, 1.03㎜ol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 완결 후, 용매를 감압 하에서 농축시키고, 완충액으로서 TFA를 사용하여 분취용-HPLC로 정제시켜 5-tert-부틸-N-[[2-플루오로-4-[6-[2-[4-[4-(3-메틸-2,6-다이옥소-3-피페리딜)페닐]-1-피페리딜]에틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드 트라이플루오로아세트산 염(49.3㎎, 59.26㎛ol, 17.24% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.92 (s, 1H), 9.61 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.91- 7.88 (m, 1H), 7.60 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20-7.26 (m, 5H), 4.62 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.55-3.45 (m, 4H), 3.21-3.08 (m, 4H), 2.86-2.80 (m, 1H), 2.49-2.40 (m, 2H), 2.10-1.89 (m, 4H), 1.86-1.80 (m, 2H), 1.43 (s, 12H). LC-MS (ES$^-$): m/z 705.45 [M-H]$^-$.

[1833] **실시예 122**

[1834] 실시예 122를 실시예 121의 합성에 따라서 제조하였다

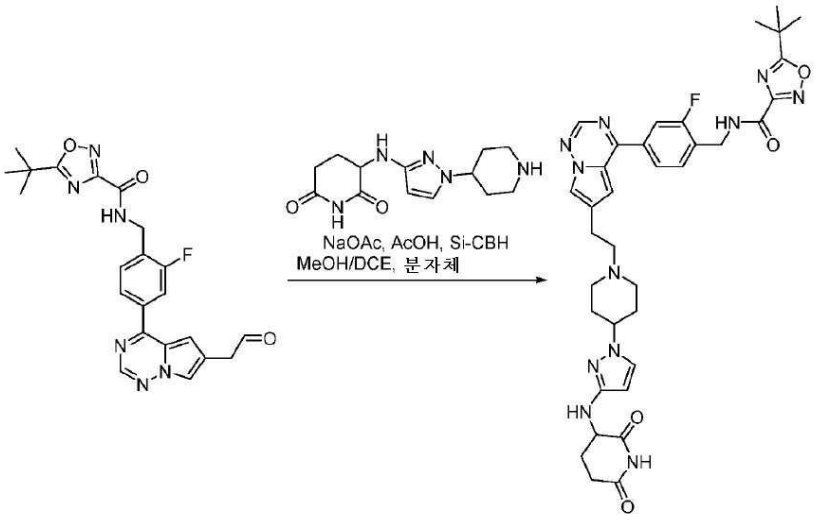


[1835]

[1836] 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[2-[4-[5-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]-2-피리딜]-1-피페리딜]에틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-플루오로-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.79 (s, 1H), 9.58 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.21 (brs, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.98-7.87 (m, 2H), 7.89 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.98 (s, 2H), 4.61 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.34-4.30 (m, 1H), 3.05 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 2.91 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.80-2.67 (m, 5H), 2.11-2.05 (m, 3H), 1.91-1.88 (m, 1H), 1.80-1.60 (m, 4H), 1.43 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): m/z 709.25 [M+H]$^+$.

[1837] **실시예 123.**

5-tert-부틸-N-[[4-[6-[2-[4-[3-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]피라졸-1-일]-1-피페리딜]에틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-플루오로-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드의 합성

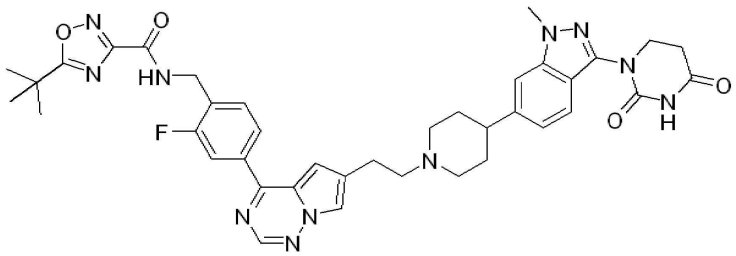


[1838]

[1839] DCE(3㎖) 및 메탄올(3㎖) 중 3-[[1-(4-피페리딜)피라졸-3-일]아미노]피페리딘-2,6-다이온 TFA 염(107.60mg, 274.95μmol)의 교반 용액에 아세트산나트륨, 무수(56.39mg, 687.38μmol), 아세트산(13.76mg, 229.13μmol, 13.10㎕) 및 분자체(0.1g)를 불활성 분위기 하에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 10 내지 15분 동안 교반한 후 5-tert-부틸-N-[[2-플루오로-4-[6-(2-옥소에틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드(0.1g, 229.13μmol)를 첨가하고 반응을 70℃에서 4시간 동안 환류시켰다. 그 다음 반응 혼합물을 0℃까지 냉각시키고, Si-CBH(66.40mg, 1.15mmol)를 첨가하고, LC-MS로 모니터링하면서 실온에서 추가 16시간 동안 교반하였다. 반응 완결 후, 반응 혼합물을 셀라이트로 여과하고 진공 하에서 농축시켜 조 생성물을 제공하였고, 이것을 분취용-HPLC로 정제시켜 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[2-[4-[3-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]피라졸-1-일]-1-피페리딜]에틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-플루오로-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드 TFA 염(32mg, 39.13μmol, 17.08% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.78 (s, 1H), 9.60 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 9.30 (bs, 1H), 8.64 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.99-7.97 (m, 1H), 7.91-7.88 (m, 1H), 7.61 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.27-7.21 (m, 1H), 5.57 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.24-4.12 (m, 2H), 3.82-3.48 (m, 4H), 3.23-3.11 (m, 4H), 2.67-2.62 (m, 1H), 2.57-2.54 (m, 1H), 2.24-2.07 (m, 4H), 2.01-1.93 (m, 1H), 1.44 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): m/z 698.68 [M+H]$^+$.

[1840] **실시예 124**

[1841] 실시예 124를 실시예 123의 합성에 따라서 제조하였다

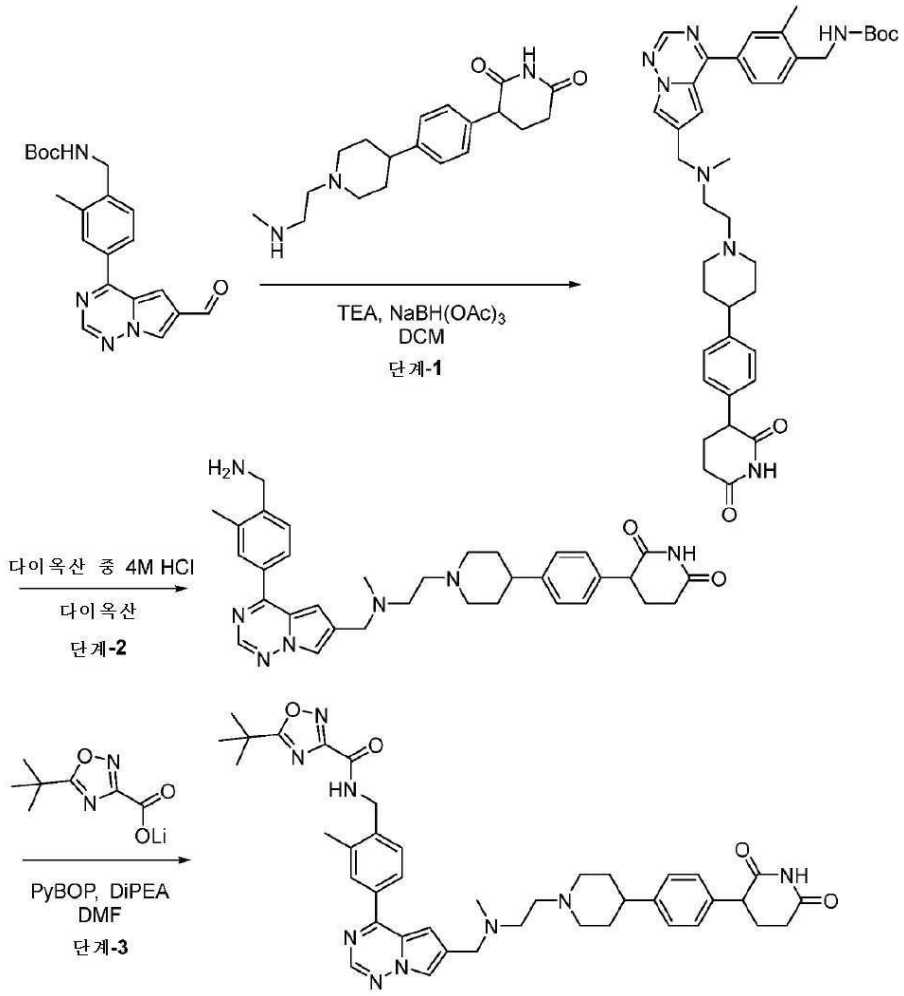


[1842]

[1843] 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[2-[4-[3-(2,4-다이옥소헥사하이드로피리미딘-1-일)-1-메틸-인다졸-6-일]-1-피페리딜]에틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-플루오로-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.55 (s, 1H), 9.61 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.00-7.98 (m, 1H), 7.91-7.89 (m, 1H), 7.63-7.60 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.05-7.03 (m, 1H), 4.62 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.91 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.58-3.49 (m, 4H),

3.24-3.12 (m, 4H), 3.04-2.98 (m, 1H), 2.76 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.14-2.11 (m, 2H), 2.01-1.92 (m, 2H), 1.44 (s, 9H). LC-MS (ES^+): *m/z* 748.15 $[M+H]^+$.

[1844] **실시예 125. 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[[2-[4-[4-(2,6-다이옥소-3-피페리딜)페닐]-1-피페리딜]에틸-메틸-아미노]메틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드의 합성**



[1845]

[1846] **단계-1**:

[1847] 실온에서 아세토나이트릴(4.43㎖) 및 DCM(4.43㎖) 중 tert-부틸 N-[[4-(6-폼일피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(0.500g, 1.36mmol)의 교반 용액에 3-[4-[1-[2-(메틸아미노)에틸]-4-피페리딜]페닐]피페리딘-2,6-다이온 TFA 염(1.09g, 2.46mmol) 및 트라이에틸아민(1.38g, 13.65mmol, 1.90㎖)을 적가 방식으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 5시간 동안 교반하였다. 그 후에, 반응 혼합물을 0℃까지 냉각시키고, 소듐 트라이아세톡시보로하이드라이드(1.74g, 8.19mmol)를 나누어 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온까지 가온시키고, 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(50㎖)로 반응정지시키고, 에틸 아세테이트(3×150㎖)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 용액(50㎖)으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축시켜 조생성물을 제공하였고, 이것을 역상 크로마토그래피(물/아세토나이트릴 중 0.1% 폼산)로 정제시켜 tert-부틸 N-[[4-[6-[[2-[4-[4-(2,6-다이옥소-3-피페리딜)페닐]-1-피페리딜]에틸-메틸-아미노]메틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(500㎎, 640.36㎛ol, 46.93% 수율)를 연한 황색 오일로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 680.51 $[M+H]^+$

[1848] **단계-2**:

[1849] 0℃에서 DCM(6㎖) 중 tert-부틸 N-[[4-[6-[[2-[4-[4-(2,6-다이옥소-3-피페리딜)페닐]-1-피페리딜]에틸-메틸-아미노]메틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(0.200g, 294.18㎛ol)의 용액에 1,4-다이옥산 중 4M 염화수소 용액(2㎖)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼

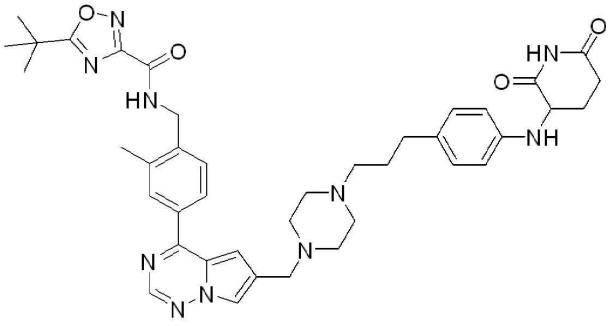
합물을 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 제공하였고, 이것을 다이에틸 에터(150㎖)로 배산처리하여 3-[4-[1-[2-[[4-[4-(아미노메틸)-3-메틸-페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일]메틸-메틸-아미노]에틸]-4-피페리딜]페닐]피페리딘-2,6-다이온 HCl 염(0.200g, 142.81μmol, 48.55% 수율)을 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): m/z 580.26 $[M+H]^+$.

[1850] **단계-3**:

[1851] DMF(4㎖) 중 3-[4-[1-[2-[[4-[4-(아미노메틸)-3-메틸-페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일]메틸-메틸-아미노]에틸]-4-피페리딜]페닐]피페리딘-2,6-다이온 하이드로클로라이드(0.200g, 324.57μmol) 및 (5-tert-부틸-1,2,4-옥사다이아졸-3-카보닐)옥시리튬(114.31mg, 649.15μmol)의 교반 용액, 반응 혼합물을 0℃까지 냉각시키고, 그 다음 N-에틸-N-아이소프로필-프로판-2-아민(419.48mg, 3.25mmol, 565.33㎕) 및 PyBOP(337.81mg, 649.15μmol)를 첨가하고, 그 다음 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 중탄산나트륨으로 희석시키고, 고체를 여과하고, 조 샘플을 분취용-HPLC 방법으로 정제시켜 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[[2-[4-[4-(2,6-다이옥소-3-피페리딜)페닐]-1-피페리딜]에틸-메틸-아미노]메틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드 폼산 염(39mg, 49.37μmol, 15.21% 수율)을 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.81 (s, 1H), 9.50 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.10 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.95-7.93 (m, 2H), 7.46 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.19-7.12 (m, 5H), 4.54 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.82-3.78 (m,1H), 3.71 (s, 2H), 3.01-2.97 (m, 2H), 2.68-2.51 (m, 1H), 2.51-2.44 (m, 5H), 2.43 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.18-2.09 (m, 4H), 1.72-1.60 (m, 4H), 1.43 (s, 9H). LC-MS (ES^-): m/z 730.31 $[M-H]^-$.

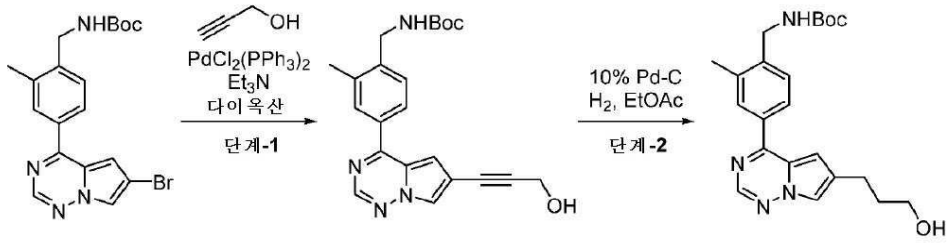
[1852] **실시예 126**

[1853] 실시예 126을 실시예 125의 합성에 따라서 제조하였다

[1854] 

[1855] 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[[4-[3-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]프로필]피페라진-1-일]메틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.77 (s, 1H), 9.54 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.95-7.93 (m, 2H), 7.46 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.92 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.61 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.53 (bs, 1H), 4.55 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.28-4.24 (m, 1H), 3.51-3.45 (m, 6H), 3.11-3.01 (m, 6H), 2.73-2.61 (m, 1H), 2.60-2.59 (m, 1H), 2.46-2.43 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.09-2.08 (m, 1H), 1.86-1.82 (m, 3H), 1.44 (s, 9H). LC-MS (ES^+): m/z 733.23 $[M+H]^+$.

[1856] **실시예 127. 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[3-[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]프로필]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드의 합성**



[1857]

[1858] **단계-1**:

[1859] 다이옥산(15㎖) 및 트라이에틸아민(15㎖) 중 tert-부틸 N-[[4-(6-브로모피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(3.0g, 7.19mmol)의 교반 용액에 프로프-2-인-1-올(604.56mg, 10.78mmol, 637.05㎕) 그 다음 CuI(273.83mg, 1.44mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤으로 30분 동안 탈기시키고, $Pd(PPh_3)_2Cl_2$(504.60mg, 718.91㎛ol)를 첨가하고, 90℃에서 24시간 동안 가열시켰다. 반응 완결 후, 반응 혼합물을 셀라이트 패드로 여과하고 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여과액을 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에서 농축시켜 조 생성물을 제공하였고, 이것을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔)를 통해 정제시켜 tert-부틸 N-[[4-[6-(3-하이드록시프로프-1-인일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(1.5g, 2.87mmol, 39.87% 수율)를 황색 오일로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 393.18 $[M+H]^+$.

[1860] **단계-2**:

[1861] 에틸 아세테이트(15㎖) 중 tert-부틸 N-[[4-[6-(3-하이드록시프로프-1-인일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(1.5g, 3.82mmol)의 용액에, 탄소 상 10wt.% 팔라듐, 타입 487, 건식(406.75mg, 3.82mmol)을 첨가하고, 혼합물을 수소 분위기(60 psi) 하에서 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 완결 후, 반응 혼합물을 셀라이트 패드로 여과하고 에틸 아세테이트로 세척하였다. 합한 유기층을 진공 하에서 농축시켜 조 생성물을 제공하였고, 이것을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔)를 통해 정제시켜 tert-부틸 N-[[4-[6-(3-하이드록시프로필)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(1.0g, 1.89mmol, 49.49% 수율)를 황색 오일로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 397.28 $[M+H]^+$.

[1862] **단계-3**:

[1863] DCM(10㎖) 중 tert-부틸 N-[[4-[6-(3-하이드록시프로필)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(1.0g, 2.52mmol)의 교반 용액에 데스-마틴 퍼아이오디난(1.60g, 3.78mmol)을 0℃에서 첨가하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 완결 후, 반응 혼합물을 물로 희석시키고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 조생성물을 얻었다. 생성된 화합물을 실리카겔 상에 정제시켜 tert-부틸 N-[[2-메틸-4-[6-(3-옥소프로필)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]페닐]메틸]카바메이트(0.7g, 1.42mmol, 56.29% 수율)를 황색 오일로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 395.43 $[M+H]^+$.

[1864] **단계-4**:

[1865] DCM(5㎖) 중 3-[4-(4-피페리딜)아닐리노]피페리딘-2,6-다이온 TFA 염(1.27g, 3.17mmol)의 교반 용액에 트라이에틸아민(1.28g, 12.68mmol, 1.77㎖)을 0℃에서 첨가하였다. 그 다음 tert-부틸 N-[[2-메틸-4-[6-(3-옥소프로필)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]페닐]메틸]카바메이트(0.50g, 1.27mmol)를 첨가하고, 반응을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 소듐 트라이아세톡시보로하이드라이드(805.93mg, 3.80mmol)를 첨가하고, 반응을 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 완결 후, 혼합물을 진공에서 농축시키고, 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에서 농축시켜 조 생성물을 제공하였고, 이것을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔)로 정제시켜 tert-부틸 N-[[4-[6-[3-[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]프로필]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(0.50g, 638.31㎛ol, 50.36% 수율)를 밝은 녹색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 666.49 $[M+H]^+$.

[1866] **단계-5**:

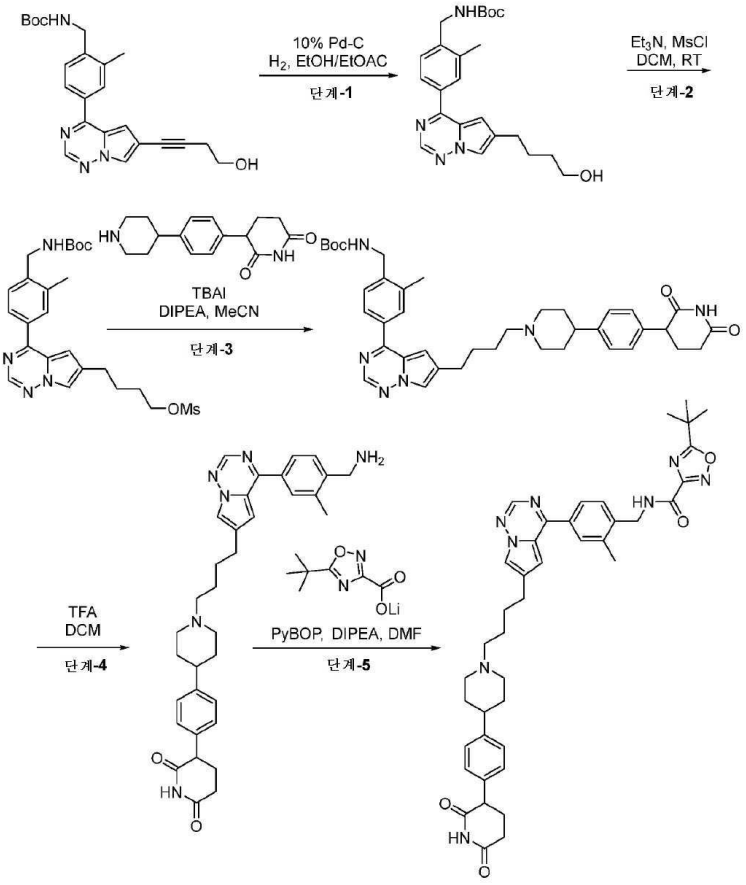
[1867] 0℃에서 DCM(2㎖) 중 tert-부틸 N-[[4-[6-[3-[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]프로

필]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(0.15g, 225.29μmol)의 교반 용액에 다이옥산 중 4M 염화수소 용액(1.5mℓ)을 첨가하였다. 반응을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 진공에서 농축시키고, 다이에틸 에터로 배산처리하였다. 생성된 조 생성물을 고 진공 하에서 건조시켜 3-[4-[1-[3-[4-[4-(아미노메틸)-3-메틸-페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일]프로필]-4-피페리딜]아닐리노]피페리딘-2,6-다이온 HCl 염(0.15g, 201.77μmol, 89.56% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES$^+$): *m/z* 566.48 $[M+H]^+$.

[1868] **단계-6**:

[1869] 0℃에서 DMF(2mℓ) 중 3-[4-[1-[3-[4-[4-(아미노메틸)-3-메틸-페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일]프로필]-4-피페리딜]아닐리노]피페리딘-2,6-다이온 HCl 염(0.15g, 265.15μmol)의 교반 용액에 (5-tert-부틸-1,2,4-옥사다이아졸-3-카보닐)옥시리튬(97.07mg, 530.31μmol) 및 N-에틸-N-아이소프로필-프로판-2-아민(342.69mg, 2.65mmol, 461.84㎕)을 첨가하고, 반응을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 그 다음 벤조트라이아졸-1-일옥시(트라이피롤리딘-1-일)포스포늄;헥사플루오로포스페이트(275.97mg, 530.31μmol)를 첨가하고, 1시간 동안 이 온도에서 교반하였다. 완결 후, 반응을 고진공 하에서 농축시켜 조 생성물을 제공하였고, 이것을 분취용-HPLC로 정제시켜 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[3-[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]프로필]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드(29.2mg, 40.09μmol, 15.12% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.77 (s, 1H), 9.53 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.94 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 6.63 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 5.74 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 4.30-4.24 (m, 1H), 3.51 (bs, 2H), 3.19-2.67 (m, 7H), 2.60-2.55 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.11-2.07 (m, 3H), 1.92-1.72 (m, 5H), 1.44 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 718.24 $[M+H]^+$.

[1870] **실시예 128. 5-tert-부틸-*N*-[[4-[6-[4-[4-[4-(2,6-다이옥소-3-피페리딜)페닐]-1-피페리딜]부틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드의 합성**



[1871]

[1872] **단계-1**:

[1873] 27℃에서 수소 분위기 하에서 탄소 상 팔라듐, 10wt.%(3g, 28.19mmol)를 에틸 아세테이트(50㎖) 중 tert-부틸 N-[[4-[6-(4-하이드록시부트-1-인일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(2.7g, 6.64mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 27℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트층으로 여과하고, 에틸 아세테이트(100㎖×2)로 세척하였다. 유기층을 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 얻었고, 이것을 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 230-400메시, 석유 에터 중 0-100% 에틸 아세테이트)로 정제시켜 tert-부틸 N-[[4-[6-(4-하이드록시부틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(2.5g, 5.89mmol, 88.64% 수율)를 백색 고체로서 고체 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 411.48 $[M+H]^+$.

[1874] **단계-2**:

[1875] 25㎖ 1구 둥근 바닥 플라스크에서, tert-부틸 N-[[4-[6-(4-하이드록시부틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(0.9g, 2.19mmol)를 DCM(30㎖)에 용해시키고 0℃까지 냉각시켰다. 트라이에틸아민(221.85mg, 2.19mmol, 305.58㎕)을 첨가하였고, 그 다음 메탄설포닐 클로라이드(251.14mg, 2.19mmol, 169.69㎕)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온까지 가온시키고, 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 TLC 및 LC-MS로 모니터링하였다. 반응 완결 후, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시키고,포화 중탄산나트륨 용액으로 수회 세척하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 제공하였고, 이것을 다이에틸 에터로 배산처리하여 화합물 4-[4-[4-[(tert-부톡시카보닐아미노)메틸]-3-메틸-페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일]부틸 메탄설포네이트(0.90g, 1.77mmol, 80.77% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 489.24 $[M+H]^+$.

[1876] **단계-3**:

[1877] 불활성 분위기 하에서 아세토나이트릴(6㎖) 중 3-[4-(4-피페리딜)페닐]피페리딘-2,6-다이온 TFA 염(125.41mg, 324.60μmol)의 교반 용액에 테트라부틸암모늄 아이오다이드(188.99mg, 511.67μmol), 그 다음 N,N-다이아이소프로필에틸아민(198.39mg, 1.54mmol, 267.37㎕)을 첨가하였다. 그 다음, 4-[4-[4-[(tert-부톡시카보닐아미노)메틸]-3-메틸-페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일]부틸 메탄설포네이트(0.25g, 511.67μmol)를 나누어 첨가하고, 반응 혼합물을 55℃에서 16시간 동안 가열시켰다. 반응 진행을 TLC 및 LC-MS로 모니터링하였다. 완결 후, 반응을 물로 반응정지시키고, DCM으로 추출하였다. 유기층을 염수 용액으로 세척하고, 감압 하에서 농축 건조시켰다. 조 생성물을 DCM 중 0-5% MeOH을 사용하여 Biotage로 정제시켜 tert-부틸 N-[[4-[6-[4-[4-[4-(2,6-다이옥소-3-피페리딜)페닐]-1-피페리딜]부틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(0.1g, 130.86μmol, 25.58% 수율)를 갈색 끈적이는 액체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 665.27 $[M+H]^+$.

[1878] **단계-4**:

[1879] DCM(2㎖) 중 tert-부틸 N-[[4-[6-[4-[4-[4-(2,6-다이옥소-3-피페리딜)페닐]-1-피페리딜]부틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(0.06g, 90.25μmol)의 교반 용액에 트라이플루오로아세트산(102.90mg, 902.48μmol, 69.53㎕)을 불활성 분위기 하에서 첨가하였다. TLC 및 LC-MS로 모니터링하면서 반응 혼합물을 3시간 동안 0℃에서 교반하였다. 반응 완결 후, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시키고, 생성된 잔류물을 다이에틸 에터로 세척하여 3-[4-[1-[4-[4-[4-(아미노메틸)-3-메틸-페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일]부틸]-4-피페리딜]페닐]피페리딘-2,6-다이온 TFA 염(0.05g, 63.35μmol, 70.20% 수율)을 갈색 끈적이는 액체로서 제공하였다. 생성물을 정제시키지 않고 다음 단계에 사용하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 565.33 $[M+H]^+$.

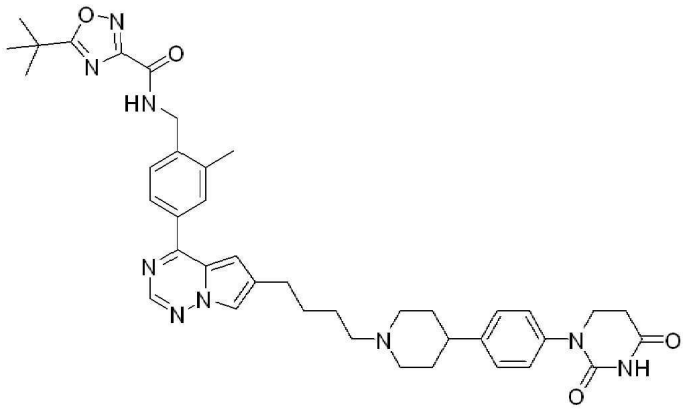
[1880] **단계-5**:

[1881] DMF(3㎖) 중 3-[4-[1-[4-[4-[4-(아미노메틸)-3-메틸-페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일]부틸]-4-피페리딜]페닐]피페리딘-2,6-다이온 TFA 염(0.09g, 132.60μmol) 및 (5-tert-부틸-1,2,4-옥사다이아졸-3-카보닐)옥시리튬(28.02mg, 159.12μmol)의 교반 용액에 PyBOP(103.50mg, 198.90μmol) 그 다음 N,N-다이아이소프로필에틸아민(68.55mg, 530.39μmol, 92.38㎕)을 첨가하였다. TLC 및 LC-MS로 모니터링하면서 반응 혼합물을 16시간 동안 28℃에서 교반하였다. 반응 완결 후, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시키고, 생성된 조 생성물을 분취용-HPLC로 정제시켜 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[4-[4-[4-(2,6-다이옥소-3-피페리딜)페닐]-1-피페리딜]부틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드 폼산 염(14.6mg, 18.94μmol, 14.29% 수율)을 연한 황색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.80 (s, 1H),

9.50 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.96-7.94 (m, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.19-7.07 (m, 5H), 4.54 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.82-3.78 (m, 1H), 2.97-2.94 (m, 2H), 2.75-2.60 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.40-2.30 (m, 2H), 2.17-1.96 (m, 5H), 1.73-1.49 (m, 9H), 1.43 (s, 9H). LC-MS (ES^+): *m/z* 717.19 $[M+H]^+$.

[1882] **실시예 129**

[1883] 실시예 129를 실시예 128의 합성에 따라서 제조하였다

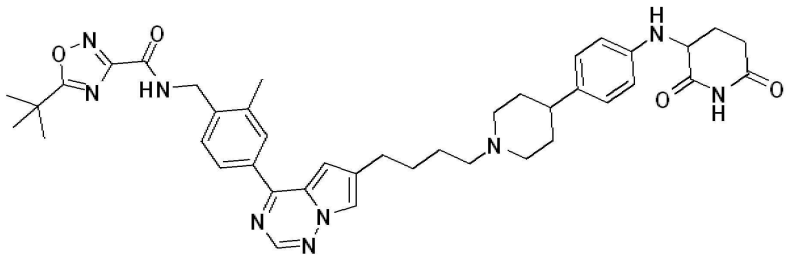


[1884]

[1885] 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[4-[4-[4-(2,4-다이옥소헥사하이드로피리미딘-1-일)페닐]-1-피페리딜]부틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.36 (s, 1H), 9.54 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.99 (bs, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.95-7.94 (m, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.35-7.22 (m, 3H), 7.11 (s, 1H), 4.55 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.76 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.05 (m, 2H), 3.11-2.98 (m, 4H), 2.79-2.68 (m, 5H), 2.49-2.46 (m, 3H), 2.02-1.71 (m, 8H), 1.44 (s, 9H). LC-MS (ES^+): *m/z* 718.20 $[M+H]^+$.

[1886] **실시예 130**

[1887] 실시예 130을 실시예 128의 합성에 따라서 제조하였다

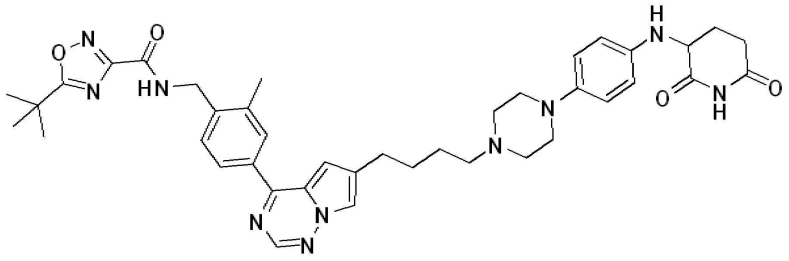


[1888]

[1889] 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[4-[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]부틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.76 (s, 1H), 9.51 (d, *J* = 4.8 Hz 1H), 8.54 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.96-7.94 (m, 2H), 7.45 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.60 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 5.63 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 4.25 (bs, 1H), 2.92 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 2.80-2.55 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.30 (bs, 3H), 2.20-1.9 (m, 4H), 1.70-1-50 (m, 8H), 1.44 (s, 9H). LC-MS (ES^-): *m/z* 730.22 $[M-H]^-$.

[1890] **실시예 131**

[1891] 실시예 131을 실시예 128의 합성에 따라서 제조하였다

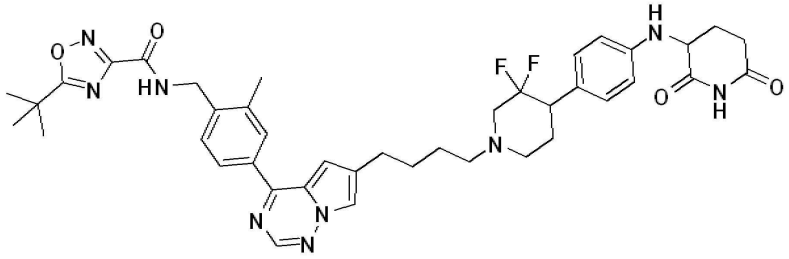


[1892]

[1893] 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[4-[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]피페라진-1-일]부틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.77 (s, 1H), 9.53 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.80 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.65 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.55 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.24-4.20 (m, 1H), 3.54-3.51 (m, 4H), 3.16-3.10 (m, 4H), 2.83-2.72 (m, 5H), 2.60-2.59 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.07-2.00 (m, 1H), 1.90-1.70 (m, 5H), 1.44 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): m/z 733.19 $[M+H]^+$.

[1894] **실시예 132**

[1895] 실시예 132를 실시예 128의 합성에 따라서 제조하였다

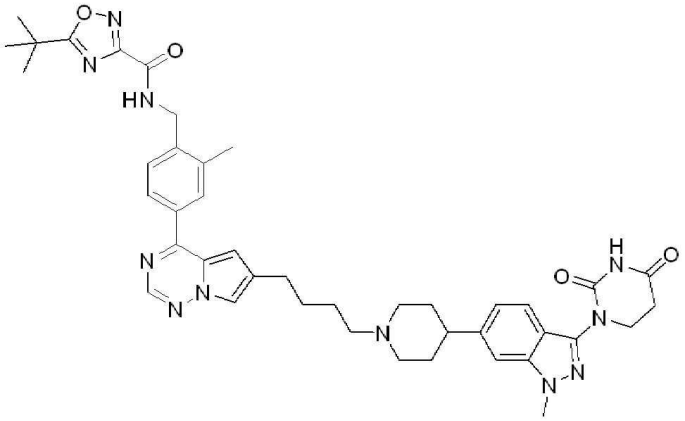


[1896]

[1897] 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[4-[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-3,3-다이플루오로-1-피페리딜]부틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.79 (s, 1H), 10.12 (bs, 1H), 9.53 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.95 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.66 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.55 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.31-4.27 (m, 1H), 4.42-3.39 (m, 2H), 3.33-3.00 (m, 4H), 2.78-2.70 (m, 3H), 2.67-2.15 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.18-2.07 (m, 3H), 1.93-1.84 (m, 1H), 1.71 (bs, 4H), 1.44 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): m/z 768.47 $[M+H]^+$.

[1898] **실시예 133**

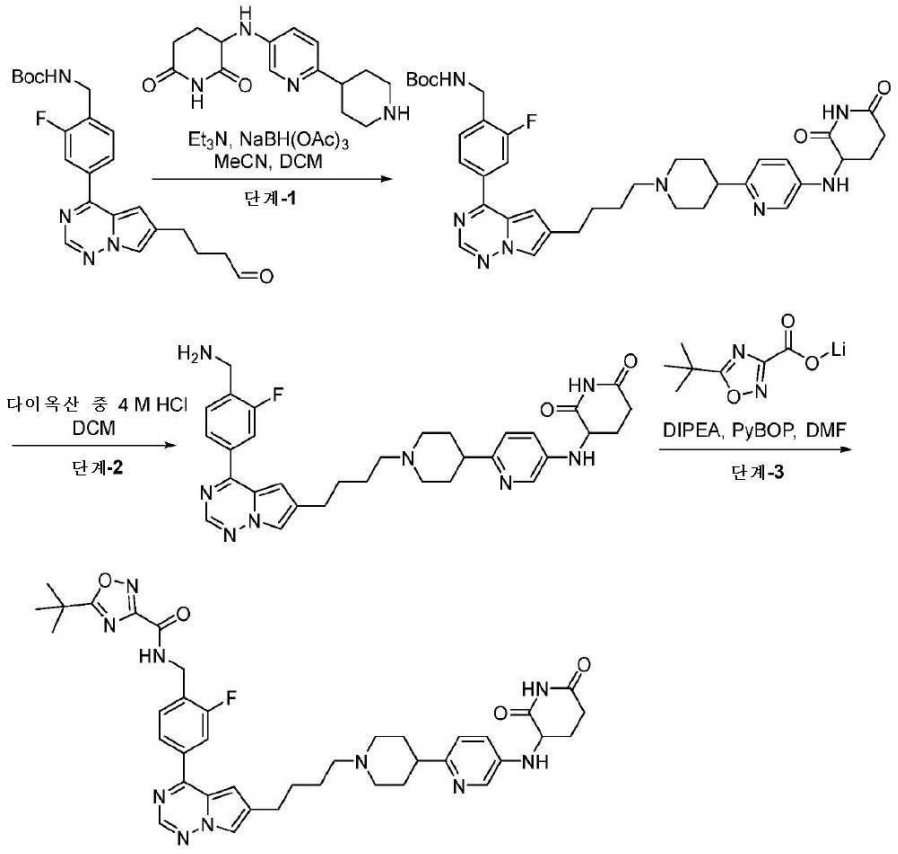
[1899] 실시예 133을 실시예 128의 합성에 따라서 제조하였다



[1900]

[1901] 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[4-[4-[3-(2,4-다이옥소헥사하이드로피리미딘-1-일)-1-메틸-인다졸-6-일]-1-피페리딜]부틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.53 (s, 1H), 9.50 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.22 (bs, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.96-7.94 (m, 2H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.45-7.42 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.91-3.88 (m, 2H), 3.00-2.98 (m, 2H), 2.74-2.64 (m, 5H), 2.46 (s, 3H), 2.38-2.32 (m, 2H), 2.07-1.90 (m, 2H), 1.80-1.50 (m, 9H), 1.43 (s, 9H). LC-MS (ES^+): m/z 772.83 $[M+H]^+$.

[1902] **실시예 134. 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[4-[4-[5-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]-2-피리딜]-1-피페리딜]부틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-플루오로-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드의 합성**



[1903]

[1904] **단계-1**:

[1905] 0℃에서 DCM(5㎖) 및 아세토나이트릴(2㎖) 중 3-[[6-(4-피페리딜)-3-피리딜]아미노]피페리딘-2,6-다이온 HCl 염

(236.25mg, 727.35μmol)의 교반 용액에 트라이에틸아민(368.00mg, 3.64mmol, 506.89㎕)을 첨가하고 그 다음 tert-부틸 N-[[2-플루오로-4-[6-(4-옥소부틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]페닐]메틸]카바메이트(0.15g, 363.67μmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그 다음 소듐 트라이아세톡시보로하이드라이드(231.23mg, 1.09mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 완결 후, 반응 혼합물을 물로 희석시키고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 고진공 하에서 농축시켜 조 생성물을 제공하였고, 이것을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔)로 정제시켜 tert-부틸 N-[[4-[6-[4-[4-[5-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]-2-피리딜]-1-피페리딜]부틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-플루오로-페닐]메틸]카바메이트(0.15g, 170.85μmol, 46.98% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES^-): *m/z* 683.39 $[M-H]^-$.

[1906] **단계-2**:

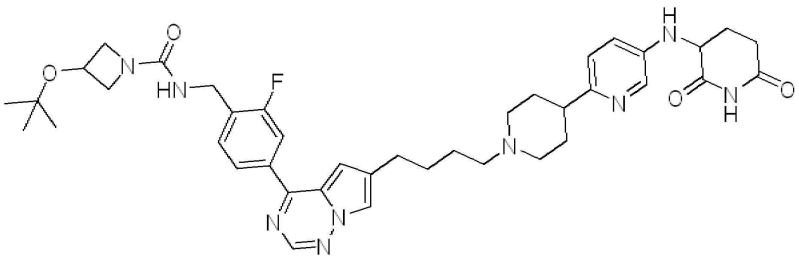
[1907] DCM(2㎖) 중 tert-부틸 N-[[4-[6-[4-[4-[5-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]-2-피리딜]-1-피페리딜]부틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-플루오로-페닐]메틸]카바메이트(0.15g, 219.04μmol)의 교반 용액에 다이옥산 중 4M 염화수소 용액(1.5㎖)을 0℃에서 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 완결 후, 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시켜 조 생성물을 제공하였고, 이것을 다이에틸 에터로 배산처리하여 고체 생성물을 제공하였다. 고체를 고진공 하에서 건조시켜 3-[[6-[1-[4-[4-[4-(아미노메틸)-3-플루오로-페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일]부틸]-4-피페리딜]-3-피리딜]아미노]피페리딘-2,6-다이온 HCl 염(0.12g, 162.28μmol, 74.09% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES^-): *m/z* 583.39 $[M-H]^-$.

[1908] **단계-3**:

[1909] DMF(0.5㎖) 중 3-[[6-[1-[4-[4-[4-(아미노메틸)-3-플루오로-페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일]부틸]-4-피페리딜]-3-피리딜]아미노]피페리딘-2,6-다이온 HCl 염(0.1g, 160.99μmol)의 교반 용액에 (5-tert-부틸-1,2,4-옥사다이아졸-3-카보닐)옥시리튬(58.94mg, 321.99μmol), 그 다음 DIPEA (208.07mg, 1.61mmol, 280.42㎕)를 28℃에서 첨가하였다. 그 다음 PyBOP (167.56mg, 321.99μmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 완결 후, 반응 혼합물을 물로 희석시키고, 생성된 침전물을 소결 깔때기로 여과하고, 물로 세척하고, 고진공 하에서 건조시켜 조 생성물을 제공하였다. 생성된 조물질을 분취용-HPLC로 정제시켜 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[4-[4-[5-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]-2-피리딜]-1-피페리딜]부틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-플루오로-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드 TFA 염(55mg, 63.40μmol, 39.38% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.89 (s, 1H), 9.60 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 9.08 (bs, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.03-7.99 (m, 2H), 7.98-7.97 (m, 1H), 7.59 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.48-7.34 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 4.61 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.47 (m, 1H), 3.59-3.57 (m, 2H), 3.11-2.97 (m, 5H), 2.79-2.63 (m, 4H), 2.09-1.96 (m, 6H), 1.72 (s, 3H), 1.43 (s, 9H). LC-MS (ES^+): *m/z* 737.60 $[M+H]^+$.

[1910] **실시예 135**

[1911] 실시예 135를 실시예 134의 합성에 따라서 제조하였다

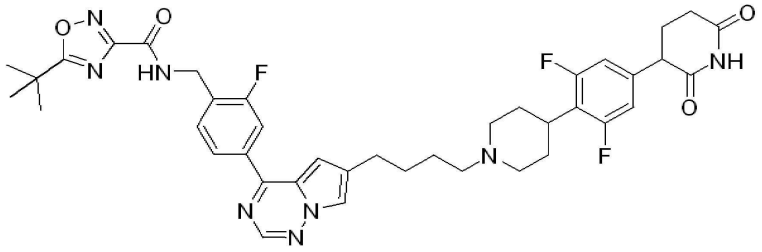
[1912] 

[1913] 3-tert-부톡시-N-[[4-[6-[4-[4-[5-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]-2-피리딜]-1-피페리딜]부틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-플루오로-페닐]메틸]아제티딘-1-카복스아마이드. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.87 (s, 1H), 9.02 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.01-7.97 (m, 2H), 7.86 -7.83 (m, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.16-6.94 (m, 4H), 4.49-4.46 (m, 2H), 4.32 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 4.04-4.02 (m, 2H),

3.29-3.00 (m, 9H), 2.78-2.63 (m, 4H), 2.08-1.85 (m, 6H), 1.72 (bs, 4H), 1.13 (s, 9H). LC-MS (ES^+): *m/z* 740.21 $[M+H]^+$.

[1914] **실시예 136**

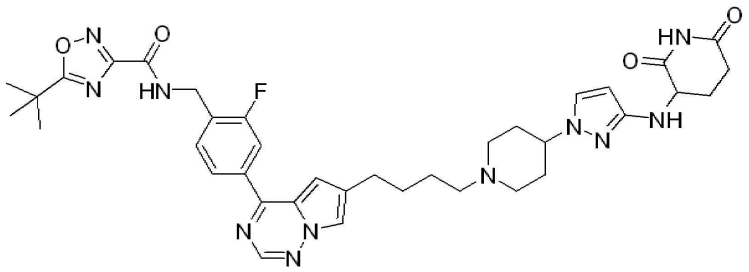
[1915] 실시예 136을 실시예 134의 합성에 따라서 제조하였다

[1916] 

[1917] 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[4-[4-[4-(2,6-다이옥소-3-피페리딜)-2,6-다이플루오로-페닐]-1-피페리딜]부틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-플루오로-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.89 (s, 1H), 9.60 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 9.07 (bs, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.02 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.92-3.88 (m, 1H), 3.40-3.20 (m, 3H), 3.15-3.00 (m, 4H), 2.80-2.55 (m, 4H), 2.30-2.15 (m, 3H), 2.05-1.85 (m, 2H), 1.80-1.65 (m, 5H), 1.43 (s, 9H). LC-MS (ES^-): *m/z* 755.19 $[M-H]^-$.

[1918] **실시예 137**

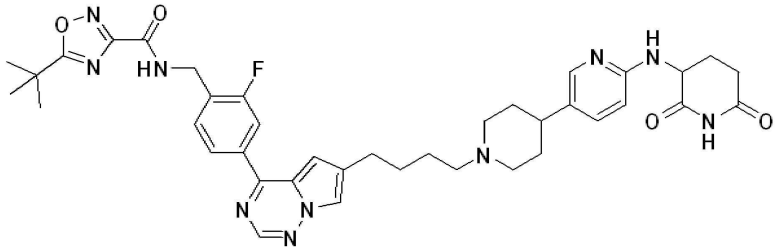
[1919] 실시예 137을 실시예 134의 합성에 따라서 제조하였다

[1920] 

[1921] 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[4-[4-[3-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]피라졸-1-일]-1-피페리딜]부틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-플루오로-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.77 (s, 1H), 9.60 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 9.10 (bs, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.90-7.87 (m, 1H), 7.60 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 4.61 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.20-4.14 (m, 2H), 3.40-3.60 (m, 6H), 2.78 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.70-2.60 (m, 2H), 2.30-2.00 (m, 6H), 1.85-1.60 (m, 4H), 1.43 (s, 9H). LC-MS (ES^+): *m/z* 726.77 $[M+H]^+$.

[1922] **실시예 138**

[1923] 실시예 138을 실시예 134의 합성에 따라서 제조하였다

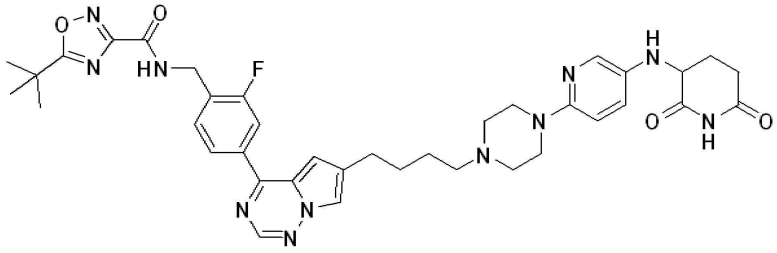


[1924]

[1925] 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[4-[4-[6-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]-3-피리딜]-1-피페리딜]부틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-플루오로-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.92 (s, 1H), 9.60 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 9.03 (bs, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.99 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.59 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.16 (s, 2H), 4.75-4.70 (m, 1H), 4.61 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.55-3.50 (m, 2H), 3.30-3.28 (m, 1H), 3.15-2.95 (m, 4H), 2.80-2.60 (m, 4H), 2.15-1.90 (m, 4H), 1.80-1.65 (m, 6H), 1.43 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): m/z 737.26 $[M+H]^+$.

[1926] **실시예 139**

[1927] 실시예 139를 실시예 134의 합성에 따라서 제조하였다

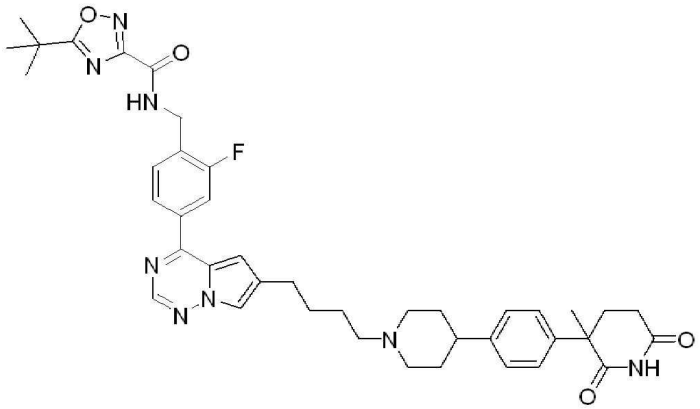


[1928]

[1929] 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[4-[4-[5-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]-2-피리딜]피페라진-1-일]부틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-플루오로-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.78 (s, 1H), 9.60 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 9.29 (bs, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.15 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (s, 2H), 6.85 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.30-4.20 (m, 1H), 4.15-4.05 (m, 2H), 3.54 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.20-2.90 (m, 6H), 2.80-2.55 (m, 4H), 2.15-2.05 (m, 1H), 1.95-1.80 (m, 1H), 1.75-1.60 (m, 4H), 1.43 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): m/z 738.24 $[M+H]^+$.

[1930] **실시예 140**

[1931] 실시예 140을 실시예 134의 합성에 따라서 제조하였다

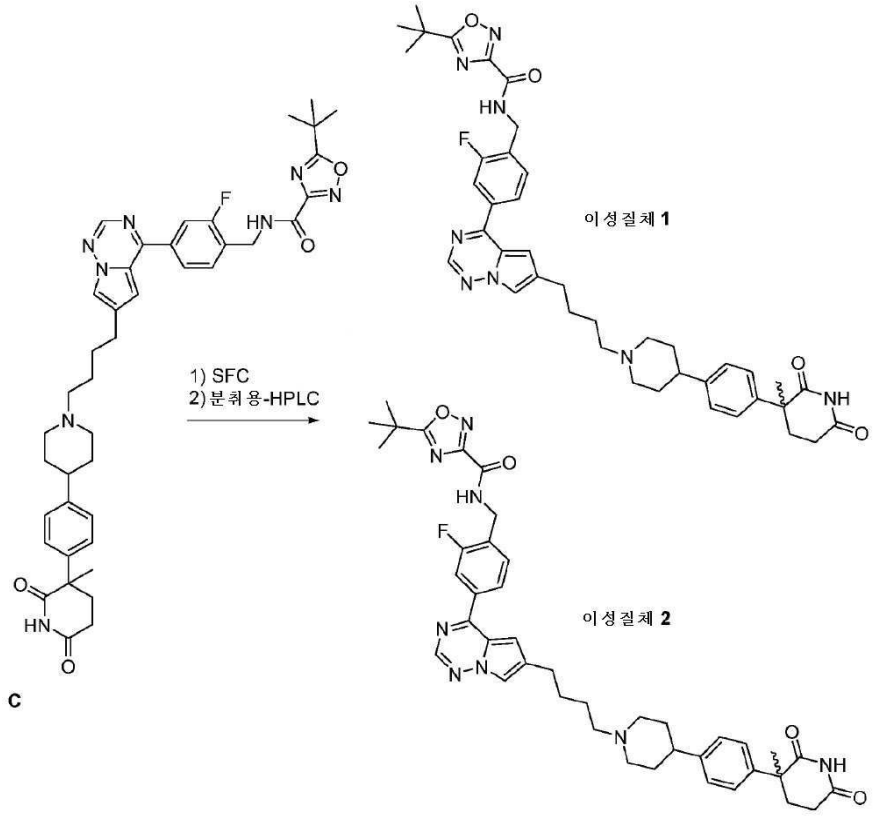


[1932]

[1933] 5-tert-부틸-N-[[2-플루오로-4-[6-[4-[4-[4-(3-메틸-2,6-다이옥소-3-피페리딜)페닐]-1-피페리딜]부틸]피롤로

[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.91 (s, 1H), 9.60 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.99 (bs, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30-7.15 (m, 4H), 4.61 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.56 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.15-2.95 (m, 4H), 2.85-2.75 (m, 3H), 2.45-2.35 (m, 2H), 2.15-1.95 (m, 4H), 1.85-1.65 (m, 6H), 1.43 (s, 9H), 1.42 (s, 3H). LC-MS (ES$^+$): m/z 735.32 $[M+H]^+$.

[1934] **실시예 141 및 실시예 142. 5-tert-부틸-N-[[2-플루오로-4-[6-[4-[4-(3-메틸-2,6-다이옥소-3-피페리딜)페닐]-1-피페리딜]부틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드 이성질체 1(실시예 141) 및 5-tert-부틸-N-[[2-플루오로-4-[6-[4-[4-(3-메틸-2,6-다이옥소-3-피페리딜)페닐]-1-피페리딜]부틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드 이성질체 2(실시예 142)의 합성**



[1935]

[1936] 0.15g의 실시예 140의 화합물을 카이럴 SFC로 분리시켜 거울상이성질체를 얻었다.

[1937] SFC 분리 동안, 이성질체 1(실시예 141) 및 이성질체 2(실시예 142)의 분획을 TFA 완충액에 수집하여 **피페리딘-2,6-다이온** 개환을 방지하였는데, 그 이유는 SFC 분리 방법이 첨가제의 사용을 포함하였기 때문이었다. 따라서, 얻은 이성질체 1 및 이성질체 2의 분획을 분취용 HPLC 정제에 다시 적용하여 과량의 염을 제거하였다.

[1938] **분취용 SFC 조건:**

[1939] 기기 상세사항: 제조/모델: SFC-150-II

[1940] 칼럼/치수: CHIRALPAK AS-3 (4.6×150)㎜, 3㎛

[1941] CO_2 %: 50%

[1942] 공용매 %: 50%(ACN:MEOH(1:1) 중 0.2% 메탄올성 암모니아)

[1943] 총 유량: 110g/분

[1944] 배압: 100bar

[1945] 온도: 30C

[1946] UV: 215nm

[1947] 용해도: ACN

[1948] 주입 횟수: 15

[1949] 총 정제 시간: 2:00시간

[1950] 실시 시간: 3.5분

[1951] **이성질체 1에 대한 분취용 HPLC 조건:**

[1952] 이동상 (A): H_2O 중 0.03%TFA

[1953] 이동상 (B): 100% 아세토나이트릴

[1954] 유량: 16㎖/분

[1955] 칼럼: SUNFIREC18, 5㎛(19×150㎜)

[1956] 구배 시간 B%: 0/10, 5/10, 10/50, 13/50, 13.10/100, 17/100, 17.10/10, 19/10 용해도: THF+ACN+물

[1957] **이성질체 2에 대한 분취용 HPLC 조건:**

[1958] 이동상 (A): H_2O 중 0.03%TFA

[1959] 이동상 (B): 100% 아세토나이트릴

[1960] 유량: 16㎖/분

[1961] 칼럼: SUNFIREC18, 5㎛(19×150㎜)

[1962] 구배 시간 B%: 0/10, 5/10, 10/50, 13/50, 13.10/100, 17/100, 17.10/10, 19/10 용해도: THF+ACN+물

[1963] **주석:** 두 이성질체의 절대 배위는 결정하지 않았고, 절대 입체화학을 임의로 배정하였고, SFC 분리 동안 첫 번째로 용리된 피크를 이성질체 1로서 배정하였고, 두 번째로 용리된 피크를 이성질체 2로서 배정하였다.

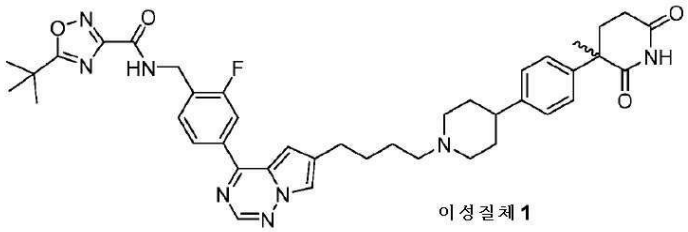
[1964] **이성질체 1=+21.6600**

[1965] **이성질체 2 = -27.3800**

[1966] **이성질체 1: 3.37분**

[1967] **이성질체 2: 6.40분**

[1968] **실시예 141 이성질체 1**

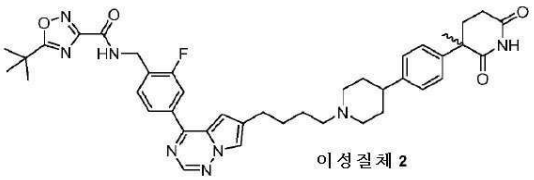


이성질체 1

[1969]

[1970] 5-tert-부틸-N-[[2-플루오로-4-[6-[4-[4-[4-(3-메틸-2,6-다이옥소-3-피페리딜)페닐]-1-피페리딜]부틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드 이성질체 1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.91 (s, 1H), 9.60 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.97 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27-7.08 (m, 5H), 4.61 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.56 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.10-2.99 (m, 4H), 2.79-2.77 (m, 3H), 2.49-2.44 (m, 2H), 2.09-1.97 (m, 4H), 1.81-1.71 (m, 6H), 1.43 (s, 3H), 1.42 (s, 9H). LC-MS (ES$^-$): m/z 733.19 [M-H]$^-$.

[1971] **실시예 142 이성질체 2**

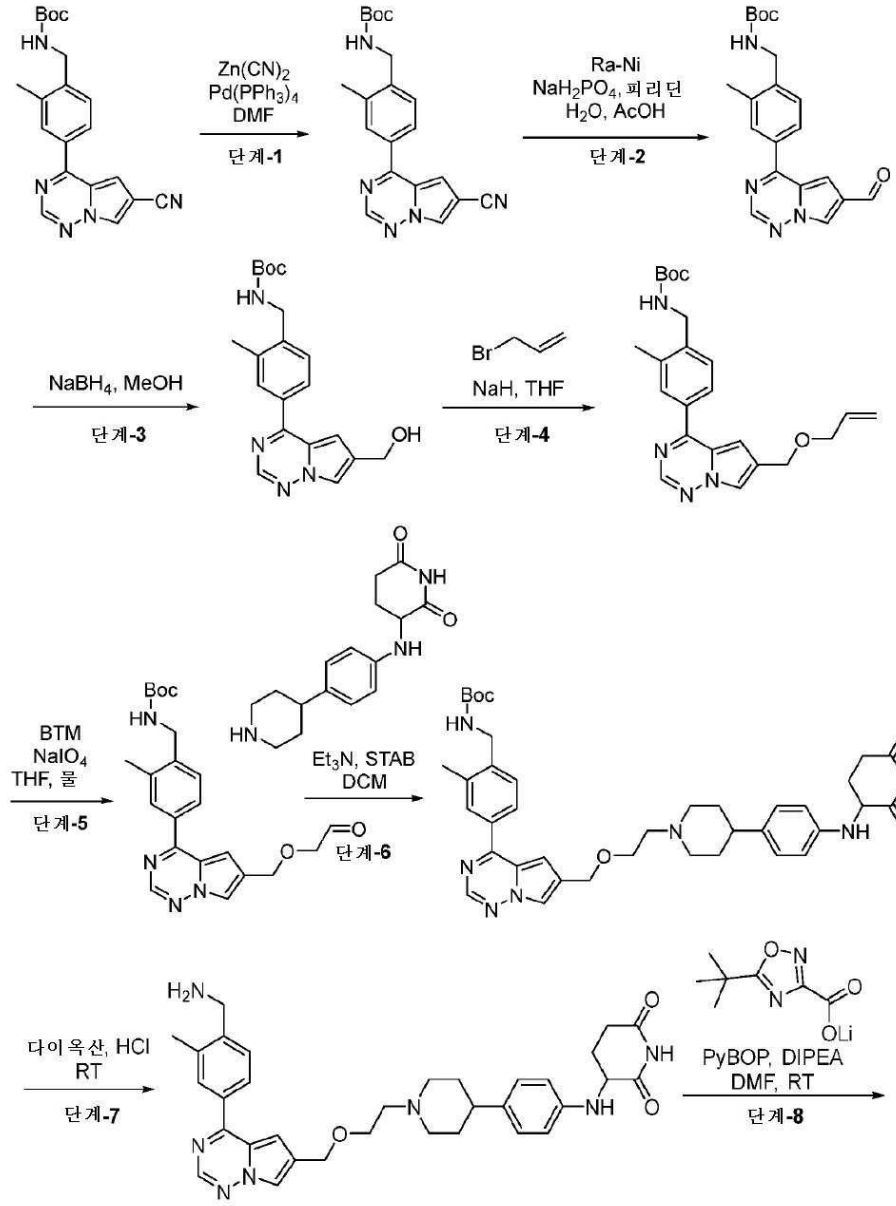


이성질체 2

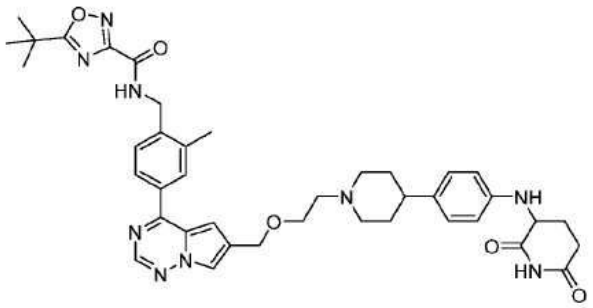
[1972]

[1973] 5-tert-부틸-N-[[2-플루오로-4-[6-[4-[4-[4-(3-메틸-2,6-다이옥소-3-피페리딜)페닐]-1-피페리딜]부틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드 이성질체 2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.91 (s, 1H), 9.60 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.97 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27-7.08 (m, 5H), 4.61 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.56 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.10-2.99 (m, 4H), 2.79-2.77 (m, 3H), 2.49-2.44 (m, 2H), 2.09-1.97 (m, 4H), 1.81-1.71 (m, 6H), 1.43 (s, 3H), 1.42 (s, 9H). LC-MS (ES$^-$): m/z 733.19 [M-H]$^-$.

[1974] **실시예 143. 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[2-[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]에톡시메틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드의 합성**



[1975]



[1976]

[1977] **단계-1**:

[1978] DMF(50㎖) 중 tert-부틸 N-[[4-(6-브로모피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(5g, 11.98mmol) 및 아연 사이아나이드(2.81g, 23.96mmol)의 용액에 실온에서 팔라듐-테트라키스(트라이페닐포스핀)(1.38g, 1.20mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 120℃에서 40분 동안 교반하였다. 반응 완결 후, 포화 $NaHCO_3$ 용액을 반응 혼합물에 첨가하고, 그것을 에틸 아세테이트(50㎖×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 물 및 염수 용액으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 제공하였다. 조 생성물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 메시 230-400메시, 석유 에터 중 0-30% 에틸 아세테이트)로 정제시켜 tert-부틸 N-[[4-(6-사이아노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(3.8g, 10.20mmol, 85.13% 수율)를 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 364.42 $[M+H]^+$.

[1979] **단계-2**:

[1980] 0℃에서 물(8㎖), 피리딘(16㎖) 및 AcOH(8㎖) 중 tert-부틸 N-[[4-(6-사이아노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸-페닐]메틸]카바에이트(3.4g, 9.36mmol)의 교반 용액에 모노소듐 포스페이트(8.27g, 79.52mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 라니 니켈(3.4g, 57.93mmol)을 나누어 첨가하고, 반응을 65℃에서 2시간 동안 가열시켰다. 반응 혼합물을 셀라이트층으로 여과하여 촉매를 제거하고, 그 다음 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여과액을 감압 하에서 잔류물로 농축시키고, 이것을 물(60㎖)로 반응정지시키고, 에틸 아세테이트(50㎖×3)를 사용하여 추출하였다. 합한 유기층을 염수 용액(100㎖)으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 제공하였다. 조 생성물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 메시 230-400, 석유 에터 중 0-10% 에틸 아세테이트)로 정제시켜 tert-부틸 N-[[4-(6-폼일피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(1.2g, 3.05mmol, 32.56% 수율)를 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 367.24 $[M+H]^+$.

[1981] **단계-3**:

[1982] MeOH(5㎖) 중 tert-부틸 N-[[4-(6-폼일피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(0.4g, 1.09mmol)의 교반 용액에 소듐 보로하이드라이드(49.56mg, 1.31mmol)를 0℃에서 첨가하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 완결 후, 반응 혼합물을 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켜 tert-부틸 N-[[4-[6-(하이드록시메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(0.30g, 724.70㎛ol, 66.38% 수율)를 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 369.20 $[M+H]^+$.

[1983] **단계-4**:

[1984] THF(3㎖) 중 소듐 하이드라이드(광유 중 60% 분산물, 46.80mg, 2.04mmol)의 교반 용액에 tert-부틸 N-[[4-[6-(하이드록시메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(0.30g, 814.27㎛ol), 그 다음 3-브로모프로프-1-엔(118.21mg, 977.12㎛ol)을 0℃에서 첨가하였다. 반응을 실온까지 12시간에 걸쳐서 서서히 첨가하였다. 반응 완결 후, 반응 혼합물을 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에서 농축시켜 조 생성물을 얻었다. 생성된 조 생성물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 메시 100-200)를 통해 정제시켜 tert-부틸 N-[[4-[6-(알릴옥시메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(0.10g, 239.91㎛ol, 29.46% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 409.31 $[M+H]^+$.

[1985] **단계-5**:

[1986] 물(1㎖) 및 THF(1㎖) 중 tert-부틸 N-[[4-[6-(알릴옥시메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(0.15g, 367.20㎛ol)의 교반 용액에 2-[비스(2-하이드록시에틸)아미노]-2-(하이드록시메틸)프로판-1,3-다이올(3.84㎎, 18.36㎛ol), 그 다음 소듐 퍼아이오데이트(392.71㎎, 1.84㎜ol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 완결 후, 반응 혼합물을 물로 희석시키고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켜 tert-부틸 N-[[2-메틸-4-[6-(2-옥소에톡시메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]페닐]메틸]카바메이트(0.15g, 105.98㎛ol, 28.86% 수율)를 흑색 끈적이는 오일로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 411.44 $[M+H]^+$.

[1987] **단계-6**:

[1988] DCM(2㎖) 중 3-[4-(4-피페리딜)아닐리노]피페리딘-2,6-다이온 TFA 염(176.02㎎, 438.53㎛ol)의 교반 용액에 트라이에틸아민(369.79㎎, 3.65㎜ol, 509.35㎕)을 0℃에서 첨가하고, 그 다음 tert-부틸 N-[[2-메틸-4-[6-(2-옥소에톡시메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]페닐]메틸]카바메이트(0.15g, 365.44㎛ol)를 첨가하였다. 반응을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그 다음 소듐 트라이아세톡시보로하이드라이드(232.35㎎, 1.10㎜ol)를 0℃에서 첨가하고, 반응 혼합물을 rt에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 완결 후, 반응 혼합물을 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에서 농축시켜 조 생성물을 제공하였다. 생성된 조 생성물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 메시 100-200)를 통해 정제시켜 tert-부틸 N-[[4-[6-[2-[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]에톡시메틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(0.06g, 79.20㎛ol, 21.67% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 682.62 $[M+H]^+$.

[1989] **단계-7**:

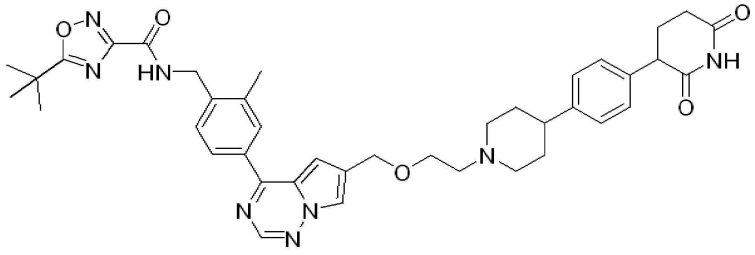
[1990] DCM(1㎖) 중 tert-부틸 N-[[4-[6-[2-[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]에톡시메틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(0.06g, 88.00㎛ol)의 교반 용액에 다이옥산 중 4M 염화수소 용액(0.6㎖)을 0℃에서 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 완결 후, 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 생성된 조 생성물을 다이에틸 에터로 배산처리하여 3-[4-[1-[2-[[4-[4-(아미노메틸)-3-메틸-페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일]메톡시]에틸]-4-피페리딜]아닐리노]피페리딘-2,6-다이온 HCl 염(0.06g, 80.56㎛ol, 91.55% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 582.22 $[M+H]^+$.

[1991] **단계-8**:

[1992] DMF(2㎖) 중 3-[4-[1-[2-[[4-[4-(아미노메틸)-3-메틸-페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일]메톡시]에틸]-4-피페리딜]아닐리노]피페리딘-2,6-다이온 HCl 염(0.06g, 97.06㎛ol)의 교반 용액에 (5-tert-부틸-1,2,4-옥사다이아졸-3-카보닐)옥시리튬(35.53㎎, 194.12㎛ol), 그 다음 N-에틸-N-아이소프로필-프로판-2-아민(125.44㎎, 970.61㎛ol, 169.06㎕)을 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 10분 동안 교반한 후 벤조트라이아졸-1-일옥시(트라이피롤리딘-1-일)포스포늄;헥사플루오로포스페이트(101.02㎎, 194.12㎛ol)를 첨가하고, 반응을 추가 시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 완결 후, 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시켜 조 생성물을 제공하였고, 이것을 분취용-HPLC로 정제시켜 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[2-[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]에톡시메틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드(6.6㎎, 8.31㎛ol, 8.57% 수율)를 밝은 주황색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.77 (s, 1H), 9.52 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.96-7.93 (m, 2H), 7.46 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.93 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.62 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 5.71 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.55 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 4.30-4.26 (m, 1H), 3.73 (bs, 2H), 3.31-3.01 (bm, 5H), 2.74-2.67 (m, 1H), 2.60-2.57 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.09-2.07 (m, 1H), 1.91-1.81 (m, 5H), 1.44 (s, 9H). LC-MS (ES^+): *m/z* 734.16 $[M+H]^+$.

[1993] **실시예 144**

[1994] 실시예 144를 실시예 143의 합성에 따라서 제조하였다

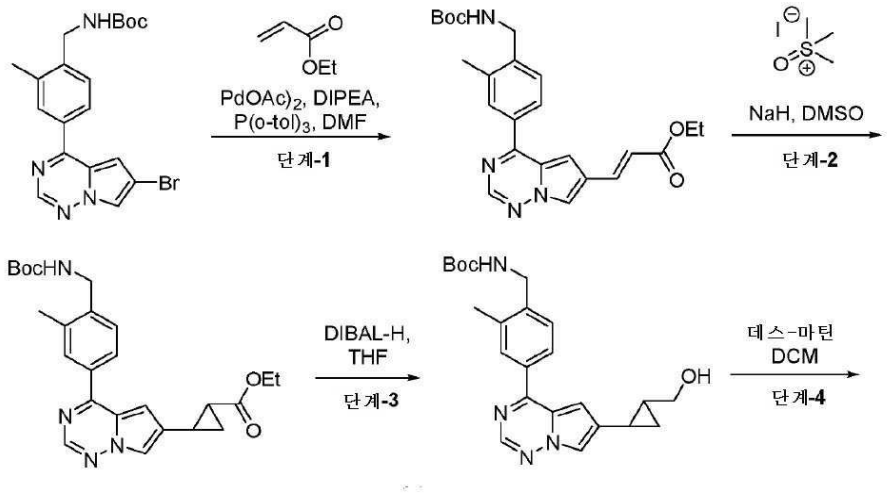


[1995]

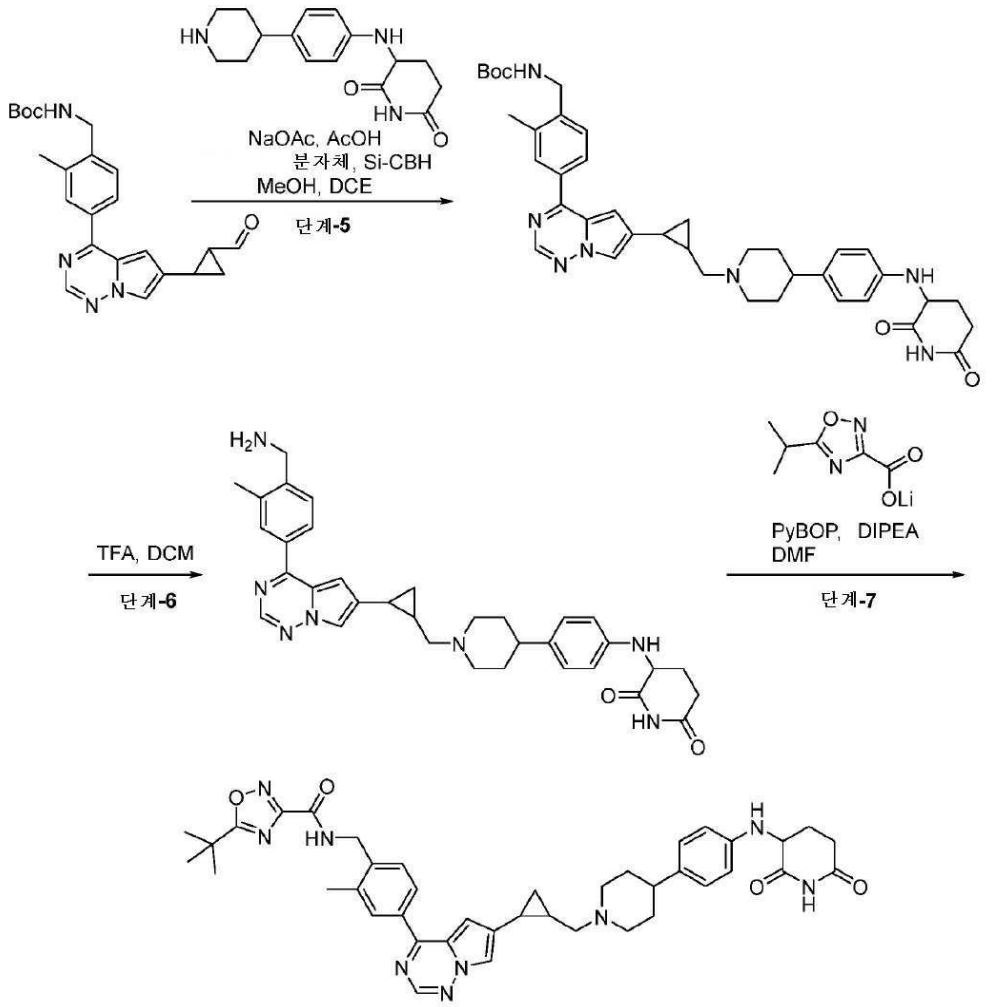
[1996] 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[2-[4-[4-(2,6-다이옥소-3-피페리딜)페닐]-1-피페리딜]에톡시메틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.76 (s, 1H), 9.62 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.96-7.92 (m, 2H), 7.49-7.39 (m, 1H), 7.31-7.11 (m, 5H), 4.60 (s, 2H), 4.56 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.82-3.71 (m, 1H), 3.61-3.57 (m, 2H), 2.98-2.94 (m, 2H), 2.67-2.65 (m, 2H), 2.54-2.51 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.40-2.37 (m, 1H), 2.22-2.03 (m, 4H), 1.71-1.59.03 (m, 4H), 1.44 (s, 9H).

[1997] LC-MS (ES$^+$): m/z 719.45 $[M+H]^+$.

[1998] **실시예 145. 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[2-[[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]메틸]사이클로프로필]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드의 합성**



[1999]



[2000]

[2001] **단계-1**:

[2002] DMF(70㎖) 중 tert-부틸 N-[[4-(6-브로모피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(7g, 16.77㎜ol), 에틸 프로프-2-엔오에이트(5.04g, 50.32㎜ol, 5.45㎖) 및 DIPEA(21.68g, 167.75㎜ol, 29.22㎖)의 용액을 아르곤 가스로 15분 동안 퍼징하였다. 그 다음 팔라듐 아세테이트(37.66㎎, 167.75㎛ol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 110℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 완결 후, 반응 혼합물을 셀라이트로 여과하고 에틸 아세테이트(100㎖×3)로 세척하였다. 여과액을 물(100㎖) 및 염수 용액(100㎖)으로 세척하였다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 230-400메시, 석유 에터 중 0-100% 에틸 아세테이트)로 정제시켜 에틸 (E)-3-[4-[4-[(tert-부톡시카보닐아미노)메틸]-3-메틸-페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일]프로프-2-엔오에트(4.6g, 10.18㎜ol, 60.67% 수율)를 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 437.29 $[M+H]^+$.

[2003] **단계-2**:

[2004] THF(20㎖) 중 트라이메틸설폭소늄 아이오다이드(4.54g, 20.61㎜ol)의 용액을 아르곤 가스로 퍼징하였다. 소듐 하이드라이드(광유 중 60% 분산물)(412.16㎎, 17.18㎜ol)을 20℃에서 용액에 첨가하였고, 생성된 혼합물을 27℃에서 40분 동안 교반하였다. 그 다음 DMSO(50㎖) 및 THF(20㎖) 중 에틸 (E)-3-[4-[4-[(tert-부톡시카보닐아미노)메틸]-3-메틸-페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일]프로프-2-엔오에이트(3g, 6.87㎜ol)를 적가하고, 반응 혼합물을 27℃에서 16시간 동안 추가로 교반하였다. 완결 후, 반응을 얼음 냉각된 물로 반응정지시키고, 에틸 아세테이트(100㎖×2)로 추출하였다. 여과액을 빙수(100㎖) 및 염수 용액(100㎖)으로 세척하였다. 그 다음 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축시켜 조 화합물을 수득하였고, 이것을 역상 칼럼 크로마토그래피(아세토나이트릴/물 중 0.1% 폼산)으로 정제시켜 에틸 2-[4-[4-[(tert-부톡시카보닐아미노)메틸]-3-메틸-페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일]사이클로프로판카복실레이트(1.8g, 3.84㎜ol, 55.91% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 451.28 $[M+H]^+$.

[2005] **단계-3**:

[2006] 0℃에서 아르곤 분위기 하에서 DIBAL-H(톨루엔 중 25%)(1.66g, 11.66mmol)를 THF(20㎖) 중 에틸 2-[4-[4-[(tert-부톡시카보닐아미노)메틸]-3-메틸-페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일]사이클로프로판e카복실레이트(1.5g, 3.33mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 그 다음 포화 염화암모늄 용액으로 반응정지시키고, 에틸 아세테이트(100㎖×2)로 추출하였다. 여과액을 감압 하에서 농축시켜 tert-부틸 N-[[4-[6-[2-(하이드록시메틸)사이클로프로필]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(1g, 2.25mmol, 67.69% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 409.26 $[M+H]^+$.

[2007] **단계-4**:

[2008] 0℃에서 데스-마틴 퍼아이오디난(3.64g, 8.58mmol)을 DCM(20㎖) 중 tert-부틸 N-[[4-[6-[2-(하이드록시메틸)사이클로프로필]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(1g, 2.45mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, LC-MS로 모니터링하였다. 완결 후, 반응을 셀라이트로 여과하고 1:1 중탄산염 및 황산나트륨 용액으로 반응정지시켰다. 그 다음 혼합물을 에틸 아세테이트(100㎖×2)로 추출하고, 물(50㎖) 및 염수 용액(50㎖)으로 세척하였다. 합한 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에서 농축시켜 조 화합물을 수득하였고, 이것을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 100-200메시, 석유 에터 중 0-100% 에틸 아세테이트)로 정제시켜 tert-부틸 N-[[4-[6-(2-폼일사이클로프로필)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(0.9g, 1.76mmol, 71.85% 수율)를 밝은 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 407.27 $[M+H]^+$.

[2009] **단계-5**:

[2010] 메탄올(5㎖) 및 1,2-다이클로로에탄(5㎖) 중 3-[4-(4-피페리딜)아닐리노]피페리딘-2,6-다이온 TFA 염(276.49mg, 688.85μmol)의 교반 용액에 아세트산나트륨(84.76mg, 1.03mmol), 아세트산(62.05mg, 1.03mmol, 59.10㎕) 및 분자체(0.15g, 344.42μmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 10분 동안 교반한 후, tert-부틸 N-[[4-[6-(2-폼일사이클로프로필)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(0.14g, 344.42μmol)를 첨가하고, 반응을 70℃에서 5시간 동안 가열시켰다. 반응을 실온까지 냉각시키고, 그 다음 Si-CBH(0.15g, 2.59mmol)를 첨가하였다. 반응의 진행을 TLC 및 LC-MS로 모니터링하면서 반응을 실온에서 4시간 동안 교반하고 완결 후, 반응을 셀라이트로 여과하고 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 수득하였고, 이것을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 100-200메시, DCM 중 0-10% MeOH)로 정제시켜 tert-부틸 N-[[4-[6-[2-[[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]메틸]사이클로프로필]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(0.1g, 141.61μmol, 41.12% 수율)를 밝은 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 678.42 $[M+H]^+$.

[2011] **단계-6**:

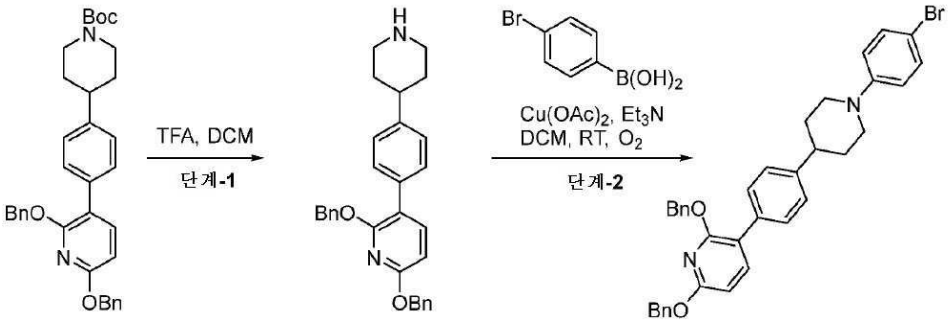
[2012] DCM(5㎖) 중 tert-부틸 N-[[4-[6-[2-[[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]메틸]사이클로프로필]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(0.1g, 147.53μmol)의 교반 용액에, 다이옥산 중 4M HCl(1㎖)를 0℃에서 적가하였다. 그 다음 반응을 27℃에서 3시간 동안 교반하였다. 완결 후, 반응을 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 수득하였고, 이것을 다이에틸 에터로 배산처리하여 고체 3-[4-[1-[[2-[4-[4-(아미노메틸)-3-메틸-페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일]사이클로프로필]메틸]-4-피페리딜]아닐리노]피페리딘-2,6-다이온 HCl 염(0.090g, 142.54μmol, 96.62% 수율)을 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 578.23 $[M+H]^+$.

[2013] **단계-7**:

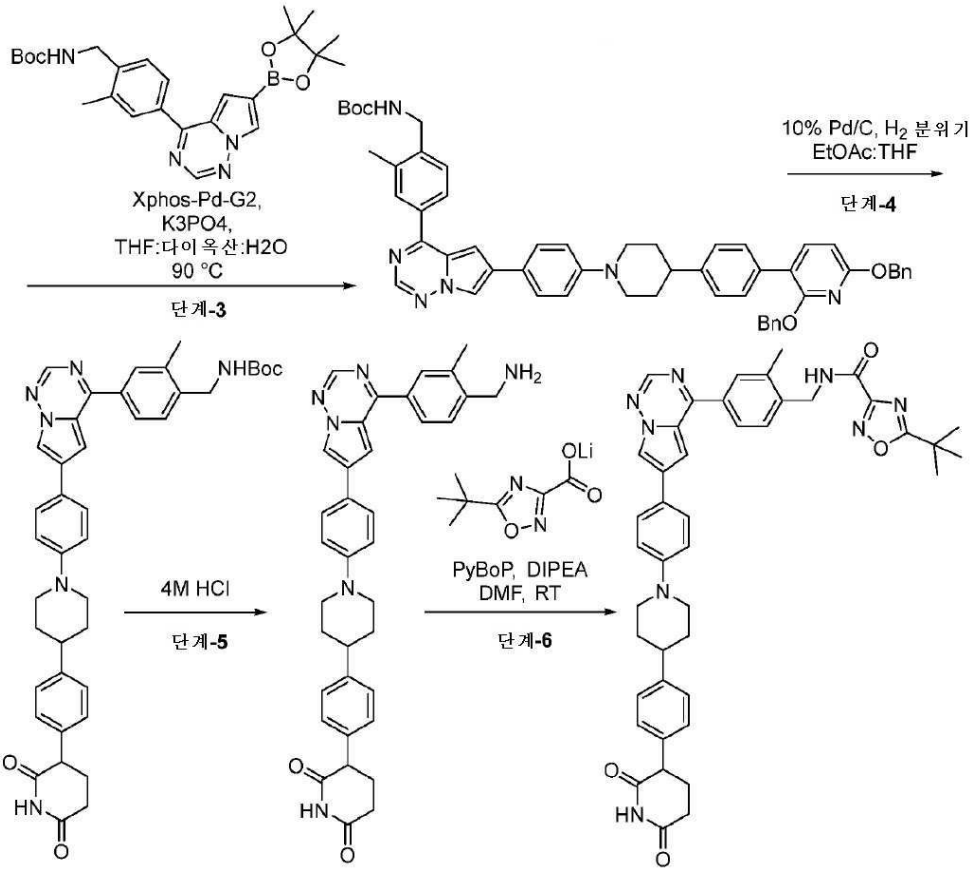
[2014] DMF(5㎖) 중 3-[4-[1-[[2-[4-[4-(아미노메틸)-3-메틸-페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일]사이클로프로필]메틸]-4-피페리딜]아닐리노]피페리딘-2,6-다이온(0.09g, 146.54μmol, HCl 염) 및 (5-tert-부틸-1,2,4-옥사다이아졸-3-카보닐)옥시리튬(51.91mg, 293.08μmol)의 용액에, DIPEA(113.64mg, 879.24μmol, 153.15㎕)를 0℃에서 첨가하고, 생성된 혼합물을 5분 동안 교반하였다. 그 다음 PyBOP(152.52mg, 293.08μmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서2시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 LCMS로 모니터링하였다. 반응 완결 후, 조 생성물을 분취용 HPLC로 정제시켜 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[2-[[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]메틸]사이클로프로필]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드 폼산 염(25

mg, 31.50 μmol, 21.50% 수율)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.76 (s, 1H), 9.51 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.95-7.93 (m, 2H), 7.44 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.97-6.93 (m, 3H), 6.60 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.30-4.20 (m, 1H), 3.20-3.10 (m, 2H), 2.80-2.55 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.40-2.15 (m, 3H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 2H), 1.75-1.55 (m, 5H), 1.44 (s, 9H), 1.06-1.04 (m, 1H), 0.93-0.90 (m, 1H). LC-MS (ES$^+$): m/z 730.21 $[M+H]^+$.

[2015] **실시예 146. 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[4-[4-[4-(2,6-다이옥소-3-피페리딜)페닐]-1-피페리딜]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드의 합성**



[2016]



[2017]

[2018] **단계-1**:

[2019] 0℃에서 아르곤 분위기 하에서 DCM(20㎖) 중 tert-부틸 4-[4-(2,6-다이벤질옥시-3-피리딜)페닐]피페리딘-1-카복실레이트(1g, 1.82mmol)의 교반 용액에 2,2,2-트라이플루오로아세트산(7.40g, 64.90mmol, 5㎖)을 첨가하였다. 반응을 -78℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응을 감압 하에서 농축시키고; 잔류물을 에터로 배산처리하여 2,6-다이벤질옥시-3-[4-(4-피페리딜)페닐]피리딘(1g, 95.9% 수율)을 제공하였다. LC-MS (ES$^+$): m/z 451.26 $[M+H]^+$

[2020] **단계-2**:

[2021] 실온에서 DCM(20㎖) 중 tert-부틸 4-[4-(2,6-다이벤질옥시-3-피리딜)페닐]피페리딘-1-카복실레이트(1g, 1.82mmol) 및 트라이에틸아민(1.84g, 18.16mmol, 2.53㎖)의 교반 용액에 산소를 퍼징하였다. (4-브로모페닐)보론산(729.36mg, 3.63mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하고, 그 다음 구리 다이아세테이트(659.66mg, 3.63mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, EtOAc(30㎖×3)를 사용하여 추출을 수행하였다. 합한 유기층을 물 및 염수 용액으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켜 2,6-다이벤질옥시-3-[4-[1-(4-브로모페닐)-4-피페리딜]페닐]피리딘(1g, 68.3% 수율)을 제공하였다. LC-MS (ES$^+$): *m/z* 607.05 $[M+H]^+$

[2022] **단계-3**:

[2023] 실온에서 다이옥산(8㎖) 및 물(2㎖) 중 2,6-다이벤질옥시-3-[4-[1-(4-브로모페닐)-4-피페리딜]페닐]피리딘(0.450, 743.11㎛ol)의 교반 용액을 아르곤으로 10분 동안 퍼징하였다. tert-부틸 N-[[2-메틸-4-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]페닐]메틸]카바메이트(690.15mg, 1.49mmol) 및 트라이포타슘 포스페이트(473.21mg, 2.23mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. XPhos Pd G2(58.47mg, 74.31㎛ol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 잔류물을 물(60㎖)로 반응정지시키고, EtOAc(50㎖×3)를 사용하여 추출을 수행하였다. 합한 유기층을 염수 용액(100㎖)으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 조물질을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 100-200메시, 석유 에터 중 0-50% 에틸 아세테이트)로 정제시켜 tert-부틸 N-[[4-[6-[4-[4-[4-(2,6-다이벤질옥시-3-피리딜)페닐]-1-피페리딜]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(0.3g, 278.08㎛ol, 37.42% 수율)를 제공하였다. LC-MS (ES$^+$): *m/z* 863.46 $[M+H]^+$

[2024] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.61 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.95 (bs, 1H), 7.80 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.52-7.21 (m, 18H), 7.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 5.37 (s, 2H), 4.23 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.90-3.93 (m, 1H), 2.86-2.67 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.92-1.78 (m, 2H), 1.43 (s, 13H).

[2025] **단계-4**

[2026] 실온에서 에틸 아세테이트(5㎖) 및 THF(5㎖) 중 교반되는 tert-부틸 N-[[4-[6-[4-[4-[4-(2,6-다이벤질옥시-3-피리딜)페닐]-1-피페리딜]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(0.280g, 324.43㎛ol)에 탄소 상 팔라듐(0.280g, 2.63mmol)을 첨가하고, 반응을 실온에서 16시간 동안 수소 압력 분위기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트로 여과하고 EtOAc로 세척하였다. 여과액을 감압 하에서 농축시켜 tert-부틸 N-[[4-[6-[4-[4-[4-(2,6-다이옥소-3-피페리딜)페닐]-1-피페리딜]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(60mg, 14.5% 수율)를 제거하였다. LC-MS (ES$^+$): *m/z* 685.22 $[M+H]^+$.

[2027] **단계-5**:

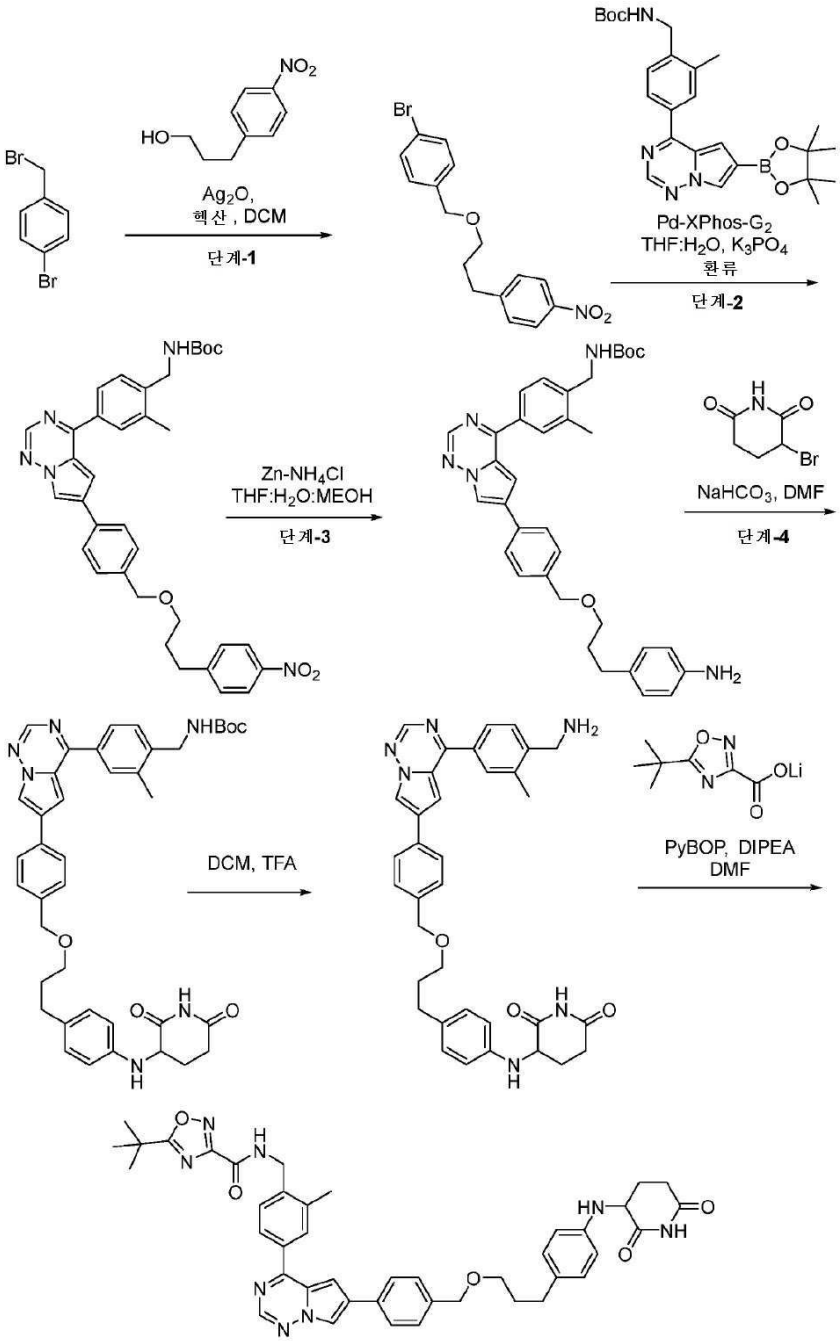
[2028] 0℃에서 아르곤 분위기 하에서 DCM(2㎖) 중 tert-부틸 N-[[4-[6-[4-[4-[4-(2,6-다이옥소-3-피페리딜)페닐]-1-피페리딜]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(0.06g, 87.61㎛ol)의 교반 용액에 1,4-다이옥산 중 4M 염화수소 용액(1㎖)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 증발시키고 그 다음 에터로 배산처리하여 3-[4-[1-[4-[4-[4-(아미노메틸)-3-메틸-페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일]페닐]-4-피페리딜]페닐]피페리딘-2,6-다이온 하이드로클로라이드(50mg, 53.5% 수율)를 제공하였다. LC-MS (ES$^+$): *m/z* 585.41 $[M+H]^+$.

[2029] **단계-6**:

[2030] 0℃에서 아르곤 분위기 하에서 DMF(2㎖) 중 3-[4-[1-[4-[4-[4-(아미노메틸)-3-메틸-페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일]페닐]-4-피페리딜]페닐]피페리딘-2,6-다이온(0.06g, 102.62㎛ol) 및 (5-tert-부틸-1,2,4-옥사다이아졸-3-카보닐)옥시리튬(36.14mg, 205.23㎛ol)의 교반 용액에 N-에틸-N-아이소프로필-프로판-2-아민(132.62mg, 1.03mmol, 178.74㎕)을 첨가하였다. 벤조트라이아졸-1-일옥시(트라이피롤리딘-1-일)포스포늄; 헥사플루오로포스페이트(106.80mg, 205.23㎛ol)를 반응 혼합물에 첨가하고, 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 반응을 진공 하에서 농축시켜 조물질을 얻었다. 조 화합물을 분취용-HPLC로 정제시켜 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[4-

[4-[4-(2,6-다이옥소-3-피페리딜)페닐]-1-피페리딜]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드 TFA 염(20.5㎎, 24% 수율)을 갈색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.82 (s, 1H), 9.54 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27-7.16 (m, 6H), 4.57 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.91-3.81 (m, 4H), 2.97 (bs, 2H), 2.76-2.62 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.20-2.16 (m, 1H), 2.06-2.01 (m, 1H), 1.93-1.81 (m, 4H), 1.44 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): m/z 737.14 $[M+H]^+$.

[2031] **실시예 147. 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[4-[3-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐] 프로프옥시메틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드의 합성**



[2032]

[2033] **단계-1**:

[2034] DCM(5㎖) 및 헥산(5㎖) 중 3-(4-나이트로페닐)프로판-1-올(1g, 5.52mmol) 및 1-브로모-4-(브로모메틸)벤젠(2.07g, 8.28mmol)을 함유하는 30㎖에서 산화은(2.05g, 16.56mmol)을 불활성 분위기 하에서 첨가하였다. 분자체(1g, 5.52mmol)를 첨가하고, 탈기시키고, 그 다음 바이알을 60℃에서 16시간 동안 암실에서 가열시켰다. 반응 혼

합물을 셀라이트로 여과하고, DCM으로 세척하고, 생성된 여과액을 농축시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 100-200메시)로 정제시켜 1-[3-[(4-브로모페닐)메톡시]프로필]-4-나이트로-벤젠(1.1g, 2.80mmol, 50.65% 수율)을 무색 액체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 350.32 $[M+H]^+$.

[2035] **단계-2**:

[2036] 다이옥산(2.50㎖) 중 tert-부틸 N-[[2-메틸-4-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]페닐]메틸]카바메이트(0.2g, 430.70㎛ol) 및 1-[3-[(4-브로모페닐)메톡시]프로필]-4-나이트로-벤젠 (181.00mg, 516.84㎛ol)의 용액을 함유하는 10㎖ 둥근 바닥 플라스크에서 물(2.50㎖) 중 인산칼륨 삼염기성 무수(228.56mg, 1.08mmol)를 첨가하고, 아르곤으로 10분 동안 퍼징하였다. 그 다음 Xphos Pd G2(36.46mg, 46.33㎛ol)를 첨가하고, 탈기시켰다. 그 다음 반응 혼합물을 90℃까지 가열시키고, 이 온도에서 6시간 동안 유지시켰다. 완결 후, 반응 혼합물을 물로 반응정지시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 감압 하에서 농축시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 석유 에터 중 0-30% 에틸 아세테이트)로 정제시켜 tert-부틸 N-[[2-메틸-4-[6-[4-[3-(4-나이트로페닐)프로프옥시메틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]페닐]메틸]카바메이트(0.2g, 302.78㎛ol, 70.30% 수율)를 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 608.22 $[M+H]^+$.

[2037] **단계-3**:

[2038] 물(2㎖) 중 tert-부틸 N-[[2-메틸-4-[6-[4-[3-(4-나이트로페닐)프로프옥시메틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]페닐]메틸]카바메이트(0.250g, 411.39㎛ol)의 교반 용액에 염화암모늄(176.04mg, 3.29mmol, 115.06㎕)을 첨가하고, 그 다음 아연 분말(3.29mmol)을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드로 여과하고 DCM으로 세척하였다. 여과액을 농축시키고, 조물질을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 100-200메시, 석유 에터 중 15% 에틸 아세테이트)로 정제시켜 tert-부틸 N-[[4-[6-[4-[3-(4-아미노페닐)프로프옥시메틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(0.12g, 145.40㎛ol, 35.34% 수율)를 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 578.50 $[M+H]^+$.

[2039] **단계-4**:

[2040] DMF(3㎖) 중 tert-부틸 N-[[4-[6-[4-[3-(4-아미노페닐)프로프옥시메틸]페닐]피롤로[2,1 f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(150mg, 259.64㎛ol)의 교반 용액에 중탄산나트륨(174.49mg, 2.08mmol)을 첨가하고 5분 동안 교반하였다. 3-브로모피페리딘-2,6-다이온(199.42mg, 1.04mmol)을 반응 혼합물에 첨가하고, 80℃에서 밀봉 튜브에서 16시간 동안 가열시켰다. 반응 혼합물을 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 농축 건조시키고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 석유 에터 중 0-70% 에틸 아세테이트)로 정제시켜 tert-부틸 N-[[4-[6-[4-[3-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]프로프옥시메틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(0.1g, 139.37㎛ol, 53.68% 수율)를 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 689.42 $[M+H]^+$.

[2041] **단계-5**:

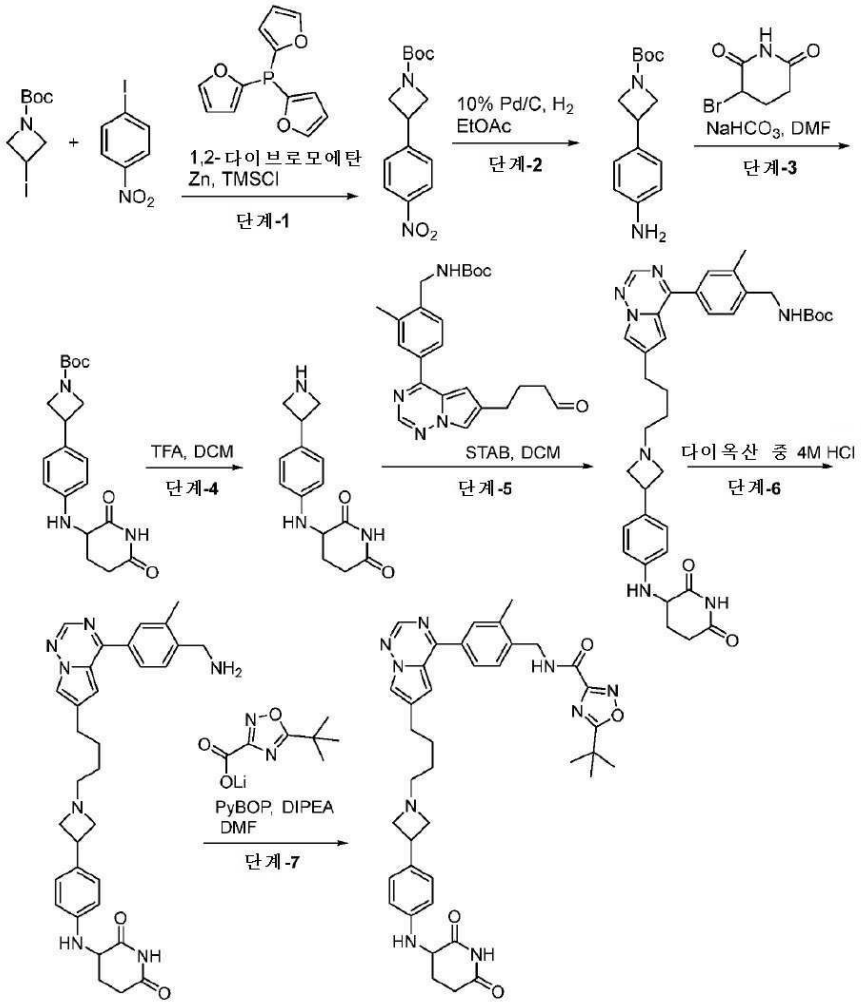
[2042] 불활성 분위기 하에서 DCM(2㎖) 중 tert-부틸 N-[[4-[6-[4-[3-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]프로프옥시메틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(0.075g, 108.88㎛ol)의 교반 용액에 트라이플루오로아세트산(248.30mg, 2.18mmol, 167.77㎕)을 첨가하였다. 그 다음 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 완결 후, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시키고, 생성된 잔류물을 다이에틸 에터로 배산처리하여 3-[4-[3-[[4-[4-[4-(아미노메틸)-3-메틸-페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일]페닐]메톡시]프로필]아닐리노]피페리딘-2,6-다이온 트라이플루오로아세트산 염(0.070g, 93.64㎛ol, 86.00% 수율)을 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 589.41 $[M+H]^+$.

[2043] **단계-6**:

[2044] DMF(4㎖) 중 (5-tert-부틸-1,2,4-옥사다이아졸-3-카보닐)옥시리튬(24.43mg, 138.75㎛ol)의 교반 용액에 DIPEA(71.73mg, 554.99㎛ol, 96.67㎕), 그 다음 pyBOP(96.27mg, 185.00㎛ol)를 첨가하고, 그 다음 3-[4-[3-[[4-[4-[4-(아미노메틸)-3-메틸-페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일]페닐]메톡시]프로필]아닐리노]피페리딘-2,6-다이온(0.065g, 92.50㎛ol, TFA 염)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 4시간 동안 교반하였다. 완결 후,

그것을 감압 하에서 농축시키고, 생성된 잔류물을 분취용-HPLC로 정제시켜 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[4-[3-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]프로프옥시메틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드 트라이플루오로아세트산 염(17.6mg, 19.88μmol, 21.49% 수율)을 녹황색 반고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.76 (s, 1H), 9.54 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.07-8.02 (m, 2H), 7.93 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.59 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.62 (bs, 1H), 4.57 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.26-4.22 (m, 1H), 3.44-3.41 (m, 2H), 2.73-2.67 (m, 1H), 2.58-2.52 (m, 1H), 2.50 (s, 5H), 2.11-2.07 (m, 1H), 1.86-1.70 (m, 3H), 1.44 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): m/z 741.13 $[M+H]^+$.

[2045] **실시예 148. 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[4-[3-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]아제티딘-1-일]부틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드의 합성**



[2046]

[2047] **단계-1**:

[2048] 질소 분위기 하에서 1,2-다이브로모에탄(318.28mg, 1.69mmol, 0.146mℓ)을 THF(3.5mℓ) 중 아연 분말의 격렬하게 교반되는 현탁액에 첨가하고, 생성된 현탁액을 55℃에서 10분 동안 가열시켰다. THF(1.75mℓ) 중 클로로(트라이메틸)실란(172.91mg, 1.59mmol, 0.202mℓ)을 실온에서 첨가하고, 4분 동안 교반한 후, THF(3.5mℓ) 중 tert-부틸 3-아이오도아제티딘-1-카복실레이트(3g, 10.60mmol)의 용액을 15분에 걸쳐서 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 그 다음 (1E,4E)-1,5-다이페닐펜타-1,4-다이엔-3-온;팔라듐(0.155g, 169.27μmol) 및 트리스(2-퍼릴)포스판(0.143g, 615.92μmol)을 첨가하고 그 다음 THF(18mℓ) 중 1-아이오도-4-나이트로-벤젠(2.9g, 11.65mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 55℃에서 16시간 동안 가열시켰다. 포화 중탄산나트륨 용액을 첨가하고, 추출을 에틸 아세테이트(50mℓ×3)를 사용하여 수행하였다. 합한 유기층을 물, 염수 용액으로 세척하

고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 조물질을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 100-200메시, 석유 에터 중 10% 에틸 아세테이트)로 정제시켜 tert-부틸 3-(4-나이트로페닐)아제티딘-1-카복실레이트(1.8g, 5.81mmol, 49.88% 수율)를 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 264.11 $[M+H]^+$

[2049] **단계-2**:

[2050] 실온에서 에틸 아세테이트(5㎖) 중 tert-부틸 3-(4-나이트로페닐)아제티딘-1-카복실레이트(0.5g, 1.80mmol)의 교반 용액에 수소 분위기 하에서 실온에서 팔라듐(0.3g, 2.82mmol)을 첨가하고, 반응을 교반하였다. 반응을 TLC 및 LCMS로 모니터링하였다. 그 다음 반응 혼합물을 셀라이트로 여과하고 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여과액을 감압 하에서 농축시켜 tert-부틸 3-(4-아미노페닐)아제티딘-1-카복실레이트(0.45g, 79.5% 수율)을 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 249.26 $[M+H]^+$.

[2051] **단계-3**:

[2052] 실온에서 아르곤 분위기 하에서 DMF(5㎖) 중 tert-부틸 3-(4-아미노페닐)아제티딘-1-카복실레이트(450mg, 1.81mmol) 및 3-브로모피페리딘-2,6-다이온(1.04g, 5.44mmol)의 교반 용액에 탄산수소나트륨(913.41mg, 10.87mmol, 422.87㎕)을 첨가하고, 반응 혼합물을 70℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 차가운 물 100㎖에 부었고, 고체 침전물이 형성되었고, 여과하였다. 이 침전물을 감압 하에서 건조시켜 tert-부틸 3-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]아제티딘-1-카복실레이트(520mg, 1.27mmol, 70.26% 수율)를 녹색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES^-): *m/z* 358.25 $[M-H]^-$

[2053] **단계-4**:

[2054] 0℃에서 DCM(5㎖) 중 tert-부틸 3-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]아제티딘-1-카복실레이트(520mg, 1.45mmol)의 교반 용액에 트라이플루오로아세트산(222.00mg, 1.95mmol, 0.15㎖)을 적가하였다. 반응을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 증발시켜 조 화합물을 제공하였다. 조물질을 Et2O로 배산처리하여 3-[4-(아제티딘-3-일)아닐리노]피페리딘-2,6-다이온 트라이플루오로아세트산 염(500mg, 1.30mmol, 90.03% 수율)을 흑갈색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 260.48 $[M+H]^+$.

[2055] **단계-5**:

[2056] DCM(10㎖) 중 3-[4-(아제티딘-3-일)아닐리노]피페리딘-2,6-다이온 트라이플루오로아세테이트산염(0.15g, 401.79㎛ol)의 교반 용액에 트라이에틸아민(40.66mg, 401.79㎛ol, 56.00㎕)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하고, 그 다음 tert-부틸 N-[[2-메틸-4-[6-(4-옥소부틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]페닐]메틸]카바메이트(164.13mg, 401.79㎛ol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃까지 냉각시키고, 소듐 트라이아세톡시보로하이드라이드 85.16mg, 401.79㎛ol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응을 셀라이트로 여과하고 DCM로 세척하였다. 여과액을 감압 하에서 농축시켜 tert-부틸 N-[[4-[6-[4-[3-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]아제티딘-1-일]부틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(0.3g, 90.8% 수율)를 제공하였다. LC-MS (ES^-): *m/z* 650.49 $[M-H]^-$.

[2057] **단계-6**:

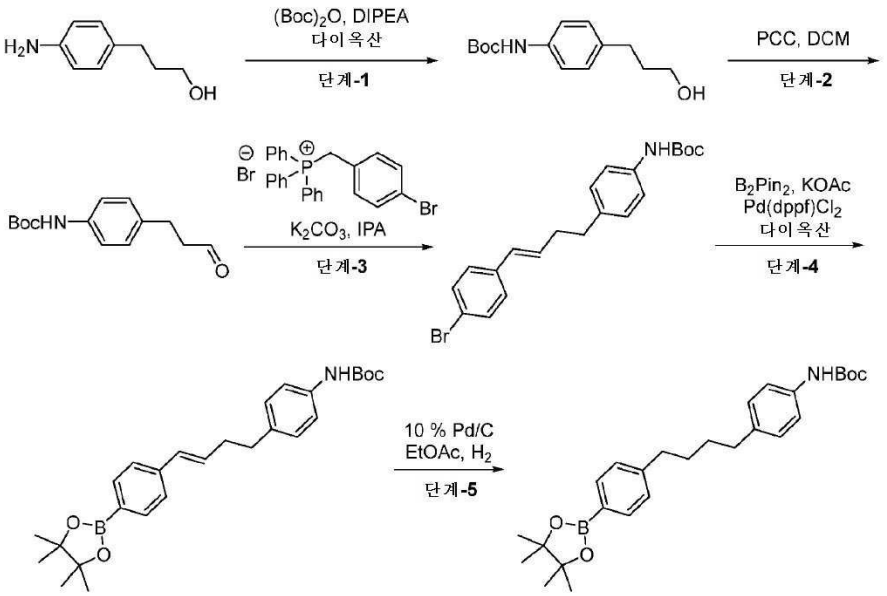
[2058] 0℃에서 아르곤 분위기 하에서 DCM(1㎖) 중 tert-부틸 N-[[4-[6-[4-[3-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]아제티딘-1-일]부틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(0.150g, 230.13㎛ol)의 교반 용액에 다이옥산 중 4.0M 염화수소(800.00mg, 21.94mmol, 1㎖)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 감압 하에서 농축시키고, 에터로 세척하여 3-[4-[1-[4-[4-[4-(아미노메틸)-3-메틸-페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일]부틸]아제티딘-3-일]아닐리노]피페리딘-2,6-다이온(0.1g, 70.7% 수율)을 제공하였다. LC-MS (ES^-): *m/z* 550.55 $[M-H]^-$.

[2059] **단계-7**:

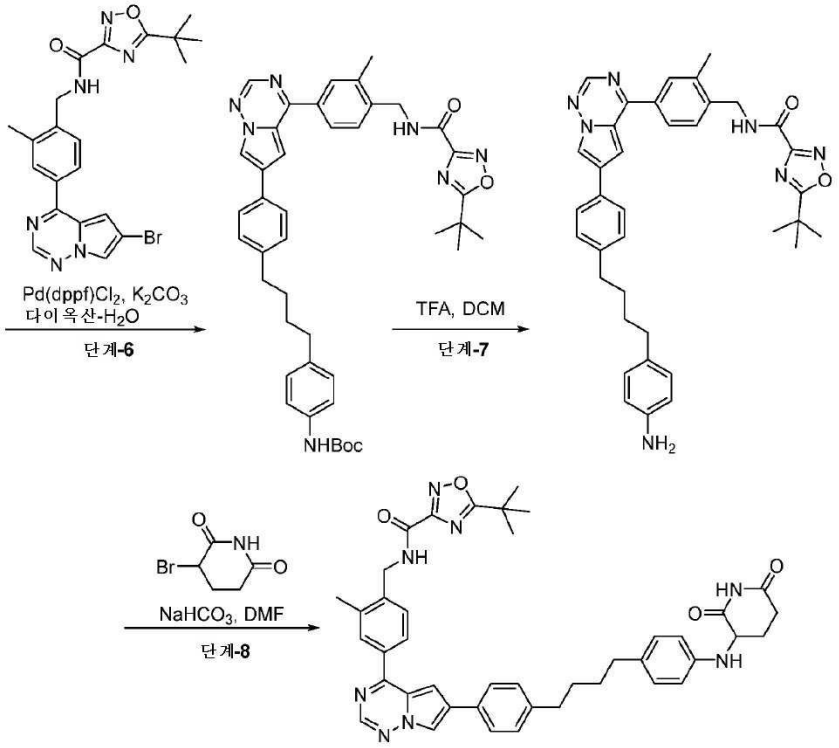
[2060] 0℃에서 아르곤 분위기 하에서 DMF(1㎖) 중 3-[4-[1-[4-[4-[4-(아미노메틸)-3-메틸-페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일]부틸]아제티딘-3-일]아닐리노]피페리딘-2,6-다이온 하이드로클로라이드(0.150g, 255.04㎛ol) 및 (5-tert-부틸-1,2,4-옥사다이아졸-3-카보닐)옥시리튬(95.76mg, 543.79㎛ol)의 교반 용액에 N-

에틸-N-아이소프로필-프로판-2-아민(35.14㎎, 271.90μmol, 47.36㎕) 및 벤조트라이아졸-1-일옥시(트라이피롤리딘-1-일)포스포늄;헥사플루오로포스페이트(141.49㎎, 271.90μmol)를 동일한 온도에서 반응 혼합물에 첨가하고, 그 다음 25℃에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 조물질을 분취용-HPLC로 정제시켜 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[4-[3-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]아제티딘-1-일]부틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드(0.022g, 30.44μmol, 11.20% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.78 (s, 1H), 9.65 (bs, 1H), 9.52 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.95-7.93 (m, 1H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.09 (bs, 1H), 6.70-6.66 (m, 2H), 4.55 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.34-4.32 (m, 2H), 4.24-4.12 (m, 1H), 4.01-3.97 (m, 2H), 3.26-3.21 (m, 2H), 2.76-2.60 (m, 5H), 2.46 (s, 3H), 2.32-2.26 (m, 1H), 2.01-1.89 (m, 1H), 1.81-1.68 (m, 2H), 1.55-1.49 (m, 2H), 1.44 (s, 9H). LC-MS (ES$^-$): m/z 702.34 [M-H]$^-$.

[2061] **실시예 149. 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]부틸] 페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드의 합성**



[2062]



[2063]

[2064] **단계-1**:

[2065] 질소 분위기 하에서 0℃에서 1-4 다이옥산(15㎖) 중 3-(4-아미노페닐)프로판-1-올 (1.2g, 7.94mmol)의 교반 용액에 DIPEA(6.15g, 47.62mmol, 8.29㎖), tert-부톡시카보닐 tert-부틸 카보네이트(2.60g, 11.90mmol, 2.73㎖)를 첨가하였다. 반응의 진행을 TLC 및 LCMS로 모니터링하면서 반응 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 완결 후, 반응을 차가운 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염수 용액으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축시켜 조 생성물을 제공하였고, 이것을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 석유 에터 중 0-100% 에틸 아세테이트)로 정제시켜 tert-부틸 N-[4-(3-하이드록시프로필)페닐]카바메이트(1.8g, 6.45mmol, 81.22% 수율)를 액체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.19 (s, 1H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 1Hz), 3.40-3.31 (m, 2H), 2.53-2.49 (m, 2H), 1.69-1.62 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

[2066] **단계-2**:

[2067] DCM(15㎖) 중 tert-부틸 N-[4-(3-하이드록시프로필)페닐]카바메이트(1.2g, 4.77mmol)의 교반 용액에 셀라이트(1.2g, 4.77mmol), 그 다음 피리디늄 클로로크로메이트, 98%(2.06g, 9.55mmol)를 질소 분위기 하에서 0℃에서 첨가하였다. 그 다음 반응 진행을 TLC로 모니터링하면서 반응 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 완결 후, 그것을 실온까지 냉각시키고 셀라이트 패드로 여과하였고, DCM(200㎖)으로 세척하였다. 여과액을 증발 건조시켜 tert-부틸 N-[4-(3-옥소프로필)페닐]카바메이트(0.6g, 2.05mmol, 42.84% 수율)를 검 같은 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.69 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 2.78-2.71 (m, 4H), 1.46 (s, 9H).

[2068] **단계-3**:

[2069] 질소 분위기 하에서 아이소프로필 알코올(10㎖) 중 tert-부틸 N-[4-(3-옥소프로필)페닐]카바메이트(0.9g, 3.61mmol)의 교반 용액에 탄산칼륨, 무수, 99%(1.50g, 10.83mmol), 그 다음 (4-브로모벤질)트라이페닐포스포늄 브로마이드(1.85g, 3.61mmol)를 첨가하였다. 반응을 80℃에서 16시간 동안 환류시키고, TLC 및 LCMS로 모니터링하였다. 완결 후, 반응 혼합물을 증발 건조시키고, 생성된 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 100-200메시, 석유 에터 중 0-5% 에틸 아세테이트)로 정제시켜 tert-부틸 N-[4-[(E)-4-(4-브로모페닐)부트-3-엔일]페닐]카바메이트(0.9g, 1.90mmol, 52.67% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES$^+$): m/z 346.29 $[M-56+H]^+$.

[2070] **단계-4**:

[2071] 다이옥산(5㎖) 중 tert-부틸 N-[4-[(E)-4-(4-브로모페닐)부트-3-엔일]페닐]카바메이트(0.25g, 621.39㎛ol)의 교반 용액에 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란(236.69㎎, 932.08㎛ol), 아세트산칼륨(182.95㎎, 1.86㎜ol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤으로 15분 동안 탈기시켰다. 그 다음 Pd(dppf)Cl_2(45.47㎎, 62.14㎛ol)를 첨가하고, 반응을 100℃에서 16시간 동안 환류시켰다. 반응의 진행을 TLC 및 LC-MS로 모니터링하였다. 반응 완결 후, 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 셀라이트 패드로 여과하였다. 그 다음 여과액을 염수 용액으로 세척하고, 유기층을 진공 하에서 농축시켜 조 생성물을 제공하였고, 이것을 Biotage® Isolera(석유 에터 중 0-20% 에틸 아세테이트)로 정제시켜 tert-부틸 N-[4-[(E)-4-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]부트-3-엔일]페닐]카바메이트(0.25g, 534.06㎛ol, 85.95% 수율)를 제공하였다. LC-MS (ES^-): *m/z* 448.58 $[M-H]^-$.

[2072] **단계-5**:

[2073] 에틸 아세테이트(5㎖) 중 tert-부틸 N-[4-[(E)-4-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]부트-3-엔일]페닐]카바메이트(0.250g, 556.31㎛ol)의 교반 용액에 탄소 상 10wt.% 팔라듐, 타입 487, 건식(59.20㎎, 556.31㎛ol)을 첨가하였다. TLC 및 LC-MS로 모니터링하면서 반응을 수소 분위기 하에서 4시간 동안 교반하였다. 완결 후, 반응을 셀라이트로 여과하고 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여과액을 진공 하에서 농축시켜 조 생성물을 제공하였고, 이것을 Biotage® Isolera로 정제시켜 tert-부틸 N-[4-[4-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]부틸]페닐]카바메이트(0.2g, 332.30㎛ol, 59.73% 수율)를 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 352.51 $[M-100+H]^+$.

[2074] **단계-6**:

[2075] 다이옥산(5㎖) 중 N-[[4-(6-브로모피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸-페닐]메틸]-5-tert-부틸-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드(0.05g, 106.53㎛ol) 및 tert-부틸 N-[4-[4-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]부틸]페닐]카바메이트(72.13㎎, 159.80㎛ol)의 교반 용액에 물(2㎖) 중 탄산칼륨, 무수, 99%(29.45㎎, 213.07㎛ol)를 첨가하였다. 그 다음 Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2(7.80㎎, 10.65㎛ol)를 첨가하고, 혼합물을 아르곤으로 10 내지 15분 동안 퍼징하였다. TLC 및 LC-MS로 모니터링하면서 그 다음 그것을 80℃에서 8시간 동안 가열시켰다. 반응 완결 후, 그것을 감압 하에서 농축시키고, 생성된 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 석유 에터 중 0-40% 에틸 아세테이트)로 정제시켜 tert-부틸 N-[4-[4-[4-[4-[4-[[(5-tert-부틸-1,2,4-옥사다이아졸-3-카보닐)아미노]메틸]-3-메틸-페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일]페닐]부틸]페닐]카바메이트(0.05g, 39.22㎛ol, 36.82% 수율)를 제공하였다. LC-MS (ES^-): *m/z* 712.14 $[M-H]^-$.

[2076] **단계-7**:

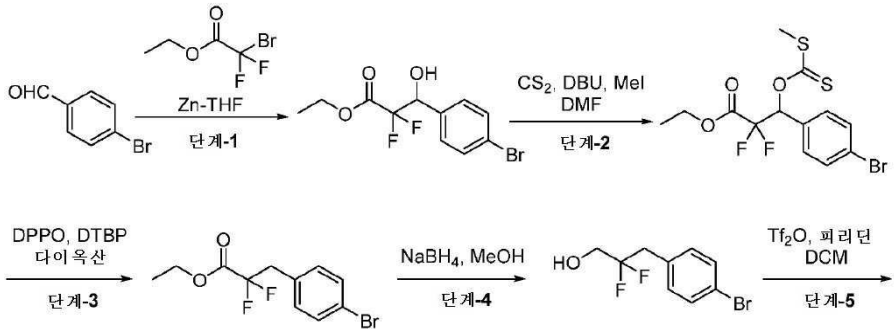
[2077] DCM(5㎖) 중 tert-부틸 N-[4-[4-[4-[4-[4-[[(5-tert-부틸-1,2,4-옥사다이아졸-3-카보닐)아미노]메틸]-3-메틸-페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일]페닐]부틸]페닐]카바메이트(0.300g, 420.25㎛ol)의 교반 용액에 TFA(479.18㎎, 4.20㎜ol, 323.77㎕)를 첨가하고, 반응 혼합물을 5시간 동안 40℃에서 교반하였다. 반응의 진행을 TLC 및 LC-MS로 모니터링하였다. 반응 완결 후, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시키고, 생성된 잔류물을 톨루엔 및 다이에틸 에터로 배산처리하여 N-[[4-[6-[4-[4-(4-아미노페닐)부틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-5-tert-부틸-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드 TFA 염(0.27g, 293.09㎛ol, 69.74% 수율)을 갈색 액체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 614.73 $[M+H]^+$.

[2078] **단계-8**:

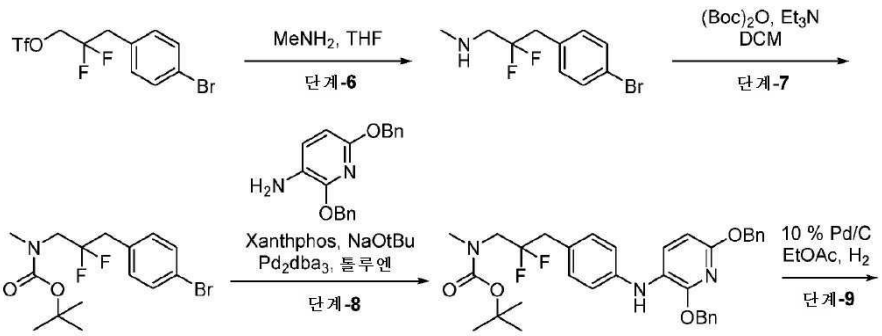
[2079] 25㎖ 둥근 바닥 플라스크에서, DMF(4㎖) 중 N-[[4-[6-[4-[4-(4-아미노페닐)부틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-5-tert-부틸-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드 TFA 염(0.150g, 206.11㎛ol)의 용액에 중탄산나트륨(138.52㎎, 1.65㎜ol)을 첨가하였다. 혼합물을 질소 가스로 10분 동안 퍼징한 후 3-브로모피페리딘-2,6-다이온(118.72㎎, 618.32㎛ol)을 첨가하고, TLC 및 LC-MS로 모니터링하면서 반응을 80℃에서 16시간 동안 가열시켰다. 완결 후, 반응을 셀라이트로 여과하고, 여과액을 염수 용액으로 세척하고, 진공 하에서 농축시켜 조 생성물을 제공하였고, 이것을 분취용-HPLC로 정제시켜 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[4-[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]부틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드 폼산 염(12㎎, 15.40㎛ol, 7.47% 수율)을 연한 황색 고체로서

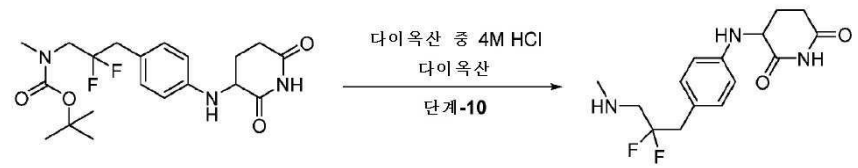
제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.76 (s, 1H), 9.54 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.06-8.01(m, 2H), 7.83 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.58 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.61 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.24 (s, 1H), 2.73-2.52 (m, 4H), 2.50 (s, 5H), 2.08-2.07 (m, 1H), 1.85-1.82 (m, 1H), 1.59-1.54 (m, 4H), 1.44 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): m/z 725.21 $[M+H]^+$.

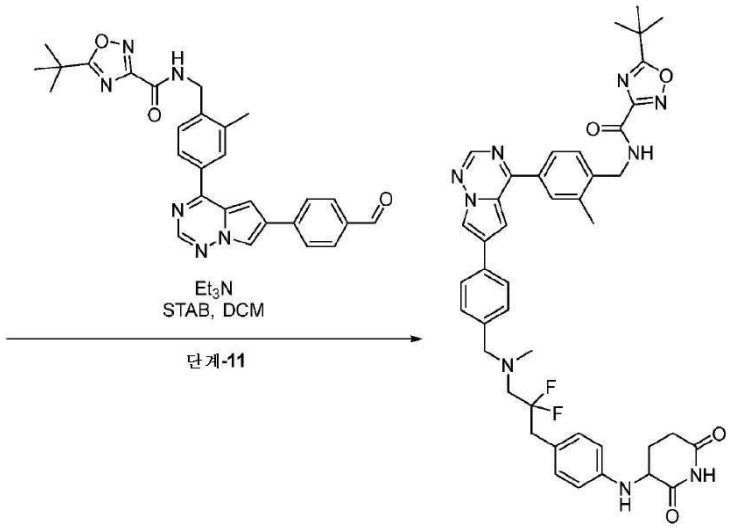
[2080] **실시예 150. 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[4-[[[3-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-2,2-다이플루오로-프로필]-메틸-아미노]메틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드의 합성**



[2081]







[2082]

[2083] **단계-1**:

[2084] THF(300㎖) 중 아연(21.21g, 324.29mmol)의 교반 용액에 에틸 2-브로모-2,2-다이플루오로-아세테이트(59.24g, 291.86mmol, 37.50㎖)를 0℃에서 적가하고, 혼합물을 1.5시간 동안 환류시켰다. 그 다음 반응을 TLC로 모니터링하면서 실온에서 THF(30㎖) 중 4-브로모벤즈알데하이드(30.0g, 162.15mmol)를 적가하고, 반응을 55℃에서 3시간 동안 가열시켰다. 반응 완결 후, 용액을 25℃까지 냉각시키고, 에틸 아세테이트(50㎖)로 희석시키고, 1M $KHSO_4$ 용액(2×50㎖) 및 염수(50㎖)로 세척하였다. 그 다음 그것을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에서 농축시켜 조 생성물을 수득하였고, 이것을 플래시 크로마토그래피(실리카겔 100-200메시, 석유 에터 중 35% 에틸 아세테이트)로 정제시켜 에틸 3-(4-브로모페닐)-2,2-다이플루오로-3-하이드록시-프로판오에이트(20.0g, 58.23mmol, 35.91% 수율)를 황색 오일로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.26-7.19 (m, 2H), 5.11-5.06 (m, 1H), 4.27-4.22 (m, 2H), 2.75-2.69 (m, 1H), 1.26-1.22 (m, 3H).

[2085] **단계-2**:

[2086] DMF(100㎖) 중 에틸 3-(4-브로모페닐)-2,2-다이플루오로-3-하이드록시-프로판오에이트(10g, 32.35mmol)의 교반 용액에 2,3,4,6,7,8,9,10-옥타하이드로피리미도[1,2-a]아제핀(29.55g, 194.11mmol, 28.97㎖) 및 메탄다이티온(24.63g, 323.52mmol)을 순차적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 1.5시간 동안 실온에서 교반한 후 아이오도메탄(41.33g, 291.16mmol, 18.13㎖)을 첨가하고, 혼합물을 추가로 1.5시간 동안 이 온도에서 교반하였다. 그 다음 반응 혼합물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배시켰다. 유기층을 분리시키고, 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켜 조 생성물을 제공하였고, 이것을 칼럼 크로마토그래피(실리카 100-200메시, 석유 에터 중 0-100% 에틸 아세테이트)로 정제시켜 에틸 3-(4-브로모페닐)-2,2-다이플루오로-3-메틸설파닐카보티오일옥시-프로판오에이트(9g, 15.78mmol, 48.77% 수율)를 황색 액체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.32-7.29 (m, 2H), 6.94-6.88 (m, 1H), 4.37-4.30 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.31 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

[2087] **단계-3**:

[2088] 반응의 진행을 TLC로 모니터링하면서 1,4 다이옥산(20㎖) 중 에틸 3-(4-브로모페닐)-2,2-다이플루오로-3-메틸설파닐카보티오일옥시-프로판오에이트(2g, 5.01mmol), 페닐포스포노일벤젠(2.53g, 12.52mmol) 및 2-tert-부틸퍼옥시-2-메틸-프로판e (732.47㎎, 5.01mmol)의 용액을 16시간 동안 100℃에서 교반하였다. 반응 완결 후, 차가운 물을 반응 혼합물에 첨가하고, 그것을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 물 및 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 그 다음 그것을 여과하고, 감압 하에서 농축시켜 조 화합물을 제공하였고, 이것을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 100-200메시)로 정제시켜 에틸 3-(4-브로모페닐)-2,2-다이플루오로-프로판오에이트(1.2g, 4.09mmol, 81.73% 수율)를 제공하였다. LC-MS (ES^+): m/z 265.31 $[M-C_2H_5+H]^+$.

[2089] **단계-4**:

[2090] 메탄올(15㎖) 중 에틸 3-(4-브로모페닐)-2,2-다이플루오로-프로판오에트(1.5g, 5.12mmol), 소듐 보로하이드라이드(1.94g, 51.18mmol)의 용액을 16시간 동안 45℃에서 교반하였다. TLC를 사용하여 반응 진행을 모니터링하였다. 반응 완결 후, 그것을 진공에서 농축시키고, 차가운 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 물, 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켜 조 화합물을 수득하였고, 이것을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 100-200메시)로 정제시켜 3-(4-브로모페닐)-2,2-다이플루오로-프로판-1-올(1.050g, 4.18mmol, 81.72% 수율)을 제공하였다. LC-MS (ES^+): m/z 251.00 $[M+H]^+$.

[2091] **단계-5**:

[2092] DCM(8㎖) 중 3-(4-브로모페닐)-2,2-다이플루오로-프로판-1-올(0.37g, 1.47mmol)의 교반 용액에 피리딘(582.85㎎, 7.37mmol, 595.96㎕) 및 트라이플루오로메탄설폰산 무수물(1.04g, 3.68mmol, 618.73㎕)을 0℃에서 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온까지 가온시키고, 3시간 동안 교반하였다. 그 다음 반응 혼합물을 포화 중탄산나트륨 용액으로 반응정지시키고, 물과 DCM 사이에 분배시켰다. 유기층을 분리시키고, 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에서 농축시켜 조 생성물을 수득하였고, 이것을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 60-120메시, 석유 에터 중 0-10% 에틸 아세테이트)로 정제시켜 [3-(4-브로모페닐)-2,2-다이플루오로-프로필] 트라이플루오로메탄설포네이트(0.32g, 810.17㎛ol, 54.98% 수율)를 무색 오일로서

제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.51-7.49 (m, 2H), 7.15 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 4.41 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 3.25 (t, J = 16.0 Hz, 2H).

[2093] **단계-6**:

[2094] THF(10㎖) 중 [3-(4-브로모페닐)-2,2-다이플루오로-프로필] 트라이플루오로메탄설포네이트(0.450g, 1.17mmol), 메틸아민(291.82mg, 9.40mmol, 324.61㎕)의 용액을 5시간 동안 45℃에서 교반하였다. 반응의 진행을 LCMS로 모니터링하였다. 그 다음 반응 혼합물을 차가운 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 물 및 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켜 조 생성물 3-(4-브로모페닐)-2,2-다이플루오로-N-메틸-프로판-1-아민(0.300g, 1.02mmol, 87.04% 수율)을 황색 오일로서 제공하였다. LC-MS (ES$^+$): m/z 264.08 [M+H]$^+$.

[2095] **단계-7**:

[2096] DCM(4㎖) 중 3-(4-브로모페닐)-2,2-다이플루오로-N-메틸-프로판-1-아민(0.200g, 757.26㎛ol), 트라이에틸아민(153.25mg, 1.51mmol, 211.09㎕) 및 tert-부톡시카보닐 tert-부틸 카보네이트(198.32mg, 908.71㎛ol, 208.54㎕)의 용액을 12시간 동안 0 내지 25℃에서 교반하였다. 반응의 진행을 TLC 및 LCMS로 모니터링하였다. 그 다음 반응 혼합물을 차가운 물로 희석시키고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기층을 물, 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켜 조 화합물을 수득하였고, 이것을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 60-120메시)로 정제시켜 tert-부틸 N-[3-(4-브로모페닐)-2,2-다이플루오로-프로필]-N-메틸-카바메이트(0.270g, 726.47㎛ol, 95.93% 수율)를 제공하였다. LC-MS (ES$^+$): m/z 264.12 [M-100+H]$^+$.

[2097] **단계-8**:

[2098] 톨루엔(5㎖) 중 tert-부틸 N-[3-(4-브로모페닐)-2,2-다이플루오로-프로필]-N-메틸-카바메이트(0.250g, 686.39㎛ol), tert-부틸 N-[3-(4-브로모페닐)-2,2-다이플루오로-프로필]-N-메틸-카바메이트(0.250g, 686.39㎛ol), 소듐;2-메틸프로판-2-올레이트(197.89mg, 2.06mmol), Xantphos(79.43mg, 137.28㎛ol) 및 (1E,4E)-1,5-다이페닐펜타-1,4-다이엔-3-온;팔라듐(62.85mg, 68.64㎛ol)의 용액을 아르곤 가스로 10분 동안 퍼징하였다. 반응의 진행을 TLC 및 LCMS로 모니터링하면서 그 다음 반응 혼합물을 16시간 동안 100℃에서 교반하였다. 반응 완결 후, 혼합물을 차가운 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 물, 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켜 조 화합물 tert-부틸 N-[3-[4-[(2,6-다이벤질옥시-3-피리딜)아미노]페닐]-2,2-다이플루오로-프로필]-N-메틸-카바메이트(0.325g, 424.39㎛ol, 61.83% 수율)를 수득하였다. LC-MS (ES$^-$): m/z 588.45 [M-H]$^-$.

[2099] **단계-9**:

[2100] 에틸 아세테이트(5㎖) 중 tert-부틸 N-[3-[4-[(2,6-다이벤질옥시-3-피리딜)아미노]페닐]-2,2-다이플루오로-프로필]-N-메틸-카바메이트(0.100g, 169.59㎛ol)의 교반 용액에 탄소 상 10wt.% 팔라듐(타입 487, 50mg)을 첨가하였다. 그 다음 반응 혼합물을 수소 분위기(1atm. 압력) 하에서 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 TLC 및 LCMS로 모니터링하였다. 반응 완결 후, 반응 혼합물을 셀라이트 패드로 여과하였고, 이것을 메탄올로 세척하였다. 유기물을 감압 하에서 농축시켜 조 생성물 tert-부틸 N-[3-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-2,2-다이플루오로-프로필]-N-메틸-카바메이트(0.050g, 76.56㎛ol, 45.15% 수율)를 제공하였다. LC-MS (ES$^-$): m/z 410.40 [M-H]$^-$.

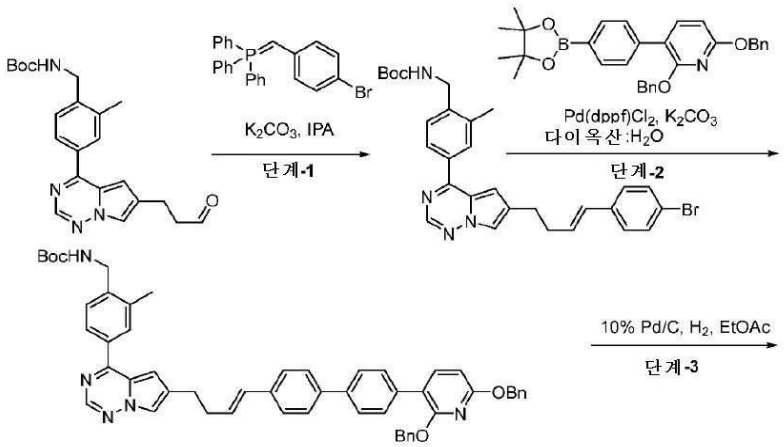
[2101] **단계-10**:

[2102] tert-부틸 N-[3-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-2,2-다이플루오로-프로필]-N-메틸-카바메이트(0.200g, 486.10㎛ol)의 교반 용액에 다이옥산 중 4M 염화수소 용액(4㎖)을 첨가하고 2시간 동안 0 내지 25℃에서 교반하였다. 반응의 진행을 TLC 및 LC-MS로 모니터링하였다. 반응 물질을 감압 하에서 농축시켜 조 화합물을 제공하였고, 이것을 다이에틸 에터로 세척하여 3-[4-[2,2-다이플루오로-3-(메틸아미노)프로필]아닐리노]피페리딘-2,6-다이온(0.150g, 404.72㎛ol, 83.26% 수율)을 제공하였다. LC-MS (ES$^+$): m/z 312.42 [M+H]$^+$.

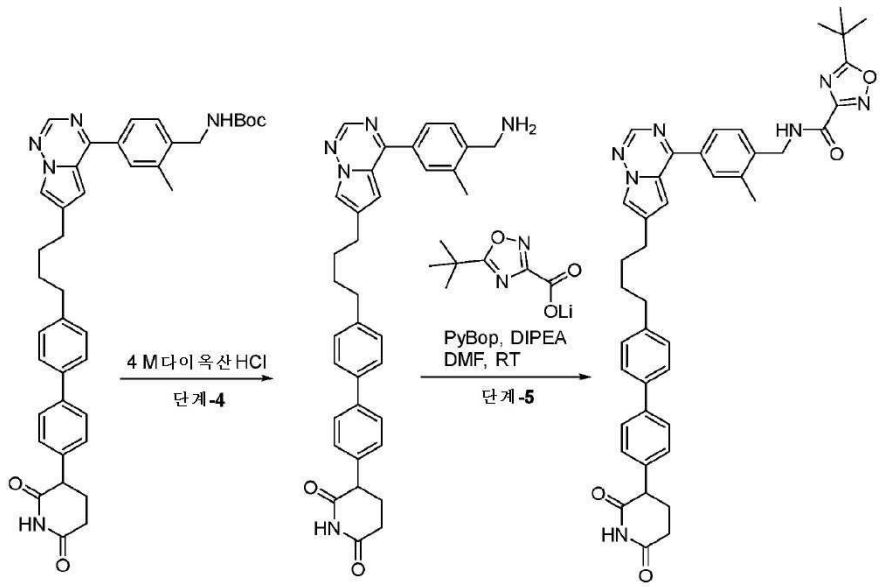
[2103] **단계-11**:

[2104] DCE(6㎖) 및 메탄올(2㎖) 중 3-[4-[2,2-다이플루오로-3-(메틸아미노)프로필]아닐리노]피페리딘-2,6-다이온 HCl 염(0.06g, 172.52㎛ol)의 교반 용액에 아세트산나트륨(113.22㎎, 1.38㎜ol), 아세트산(82.88㎎, 1.38㎜ol, 78.93㎕) 및 분자체(80 ㎎)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 10분 동안 교반한 후 5-*tert*-부틸-N-[[4-[6-(4-폼일페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드(93.85㎎, 189.77㎛ol)를 첨가하고, 반응을 60℃에서 4시간 동안 가열시켰다. 그 다음 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 그 다음 Si-CBH(50.00㎎, 862.60㎛ol)를 첨가하였다. 반응 진행을 TLC 및 LCMS로 모니터링하면서 반응 혼합물을 실온에서 추가 12시간 동안 교반하였다. 반응 완결 후, 반응 혼합물을 셀라이트 패드로 여과하고, 메탄올 및 DCE로 세척하였다. 여과액을 진공 하에서 농축시켜 조 생성물을 제공하였고, 이것을 분취용-HPLC로 정제시켜 5-*tert*-부틸-N-[[4-[6-[4-[[[3-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-2,2-다이플루오로-프로필]-메틸-아미노]메틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드 TFA 염(27.9㎎, 29.72㎛ol, 17.23% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.77 (s, 1H), 9.54 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.75 (bs, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.07-7.99 (m, 4H), 7.66 (bs, 1H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.45 (bs, 1H), 6.97 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.62 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.57 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.29-4.25 (m, 1H), 3.99-3.82 (m, 2H), 3.42-3.10 (m, 5H), 2.75-2.68 (m, 3H), 2.61-2.55 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.09-2.03 (m, 1H), 1.88-1.75 (m, 1H), 1.44 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): m/z 790.16 $[M+H]^+$.

[2105] **실시예 151. 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[4-[4-[4-(2,6-다이옥소-3-피페리딜)페닐]페닐]부틸] 피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드의 합성**



[2106]



[2107]

[2108] **단계-1**:

[2109] 프로판-2-올(6㎖) 중 tert-부틸 N-[[2-메틸-4-[6-(3-옥소프로필)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]페닐]메틸]카바메이트(0.60g, 1.52mmol)의 교반 용액에 탄산칼륨(420.43mg, 3.04mmol), 그 다음 (4-브로모벤질리덴)트라이페닐- λ^5-포스판(656.03mg, 1.52mmol)을 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 80℃에서 4시간 동안 가열시켰다. 완결 후, 반응을 냉각시키고, 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 고진공 하에서 농축시켜 조 생성물을 수득하였고, 이것을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 100-200메시)로 정제시켜 tert-부틸 N-[[4-[6-[(E)-4-(4-브로모페닐)부트-3-엔일]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(0.50g, 849.34㎛ol, 55.84% 수율)를 황색 오일로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 547.18 $[M+H]^+$.

[2110] **단계-2**:

[2111] 다이옥산(5㎖) 및 물(1㎖) 중 tert-부틸 N-[[4-[6-[(E)-4-(4-브로모페닐)부트-3-엔일]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(0.40g, 730.61㎛ol)의 교반 용액에 2,6-다이벤질옥시-3-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]피리딘(432.58mg, 876.74㎛ol) 그 다음 탄산나트륨(154.87mg, 1.46mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤으로 10분 동안 탈기시킨 후 $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$(53.46mg, 73.06㎛ol)를 첨가하고, 반응을 90℃에서 16시간 동안 가열시켰다. 반응 완결 후, 반응 혼합물을 냉각시키고, 셀라이트 패드로 여과하고, 에틸 아세테이트로 세척하였다. 유기층을 고진공 하에서 농축시켜 조 생성물을 수득하였고, 이것을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔)로 정제시켜 tert-부틸 N-[[4-[6-[(E)-4-[4-[4-(2,6-다이벤질옥시-3-피리딜)페닐]페닐]부트-3-엔일]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(0.30g, 323.74㎛ol, 44.31% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 834.65 $[M+H]^+$.

[2112] **단계-3**:

[2113] 에틸 아세테이트(5㎖) 중 tert-부틸 N-[[4-[6-[(E)-4-[4-[4-(2,6-다이벤질옥시-3-피리딜)페닐]페닐]부트-3-엔일]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(0.30g, 359.71㎛ol)의 교반 용액에 탄소 상 10wt.% 팔라듐, 타입 487, 건식(306.24mg, 2.88mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 수소 분위기 하에서 교반하였다. 반응 완결 후, 반응 혼합물을 셀라이트로 패드로 여과하고, 에틸 아세테이트로 세척하였다. 유기층을 고진공 하에서 농축시켜 조 생성물을 수득하였고, 이것을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔)로 정제시켜 tert-부틸 N-[[4-[6-[4-[4-[4-(2,6-다이옥소-3-피페리딜)페닐]페닐]부틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(0.15g, 212.07㎛ol, 58.96% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES^-): *m/z* 656.56 $[M-H]^-$.

[2114] **단계-4**:

[2115] 0℃에서 DCM(1㎖) 중 tert-부틸 N-[[4-[6-[4-[4-[4-(2,6-다이옥소-3-피페리딜)페닐]페닐]부틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(0.05g, 76.01㎛ol)의 교반 용액에 1,4-다이옥산 중 4M 염화수소 용액(0.5㎖)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 완결 후, 반응 혼합물을 고진공 하에서 농축시켜 조 생성물을 제공하였고, 이것을 다이에틸 에터로 배산처리하여 3-[4-[4-[4-[4-(아미노메틸)-3-메틸-페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일]부틸]페닐]페닐]피페리딘-2,6-다이온 HCl 염(0.05g, 75.74㎛ol, 99.64% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES^-): *m/z* 556.53 $[M-H]^-$.

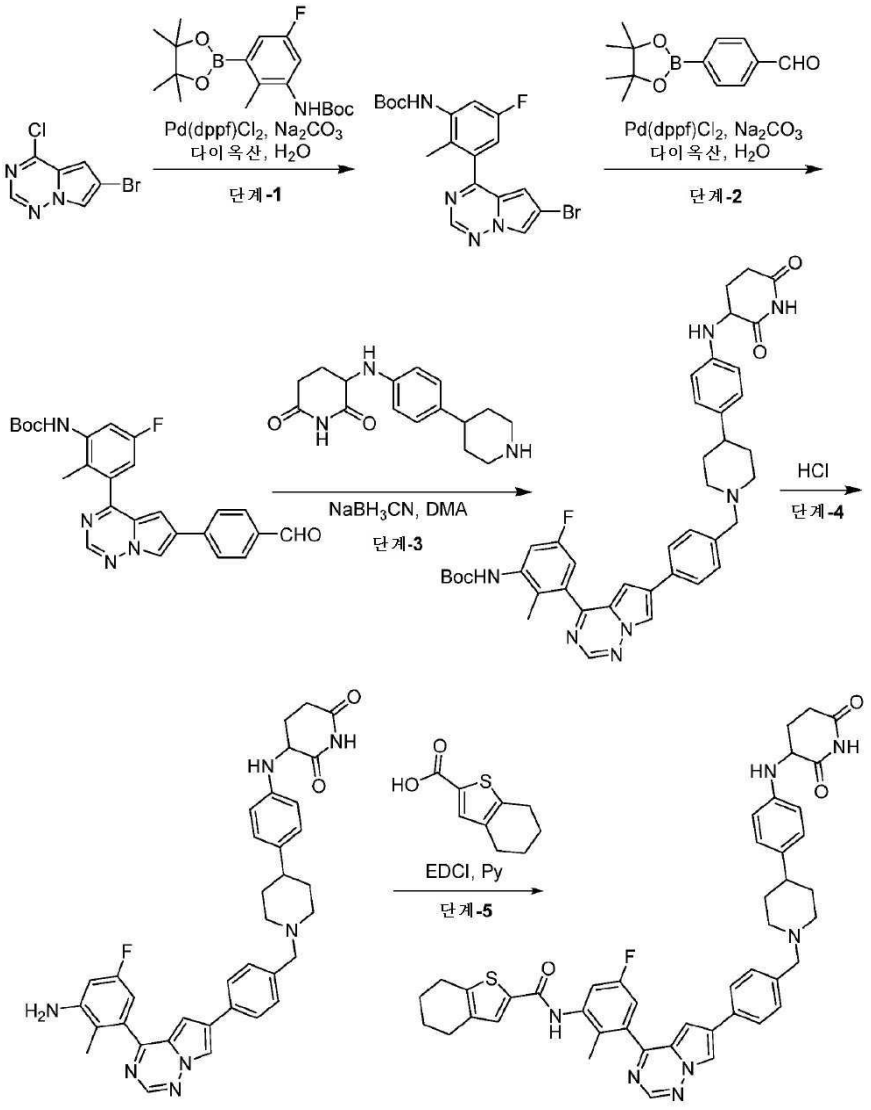
[2116] **단계-5**:

[2117] 30℃에서 DMF(2㎖) 중 3-[4-[4-[4-[4-[4-(아미노메틸)-3-메틸-페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일]부틸]페닐]페닐]피페리딘-2,6-다이온 HCl 염(0.10g, 168.31㎛ol)의 교반 용액에 (5-tert-부틸-1,2,4-옥사다이아졸-3-카보닐)옥시리튬(61.61mg, 349.89㎛ol) 및 N-에틸-N-아이소프로필-프로판-2-아민(217.53mg, 1.68mmol, 293.16㎕)을 첨가하였다. 그 다음 벤조트라이아졸-1-일옥시(트라이피롤리딘-1-일)포스포늄;헥사플루오로포스페이트(175.17mg, 336.62㎛ol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다.

[2118] 반응 완결 후, 반응 혼합물을 빙수로 희석시키고, 생성된 고체를 소결 깔때기를 사용하여 여과하고, 물로 세척하고, 고진공 하에서 건조시켜 조 생성물을 수득하였고, 이것을 분취용-HPLC로 정제시켜 5-tert-부틸-N-[[4-[6-

[4-[4-[4-(2,6-다이옥소-3-피페리딜)페닐]페닐]부틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드(24㎎, 33.22㎛ol, 19.73% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.85 (s, 1H), 9.50 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.95-7.93 (m, 2H), 7.60-7.54 (m, 4H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30-7.27 (m, 4H), 7.08 (s, 1H), 4.54 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.92-3.88 (m, 1H), 2.78-2.61 (m, 6H), 2.46 (s, 3H), 2.29-2.18 (m, 1H), 2.09-2.05 (m, 1H), 1.72-1.66 (m, 4H), 1.43 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): m/z 710.22 $[M+H]^+$.

[2119] **실시예 152. N-(3-(6-(4-((4-(4-((2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아미노)페닐)피페리딘-1-일)메틸)페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-5-플루오로-2-메틸페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로벤조[b]티오펜-2-카복스아마이드의 합성**



[2120]

[2121] **단계-1:**

[2122] 1,4-다이옥산(16㎖) 및 물(4㎖) 중 6-브로모-4-클로로피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진(600㎎, 2.58㎜ol), tert-부틸 (5-플루오로-2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐)카바메이트(WO2016079669)(906.51㎎, 2.58㎜ol), Pd(dppf)Cl_2 (210.78㎎, 258.10㎛ol) 및 탄산칼륨(1.07g, 7.74㎜ol)의 혼합물을 탈기시키고, 질소 가스로 3회 퍼징하고, 그 다음 혼합물을 60℃에서 1시간 동안 질소 분위기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20㎖)에 붓고, 에틸 아세테이트(10㎖×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켜 잔류물을 제공하였고, 이것을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 석유 에터/에틸 아세테이트=100/1에서 5/1)로 정제시켜 tert-부틸 (3-(6-브로모피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-5-플루오로-2-메틸페닐)카바메이트(670㎎, 1.41㎜ol, 54.47% 수율)를 황색 고체로서

제공하였다. LC-MS (ES$^+$): *m/z* 421.0 [M+H]$^+$.

[2123] **단계-2:**

[2124] 다이옥산(10㎖) 중 tert-부틸 (3-(6-브로모피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-5-플루오로-2-메틸페닐)카바메이트(670㎎, 1.59㎜ol), (4-폼일페닐)보론산(310.01㎎, 2.07㎜ol), 사이클로펜틸(다이페닐)포스판;다이클로로에탄로로메탄;다이클로로에탄로로팔라듐;철(129.88㎎, 159.05μ㏖) 및 탄산칼륨(659.43㎎, 4.77㎜ol)의 혼합물을 탈기시키고, 질소 가스로 3회 퍼징하고, 그 다음 혼합물을 100℃에서 1시간 동안 질소 분위기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20㎖)에 붓고, 에틸 아세테이트(20㎖×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켜 잔류물을 제공하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 석유 에터/에틸 아세테이트=100/1에서 3/1)로 정제시켜 tert-부틸 (5-플루오로-3-(6-(4-폼일페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸페닐)카바메이트(603㎎, 1.26㎜ol, 79.48% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES$^+$): *m/z* 447.1 [M+H]$^+$.

[2125] **단계-3:**

[2126] DMA(3㎖) 중 tert-부틸 (5-플루오로-3-(6-(4-폼일페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸페닐)카바메이트(315㎎, 705.53μ㏖) 및 3-((4-(피페리딘-4-일)페닐)아미노)피페리딘-2,6-다이온(608.22㎎, 2.12㎜ol)의 용액에 DIPEA(455.92㎎, 3.53㎜ol, 614.45㎕) 및 소듐 사이아노보로하이드라이드(443.37㎎, 7.06㎜ol)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20㎖)에 붓고, 에틸 아세테이트(20㎖×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켜 잔류물을 제공하였고, 이것을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 석유 에터/에틸 아세테이트=100/1에서 1/2)로 정제시켜 tert-부틸 (3-(6-(4-((4-(4-((2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아미노)페닐)피페리딘-1-일)메틸)페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-5-플루오로-2-메틸페닐)카바메이트(456㎎, 517.09μ㏖, 73.29% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES$^+$): *m/z* 718.2 [M+H]$^+$.

[2127] **단계-4**:

[2128] 1,4-다이옥산(6㎖) 중 tert-부틸 (3-(6-(4-((4-(4-((2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아미노)페닐)피페리딘-1-일)메틸)페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-5-플루오로-2-메틸페닐)카바메이트(615㎎, 856.75μ㏖)의 용액을 다이옥산 중 4M 염화수소 용액(16당량)에 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 610㎎의 조 생성물을 제공하였고, 이것 중 500㎎을 역상-HPLC(칼럼: 3_Phenomenex Luna C18 75*30㎜*3um,이동상: [물(0.05%HCl v/v)-ACN];B%:21%-41%, 6.5분)으로 정제시켜 3-((4-(1-(4-(4-(3-아미노-5-플루오로-2-메틸페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일)벤질)피페리딘-4-일)페닐)아미노)피페리딘-2,6-다이온 HCl 염(310㎎, 462.03μ㏖, 53.93% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES$^+$): *m/z* 618.2 [M+H]$^+$.

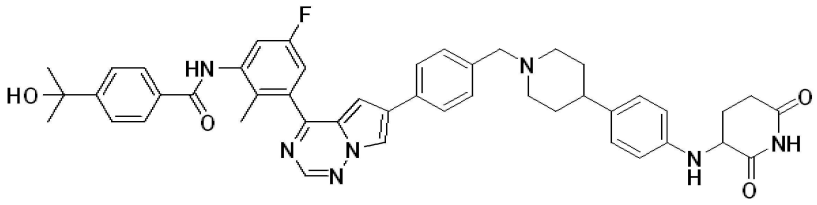
[2129] **단계-5**:

[2130] 피리딘(1㎖) 중 3-((4-(1-(4-(4-(3-아미노-5-플루오로-2-메틸페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일)벤질)피페리딘-4-일)페닐)아미노)피페리딘-2,6-다이온(60㎎, 97.13μ㏖) 및 4,5,6,7-테트라하이드로벤조[b]티오펜-2-카복실산(17.70㎎, 97.13μ㏖)의 용액에 3-(에틸이미노메틸렌아미노)-N,N-다이메틸-프로판-1-아민;하이드로클로라이드(37.24㎎, 194.26μ㏖)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(1㎖)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(1㎖×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 감압 하에서 농축시켰다. DMF(2㎖) 중 조 생성물의 용액을 분취용-HPLC(칼럼:Phenomenex Synergi C18 150×25㎜×10um,이동상:[물(0.225% 폼산)-ACN];B%:23%-53%, 10분)]로 정제시켜 N-(3-(6-(4-((4-(4-((2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아미노)페닐)피페리딘-1-일)메틸)페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-5-플루오로-2-메틸페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로벤조[b]티오펜-2-카복스아마이드 트라이플루오로아세트산 염(22.61㎎, 26.30μ㏖, 27.07% 수율)을 녹색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.56 - 1.71 (m, 4 H) 1.71 - 1.87 (m, 6 H) 2.02 (br t, *J*=10.4 Hz, 2 H) 2.14 (s, 3 H) 2.58 - 2.65 (m, 5 H) 2.74 - 2.81 (m, 3 H) 2.90 (br d, *J*=11.2 Hz, 3 H) 4.21 - 4.33 (m, 1 H) 5.63 (br d, *J*=7.2 Hz, 1 H) 6.60 (d, *J*=8.8 Hz, 2 H) 6.95 (d, *J*=8.4 Hz, 2 H) 7.09 (d, *J*=1.6 Hz, 1 H) 7.35 (br d, *J*=8.0 Hz, 3 H) 7.47 - 7.55 (m, 1 H) 7.71 (s, 1 H) 7.82 (s, 2 H) 8.34 (s, 1

H) 8.66 (s, 1 H) 8.76 (d, *J*=1.6 Hz, 1 H) 9.93 (s, 1 H) 10.76 (s, 1 H). LC-MS (ES^+): *m/z* 782.4 $[M+H]^+$.

[2131] **실시예 153**

[2132] 실시예 153을 실시예 152의 합성에 따라서 제조하였다

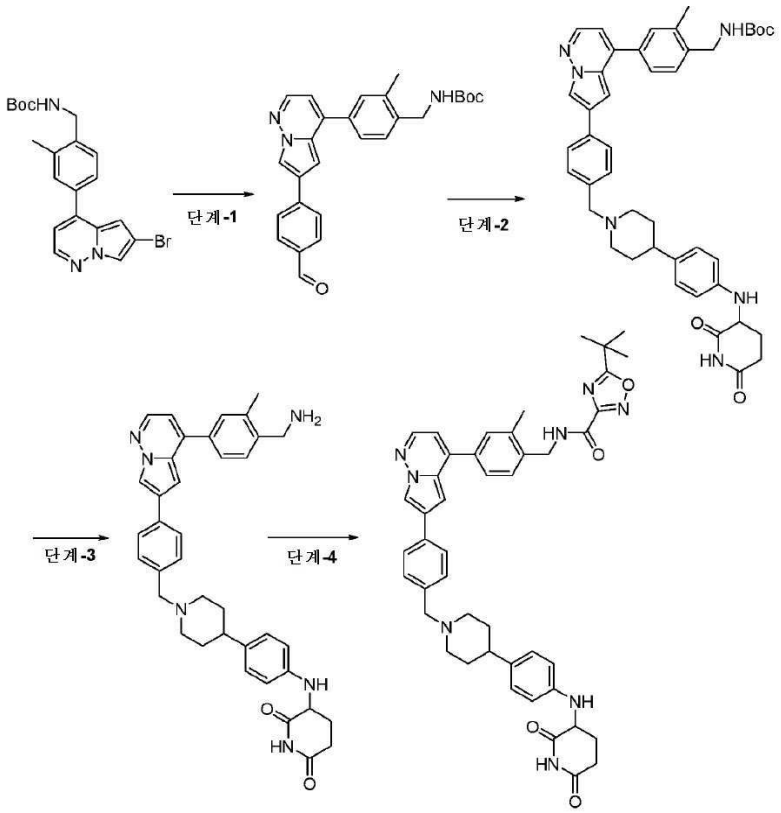
[2133] 

[2134] N-[3-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]메틸]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-5-플루오로-2-메틸-페닐]-4-(1-하이드록시-1-메틸-에틸)벤즈아마이드.

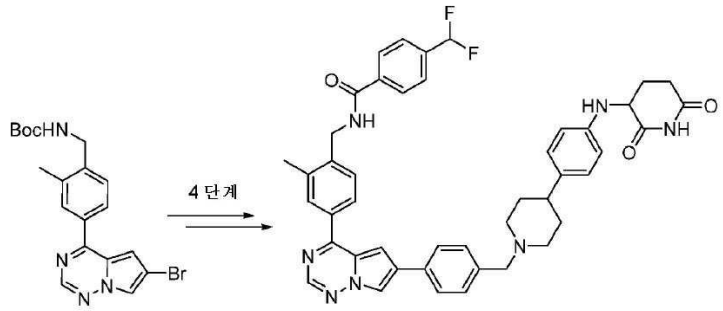
[2135] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.76 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.57 (dd, J = 2.4, 9.6 Hz, 1H), 7.44 - 7.30 (m, 3H), 7.10 (s, 1H), 6.95 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.60 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.31 - 4.19 (m, 1H), 2.90 (m, 2H), 2.77 - 2.57 (m, 2H), 2.33 (br s, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.02 (br s, 4H), 1.91 - 1.52 (m, 6H), 1.46 (s, 6H).

[2136] LC-MS (ES^+): *m/z* 780.32 $[M+H]^+$.

[2137] **실시예 154. 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]메틸]페닐]피롤로[1,2-b]피리다진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드의 합성**

[2138] 

[2139] 반응 단계 및 조건은 하기에 제시된 실시예 61의 대표적인 화합물과 동일하다(상이한 빌딩 블록 사용).



[2140]

[2141] **단계-1**:

[2142] tert-부틸 N-[[4-[6-(4-폼일페닐)피롤로[1,2-b]피리다진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(0.15g, 224.06 μmol, 38.87% 수율). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 442.3 [M+H]$^+$.

[2143] **단계-2**:

[2144] tert-부틸 N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]메틸]페닐]피롤로[1,2-b]피리다진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(0.12g, 162.14 μmol, 59.66% 수율). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 713.6 [M+H]$^+$.

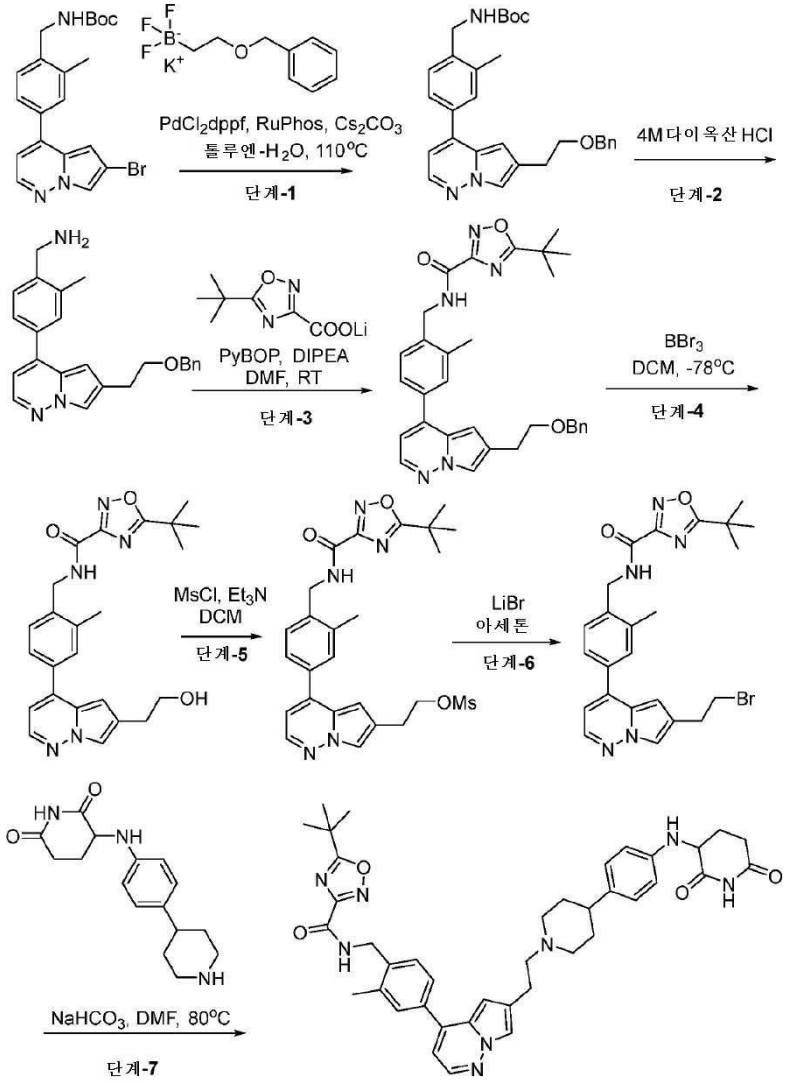
[2145] **단계-3**:

[2146] 3-[4-[1-[[4-[4-[4-(아미노메틸)-3-메틸-페닐]피롤로[1,2-b]피리다진-6-일]페닐]메틸]-4-피페리딜]아닐리노]피페리딘-2,6-다이온(0.1g, 139.54 μmol, 82.89% 수율). LC-MS (ES$^-$): *m/z* 611.3 [M-H]$^-$.

[2147] **단계-4**:

[2148] 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]메틸]페닐]피롤로[1,2-b]피리다진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드 TFA 염(37.6mg, 40.91 μmol, 26.56% 수율). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.77 (s, 1H), 9.52 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.55 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.68-7.53 (m, 4H), 7.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.95-6.92 (m, 2H), 6.78 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.54 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.34-4.24 (m, 3H), 3.45-3.30 (m, 2H), 3.07-3.04 (m, 2H), 2.72-2.54 (m, 3H), 2.49-2.45 (m, 3H), 2.09-1.76 (m, 6H), 1.44 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 765.2 [M+H]$^+$.

[2149] **실시예 155. 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[2-[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]에틸]피롤로[1,2-b]피리다진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드의 합성**



[2150]

[2151] **단계-1**:

[2152] 톨루엔(20㎖) 중 tert-부틸 N-[[4-(6-브로모피롤로[1,2-b]피리다진-4-일)-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(1g, 2.40mmol) 및 포타슘 (2-벤질옥시에틸)트라이플루오로보레이트(872.30mg, 3.60mmol)의 용액을 함유하는 25㎖ 플라스크에서 물(10㎖) 중 탄산세슘(1.96g, 6.01mmol)을 첨가하고, 아르곤으로 10분 동안 퍼징하였다. 그 다음, 혼합물에 RuPhos(112.08mg, 240.21㎛ol) 및 Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2(131.82mg, 180.15㎛ol)를 순차적으로 첨가하였다. TLC 및 LC-MS로 모니터링하면서 반응 혼합물을 110℃까지 16시간 동안 가열시켰다. 완결 후, 반응 혼합물을 물로 반응정지시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 감압 하에서 농축시켰다. 조 생성물을 Biotage® Isolera(석유 에터 중 0-30% 에틸 아세테이트)로 정제시켜 tert-부틸 N-[[4-[6-(2-벤질옥시에틸)피롤로[1,2-b]피리다진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(0.8g, 1.58mmol, 65.68% 수율)를 연한 녹색 끈적이는 액체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 472.29 $[M+H]^+$.

[2153] **단계-2**:

[2154] 다이옥산(10㎖) 중 tert-부틸 N-[[4-[6-(2-벤질옥시에틸)피롤로[1,2-b]피리다진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(0.7g, 1.48mmol)의 교반 용액에 4M 다이옥산 HCl(4M, 3㎖)을 첨가하고, 반응을 30분 동안 불활성 분위기 하에서 교반하였다. 반응을 TLC 및 LCMS로 모니터링하였다. 완결 후, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시키고, 생성된 고체를 다이에틸 에터로 세척하여 [4-[6-(2-벤질옥시에틸)피롤로[1,2-b]피리다진-4-일]-2-메틸-페닐]메탄아민 HCl 염(0.61g, 1.42mmol, 95.70% 수율)을 연한 갈색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 372.4 $[M+H]^+$.

[2155] **단계-3**:

[2156] 불활성 분위기 하에서 DMF(10㎖) 중 (5-tert-부틸-1,2,4-옥사다이아졸-3-카보닐)옥시리튬(420.89mg, 2.39mmol)

의 교반 용액에 DIPEA(1.24g, 9.56mmol, 1.67㎖) 그 다음 PyBOP(1.24g, 2.39mmol)를 첨가하였다. 그 다음, DMF 중 [4-[6-(2-벤질옥시에틸)피롤로[1,2-b]피리다진-4-일]-2-메틸-페닐]메탄아민 HCl 염(0.65g, 1.59mmol)을 첨가하고, TLC 및 LC-MS로 모니터링하면서 반응 혼합물을 4시간 동안 실온에서 교반하였다. 완결 후, 반응 혼합물을 얼음 냉각된 물로 반응정지시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염수 용액으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축 건조시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 석유 에터 중 0-40% 에틸 아세테이트)로 정제시켜 N-[[4-[6-(2-벤질옥시에틸)피롤로[1,2-b]피리다진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-5-tert-부틸-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드(0.45g, 782.05㎛ol, 49.08% 수율)를 황색 끈적이는 액체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 524.7 $[M+H]^+$.

[2157] **단계-4**:

[2158] DCM(5㎖) 중 N-[[4-[6-(2-벤질옥시에틸)피롤로[1,2-b]피리다진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-5-tert-부틸-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드(0.45g, 859.40㎛ol)의 교반 용액에 보론 트라이브로마이드(861.19mg, 3.44mmol)를 불활성 분위기 하에서 -78℃에서 첨가하고, TLC 및 LC-MS로 모니터링하면서 1시간 동안 유지시켰다. 완결 후, 반응 혼합물을 10% $NaHCO_3$ 용액으로 반응정지시키고, DCM으로 추출하였고, 염수 용액으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켰다. 조 혼합물을 칼럼 크로마토그래피(석유 에터 중 0-70% 에틸 아세테이트)로 정제시켜 5-tert-부틸-N-[[4-[6-(2-하이드록시에틸)피롤로[1,2-b]피리다진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드(0.15g, 301.04㎛ol, 35.03% 수율)를 연한 갈색 끈적이는 액체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 434.5 $[M+H]^+$.

[2159] **단계-5**:

[2160] 25㎖ 1구 RBF에서, 5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(2-하이드록시에틸)피롤로[1,2-b]피리다진-4-일)-2-메틸벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드(0.13g, 299.88㎛ol)를 DCM(5㎖)에 용해시키고, 0℃까지 냉각시켰다. 트라이에틸아민(91.04mg, 899.65㎛ol, 125.39㎕)을 첨가하였고, 그 다음 메탄설포닐 클로라이드(41.22mg, 359.86㎛ol, 27.85㎕)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온까지 가온시키고, 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 TLC 및 LC-MS로 모니터링하였다. 반응 완결 후, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시키고,포화 중탄산나트륨 용액으로 수회 세척하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층의 분리 및 감압 하에서의 농축은 조물질을 제공하였고, 이것을 다이에틸 에터로 배산처리하여 화합물 2-(4-(4-((5-(tert-부틸)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아미도)메틸)-3-메틸페닐)피롤로[1,2-b]피리다진-6-일)에틸 메탄설포네이트(0.1g, 146.60㎛ol, 48.89% 수율)를 황색 반고체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 512.6 $[M+H]^+$.

[2161] **단계-6**:

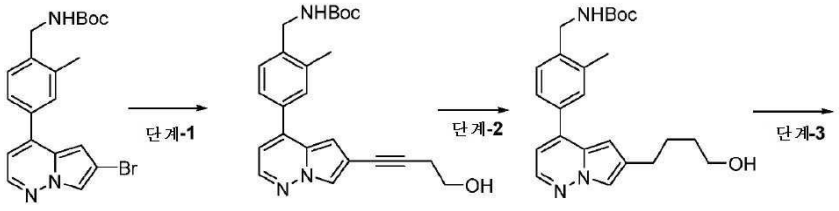
[2162] 불활성 분위기 하에서 아세톤(5㎖) 중 2-[4-[4-[[(5-tert-부틸-1,2,4-옥사다이아졸-3-카보닐)아미노]메틸]-3-메틸-페닐]피롤로[1,2-b]피리다진-6-일]에틸 메탄설포네이트(0.150g, 293.20㎛ol)의 교반 용액에 리튬 브로마이드(38.19mg, 439.80㎛ol) 모두를 한번에 첨가하였다. 그 다음, TLC 및 LC-MS로 모니터링하면서 반응 혼합물을 65℃까지 4시간 동안 가열시켰다. 완결 후, 반응 혼합물을 냉각시키고, 셀라이트 패드로 여과하였고, 생성된 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 조 생성물을 추가로 정제시키지 않고 다음 단계에서 사용하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 496.3 $[M+H]^+$.

[2163] **단계-7**:

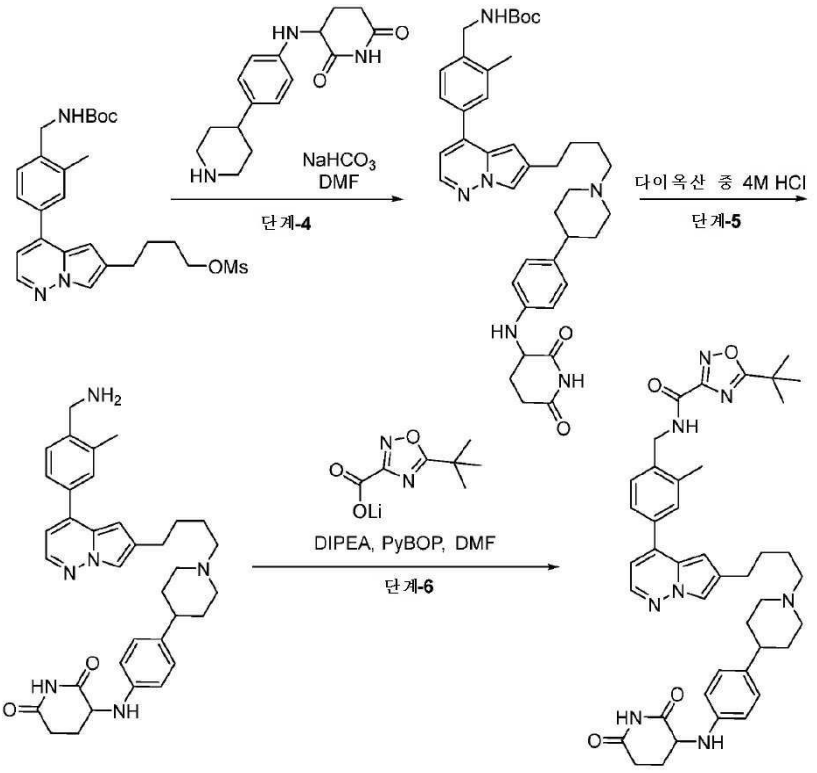
[2164] DMF(5㎖) 중 3-((4-(피페리딘-4-일)페닐)아미노)피페리딘-2,6-다이온 TFA 염(38.21mg, 95.19㎛ol)의 교반 용액에 중탄산나트륨(81.23mg, 966.97㎛ol)을 불활성 분위기 하에서 첨가하였다. 그 다음, DMF 중 N-[[4-[6-(2-브로모에틸)피롤로[1,2-b]피리다진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-5-tert-부틸-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드(60.00mg, 120.87㎛ol)를 첨가하고, TLC 및 LC-MS로 모니터링하면서 80℃까지 16시간 동안 가열시켰다. 완결 후, 반응을 물로 반응정지시키고, 고체를 여과하고, 빙수로 세척하였다. 생성된 고체를 분취용- HPLC(물, 0.1% TFA 및 ACN)로 정제시켜 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[2-[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]에틸]피롤로[1,2-b]피리다진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드 TFA 염(20.7mg, 24.88㎛ol, 20.59% 수율)을 연한 황색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.78 (s, 1H), 9.51 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.59 (brs, 2H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.74 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H),

4.53 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.28-4.25 (m, 1H), 3.51-3.50 (m, 4H), 3.08 -3.00 (m, 4H), 2.73-2.60 (m, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.96-1.94 (m, 6H), 1.44 (s, 9H). LC-MS (ES^+): m/z 703.2 $[M+H]^+$.

[2165] **실시예 156. 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]부틸]피롤로[1,2-b]피리다진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드의 합성**

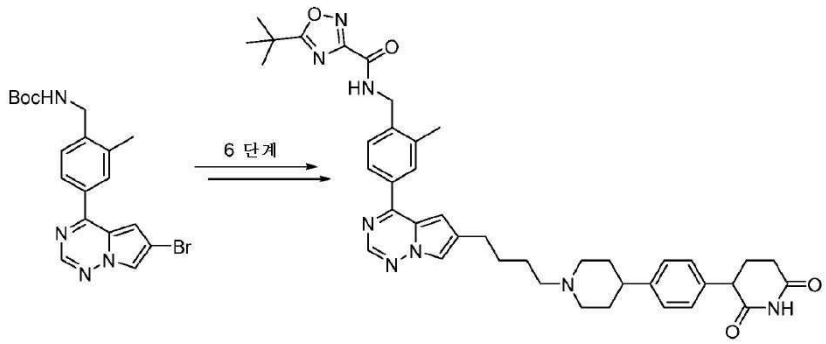


[2166]



[2167]

[2168] 달리 언급되지 않는 한 반응 단계 및 조건은 하기에 제시된 대표적인 화합물과 동일하다(상이한 빌딩 블록 사용).



[2169]

[2170] **단계-1**:

[2171] tert-부틸 N-[[4-[6-(4-하이드록시부트-1-인일)피롤로[1,2-b]피리다진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트 (1.5g, 3.13mmol, 65.07% 수율). LC-MS (ES^+): m/z 406.2 $[M+H]^+$.

[2172] **단계-2**:

[2173] tert-부틸 N-[[4-[6-(4-하이드록시부틸)피롤로[1,2-b]피리다진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(0.35g, 790.56㎛ol, 45.79% 수율). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 410.2 [M+H]$^+$.

[2174] **단계-3**:

[2175] 4-[4-[4-[(tert-부톡시카보닐아미노)메틸]-3-메틸-페닐]피롤로[1,2-b]피리다진-6-일]부틸 메탄설포네이트(0.015g, 26.11㎛ol, 53.46% 수율). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 488.4 [M+H]$^+$.

[2176] **단계-4**:

[2177] DMF(5㎖) 중의 4-[4-[4-[(tert-부톡시카보닐아미노)메틸]-3-메틸-페닐]피롤로[1,2-b]피리다진-6-일]부틸 메탄설포네이트(0.35g, 717.79㎛ol)의 교반 용액에 중탄산나트륨(361.81㎎, 4.31㎜ol)을 첨가하고, 반응을 80℃에서 교반하였다. 16시간 후, 반응을 물(100㎖)로 반응정지시키고, 에틸 아세테이트(3×100㎖)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 조 혼합물을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 100-200메시, 석유 에터 중 15% 에틸 아세테이트)로 정제시켜 tert-부틸 N-[[4-[6-[4-[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]부틸]피롤로[1,2-b]피리다진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(0.2g, 233.16㎛ol, 32.48% 수율)를 제공하였다. LC-MS (ES$^+$): *m/z* 679.8 [M+H]$^+$.

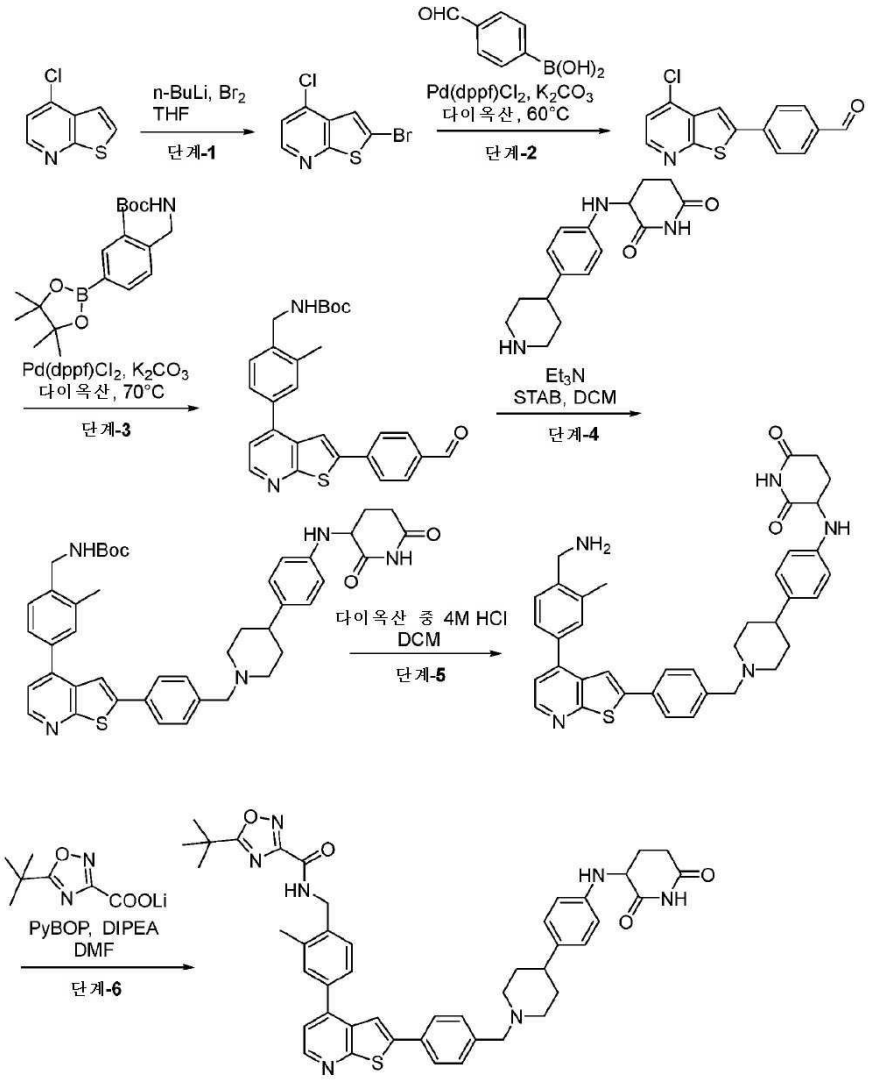
[2178] **단계-5**:

[2179] 0℃에서 DCM(10㎖) 중 tert-부틸 N-[[4-[6-[4-[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]부틸]피롤로[1,2-b]피리다진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(0.2g, 294.61㎛ol)의 교반 용액에 염화수소 용액, 다이옥산 중 4.0M(53.71㎎, 1.47㎜ol, 2㎖)을 첨가하였다 . 생성된 혼합물을 RT에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 완결 후, 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류 물질을 다이에틸 에터(2×30㎖)로 배산처리하고, 고체를 DCM: 메탄올(9:1) 및 물로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축시켜 3-[4-[1-[4-[4-[4-(아미노메틸)-3-메틸-페닐]피롤로[1,2-b]피리다진-6-일]부틸]-4-피페리딜]아닐리노]피페리딘-2,6-다이온 HCl 염(0.2g, 292.45㎛ol, 99.27% 수율)을 황색 고체로서 상에서 건조시키고. LC-MS (ES$^-$): *m/z* 577.4 [M-H]$^-$.

[2180] **단계-6**:

[2181] 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[4-[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]부틸]피롤로[1,2-b]피리다진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드 TFA 염(34.3㎎, 40.27㎛ol, 12.39% 수율). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.77 (s, 1H), 9.50 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.16 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.58 (s, 2H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 6.72-6.55 (m, 4H), 4.52 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.27 (q, J = 5.2 Hz, 1H), 3.16-2.96 (m, 5H), 2.72-2.52 (m, 6H), 2.50 (s, 3H), 2.09-2.07 (m, 1H), 1.93-1.64 (m, 9H), 1.43 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 731.22 [M+H]$^+$.

[2182] **실시예 157. 5-tert-부틸-N-[[4-[2-[4-[[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]메틸]페닐]티엔오[2,3-b]피리딘-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3- 카복스아마이드의 합성**



[2183]

[2184] **단계-1**:

[2185] 100㎖ 2구 둥근 바닥 플라스크에서, 4-클로로티엔오[2,3-b]피리딘 (5g, 29.48mmol)을 THF(80㎖)에 용해시키고, 형성된 반응 혼합물을 질소 스트림 하에서 10분 동안 -78℃에서 교반하였다. N-부틸리튬(1.89g, 29.48mmol)을 10분에 걸쳐서 적가하고, 반응을 1시간 동안 동일한 온도에서 교반하였다. 브로민 분자(4.71g, 29.48mmol)를 첨가하고, 반응을 2시간 동안 실온까지 가온시켰다. 반응의 진행을 TLC 및 LC-MS의 도움으로 모니터링하였다. 반응 완결 후, 혼합물을 염화암모늄의 포화 용액으로 반응정지시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 분리시키고, 감압 하에서 농축시키고, 얻은 조 화합물을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 230-400메시, 석유 에터 중 0-10% 에틸 아세테이트)로 정제시켜 화합물 2-브로모-4-클로로-티엔오[2,3-b]피리딘 (3.5g, 11.95mmol, 40.54% 수율)을 칙칙한 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 248.0 $[M+H]^+$.

[2186] **단계-2**:

[2187] 25㎖ 2구 둥근 바닥 플라스크에서, 2-브로모-4-클로로-티엔오[2,3-b]피리딘(1g, 4.02mmol)을 1,4-다이옥산(16㎖)과 물(4㎖)의 혼합물에 용해시키고, 형성된 혼합물을 질소로 5분 동안 퍼징하였다. 탄산칼륨 - 과립(1.67g, 12.07mmol)을 첨가하였고, 그 다음 (4-폼일페닐)보론산(482.65mg, 3.22mmol)을 첨가하고, 반응을 추가로 10분 동안 실온에서 퍼징하였다. $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$(164.30mg, 201.19㎛ol)를 혼합물에 첨가하고, 그것을 5분 동안 퍼징하고, 55 내지 60℃에서 1시간 동안 가열시켰다. 반응의 진행을 TLC 및 LC-MS의 도움으로 모니터링하였다. 반응 완결 후, 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 셀라이트층으로 여과하고, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 물을 얻은 조물질에 첨가하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 혼합물을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 230-400메시, 석유 에터 중 0-100% 에틸 아세테이트)로 정제시켜 화합물 4-(4-클로로티엔오[2,3-b]피리딘-2-일)벤즈알데하이드(0.8g, 1.96mmol, 48.66% 수율)를

제공하였다. LC-MS (ES$^+$): *m/z* 274.3 $[M+H]^+$.

[2188] **단계-3**:

[2189] 25㎖ 2구 둥근 바닥 플라스크에서, 4-(4-클로로티엔오[2,3-b]피리딘-2-일)벤즈알데하이드(0.3g, 1.10mmol)를 1,4-다이옥산(8㎖)과 물(2㎖)의 혼합물에서 용해시키고, 혼합물을 질소 가스로 5분 동안 퍼징하였다. 인산칼륨 일염기성(149.15mg, 1.10mmol), 그 다음 tert-부틸 N-[[2-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]메틸]카바메이트(456.69mg, 1.32mmol)를 첨가하고, 반응을 추가로 10분 동안 실온에서 퍼징하였다. 클로로(2-다이사이클로헥실포스피노-2',4',6'-트라이아이소프로필-1,1'-바이페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-바이페닐)]팔라듐(II)(862.29mg, 1.10mmol)을 반응 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 5분 동안 퍼징하고, 그 다음 80 내지 90℃에서 밤새 가열시켰다. 반응의 진행을 TLC 및 LC-MS의 도움으로 모니터링하였다. 반응 완결 후, 반응을 실온에서 냉각시키고, 셀라이트층으로 여과하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 여과액을 감압 하에서 농축시켜 tert-부틸 N-[[4-[2-(4-폼일페닐)티엔오[2,3-b]피리딘-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(0.19g, 368.75㎛ol, 33.65% 수율)를 갈색 반고체로서 제공하였다. LC-MS (ES$^+$): *m/z* 459.2 $[M+H]^+$.

[2190] **단계-4**:

[2191] 25㎖ 1구 둥근 바닥 플라스크에서, 3-[4-(4-피페리딜)아닐리노]피페리딘-2,6-다이온 TFA 염(315.10mg, 785.05㎛ol)을 DCM(15㎖)에 용해시키고, 트라이에틸아민(39.72mg, 392.52㎛ol, 54.71㎕)으로 염기성화시키고, 형성된 반응 혼합물을 질소 스트림 하에서 0℃에서 냉각시키면서 교반하였다. 5분 후, tert-부틸 N-[[4-[2-(4-폼일페닐)티엔오[2,3-b]피리딘-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(0.18g, 392.52㎛ol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 2시간 동안 실온에서 가온시켰다. 소듐 트라이아세톡시보로하이드라이드(748.73mg, 3.53mmol)를 0℃에서 첨가하고, 반응을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응의 진행을 TLC 및 LC-MS의 도움으로 모니터링하였다. 반응 완결 후, 용매를 감압 하에서 농축시키고, 조 생성물을 포화 중탄산나트륨 용액으로 세척하였다. 얻은 침전물을 여과하고, 다이에틸 에터로 수 회 세척하여 tert-부틸 N-[[4-[2-[4-[[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]메틸]페닐]티엔오[2,3-b]피리딘-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(0.23g, 274.14㎛ol, 69.84% 수율)를 연한 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES$^+$): *m/z* 730.4 $[M+H]^+$.

[2192] **단계-5**:

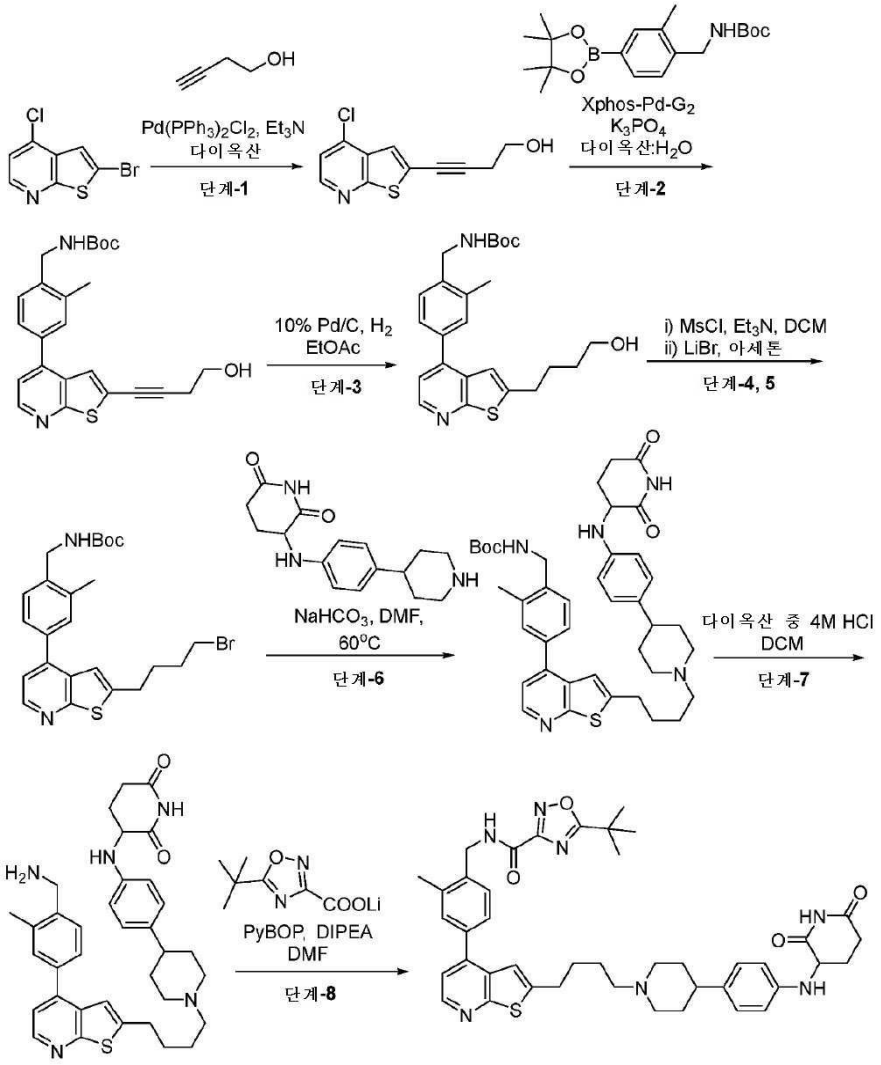
[2193] 25㎖ 1구 둥근 바닥 플라스크에서, tert-부틸 N-[[4-[2-[4-[[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]메틸]페닐]티엔오[2,3-b]피리딘-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(0.15g, 205.50㎛ol)를 DCM(5㎖)에 현탁시키고, 질소 스트림 하에서 0℃에서 15분 동안 교반하였다. 다이옥산 중 4M HCl(1.5㎖)을 5분의 기간에 걸쳐서 적가하고, 형성된 반응 혼합물을 0 내지 15℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 TLC 및 LC-MS로 모니터링하였다. 반응 완결 후, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시키고, 얻은 고체 물질을 다이에틸 에터로 수 회 배산처리하여 화합물 3-[4-[1-[[4-[4-[4-(아미노메틸)-3-메틸-페닐]티엔오[2,3-b]피리딘-2-일]페닐]메틸]-4-피페리딜]아닐리노]피페리딘-2,6-다이온 HCl 염(0.15g, 191.90㎛ol, 93.38% 수율)을 녹색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES$^-$): *m/z* 628.3 $[M-H]^-$.

[2194] **단계-6**:

[2195] 50㎖ 1구 둥근 바닥 플라스크에서, 3-[4-[1-[[4-[4-[4-(아미노메틸)-3-메틸-페닐]티엔오[2,3-b]피리딘-2-일]페닐]메틸]-4-피페리딜]아닐리노]피페리딘-2,6-다이온 HCl 염(0.15g, 225.13㎛ol)을 DMF(4㎖)에 용해시키고, N,N-다이아이소프로필에틸아민(290.97mg, 2.25mmol, 392.14㎕)으로 염기성화시키고 그 다음 (5-tert-부틸-1,2,4-옥사다이아졸-3-카보닐)옥시리튬(79.29mg, 450.27㎛ol)을 첨가하였다. 형성된 반응 혼합물을 0℃까지 냉각시키고, 벤조트라이아졸-1-일옥시(트라이피롤리딘-1-일)포스포늄;헥사플루오로포스페이트(234.32mg, 450.27㎛ol)를 첨가하고, 반응을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 TLC 및 LC-MS로 모니터링하였다. 반응 완결 후, 용매를 감압 하에서 농축시키고, 얻은 조 화합물을 분취용-HPLC (물, 0.05% TFA 및 ACN)로 정제시켜 화합물 5-tert-부틸-N-[[4-[2-[4-[[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]메틸]페닐]티엔오[2,3-b]피리딘-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드 TFA 염(59mg, 64.33㎛ol, 28.57% 수율)을 회색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.77 (s, 1H), 9.52 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 9.38 (bs, 1H), 8.61 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.58-7.56 (m, 2H), 7.47-7.44 (m, 2H), 6.94 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.63 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H),

4.55 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.39 (bs, 2H), 4.29-4.25 (m, 1H), 3.48-3.45 (m, 2H), 3.08-3.03 (m 2H), 2.73-2.59 (m, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.10-2.06 (m, 1H), 1.96-1.75 (m, 5H), 1.44 (s, 9H). LC-MS (ES^+): m/z 782.13 $[M+H]^+$.

[2196] **실시예 158. 5-tert-부틸-N-[[4-[2-[4-[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]부틸]티엔오[2,3-b]피리딘-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드의 합성**



[2197]

[2198] **단계-1**:

[2199] 다이옥산(20㎖) 중 2-브로모-4-클로로-티엔오[2,3-b]피리딘(2g, 8.05mmol) 및 부트-3-인-1-올 (564.04mg, 8.05mmol, 608.46㎕)의 용액에 트라이에틸아민(4.89g, 48.28mmol, 6.73㎖)을 실온에서 첨가하고, 반응을 질소로 탈기시켰다. 그 다음, CuI(306.53mg, 1.61mmol) 및 $Pd(PPh_3)Cl_2$(564.84mg, 804.74㎛ol)를 순차적으로 첨가하고, 반응 혼합물을 60℃에서 12시간 동안 교반하였다.그 다음, 반응 혼합물을 NH_4Cl의 포화 용액으로 반응정지시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 진공에서 농축시키고, 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피(석유 에터 중 30-40% 에틸 아세테이트)로 정제시켜 4-(4-클로로티엔오[2,3-b]피리딘-2-일)부트-3-인-1-올(1.6g, 5.72mmol, 71.10% 수율)을 갈색 액체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): m/z 238.0 $[M+H]^+$.

[2200] **단계-2**:

[2201] 다이옥산(40㎖) 및 물(10㎖) 중 4-(4-클로로티엔오[2,3-b]피리딘-2-일)부트-3-인-1-올(1.4g, 5.89mmol) 및 tert-부틸 N-[[2-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]메틸]카바메이트(2.66g, 7.66mmol)의 용액에 인산칼륨 삼염기성 무수(3.75g, 17.67mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 질소 가스로 20분 동안

퍼징하였다. 그 다음, XPhos Pd G2(926.80mg, 1.18mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 95℃까지 16시간 동안 가열시켰다. 반응 완결 후, 생성된 혼합물을 물(150mℓ)로 희석시키고, DCM(100mℓ×3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 고진공 하에서 건조시켰다. 조 혼합물을 순상 칼럼 크로마토그래피(석유 에터 중 35% 에틸 아세테이트)로 정제시켜 tert-부틸 N-[[4-[2-(4-하이드록시부트-1-인일)티엔오[2,3-b]피리딘-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(1.3g, 2.74mmol, 46.52% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 423.4 $[M+H]^+$.

[2202] **단계-3**:

[2203] 에틸 아세테이트(140mℓ) 중 tert-부틸 N-[[4-[2-(4-하이드록시부트-1-인일)티엔오[2,3-b]피리딘-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(1.4g, 3.31mmol)의 용액에 탄소 상 10wt.% 팔라듐, 습식(1.4g, 13.16mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 수소 분위기 하에서 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 그 다음, 생성된 혼합물을 셀라이트로 여과하고 생성된 여과액을 고진공 하에서 농축시켜 tert-부틸 N-[[4-[2-(4-하이드록시부틸)티엔오[2,3-b]피리딘-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(1.3g, 2.68mmol, 80.80% 수율)를 갈색 점성 물질로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 449.2 $[M+Na]^+$.

[2204] **단계-4**:

[2205] DCM(150mℓ) 중 tert-부틸 N-[[4-[2-(4-하이드록시부틸)티엔오[2,3-b]피리딘-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(1.3g, 3.05mmol)의 용액에 트라이에틸아민(308.38mg, 3.05mmol, 424.77㎕), 그 다음 메탄설포닐 클로라이드(349.10mg, 3.05mmol, 235.88㎕)를 0℃에서 첨가하고, 생성된 혼합물을 rt에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 완결 후, 생성된 조 혼합물을 중탄산염 용액(150mℓ)으로 희석시키고, DCM(100mℓ×3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 고진공 하에서 농축시켜 4-[4-[4-[(tert-부톡시카보닐아미노)메틸]-3-메틸-페닐]티엔오[2,3-b]피리딘-2-일]부틸 메탄설포네이트(1.3g, 2.30mmol, 75.36% 수율)를 갈색 점성 물질로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 505.8 $[M+H]^+$.

[2206] **단계-5**:

[2207] 아세톤(16mℓ) 중 4-[4-[4-[(tert-부톡시카보닐아미노)메틸]-3-메틸-페닐]티엔오[2,3-b]피리딘-2-일]부틸 메탄설포네이트(0.3g, 594.46μmol)의 용액에 리튬 브로마이드(51.63mg, 594.46μmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 60℃까지 6시간 동안 가열시켰다. 반응의 진행을 TLC로 모니터링하였다. 완결 후, 생성된 조물질을 칼럼 크로마토그래피로 정제시켜 tert-부틸 N-[[4-[2-(4-브로모부틸)티엔오[2,3-b]피리딘-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(0.3g, 414.02μmol, 69.65% 수율)를 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 489.4 $[M+H]^+$.

[2208] **단계-6**:

[2209] DMF(16mℓ) 중 tert-부틸 N-[[4-[2-(4-브로모부틸)티엔오[2,3-b]피리딘-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(0.3g, 612.91μmol)의 용액 혼합물에 3-[4-(4-피페리딜)아닐리노]피페리딘-2,6-다이온 TFA 염(615.02mg, 1.53mmol), 그 다음 중탄산나트륨(51.49mg, 612.91μmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃에서 12시간 동안 환류까지 가열시켰다. 반응 완결 후, 생성된 조물질을 물로 희석시키고, DCM을 사용하여 추출하였다. 유기층을 합하고, 고진공 하에서 건조시켜 조 생성물을 제공하였고, 이것을 칼럼 크로마토그래피(석유 에터 중 0-100% 에틸 아세테이트)로 정제시켜 tert-부틸 N-[[4-[2-[4-[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]부틸]티엔오[2,3-b]피리딘-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(0.18g, 107.55μmol, 17.55% 수율)를 회백색 고체 물질로서 제공하였다. LC-MS (ES^-): *m/z* 694.2 $[M-H]^-$.

[2210] **단계-7**:

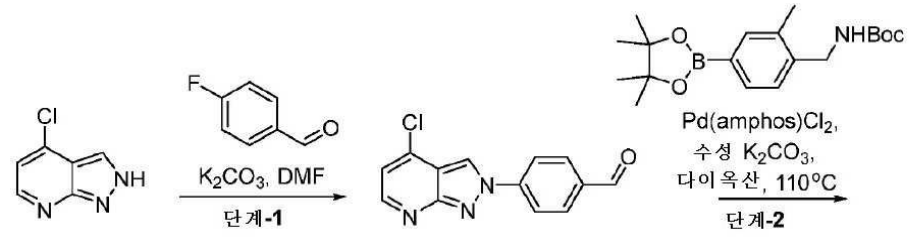
[2211] DCM(5mℓ) 중 tert-부틸 N-[[4-[2-[4-[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]부틸]티엔오[2,3-b]피리딘-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(0.200g, 287.39μmol)의 교반 용액에 1,4-다이옥산 중 4M 염화수소, 99%(2mℓ)를 0℃에서 첨가하고, 반응을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응을 TLC 및 LC-MS로 모니터링하였다. 완결 후, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시키고, 다이에틸 에터로 배산처리하여

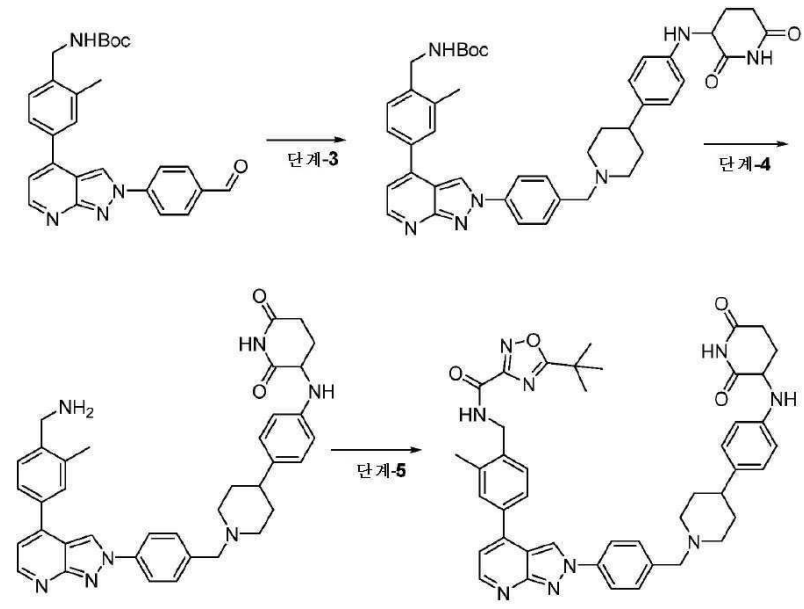
[2212] 3-[4-[1-[4-[4-[4-(아미노메틸)-3-메틸-페닐]티엔오[2,3-b]피리딘-2-일]부틸]-4-피페리딜]아닐리노]피페리딘-2,6-다이온(200mg, 171.42μmol, 59.65% 수율)을 제공하였다. LC-MS (ES^-): *m/z* 594.4 $[M-H]^-$.

[2213] **단계-8**:

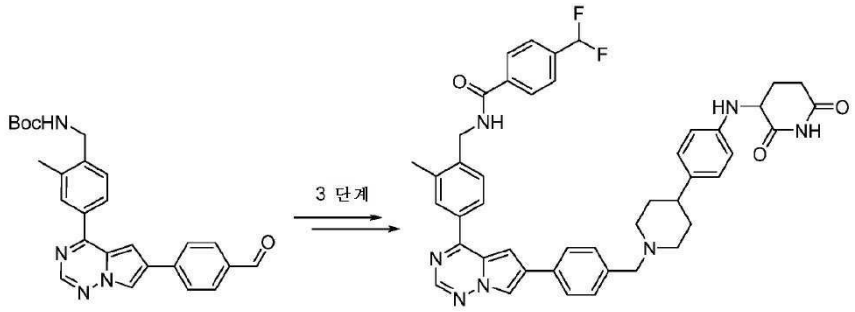
[2214] 0℃에서 DMF(2㎖) 중 3-[4-[1-[4-[4-[4-(아미노메틸)-3-메틸-페닐]티엔오[2,3-b]피리딘-2-일]부틸]-4-피페리딜]아닐리노]피페리딘-2,6-다이온 HCl 염(0.250g, 395.41㎛ol) 및 (5-tert-부틸-1,2,4-옥사다이아졸-3-카보닐)옥시리튬(139.26㎎, 790.82㎛ol)의 교반 용액에 N-에틸-N-아이소프로필-프로판-2-아민(511.03㎎, 3.95㎜ol, 688.72㎕) 및 PyBOP(411.53㎎, 790.82㎛ol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, TLC 및 LCMS로 모니터링하였다. 반응 완결 후, 용매를 감압 하에서 농축시키고, 얻은 조 화합물을 분취용-HPLC (물, 0.1% TFA 및 ACN)로 정제시켜 화합물 5-tert-부틸-N-[[4-[2-[4-[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]부틸]티엔오[2,3-b]피리딘-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드(23㎎, 29.92㎛ol, 7.57% 수율)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.76 (s, 1H), 9.48 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.45-7.36 (m, 4H), 7.20 (s, 1H), 6.93 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.59 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.63 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.29-4.23 (m, 1H), 3.01-2.92 (m, 4H), 2.73-2.60 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.33-2.30 (m, 3H), 2.09-2.05 (m, 1H), 1.95-1.89 (m, 3H), 1.73-1.49 (m, 8H), 1.43 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): m/z 748.47 $[M+H]^+$.

[2215] **실시예 159. 5-tert-부틸-N-[[4-[2-[4-[[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]메틸]페닐]피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드의 합성**

[2216] 

[2217] 

[2218] 단계-3에서 단계-5까지의 반응 단계 및 조건은 하기에 제시된 실시예 61의 대표적인 화합물과 동일하다(상이한 빌딩 블록 사용).

[2219] 

[2220] **단계-1**:

[2221] 실온에서 DMF(20㎖) 중 4-클로로-2H-피라졸로[3,4-b]피리딘 (1.5g, 9.77mmol) 및 4-플루오로벤즈알데하이드(1.45g, 11.72mmol, 1.25㎖)의 용액에 탄산칼륨(4.05g, 29.30mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 110℃에서 12시간 동안 교반하였다. 그 다음 반응 혼합물을 물(30㎖)로 희석시키고, 여과하였다. 수집된 고체 잔류물을 아세토나이트릴(2×50㎖)로 세척하고, 감압 하에서 건조시켜 4-(4-클로로피라졸로[3,4-b]피리딘-2-일)벤즈알데하이드(1.2g, 3.40mmol, 34.81% 수율)의 조 생성물을 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 258.3 $[M+H]^+$.

[2222] **단계-2**:

[2223] 다이옥산(16㎖) 및 물(4㎖) 중 4-(4-클로로피라졸로[3,4-b]피리딘-2-일)벤즈알데하이드(2.2g, 8.54mmol) 및 tert-부틸 N-[[2-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]메틸]카바메이트(3.56g, 10.25mmol)의 용액에 트라이칼륨 포스페이트(5.44g, 25.61mmol)를 첨가하였다. 그 다음, 반응 혼합물을 N_2 압력 하에서 탈기시키고, XPhos-Pd-G2(671.76mg, 853.79μmol)를 실온에서 첨가하였다. 그 다음, 반응을 12시간 동안 80℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 물(100㎖)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100㎖×3)로 추출하였다. 합한 유기상을 수집하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 샘플을 칼럼 크로마토그래피(석유 에터 중 20-30% 에틸 아세테이트)로 정제시켜 tert-부틸 N-[[4-[2-(4-폼일페닐)피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(700mg, 873.20μmol, 10.23% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 443.9 $[M+H]^+$.

[2224] **단계-3**:

[2225] tert-부틸 N-[[4-[2-[4-[[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]메틸]페닐]피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(0.700g, 637.38μmol, 56.41% 수율). LC-MS (ES^+): *m/z* 712.4 $[M+H]^+$.

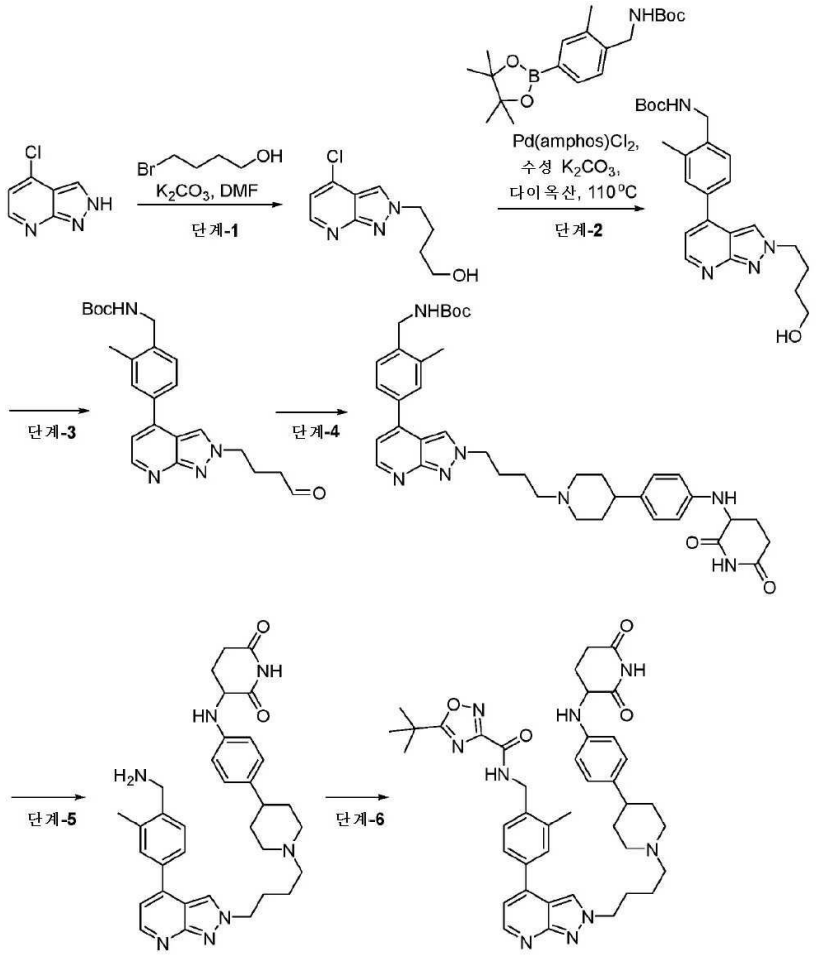
[2226] **단계-4**:

[2227] 3-[4-[1-[[4-[4-[4-(아미노메틸)-3-메틸-페닐]피라졸로[3,4-b]피리딘-2-일]페닐]메틸]-4-피페리딜]아닐리노]피페리딘-2,6-다이온 HCl 염(0.400g, 375.26μmol, 66.97% 수율). LC-MS (ES^+): *m/z* 614.7 $[M+H]^+$.

[2228] **단계-5**:

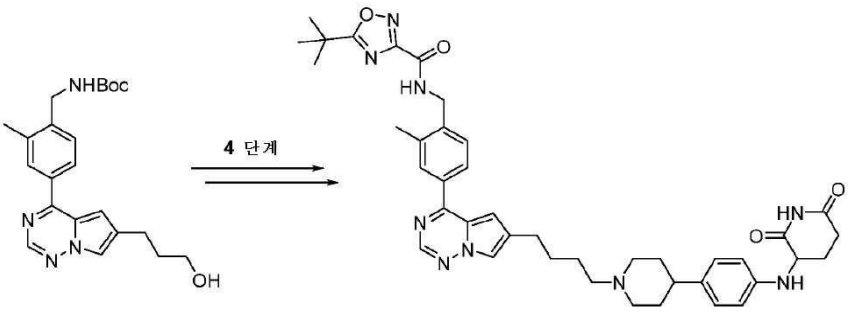
[2229] 5-tert-부틸-N-[[4-[2-[4-[[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]메틸]페닐]피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드 TFA 염(59.4mg, 66.05μmol, 10.74% 수율). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.77 (s, 1H), 9.53 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 9.45 (bs, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.75 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.78-7.76 (m, 4H), 7.46 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.63 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.78 (bs, 1H), 4.55 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 4.44 (d, *J* = 4.1 Hz, 2H), 4.29-4.25 (m, 1H), 3.51-3.45 (m, 2H), 3.10-3.07 (m, 2H), 2.73-2.54 (m, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.09-2.03 (m, 1H), 1.98-1.77 (m, 5H), 1.44 (s, 9H). LC-MS (ES^+): *m/z* 766.17 $[M+H]^+$.

[2230] **실시예 160. 5-tert-부틸-N-[[4-[2-[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]부틸]피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드의 합성**



[2231]

[2232] 단계-3에서 단계-6까지의 반응 단계 및 조건은 하기에 제시된 실시예 127의 대표적인 화합물과 동일하다.



[2233]

[2234] **단계-1**:

[2235] DMF(50㎖) 중 4-클로로-2H-피라졸로[3,4-b]피리딘 (5.0g, 32.56mmol) 및 4-브로모부탄-1-올 (4.98g, 32.56mmol)의 용액에 탄산칼륨(4.50g, 32.56mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 70℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 진행을 TLC 및 LC-MS로 모니터링하였다. 완결 후, 조 혼합물을 감압 하에서 직접 농축시키고, H_2O/ACN 중 0.1% 폼산을 사용한 역상 정제로 정제시켜 4-(4-클로로피라졸로[3,4-b]피리딘-2-일)부탄-1-올(0.7g, 3.00mmol, 9.23% 수율)을 액체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 226.4 $[M+H]^+$.

[2236] **단계-2**:

[2237] 다이옥산(8㎖) 및 물(2㎖) 중 4-(4-클로로피라졸로[3,4-b]피리딘-2-일)부탄-1-올(0.9g, 3.99mmol) 및 tert-부틸 N-[[2-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]메틸]카바메이트(1.66g, 4.79mmol)의 용액에 탄산칼륨(1.69g, 12.25mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤 가스로 10분 동안 탈기시키고, 4-다이tert-부틸포스판일-N,N-다이메틸-알라닌;팔라듐(II);다이클로라이드(271.13㎎, 398.80㎛ol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤으로 추가로 5분 동안 탈기시키고, 그것을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 그 후에, 반

응 혼합물을 진공에서 농축시켜 조 생성물을 얻었고, 이것을 칼럼 크로마토그래피(Devisil 실리카, DCM 중 2% 메탄올)로 정제시켜 tert-부틸 N-[[4-[2-(4-하이드록시부틸)피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(0.3g, 629.73 μmol, 15.79% 수율)를 갈색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 411.3 $[M+H]^+$.

[2238] **단계-3**:

[2239] tert-부틸 N-[[2-메틸-4-[2-(4-옥소부틸)피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일]페닐]메틸]카바메이트(0.25g, 358.64 μmol, 58.89% 수율). LC-MS (ES^+): *m/z* 409.5 $[M+H]^+$.

[2240] **단계-4**:

[2241] tert-부틸 N-[[4-[2-[4-[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]부틸]피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(0.2g, 162.59 μmol, 22.14% 수율). LC-MS (ES^+): *m/z* 680.3 $[M+H]^+$.

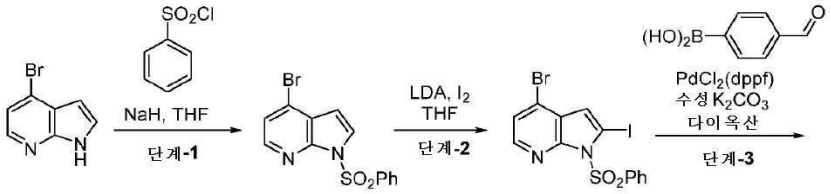
[2242] **단계-5**:

[2243] 3-[4-[1-[4-[4-[4-(아미노메틸)-3-메틸-페닐]피라졸로[3,4-b]피리딘-2-일]부틸]-4-피페리딜]아닐리노]피페리딘-2,6-다이온 HCl 염(0.23g, 170.09 μmol, 50.28% 수율). LC-MS (ES^-): *m/z* 578.3 $[M-H]^-$.

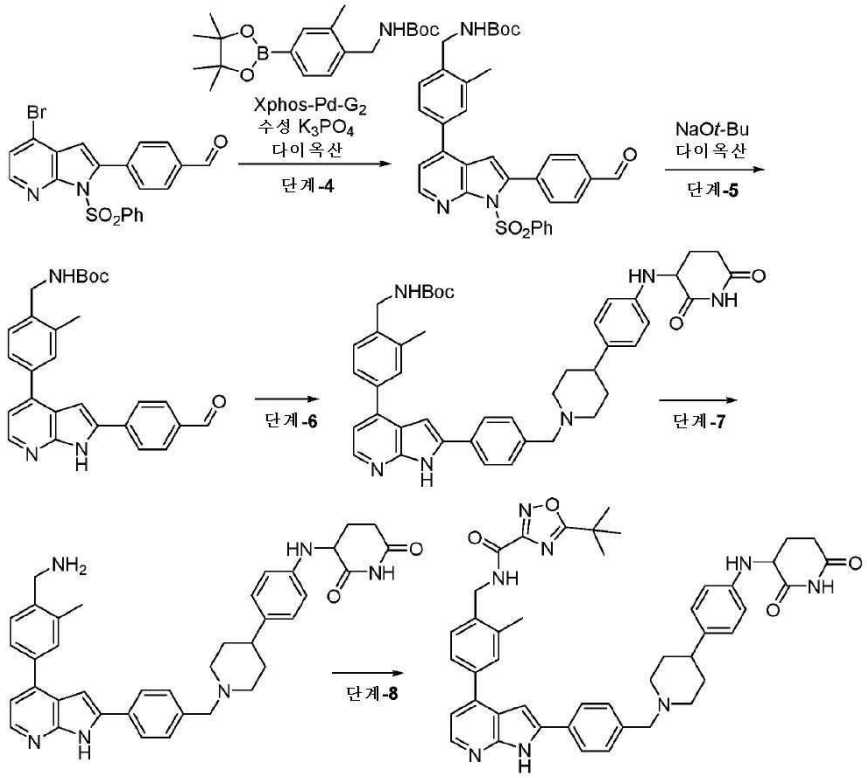
[2244] **단계-6**:

[2245] 5-tert-부틸-N-[[4-[2-[4-[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]부틸]피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드 TFA 염(36.3mg, 38.85 μmol, 10.41% 수율). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.77 (s, 1H), (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.64 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.74 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.55-4.49 (m, 4H), 4.29-4.23 (m, 1H), 3.54-3.48 (m, 2H), 3.17-2.90 (m, 4H), 2.77-2.59 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.10-1.92 (m, 3H), 1.90-1.80 (m, 3H), 1.74-1.56 (m, 4H), 1.43 (s, 9H). LC-MS (ES^+): *m/z* 723.23 $[M+H]^+$.

[2246] **실시예 161. 5-tert-부틸-N-[[4-[2-[4-[[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]메틸]페닐]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드의 합성**

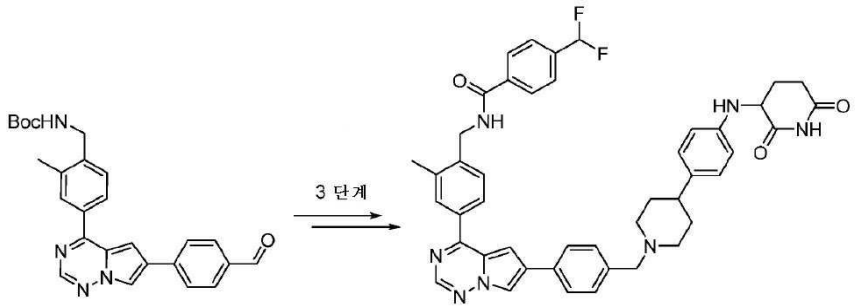


[2247]



[2248]

[2249] 단계-6에서 단계-8까지의 반응 단계 및 조건은 하기에 제시된 실시예 61의 대표적인 화합물과 동일하다(상이한 빌딩 블록 사용).



[2250]

[2251] **단계-1**:

[2252] THF(150㎖) 중 4-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(15g, 76.13mmol)의 용액에 소듐 하이드라이드, 광유 중 60% 분산물(2.10g, 91.36mmol)을 0℃에서 첨가하고, 반응 혼합물을 20분 동안 동일한 온도에서 교반하고, 그 다음 벤젠설포닐 클로라이드(16.14g, 91.36mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 완결 후, 혼합물을 포화 염화암모늄 용액으로 희석시키고, 에틸 아세테이트(200×2)로 추출하였다. 유기층을 감압 하에서 건조시켜 1-(벤젠설포닐)-4-브로모-피롤로[2,3-b]피리딘 (20g, 55.16mmol, 72.46% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 337.1 $[M+H]^+$.

[2253] **단계-2**:

[2254] -78℃에서 무수 THF(80㎖) 중 1-(벤젠설포닐)-4-브로모-피롤로[2,3-b]피리딘(5g, 14.83mmol)의 용액을 (다이아이소프로필아미노)리튬(3.18g, 29.66mmol)의 새로 제조된 용액으로 10분에 걸쳐서 적가하여 처리하였다. 생성된 주황색 용액을 -78℃에서 1시간 동안 교반하였다. 그 다음, 아이오딘 분자(4.89g, 19.28mmol)를 -78℃에서 나누어 첨가하고, 생성된 용액을 -78℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 소듐 티오설페이트 용액으로 반응정지시키고, DCM(100㎖)으로 희석시키고, 유기층을 분리시켰다. 수성층을 DCM으로 추출하고, 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에서 증발시켰다. 조 생성물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 230-400메시, 석유 에터 중 5% 에틸 아세테이트)로 정제시켜 1-(벤젠설포닐)-4-브로모-

2-아이오도-피롤로[2,3-b]피리딘(3g, 5.83mmol, 39.32% 수율)을 제공하였다. LC-MS (ES$^+$): *m/z* 462.9 $[M+H]^+$.

[2255] **단계-3**:

[2256] 아르곤 가스를 1,4-다이옥산(64mℓ) 및 물(16mℓ) 중 1-(벤젠설포닐)-4-브로모-2-아이오도-피롤로[2,3-b]피리딘(8g, 17.28mmol), (4-폼일페닐)보론산(2.07g, 13.82mmol) 및 탄산칼륨, 무수, 99%(7.16g, 51.83mmol)의 용액에 15분 동안 퍼징하고, 그 다음 [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]팔라듐(II) 다이클로라이드(1.26g, 1.73mmol)를 첨가하였다.생성된 혼합물을 60℃에서 10시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트로 여과하고 에틸 아세테이트(100mℓ×3)로 세척하였다. 여과액을 물(100mℓ) 및 염수 용액(100mℓ)으로 세척하고, 합한 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 그 다음 감압 하에서 농축시켰다. 조 혼합물을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 230-400메시, 석유 에터 중 0-100% 에틸 아세테이트)로 정제시켜 4-[1-(벤젠설포닐)-4-브로모-피롤로[2,3-b]피리딘-2-일]벤즈알데하이드(2.8g, 4.65mmol, 26.93% 수율)를 제공하였다. LC-MS (ES$^+$): *m/z* 441.2 $[M+H]^+$.

[2257] **단계-4**:

[2258] 아르곤 가스를 1,4-다이옥산(32mℓ) 및 물(8mℓ) 중 4-[1-(벤젠설포닐)-4-브로모-피롤로[2,3-b]피리딘-2-일]벤즈알데하이드(2.8g, 6.34mmol), tert-부틸 N-[[2-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]메틸]카바메이트(2.20g, 6.34mmol) 및 탄산칼륨, 무수, 99%(2.63g, 19.03mmol)의 용액에 15분 동안 퍼징하고 그 다음 [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]팔라듐(II) 다이클로라이드(464.26mg, 634.49μmol)를 첨가하였다.생성된 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트로 여과하고 에틸 아세테이트(100mℓ×3)로 세척하였다. 여과액을 물(100mℓ) 및 염수 용액(100mℓ)으로 세척하였다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 조물질을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 230-400메시, 0-100% 석유 에터 중 에틸 아세테이트)로 정제시켜 tert-부틸 N-[[4-[1-(벤젠설포닐)-2-(4-폼일페닐)피롤로[2,3-b]피리딘-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(2.8g, 4.04mmol, 63.69% 수율)를 제공하였다. LC-MS (ES$^+$): *m/z* 582.4 $[M+H]^+$.

[2259] **단계-5**:

[2260] 다이옥산(50mℓ) 중 tert-부틸 N-[[4-[1-(벤젠설포닐)-2-(4-폼일페닐)피롤로[2,3-b]피리딘-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(3.1g, 5.33mmol)의 용액을 아르곤으로 5분 동안 퍼징한 후 소듐 tert-부톡사이드(768.26mg, 7.99mmol)를 첨가하였고, 생성된 혼합물을 6시간 동안 80℃에서 교반하였다. 반응을 TLC 및 LC-MS로 모니터링하였다. 그 다음 반응 혼합물을 물(100mℓ)로 반응정지시키고, 에틸 아세테이트(100mℓ×2)로 세척하였다. 여과액을 물(100mℓ) 및 염수 용액(100mℓ)으로 세척하였다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 혼합물을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 100-200메시, 석유 에터 중 0-100% 에틸 아세테이트)로 정제시켜 tert-부틸 N-[[4-[2-(4-폼일페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(1.1g, 2.37mmol, 44.41% 수율)를 제공하였다. LC-MS (ES$^+$): *m/z* 442.4 $[M+H]^+$.

[2261] **단계-6**:

[2262] tert-부틸 N-[[4-[2-[4-[[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]메틸]페닐]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(0.22g, 163.28μmol, 72.09% 수율). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 713.5 $[M+H]^+$.

[2263] **단계-7**:

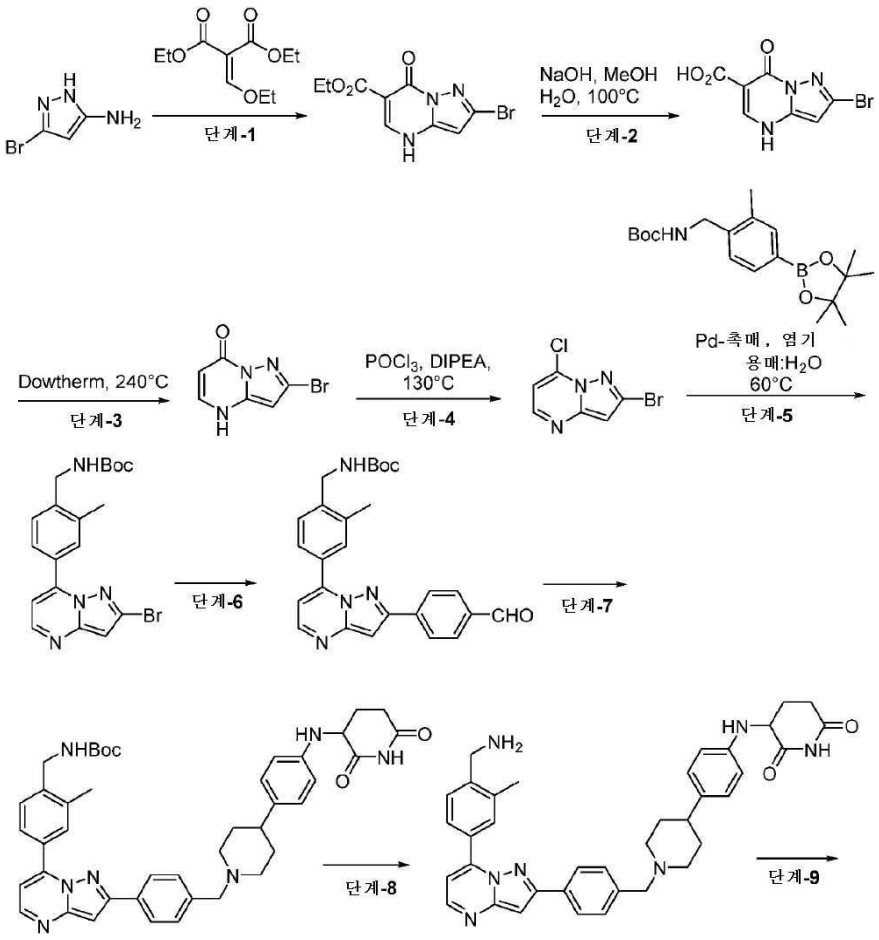
[2264] 3-[4-[1-[[4-[4-[4-(아미노메틸)-3-메틸-페닐]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-2-일]페닐]메틸]-4-피페리딜]아닐리노]피페리딘-2,6-다이온 HCl 염(0.182g, 133.02μmol, 47.41% 수율). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 613.5 $[M+H]^+$.

[2265] **단계-8**:

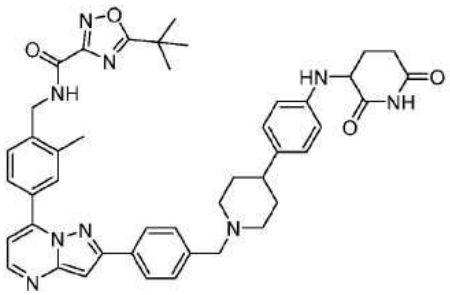
[2266] 5-tert-부틸-N-[[4-[2-[4-[[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]메틸]페닐]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드 TFA 염(29mg, 31.95μmol, 11.52% 수율). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.38 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 9.56 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H) 9.45

(bs, 1H), 8.30 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.66-7.60 (m, 4H), 7.43 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 6.94 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.63 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.54 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 4.37-4.25 (m, 3H), 3.60-3.40 (m, 3H), 3.11-3.05 (m, 2H), 2.73-2.51 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.12-2.05 (m, 1H), 1.97-1.77 (m, 5H), 1.44 (s, 9H). LC-MS (ES^+): *m/z* 765.46 $[M+H]^+$.

[2267] **실시예 162. 5-tert-부틸-N-[[4-[2-[4-[[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]메틸]페닐]피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드의 합성**

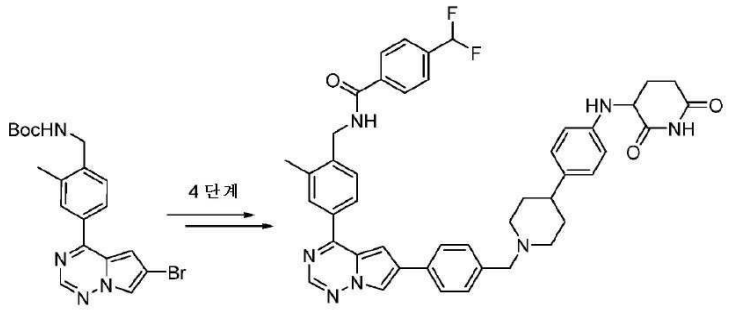


[2268]



[2269]

[2270] 단계-6에서 단계-9까지의 반응 단계 및 조건은 하기에 제시된 실시예 61의 대표적인 화합물과 동일하다(상이한 빌딩 블록 사용).

[2271] 

[2272] **단계-1**:

[2273] 아세트산(860㎖) 중 3-브로모-1H-피라졸-5-아민(23g, 141.99mmol)의 용액에 다이에틸 2-(에톡시메틸렌)프로판다이오에이트(33.77g, 156.18mmol, 31.27㎖)를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 4시간 동안 환류시키고, 실온까지 냉각시키고, 아세트산을 진공에서 제거하였다. 조 고체를 차가운 에탄올에 현탁시키고, 그 다음 여과하고, 차가운 에탄올로 세척하여 에틸 2-브로모-7-옥소-4H-피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카복실레이트(32g, 106.26mmol, 74.84% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 286.3 $[M+H]^+$.

[2274] **단계-2**:

[2275] 에탄올(270㎖) 중 에틸 2-브로모-7-옥소-4H-피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카복실레이트(32g, 111.86mmol)의 교반 용액에 2.5N NaOH 용액을 첨가하였다. 그 다음, 반응 혼합물을 환류까지 가열시키고, 12시간 동안 100℃에서 교반하였다. 그 다음, 반응을 0℃까지 냉각시키고, 포화 시트르산 용액을 첨가하여 pH를 조정하고, 혼합물을 45분 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 습윤 고체를 톨루엔(3×200㎖)과 함께 공비시켜 2-브로모-7-옥소-4H-피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카복실산(28g, 103.09mmol, 92.16% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 258.2 $[M+H]^+$.

[2276] **단계-3**:

[2277] Dowtherm 오일(33㎖) 중 2-브로모-7-옥소-4H-피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카복실산(2g, 7.75mmol)의 용액을 240℃에서 가열시키고, 3시간 동안 교반하였다. 그 다음, 반응을 실온까지 냉각시키고, 헥산(50㎖)으로 희석시켰다. 침전물을 여과하고, 헥산(150㎖)에 재현탁시키고, 교반하여 2-브로모-4H-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-온(1.70g, 7.55mmol, 97.35% 수율)을 회백색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85 (d, *J*= 7.2Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.70 (d, *J*= 7.2 Hz, 1H).

[2278] **단계-4**:

[2279] 2-브로모피라졸로[1,5-a]피리미딘-7(4H)-온(1g, 4.67mmol)에 $POCl_3$(35.82g, 233.62mmol) 및 DIPEA(1.33g, 10.28mmol, 1.79㎖)를 0℃에서 첨가하였다. 그 후 반응 혼합물을 100℃까지 가온시키고, 16시간 동안 교반하였다. 반응 완결 후, 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 잔류 물질을 에틸 아세테이트(50㎖)에 용해시키고, 그 다음 중탄산나트륨의 포화 용액으로 반응정지시켰다. 반응 혼합물을 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배시켰다. 유기층을 분리시키고, 염수로 세척하고 무수 황산나트륨 상에서 건조시켜 조 생성물을 제공하였고, 그 다음 이것을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 100-200메시, 석유 에터 중 15-20% 에틸 아세테이트)로 정제시켜 2-브로모-7-클로로피라졸로[1,5-a]피리미딘(0.6g, 2.58mmol, 55.15% 수율)을 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 232.0 $[M+H]^+$.

[2280] **단계-5**:

[2281] 다이옥산(40㎖) 중 2-브로모-7-클로로-피라졸로[1,5-a]피리미딘 (1.7g, 7.31mmol) 및 tert-부틸 N-[[2-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]메틸]카바메이트(2.03g, 5.85mmol)의 용액에 물(8㎖) 중 탄산칼륨 - 과립(2.02g, 14.63mmol)을 첨가하고, 혼합물을 질소 가스로 15분 동안 퍼징하였다. 그 다음, $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$(267.55mg, 365.65μmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 질소 가스로 추가로 5분 동안 퍼징하였다. 그 다음 반응 혼합물을 60℃까지 가열시키고, TLC 및 LCMS로 모니터링하면서 2시간 동안 교반하였다. 완결 후, 반응 혼합물을 셀라이트층으로 여과하였다. 여과액을 농축시켜 조 생성물을 얻었고, 이것을 Biotage®를 사

용하여 순상 칼럼 크로마토그래피(Devisil 실리카, 20% 에틸 아세테이트/석유 에터)로 정제시켜 tert-부틸 N-[[4-(2-브로모피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일)-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(1.4g, 3.10mmol, 42.34% 수율)를 얻었다. LC-MS (ES^+): *m/z* 417.5 $[M+H]^+$.

[2282] **단계-6**:

[2283] tert-부틸 N-[[4-[2-(4-폼일페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(0.225g, 401.69 μmol, 55.87% 수율). LC-MS (ES^+): *m/z* 443.4 $[M+H]^+$.

[2284] **단계-7**:

[2285] tert-부틸 N-[[4-[2-[4-[[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]메틸]페닐]피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(0.14g, 166.70 μmol, 36.88% 수율). LC-MS (ES^+): *m/z* 714.6 $[M+H]^+$.

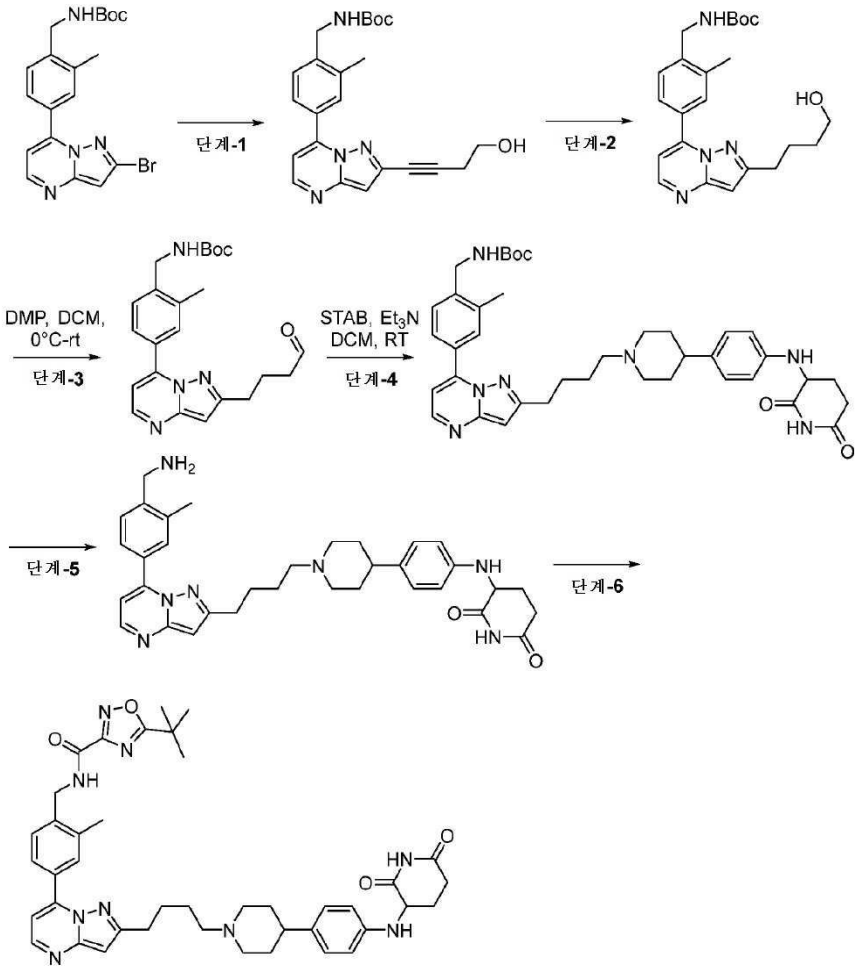
[2286] **단계-8**:

[2287] 3-[4-[1-[[4-[7-[4-(아미노메틸)-3-메틸-페닐]피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일]페닐]메틸]-4-피페리딜]아닐리노]피페리딘-2,6-다이온 HCl 염(0.12g, 129.19 μmol, 61.48% 수율). LC-MS (ES^+): *m/z* 614.4 $[M+H]^+$.

[2288] **단계-9**:

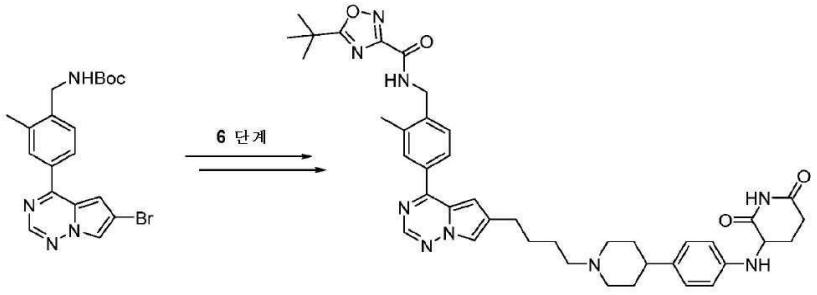
[2289] 5-*tert*-부틸-N-[[4-[2-[4-[[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]메틸]페닐]피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드 TFA 염(26mg, 28.58 μmol, 16.02% 수율). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.77 (s, 1H), 9.55 (bs, 2H), 8.62 (s, 1H), 8.14-8.02 (m, 4H), 7.65 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.48-7.39 (m, 2H), 7.26-6.92 (m, 3H), 6.63 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 4.57 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.39 (bs, 2H), 4.27-4.25 (m, 1H), 3.30-3.45 (m, 2H), 3.08-3.05 (m, 2H), 2.72-2.59 (m, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.15-2.05 (m, 1H), 1.95-1.78 (m, 5H), 1.44 (s, 9H). LC-MS (ES^+): *m/z* 764.36 $[M+H]^+$.

[2290] **실시예 163. 5-tert-부틸-N-[[4-[2-[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]부틸]피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드의 합성**



[2291]

[2292] 달리 언급되지 않는 한, 반응 단계 및 조건은 하기에 제시된 실시예 130의 대표적인 화합물과 동일하다.



[2293]

[2294] **단계-1**:

[2295] tert-부틸 N-[[4-[2-(4-하이드록시부트-1-인일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(0.5g, 1.06mmol, 44.14% 수율). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 407.3 $[M+H]^+$.

[2296] **단계-2**:

[2297] tert-부틸 N-[[4-[2-(4-하이드록시부틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(0.285g, 624.84μmol, 36.28% 수율). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 411.5 $[M+H]^+$.

[2298] **단계-3**:

[2299] 0℃에서 DCM(5㎖)에 용해된 tert-부틸 N-[[4-[2-(4-하이드록시부틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(0.466g, 1.14mmol)의 용액에 (1,1,1-트라이아세톡시)-1,1-다이하이드로-1,2-벤즈아이오독솔-3(1H)-온(481.48mg, 1.14mmol) 및 탄산수

소나트륨(95.36mg, 1.14mmol)을 첨가하고 그 다음 3시간 동안 실온에서 교반하였다. 완결 후, 혼합물을 물과 DCM 사이에 분배시켰다. 유기층을 분리시키고, 소듐 티오설페이트의 포화 용액 및 $NaHCO_3$ 수성 용액으로 추가로 세척하였다. 유기층을 염수로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시켜 조 생성물을 제공하였다. 조 혼합물을 실리카(100-200메시 크기) 및 용리액으로서 0-100% EtOAc/석유 에터를 사용하여 칼럼 크로마토그래피로 정제시켜 생성물 tert-부틸 N-[[2-메틸-4-[2-(4-옥소부틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]페닐]메틸]카바메이트(0.170g, 249.70 μmol, 22.00% 수율)를 밝은 황색 점성 오일로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 409.4 $[M+H]^+$.

[2300] **단계-4**:

[2301] DCM(4mℓ)에 용해된 3-[4-(4-피페리딜)아닐리노]피페리딘-2,6-다이온 TFA 염(483.43mg, 1.20mmol)의 용액에 트라이에틸아민(487.50mg, 4.82mmol, 671.49㎕)을 첨가하고, 30분 동안 교반하였다. 반응물 *tert*-부틸 N-[[2-메틸-4-[2-(4-옥소부틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]페닐]메틸]카바메이트(0.164g, 401.48 μmol)를 반응 혼합물에 첨가하고, 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃까지 냉각시키고, 소듐 트라이아세톡시보로하이드라이드(510.54mg, 2.41mmol)를 첨가하고, 그 다음 추가로 14시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응을 TLC 및 LC-MS로 모니터링하였다. 그 다음, 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, $NaHCO_3$의 포화 용액으로 희석시켰다. 반응 혼합물을 여과지로 여과하여 생성물을 제공하였고, 이것을 실리카(100-200메시 크기) 및 용리액으로서 0-10% MeOH/DCM을 사용하여 칼럼 크로마토그래피로 정제시켜 생성물 *tert*-부틸 N-[[4-[2-[4-[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]부틸]피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(0.05g, 58.84 μmol, 14.66% 수율)를 밝은 청색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 680.4 $[M+H]^+$.

[2302] **단계-5**:

[2303] 3-[4-[1-[4-[7-[4-(아미노메틸)-3-메틸-페닐]피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일]부틸]-4-피페리딜]아닐리노]피페리딘-2,6-다이온 HCl 염(0.038g, 39.47 μmol, 58.33% 수율). LC-MS (ES^+): *m/z* 580.4 $[M+H]^+$.

[2304] **단계-6**:

[2305] 5-*tert*-부틸-N-[[4-[2-[4-[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]부틸]피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드 TFA 염(8.9mg, 9.77 μmol, 17.20% 수율).

[2306] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.77 (s, 1H), 9.53 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.91 (bs, 1H), 8.54 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.43 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.95-6.92 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.63 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.74 (bs, 1H), 4.54 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.28-4.26 (m, 1H), 3.53-3.50 (m, 2H), 3.11 (bs, 2H), 2.98-2.95 (m, 2H), 2.85-2.83 (m, 2H), 2.62-2.59 (m, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.11-2.02 (m, 1H), 1.99-1.90 (m, 3H), 1.77-1.67 (m, 6H), 1.43 (s, 9H).

[2307] LC-MS (ES^+): *m/z* 732.2 $[M+H]^+$.

[2308] 이동상-A: 물 중 10mM 아세트산암모늄

[2309] 이동상-B: ACN

[2310] 칼럼: X Bridge BEH C18 2.5㎛, 2.1×50㎜

[2311] 유량: 0.5mℓ/분

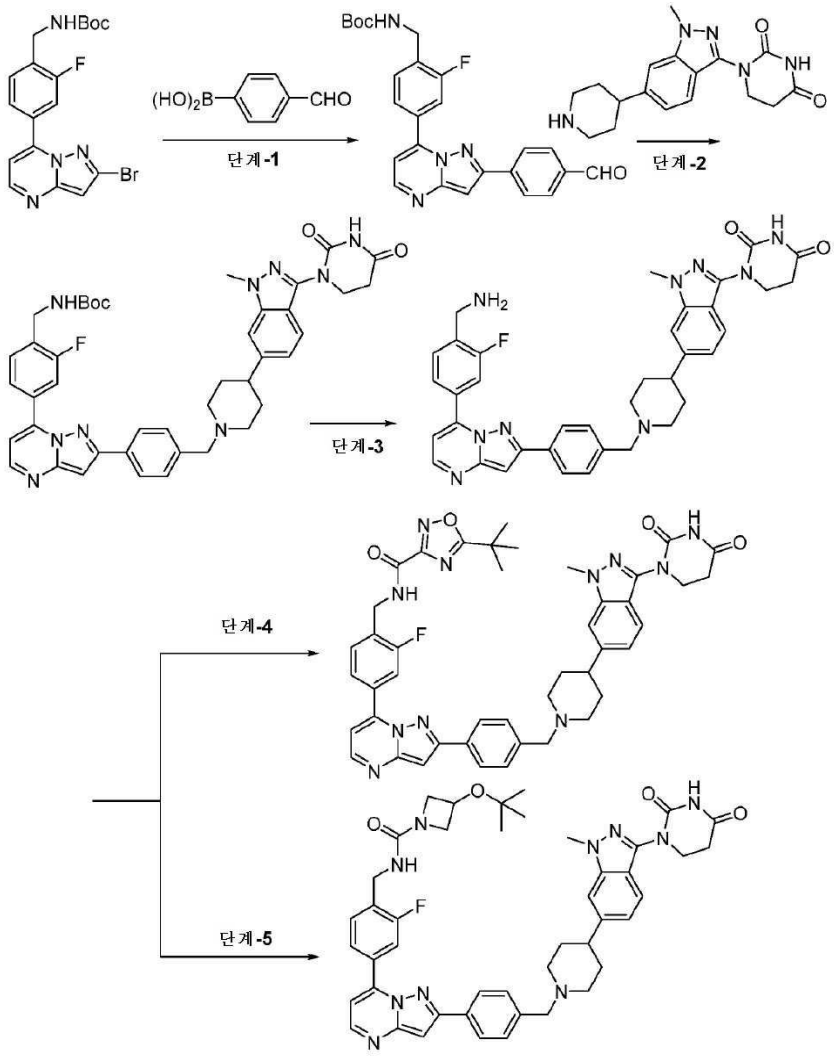
[2312] 온도: 40℃

[2313] 시간(분) 및 B%: 0-10; 0.5-10; 6.0-90; 8.6-90; 9.0-10;10.50-10

[2314] **실시예 164 및 실시예 165. 5-tert-부틸-N-[[4-[2-[4-[[4-[3-(2,4-다이옥소헥사하이드로피리미딘-1-일)-1-메틸-인다졸-6-일]-1-피페리딜]메틸]페닐]피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]-2-플루오로-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드(실시예 164) 및**

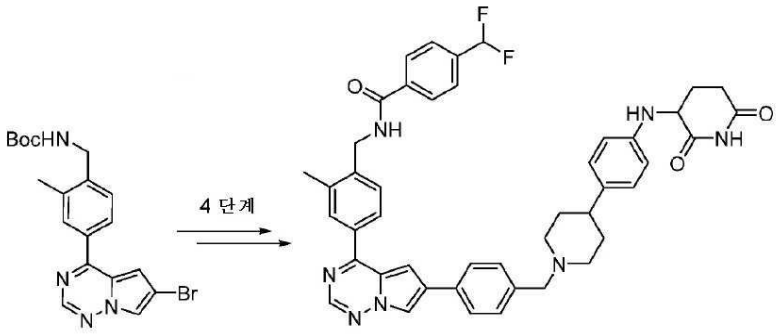
[2315] **3-tert-부톡시-N-[[4-[2-[4-[[4-[3-(2,4-다이옥소헥사하이드로피리미딘-1-일)-1-메틸-인다졸-6-일]-1-피페리딜]메틸]페닐]피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]-2-플루오로-페닐]메틸]아제티딘-1-카복스아마이드(실시예 165)의**

합성



[2316]

[2317] 반응 단계 및 조건은 하기에 제시된 실시예 61의 대표적인 화합물과 동일하다(상이한 빌딩 블록 사용).



[2318]

[2319] **단계-1**:

[2320] tert-부틸 N-[[2-플루오로-4-[2-(4-폼일페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]페닐]메틸]카바메이트(0.45g, 952.06μmol, 61.70% 수율). LC-MS (ES^+): *m/z* 447.4 $[M+H]^+$.

[2321] **단계-2**:

[2322] tert-부틸 N-[[4-[2-[4-[[4-[3-(2,4-다이옥소헥사하이드로피리미딘-1-일)-1-메틸-인다졸-6-일]-1-피페리딜]메틸]페닐]피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]-2-플루오로-페닐]메틸]카바메이트(0.35g, 420.27μmol, 41.70% 수율).

LC-MS (ES$^+$): *m/z* 758.5 $[M+H]^+$.

[2323] **단계-3**:

[2324] 1-[6-[1-[[4-[7-[4-(아미노메틸)-3-플루오로-페닐]피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일]페닐]메틸]-4-피페리딜]-1-메틸-인다졸-3-일]헥사하이드로피리미딘-2,4-다이온 HCl 염(0.3g, 384.96μmol, 83.36% 수율). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 658.4 $[M+H]^+$.

[2325] **단계-4**:

[2326] 5-tert-부틸-N-[[4-[2-[4-[[4-[3-(2,4-다이옥소헥사하이드로피리미딘-1-일)-1-메틸-인다졸-6-일]-1-피페리딜]메틸]페닐]피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]-2-플루오로-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드 TFA 염(52mg, 56.23μmol, 32.53% 수율).

[2327] 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.55 (s, 1H), 9.61 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.58 (bs, 1H), 8.65 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.18-8.15 (m, 3H), 8.08-8.06 (m, 1H), 7.71-7.60 (m, 4H), 7.44 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.33 (d, J = 4.4 Hz, 1H) 7.02 (d, J = 8.8, 1H), 4.63 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.44 (d, J = 4.1 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.90 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.20-2.95 (m, 5H), 2.75 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.32-1.95 (m, 4H), 1.44 (s, 9H).

[2328] LC-MS (ES$^+$): *m/z* 810.6 $[M+H]^+$.

[2329] 이동상-A: H2O 중 0.1% FA

[2330] 이동상-B: ACN

[2331] 칼럼: X Bridge BEH C18 2.5㎛, 2.1×50㎜

[2332] 유량: 0.6㎖/분

[2333] 온도: 40℃

[2334] 시간(분) 및 B%:0-5;0.3-5;2.5-95;3.7-95;4-5;4.8-5

[2335] **단계-5**:

[2336] 3-tert-부톡시-N-[[4-[2-[4-[[4-[3-(2,4-다이옥소헥사하이드로피리미딘-1-일)-1-메틸-인다졸-6-일]-1-피페리딜]메틸]페닐]피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]-2-플루오로-페닐]메틸]아제티딘-1-카복스아마이드 TFA 염(54mg, 57.50μmol, 33.26% 수율).

[2337] 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.55 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.65 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.18-8.04 (m, 4H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.69-7.55 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.39 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.08-7.00 (m, 2H), 4.45-4.36 (m, 5H), 4.07-4.01 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.91 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.64-3.54 (m, 4H), 3.18-3.15 (m, 2H), 3.02-3.96 (m, 1H), 2.79 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.11-1.92 (m, 4H), 1.13 (s, 9H).

[2338] LC-MS (ES$^+$): *m/z* 811.3 $[M+H]^+$.

[2339] 이동상-A: H2O 중 0.1% FA

[2340] 이동상-B: ACN

[2341] 칼럼: X Bridge BEH C18 2.5㎛, 2.1×50㎜

[2342] 유량: 0.6㎖/분

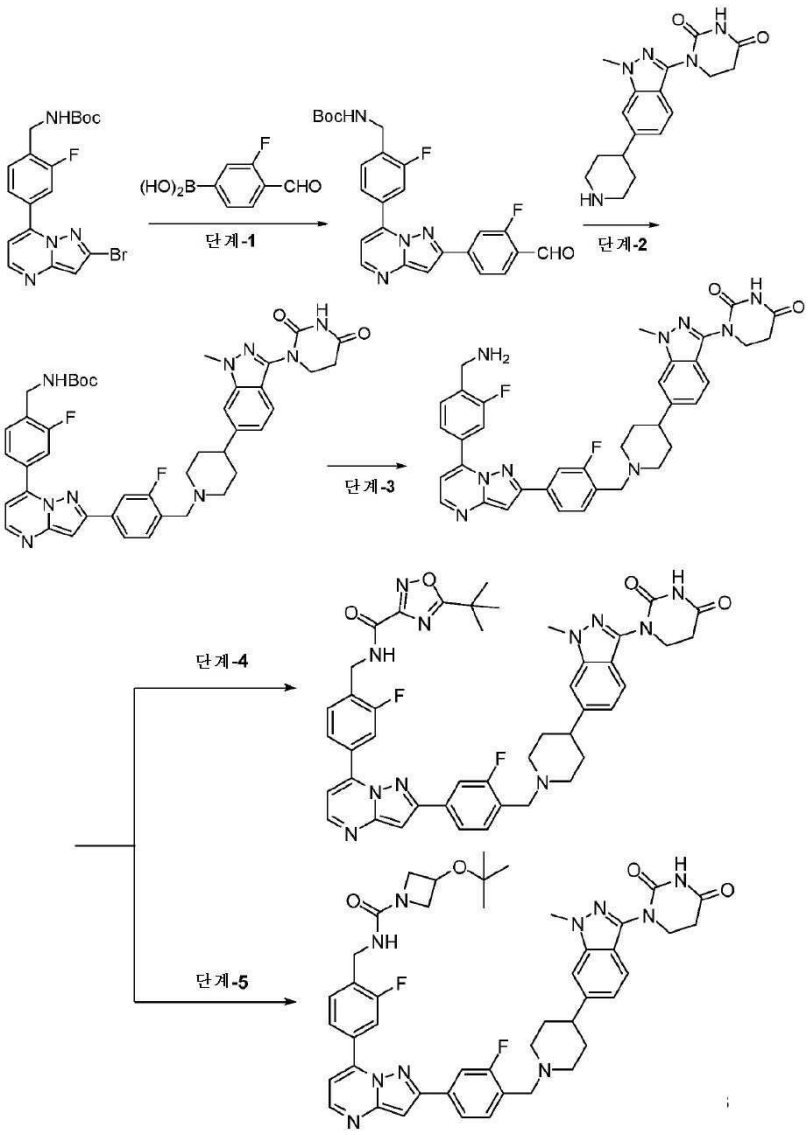
[2343] 온도: 40℃

[2344] 시간(분) 및 B%:0-5;0.3-5;2.5-95;3.7-95;4-5;4.8-5

[2345] **실시예 166 및 실시예 167**

[2346] **5-tert-부틸-N-[[4-[2-[4-[[4-[3-(2,4-다이옥소헥사하이드로피리미딘-1-일)-1-메틸-인다졸-6-일]-1-피페리딜]메틸]-3-플루오로-페닐]피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]-2-플루오로-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아**

마이드(실시예 166) 및 3-tert-부톡시-N-[[4-[2-[4-[[4-[3-(2,4-다이옥소헥사하이드로피리미딘-1-일)-1-메틸-인다졸-6-일]-1-피페리딜]메틸]-3-플루오로-페닐]피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]-2-플루오로-페닐]메틸]아제티딘-1-카복스아마이드(실시예 167)의 합성



[2347]

[2348] **단계-1**:

[2349] tert-부틸 N-[[2-플루오로-4-[2-(3-플루오로-4-폼일-페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]페닐]메틸]카바메이트(0.65g, 1.34mmol, 70.36% 수율). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 465.6 $[M+H]^+$.

[2350] **단계-2**:

[2351] tert-부틸 N-[[4-[2-[4-[[4-[3-(2,4-다이옥소헥사하이드로피리미딘-1-일)-1-메틸-인다졸-6-일]-1-피페리딜]메틸]-3-플루오로-페닐]피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]-2-플루오로-페닐]메틸]카바메이트(0.32g, 317.59 μmol, 36.88% 수율). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 776.2 $[M+H]^+$.

[2352] **단계-3**:

[2353] 1-[6-[1-[[4-[7-[4-(아미노메틸)-3-플루오로-페닐]피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일]-2-플루오로-페닐]메틸]-4-피페리딜]-1-메틸-인다졸-3-일]헥사하이드로피리미딘-2,4-다이온 HCl 염(0.32g, 359.45 μmol, 87.15% 수율). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 676.4 $[M+H]^+$.

[2354] **단계-4**:

[2355] 5-tert-부틸-N-[[4-[2-[4-[[4-[3-(2,4-다이옥소헥사하이드로피리미딘-1-일)-1-메틸-인다졸-6-일]-1-피페리딜]

메틸]-3-플루오로-페닐]피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]-2-플루오로-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드 TFA 염(45.2mg, 47.07μmol, 33.52% 수율).

[2356] 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.54 (s, 1H), 9.61 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.17-7.23 (m, 10H), 7.04 (bs, 1H), 4.64 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.90 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.63-3.41 (m, 3H),3.27-3.11 (m, 2H), 2.98 (bs, 2H), 2.75 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.54-2.51 (m, 1H), 2.97-1.91 (m, 3H), 1.81 (bs, 2H), 2.07 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 1.44 (s, 9H).

[2357] LC-MS (ES^+): *m/z* 826.3 $[M+H]^+$.

[2358] 이동상-A: H2O 중 0.1% FA

[2359] 이동상-B: ACN

[2360] 칼럼: AQUITY UPLC BEH C18 1.7㎛, 2.1×50㎜

[2361] 유량: 0.6㎖/분

[2362] 온도: 40℃

[2363] 시간(분) 및 B%:0-5;0.3-5;2.5-95;3.7-95;4-5;4.8-5

[2364] **단계-5**:

[2365] 3-tert-부톡시-N-[[4-[2-[4-[[4-[3-(2,4-다이옥소헥사하이드로피리미딘-1-일)-1-메틸-인다졸-6-일]-1-피페리딜]메틸]-3-플루오로-페닐]피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]-2-플루오로-페닐]메틸]아제티딘-1-카복스아마이드 폼산 염(28.4mg, 31.61μmol, 22.51% 수율).

[2366] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.53 (s, 1H), 8.63 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.11-8.06 (m, 2H), 7.89-7.82 (m, 2H), 7.60-7.53 (m, 3H), 7.46 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.33 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.05-6.99 (m, 2H), 4.52-4.46 (m, 1H), 4.35 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.05 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.90 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.64-3.61(m, 4H), 3.01-2.99 (m, 2H), 2.74 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.67-2.61 (m, 1H), 2.17-2.16 (m, 2H), 1.89-1.79 (m, 4H), 1.12 (s, 9H).

[2367] LC-MS (ES^+): *m/z* 831.9 $[M+H]^+$.

[2368] 이동상-A: H2O 중 0.1% FA

[2369] 이동상-B: ACN

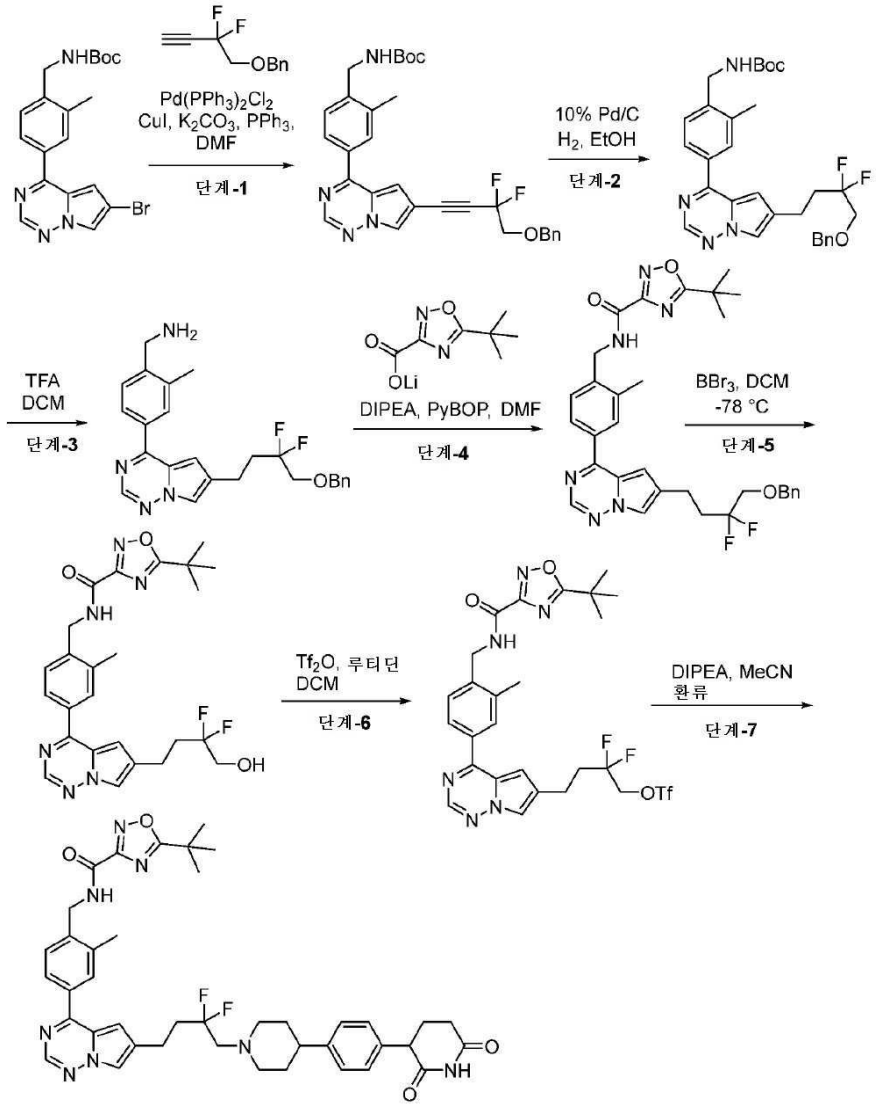
[2370] 칼럼: X Bridge BEH C18 2.5㎛, 2.1×50㎜

[2371] 유량: 0.6㎖/분

[2372] 온도: 40℃

[2373] 시간(분) 및 B%:0-5;0.3-5;2.5-95;3.7-95;4-5;4.8-5

[2374] **실시예 168. 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[4-[4-[4-(2,6-다이옥소-3-피페리딜)페닐]-1-피페리딜]-3,3-다이플루오로-부틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드의 합성**



[2375]

[2376] **단계-1**:

[2377] DMF(10㎖) 중 tert-부틸 N-[[4-(6-브로모피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(1.5g, 3.59mmol)의 용액에 탄산칼륨, 무수, 99%(993.60mg, 7.19mmol), 구리(I) 아이오다이드(68.46mg, 359.45μmol) 및 트라이페닐포스판(141.42mg, 539.18μmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소로 20분 동안 탈기시키고, 2,2-다이플루오로부트-3-인옥시메틸벤젠(3.53g, 17.97mmol)을 첨가하고, 혼합물을 질소로 추가로 5분 동안 탈기시키고, 120℃에서 1.5시간 동안 마이크로파 반응기에서 교반하였다. 완결 후, 반응 혼합물을 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 조 혼합물을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 230-400메시)로 정제시켜 tert-부틸 N-[[4-[6-(4-벤질옥시-3,3-다이플루오로-부트-1-인일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(0.5g, 874.42μmol, 24.33% 수율)를 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 533.6 $[M+H]^+$.

[2378] **단계-2**:

[2379] 실온에서 에탄올(20㎖) 중 tert-부틸 N-[[4-[6-(4-벤질옥시-3,3-다이플루오로-부트-1-인일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(0.400g, 751.06μmol)의 교반 용액에 팔라듐(200.00mg, 1.88mmol)을 . 반응 혼합물을 수소 풍선 하에서 16시간 동안 교반하였다. 그 후에, 그것을 셀라이트층으로 여과하고, 에틸 아세테이트(20㎖)로 세척하였다. 여과액을 감압 하에서 농축시켜 tert-부틸 N-[[4-[6-(4-벤질옥시-3,3-다이플루오로-부틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(0.400g, 636.14μmol, 84.70% 수율)를 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 537.3 $[M+H]^+$.

[2380] **단계-3**:

[2381] DCM(10㎖) 중 tert-부틸 N-[[4-[6-(4-벤질옥시-3,3-다이플루오로-부틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(0.4g, 745.42㎛ol)의 용액에 다이옥산 중 4M 염화수소산(2㎖)을 0℃에서 첨가하고, 반응 혼합물을 RT에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시켜 조 생성물을 얻었고, 이것을 다이에틸 에터(20㎖)로 배산처리하여 [4-[6-(4-벤질옥시-3,3-다이플루오로-부틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메탄아민 HCl 염(0.35g, 648.04㎛ol, 86.94% 수율)을 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES$^+$): *m/z* 437.8 [M+H]$^+$.

[2382] **단계-4**:

[2383] DMF(10㎖) 중 [4-[6-(4-벤질옥시-3,3-다이플루오로-부틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메탄아민(0.3g, 687.29㎛ol) 및 (5-tert-부틸-1,2,4-옥사다이아졸-3-카보닐)옥시리튬(251.60㎎, 1.37㎜ol)의 용액에 PyBOP(1.07g, 2.06㎜ol) 그 다음 N-에틸-N-아이소프로필-프로판-2-아민(444.13㎎, 3.44㎜ol, 598.56㎕)을 RT에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 그 후에, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 얻었고, 이것을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 230-400메시)로 정제시켜 N-[[4-[6-(4-벤질옥시-3,3-다이플루오로-부틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-5-tert-부틸-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드(0.17g, 230.03㎛ol, 33.47% 수율)를 제공하였다. LC-MS (ES$^+$): *m/z* 589.4 [M+H]$^+$.

[2384] **단계-5**:

[2385] -78℃에서 질소 분위기 하에서 DCM(8㎖) 중 N-[[4-[6-(4-벤질옥시-3,3-다이플루오로-부틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-5-tert-부틸-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드(0.16g, 271.81㎛ol)의 교반 용액에 BBr_3(408.57㎎, 1.63㎜ol)를 첨가하고, 그 다음 반응을 2시간 동안 -78℃에서 교반하였다. 반응 완결 후, -78℃에서 혼합물을 얼음 냉각된 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 농축시켜 조물질 5-tert-부틸-N-[[4-[6-(3,3-다이플루오로-4-하이드록시-부틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드(0.12g, 215.97㎛ol, 79.45% 수율)를 얻었고, 추가로 정제시키지 않고 다음 단계에 사용하였다. LC-MS (ES$^+$): *m/z* 499.5 [M+H]$^+$.

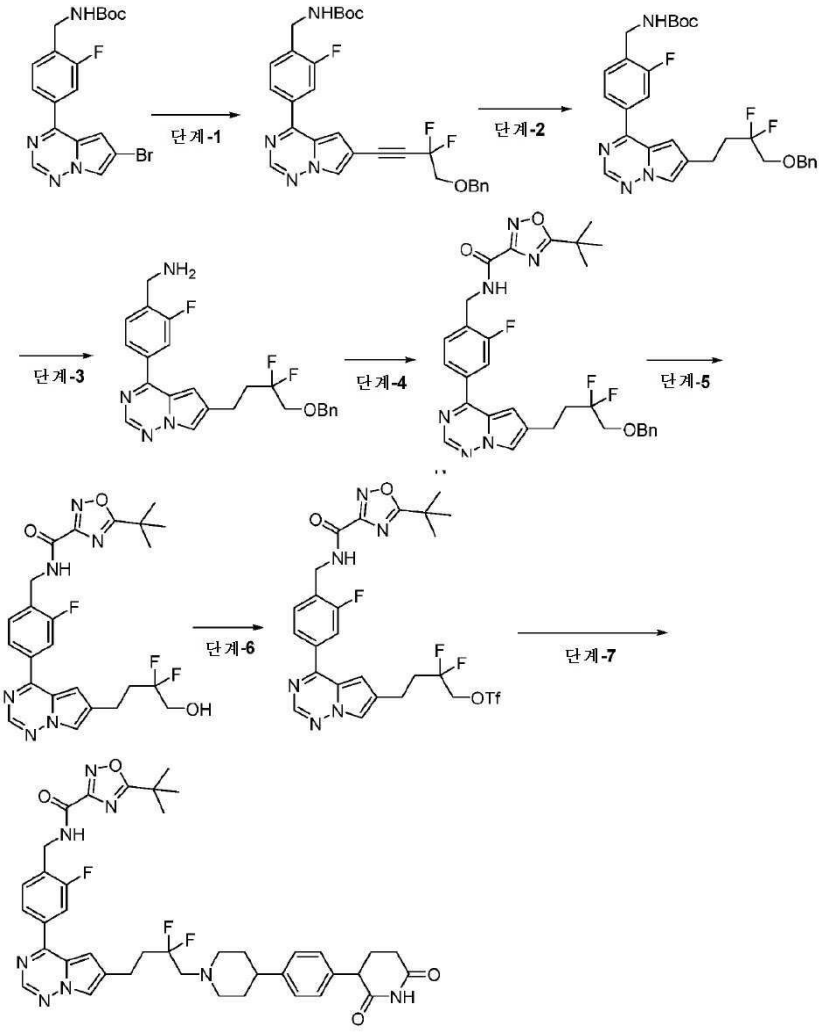
[2386] **단계-6**:

[2387] 실온에서 DCM(8㎖) 중 5-tert-부틸-N-[[4-[6-(3,3-다이플루오로-4-하이드록시-부틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드(0.16g, 320.95㎛ol)의 용액에 트라이에틸아민(324.77㎎, 3.21㎜ol, 447.34㎕)을 첨가하고, 반응 혼합물을 -10℃까지 냉각시켰다. 트라이플루오로메틸설폰산 무수물(181.10㎎, 641.90㎛ol, 107.80㎕)을 적가하고, 반응 혼합물을 -10℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM(30㎖)으로 희석시키고, 포화 $NaHCO_3$ 용액(30㎖) 및 염수 용액(20㎖)으로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켜 조 생성물 [4-[4-[4-[[(5-tert-부틸-1,2,4-옥사다이아졸-3-카보닐)아미노]메틸]-3-메틸-페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일]-2,2-다이플루오로-부틸] 트라이플루오로메탄설포네이트(0.18g, 128.48㎛ol, 40.03% 수율)를 얻었고, 이것을 임의로 정제시키지 않고 다음 단계에서 사용하였다. LC-MS (ES$^+$): *m/z* 631.4 [M+H]$^+$.

[2388] **단계-7**:

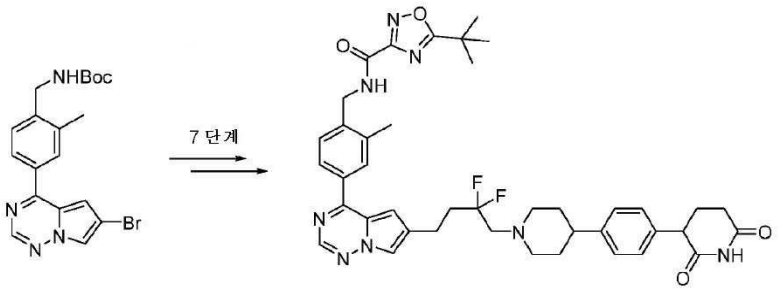
[2389] 실온에서 질소 분위기 하에서 ACN(10㎖) 중 3-[4-(4-피페리딜)페닐]피페리딘-2,6-다이온 TFA 염(91.91㎎, 237.87㎛ol)의 용액에 N-에틸-N-아이소프로필-프로판-2-아민(204.95㎎, 1.59㎜ol, 276.22㎕) 및 [4-[4-[4-[[(5-tert-부틸-1,2,4-옥사다이아졸-3-카보닐)아미노]메틸]-3-메틸-페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일]-2,2-다이플루오로-부틸] 트라이플루오로메탄설포네이트(0.1g, 158.58㎛ol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 가열시켰다. 완결 후, 반응 혼합물을 진공 하에서 건조시키고, 조 혼합물을 분취용 HPLC로 정제시켜 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[4-[4-[4-(2,6-다이옥소-3-피페리딜)페닐]-1-피페리딜]-3,3-다이플루오로-부틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드(0.03g, 38.26㎛ol, 24.13% 수율)를 회백색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.80 (s, 1H), 9.51 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.97-7.95 (m, 2H), 7.45 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.19-7.11 (m, 5H), 4.55 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.82-3.78 (m, 1H), 2.99-2.67 (m, 8H), 2.45 (s, 3H), 2.41-2.27 (m, 5H), 2.20-1.98 (m, 2H), 1.72-1.63 (m, 4H), 1.43 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 753.4 [M+H]$^+$.

[2390] **실시예 169. 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[4-[4-[4-(2,6-다이옥소-3-피페리딜)페닐]-1-피페리딜]-3,3-다이플루오로-부틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-플루오로-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드의 합성**



[2391]

[2392] 반응 단계 및 조건은 하기에 제시된 실시예 168의 대표적인 화합물과 동일하다(상이한 빌딩 블록 사용).



[2393]

[2394] **단계-1**:

[2395] tert-부틸 N-[[4-[6-(4-벤질옥시-3,3-다이플루오로-부트-1-인일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-플루오로-페닐]메틸]카바메이트(1g, 1.79mmol, 50.37% 수율).

[2396] LC-MS (ES^+): *m/z* 537.5 $[M+H]^+$.

[2397] **단계-2**:

[2398] tert-부틸 N-[[4-[6-(4-벤질옥시-3,3-다이플루오로-부틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-플루오로-페

닐]메틸]카바메이트(0.495g, 822.84 μmol, 88.30% 수율).

[2399] LC-MS (ES^+): *m/z* 541.7 $[M+H]^+$.

[2400] **단계-3**:

[2401] [4-[6-(4-벤질옥시-3,3-다이플루오로-부틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-플루오로-페닐]메탄아민 TFA 염(0.520g, 863.91 μmol, 77.83% 수율).

[2402] LC-MS (ES^+): *m/z* 441.4 $[M+H]^+$.

[2403] **단계-4**:

[2404] N-[[4-[6-(4-벤질옥시-3,3-다이플루오로-부틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-플루오로-페닐]메틸]-5-tert-부틸-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드(0.150g, 253.12 μmol, 49.55% 수율). LC-MS (ES^-): *m/z* 591.4 $[M-H]^-$.

[2405] **단계-5**:

[2406] 5-tert-부틸-N-[[4-[6-(3,3-다이플루오로-4-하이드록시-부틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-플루오로-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드(0.125g, 194.68 μmol, 76.91% 수율).

[2407] LC-MS (ES^+): *m/z* 503.4 $[M+H]^+$.

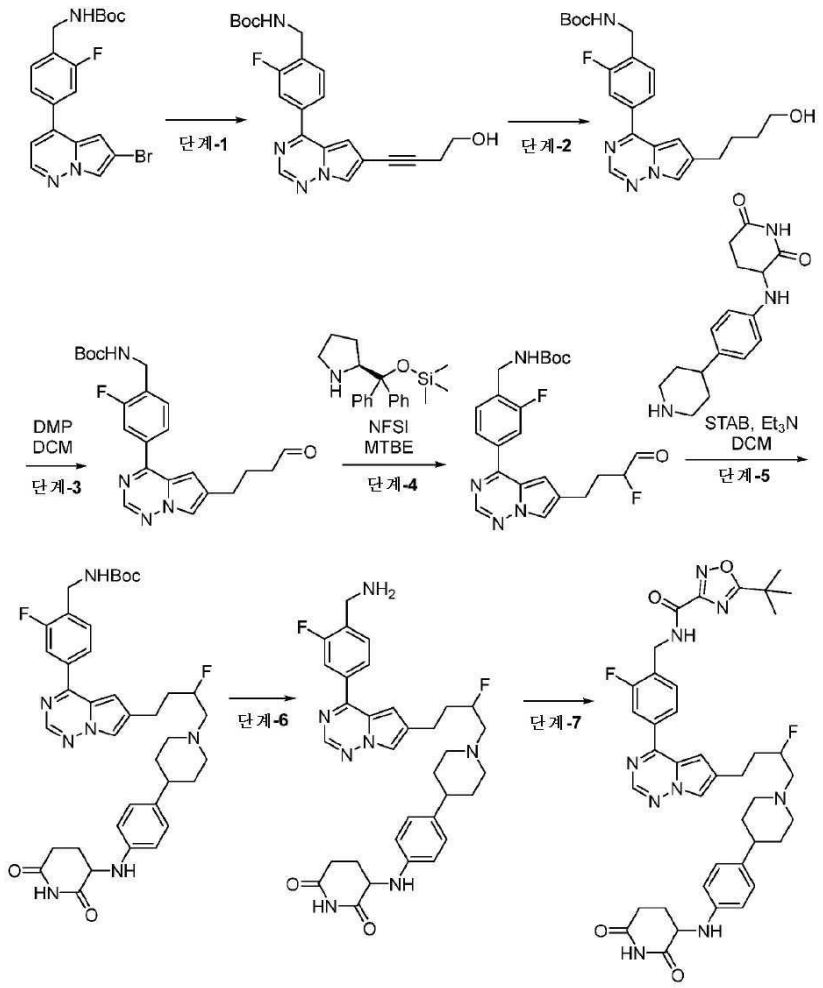
[2408] **단계-6**:

[2409] [4-[4-[4-[[(5-tert-부틸-1,2,4-옥사다이아졸-3-카보닐)아미노]메틸]-3-플루오로-페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일]-2,2-다이플루오로-부틸] 트라이플루오로메탄설포네이트(0.09g, 9.45 μmol, 41.28% 수율). LC-MS (ES^+): *m/z* 635.5 $[M+H]^+$.

[2410] **단계-7**:

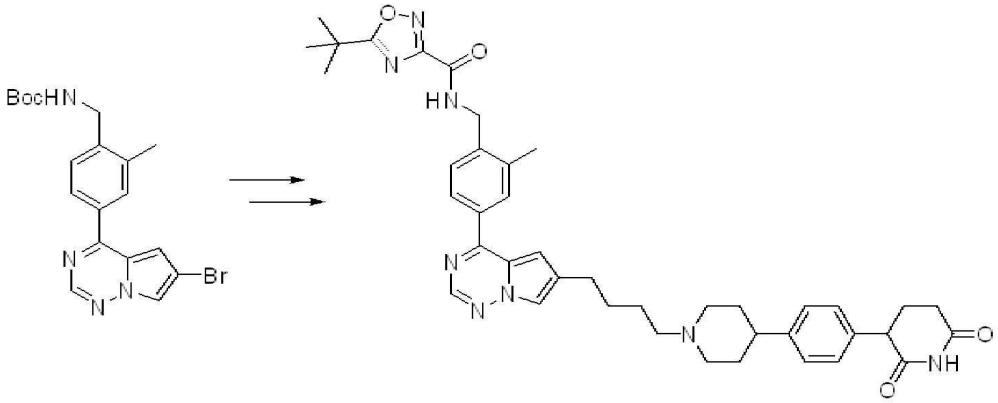
[2411] 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[4-[4-[4-(2,6-다이옥소-3-피페리딜)페닐]-1-피페리딜]-3,3-다이플루오로-부틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-플루오로-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드 TFA 염(0.0335g, 37.14 μmol, 26.18% 수율). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.81 (s, 1H), 9.59 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.00 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.92-7.89 (m, 1H), 7.59 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.24-7.08 (m, 5H), 4.61 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.92-3.64 (m, 3H), 3.01-2.61 (m, 7H), 2.45-2.01 (m, 8H), 1.71-1.61 (m, 2H), 1.43 (s, 9H). LC-MS (ES^+): *m/z* 757.39 $[M+H]^+$.

[2412] **실시예 170. 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]-3-플루오로-부틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-플루오로-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드의 합성**



[2413]

[2414] 달리 언급되지 않는 한 단계-1, 단계-2, 단계-6 및 단계-7에 대한 반응 단계 및 조건은 하기에 제시된 실시예 128의 대표적인 화합물과 동일하다(상이한 빌딩 블록 사용).



[2415]

[2416] **단계-1**:

[2417] tert-부틸 N-[[2-플루오로-4-[6-(4-하이드록시부트-1-인일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]페닐]메틸]카바메이트(5g, 11.39mmol, 95.96% 수율). LC-MS (ES^+): *m/z* 411.3 $[M+H]^+$.

[2418] **단계-2**:

[2419] tert-부틸 N-[[2-플루오로-4-[6-(4-하이드록시부틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]페닐]메틸]카바메이트(2.5g, 5.49mmol, 56.27% 수율). LC-MS (ES^+): *m/z* 415.5 $[M+H]^+$.

[2420] **단계-3**:

[2421] tert-부틸 N-[[2-플루오로-4-[6-(4-하이드록시부틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]페닐]메틸]카바메이트(0.5g, 1.21mmol)의 용액에 데스-마틴 퍼아이오디난(769.82mg, 1.81mmol)을 0℃에서 첨가하고, 30분 동안 0℃에서 교반하였다. 반응을 TLC 및 LCMS로 모니터링하였다. 완결 후 출발 물질. 반응을 DCM으로 희석시키고, 셀라이트 패드로 여과하였다. 추가로, 반응 혼합물을 포화 $NaHCO_3$ 용액(100mℓ) 및 염수 용액(100mℓ)으로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켜 조 생성물을 얻었고 이것을 용리액으로서 0-100% 석유 에터 중 EtOAc를 사용하여 실리카겔(230-400메시) 상 칼럼 크로마토그래피로 정제시켜 tert-부틸 N-[[2-플루오로-4-[6-(4-옥소부틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]페닐]메틸]카바메이트(0.5g, 1.08mmol, 89.30% 수율)를 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 413.5 $[M+H]^+$.

[2422] **단계-4**:

[2423] 0℃에서 메틸-t-부틸 에터(10mℓ) 중 (S)-(-)-α,α-다이페닐-2-피롤리딘메탄올 트라이메틸실릴 에터(30.24mg, 72.74μmol) 및 tert-부틸 N-[[2-플루오로-4-[6-(4-옥소부틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]페닐]메틸]카바메이트(0.3g, 727.35μmol)의 용액에 N-플루오로벤젠설폰이미드(573.41mg, 1.82mmol)를 첨가하고, 반응을 6시간 동안 실온에서 교반하고, 생성물 tert-부틸 N-[[2-플루오로-4-[6-(3-플루오로-4-옥소-부틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]페닐]메틸]카바메이트(36.41% 수율)를 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 431.44 $[M+H]^+$.

[2424] **단계-5**:

[2425] 25mℓ 1구 둥근 바닥 플라스크에서, 3-[4-(4-피페리딜)아닐리노]피페리딘-2,6-다이온(400.55mg, 1.39mmol)을 DCM(21mℓ) 및 아세토나이트릴(9mℓ)에 용해시키고, 그 다음 트라이에틸 아민(705.24mg, 6.97mmol, 971.41㎕)을 첨가하였다. 5분 후, tert-부틸 N-[[2-플루오로-4-[6-(3-플루오로-4-옥소-부틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]페닐]메틸]카바메이트(0.3g, 696.95μmol)를 반응 혼합물에 첨가하고, 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 다음으로, 소듐 트라이아세톡시보로하이드라이드, 95%(886.27mg, 4.18mmol)를 0℃에서 첨가하고, 반응을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 완결 후, 용매를 감압 하에서 농축시키고, 조물질을 포화 중탄산나트륨 용액으로 세척하였다. 얻은 침전물을 여과하고, 다이에틸 에터로 수 회 세척하였다. 고체 조물질 혼합물을 아세트산암모늄 완충액을 사용하여 분취용-HPLC로 추가로 정제시켜 tert-부틸 N-[[4-[6-[4-[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]-3-플루오로-부틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-플루오로-페닐]메틸]카바메이트(0.035g, 45.61μmol, 6.54% 수율)를 밝은 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 702.8 $[M+H]^+$.

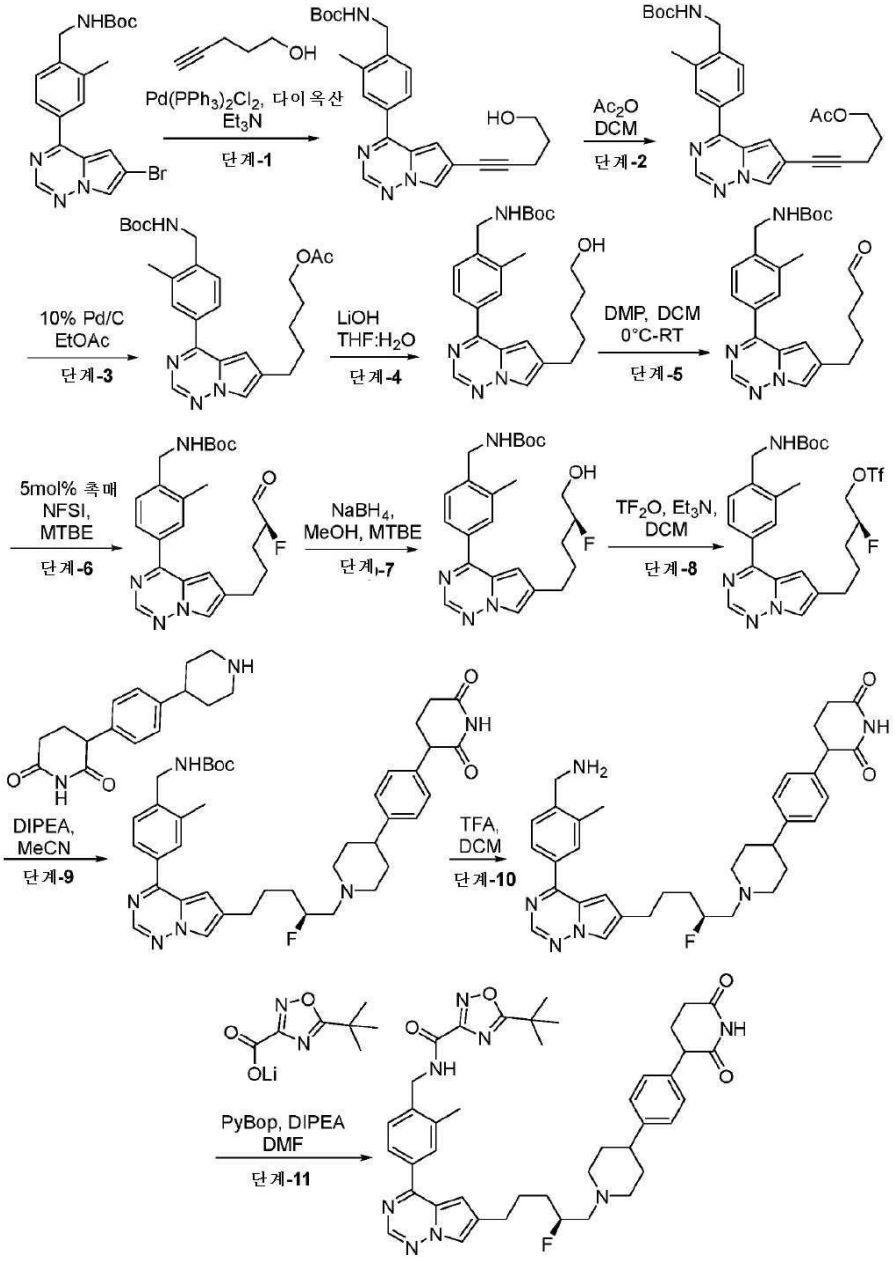
[2426] **단계-6**:

[2427] 3-[4-[1-[4-[4-[4-(아미노메틸)-3-플루오로-페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일]-2-플루오로-부틸]-4-피페리딜]아닐리노]피페리딘-2,6-다이온(0.031g, 44.53μmol, 89.30% 수율). LC-MS (ES^+): *m/z* 602.3 $[M+H]^+$.

[2428] **단계-7**:

[2429] 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[4-[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]-3-플루오로-부틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-플루오로-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드(43mg, 48.00μmol, 98.81% 수율). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.77 (s, 1H), 9.60 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 9.42 (bs, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.91-7.88 (m, 1H), 7.60 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 6.94 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.63 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.20-5.10 (m, 1H), 4.61 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.30-4.20 (m, 1H), 3.40-3.30 (m, 2H), 3.20-2.85 (m, 5H), 2.80-2.55 (m, 3H), 2.15-1.80 (m, 9H), 1.43 (s, 9H). LC-MS (ES^+): *m/z* 752.4 $[M+H]^+$.

[2430] **실시예 171. 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[(4S)-5-[4-[4-(2,6-다이옥소-3-피페리딜)페닐]-1-피페리딜]-4-플루오로-펜틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드의 합성**



[2431]

[2432] **단계-1**:

[2433] 1,4-다이옥산(50㎖) 중 tert-부틸 N-[[4-(6-브로모피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(5g, 11.98mmol)의 용액에 펜트-4-인-1-올(5.04g, 59.91mmol), 트라이에틸아민(12.12g, 119.82mmol, 16.70㎖) 및 CuI(456.39㎎, 2.40mmol)를 순차적으로 첨가하였다. 그 다음, 혼합물을 아르곤으로 20분 동안 탈기시켰다. 그 다음, $Pd(PPh_3)Cl_2$(1.68g, 2.40mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 120℃에서 16시간 동안 가열시켰다. 완결 후, 반응 혼합물을 냉각시키고, 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 고진공 하에서 농축시켜 조생성물을 얻었다. 생성된 조 생성물을 실리카겔 상에서 정제시켜 tert-부틸 N-[[4-[6-(5-하이드록시펜트-1-인일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(3.5g, 7.66mmol, 63.91% 수율)를 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 421.5 $[M+H]^+$.

[2434] **단계-2**:

[2435] 0℃에서 DCM(40㎖) 중 tert-부틸 N-[[4-[6-(5-하이드록시펜트-1-인일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(3.5g, 8.32mmol)의 용액에 트라이에틸아민(842.24㎎, 8.32mmol, 1.16㎖)을 첨가하고, 그 다음 아세틸 아세테이트(849.72㎎, 8.32mmol, 786.78㎕)를 첨가하고, 반응 혼합물을 28℃에서 16시간 동안 교반하였다. 완결 후, 반응 혼합물을 물로 희석시키고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기층을 황산나트륨

상에서 건조시키고, 고진공 하에서 농축시켜 조생성물을 얻었다. 생성된 조물질을 실리카겔 상에서 정제시켜 5-[4-[4-[(tert-부톡시카보닐아미노)메틸]-3-메틸-페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일]펜트-4-인일 아세테이트(3g, 6.23mmol, 74.81% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES$^+$): *m/z* 463.5 $[M+H]^+$.

[2436] **단계-3**:

[2437] 에틸 아세테이트(30㎖) 중 5-[4-[4-[(tert-부톡시카보닐아미노)메틸]-3-메틸-페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일]펜트-4-인일 아세테이트(3g, 6.49mmol)의 용액에 탄소 상 팔라듐, 10wt.%, 타입 487, 건식(2.76g, 25.94mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 완결 후, 반응 혼합물을 셀라이트 패드로 여과하고 에틸 아세테이트로 세척하였다. 합한 유기층을 고진공 하에서 농축시켜 조 생성물을 얻었다. 생성된 조물질을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 100-200메시, 석유 에터 중 30% 에틸 아세테이트)로 정제시켜 5-[4-[4-[(tert-부톡시카보닐아미노)메틸]-3-메틸-페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일]펜틸 아세테이트(3g, 6.24mmol, 96.16% 수율)를 황색 오일로서 제공하였다. LC-MS (ES$^+$): *m/z* 468.0 $[M+H]^+$.

[2438] **단계-4**:

[2439] 0℃에서 THF(30㎖) 및 물(6㎖) 중 5-[4-[4-[(tert-부톡시카보닐아미노)메틸]-3-메틸-페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일]펜틸 아세테이트(3.5g, 7.50mmol)의 용액에 수산화리튬 1수화물, 98%(1.57g, 37.51mmol)를 첨가하고, 4시간 동안 교반하였다. 출발 물질이 소모된 후, 반응을 에틸 아세테이트(100㎖)로 희석시키고, 물(100㎖) 및 염수 용액(100㎖)으로 세척하였다. 합한 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 조생성물을 얻었다. 조물질을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 230-400메시, 석유 에터 중 0-10% 에틸 아세테이트 사용)로 정제시켜 tert-부틸 N-[[4-[6-(5-하이드록시펜틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(2.5g, 5.83mmol, 77.72% 수율)를 제공하였다. LC-MS (ES$^+$): *m/z* 426.1 $[M+H]^+$.

[2440] **단계-5**:

[2441] 0℃에서 DCM(10㎖) 중 tert-부틸 N-[[4-[6-(5-하이드록시펜틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(0.8g, 1.88mmol)의 교반 용액에 DMP(4.00g, 9.42mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 완결 후, 반응 혼합물을 물로 희석시키고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 고진공 하에서 농축시켜 조생성물을 얻었다. 생성된 조물질을 실리카겔 상에서 정제시켜 tert-부틸 N-[[2-메틸-4-[6-(5-옥소펜틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]페닐]메틸]카바메이트(0.6g, 1.32mmol, 70.08% 수율)를 황색 오일로서 제공하였다. LC-MS (ES$^+$): *m/z* 423.6 $[M+H]^+$.

[2442] **단계-6**:

[2443] 0℃에서 MTBE(6㎖) 중 tert-부틸 N-[[2-메틸-4-[6-(5-옥소펜틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]페닐]메틸]카바메이트(0.6g, 1.42mmol)의 용액에 (*S*)-α,α-비스[3,5-비스(트라이플루오로메틸)페닐]-2-피롤리딘메탄올 트라이메틸실릴 에터(42.42mg, 71.00μmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 동일한 온도에서 30분 동안 교반하였다. 그 다음, N-(벤젠설포닐)-N-플루오로-벤젠설폰아마이드(447.80mg, 1.42mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 실온까지 24시간 동안 교반하였다. 완결 후, -40℃에서 반응을 얼음 냉각된 중탄산나트륨의 포화 용액으로 반응 정지시켰다. 그 다음 유기층을 분리시키고, 황산나트륨 상에서 건조시켜 tert-부틸 N-[[4-[6-[(4S)-4-플루오로-5-옥소-펜틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(0.6g, 340.51μmol, 23.98% 수율)를 황색 오일로서 얻었다. LC-MS (ES$^+$): *m/z* 441.2 $[M+H]^+$.

[2444] **단계-7**:

[2445] -10℃에서 MTBE(4㎖) 중 tert-부틸 N-[[4-[6-[(4S)-4-플루오로-5-옥소-펜틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(600.00mg, 1.36mmol)의 용액에 메탄올(2㎖) 중 소듐 보로하이드라이드(51.53mg, 1.36mmol)의 용액을 첨가하고, 동일한 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 완결 후, 반응 혼합물을 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 고진공 하에서 농축시켜 조생성물을 얻었다. 생성된 조물질을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔)로 정제시켜 tert-부틸 N-[[4-[6-[(4S)-4-플루오로-5-하이드록시-펜틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(0.15g, 291.51μmol, 21.40% 수율)를 황색 오일로서 제공하였다. LC-MS (ES$^+$): *m/z* 443.4 $[M+H]^+$.

[2446] **단계-8**:

[2447] -10℃에서 DCM(3㎖) 중 tert-부틸 N-[[4-[6-[(4S)-4-플루오로-5-하이드록시-펜틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(120.00㎎, 271.17㎛ol)의 용액에 2,6-다이메틸피리딘(72.64㎎, 677.93㎛ol, 78.70㎕) 및 Tf_2O(114.76㎎, 406.76㎛ol, 68.43㎕)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 완결 후, 반응 혼합물을 물로 희석시키고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 고진공 하에서 농축시켜 [(2S)-5-[4-[4-[(tert-부톡시카보닐아미노)메틸]-3-메틸-페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일]-2-플루오로-펜틸] 트라이플루오로메탄설포네이트(0.14g, 155.94㎛ol, 57.51% 수율)를 적색 오일로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 575.8 $[M+H]^+$.

[2448] **단계-9**:

[2449] ACN(5㎖) 중 3-[4-(4-피페리딜)페닐]피페리딘-2,6-다이온 TFA 염(112.97㎎, 292.38㎛ol)의 용액에 N-에틸-N-아이소프로필-프로판-2-아민(314.90㎎, 2.44㎜ol, 424.40㎕)을 첨가하고, [(2S)-5-[4-[4-[(tert-부톡시카보닐아미노)메틸]-3-메틸-페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일]-2-플루오로-펜틸] 트라이플루오로메탄설포네이트(140.00㎎, 243.65㎛ol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 70℃에서 16시간 동안 가열시켰다. 완결 후, 반응 혼합물을 냉각시키고, 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 고진공 하에서 농축시켜 조생성물을 얻었다. 생성된 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 100-200메시, DCM 중 8% MeOH)로 정제시켜 tert-부틸 N-[[4-[6-[(4S)-5-[4-[4-(2,6-다이옥소-3-피페리딜)페닐]-1-피페리딜]-4-플루오로-펜틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(0.16g, 220.42㎛ol, 90.46% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES^-): *m/z* 695.2 $[M-H]^-$.

[2450] **단계-10**:

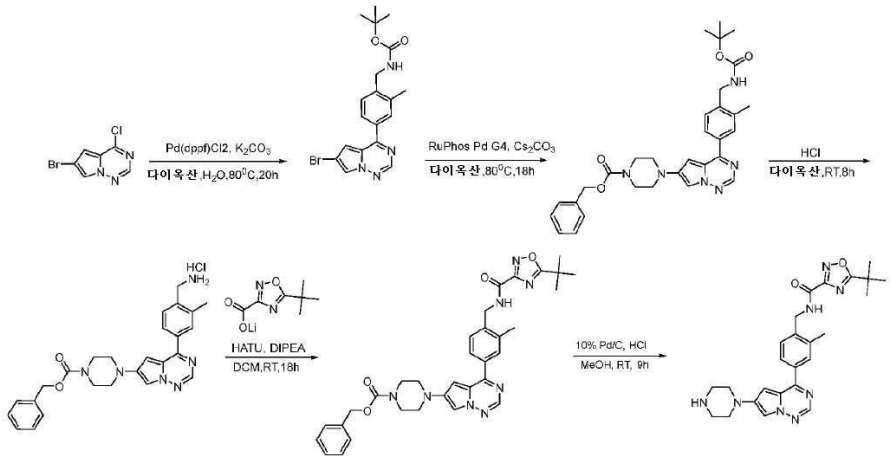
[2451] 0℃에서 DCM(5㎖) 중 tert-부틸 N-[[4-[6-[(4S)-5-[4-[4-(2,6-다이옥소-3-피페리딜)페닐]-1-피페리딜]-4-플루오로-펜틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(0.13g, 186.55㎛ol)의 용액에 트라이플루오로아세트산(212.71㎎, 1.87㎜ol, 143.73㎕)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 완결 후, 반응 혼합물을 농축시키고, 다이에틸 에터로 배산처리하였다. 생성된 고체를 고진공 하에서 건조시켜 조 생성물을 얻었다. 생성된 조생성물

[2452] 3-[4-[1-[(2S)-5-[4-[4-(아미노메틸)-3-메틸-페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일]-2-플루오로-펜틸]-4-피페리딜]페닐]피페리딘-2,6-다이온(0.11g, 1156.51㎛ol, 62.45% 수율)을 정제시키지 않고 다음 단계에 그대로 사용하였다. LC-MS (ES^-): *m/z* 595.4 $[M-H]^-$.

[2453] **단계-11**:

[2454] 0℃에서 DMF(2㎖) 중 3-[4-[1-[(2S)-5-[4-[4-(아미노메틸)-3-메틸-페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일]-2-플루오로-펜틸]-4-피페리딜]페닐]피페리딘-2,6-다이온 TFA 염(0.15g, 211.04㎛ol)의 용액에 3-[4-[1-[(2S)-5-[4-[4-(아미노메틸)-3-메틸-페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일]-2-플루오로-펜틸]-4-피페리딜]페닐]피페리딘-2,6-다이온 TFA 염(0.15g, 211.04㎛ol) 및 N-에틸-N-아이소프로필-프로판-2-아민(272.76㎎, 2.11㎜ol, 367.60㎕)을 첨가하였다. 그 다음, 벤조트라이아졸-1-일옥시(트라이피롤리딘-1-일)포스포늄;헥사플루오로포스페이트(219.65㎎, 422.08㎛ol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 완결 후, 반응 혼합물을 얼음 냉각된 물로 희석시켜 고체를 얻었다. 생성된 고체를 여과하고, 건조시켜 조 생성물을 얻었다. 생성된 조물질 혼합물을 분취용-HPLC로 정제시켜 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[(4S)-5-[4-[4-(2,6-다이옥소-3-피페리딜)페닐]-1-피페리딜]-4-플루오로-펜틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드 폼산 염(29.4㎎, 36.84㎛ol, 17.46% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.81 (s, 1H), 9.50 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.96-7.94 (m, 2H), 7.45 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.19-7.09 (m, 5H), 4.73 (d, *J* = 49.9 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.82-3.78 (m, 1H), 2.95 (t, *J* = 10.1 Hz, 2H), 2.77 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.70-2.51 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.43-2.38 (m, 2H), 2.18-2.01 (m, 4H), 1.83-1.58 (m, 8H), 1.44 (s, 9H). LC-MS (ES^+): *m/z* 749.4 $[M+H]^+$.

[2455] **일반적인 절차(피페라진)**



[2456]

[2457] **tert-부틸 (4-(6-브로모피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)카바메이트:**

[2458] 1,4-다이옥산(450㎖) 및 H_2O(90㎖) 중 tert-부틸 N-[[2-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]메틸]카바에이트(41.3g, 118.93mmol), 6-브로모-4-클로로-피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진(27.65g, 118.93mmol), K_2CO_3(49.31g, 356.80mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$(4.86g, 5.95mmol)의 용액을 80℃에서 18시간 동안 불활성 분위기 하에서 교반하였다. Rt까지 냉각시킨 후, 혼합물을 물(400㎖)에 희석시키고, 에틸 아세테이트(250㎖×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(컴패니언 콤비플래시; 720 g SiO_2; 석유 에터/EtOAc)로 정제시켜 tert-부틸 (4-(6-브로모피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)카바에이트(30.1g, 68.52mmol, 58% 수율)를 제공하였다. ^{1}H NMR (500MHz, CHLOROFORM-d) δ = 8.49 (s, 1H), 7.85 (m, 3H), 7.42 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.92 (br s, 1H), 4.40 (br s, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.49 (s, 9H).

[2459] **벤질 4-(4-(4-(((tert-부톡시카보닐)아미노)메틸)-3-메틸페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일)피페라진-1-카복실레이트:**

[2460] tert-부틸 N-[[4-(6-브로모피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸페닐] 메틸]카바에이트(29g, 69.49mmol), 벤질 피페라진-1-카복실레이트(45.92g, 208.48mmol, 40.21㎖), Cs_2CO_3(67.93g, 208.48mmol)를 1,4-다이옥산(350㎖)에 용해시켰다. 용액을 감압 하에서 탈기시키고, 그 다음 RuPhos Pd G4(3.54g, 4.17mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤 분위기 하에서 밤새 80℃에서 가열시켰다. Rt까지 냉각시킨 후, 혼합물을 H_2O(300㎖)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(250㎖×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(컴패니언 콤비플래시; 720 g SiO_2; 석유 에터/EtOAc)로 정제시켜 벤질 4-(4-(4-(((tert-부톡시카보닐)아미노)메틸)-3-메틸페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일)피페라진-1-카복실레이트(22.1g, 38.83mmol, 56% 수율)를 황색 오일로서 제공하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* = 557.4 $[M+H]^+$.

[2461] **벤질 4-(4-(4-(아미노메틸)-3-메틸페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일)피페라진-1-카복실레이트 HCl:**

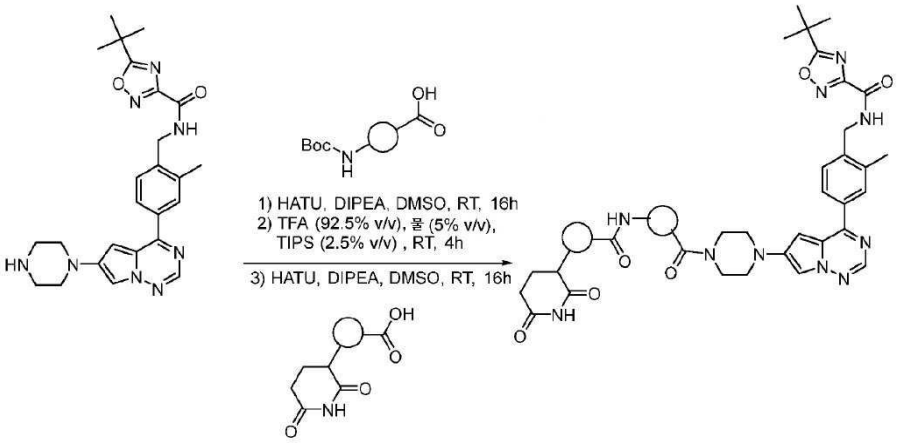
[2462] 1,4-다이옥산(40㎖) 중 벤질 4-[4-[4-[(2,2-다이메틸프로판오일아미노)메틸]-3-메틸페닐] 피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일]피페라진-1-카복실레이트(10.6g, 19.61mmol)의 용액에 다이옥산 중 HCl 24.51㎖(다이옥산 중 4M, 24.51㎖)을 실온에서 첨가하고, 7시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 증발시키고, MTBE(50㎖)로 배산처리하고, 여과하여 벤질 4-[4-[4-(아미노메틸)-3-메틸-페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일]피페라진-1-카복실레이트(8.95g, 16.52mmol, 84% 수율, 하이드로클로라이드)를 적색 고체로서 제공하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* = 457.0 $[M+H]^+$.

[2463] **벤질 4-(4-(4-((5-(tert-부틸)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아미도)메틸)-3-메틸페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일)피페라진-1-카복실레이트:**

[2464] DCM(500㎖) 및 DMF(50㎖) 중 벤질 4-[4-[4-(아미노메틸)-3-메틸-페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일]피페라진-1-카복실레이트(19.05g, 38.64mmol, 하이드로클로라이드)의 용액에 5-tert-부틸-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복실레이트(10.21g, 57.96mmol, 리튬), HATU(22.10g, 57.96mmol) 및 DIPEA(14.98g, 115.92mmol, 20.19㎖)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 물(250㎖)에 붓고, DCM(100㎖×3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2×150㎖)로 세척하고, 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(컴패니언 콤비플래시; 240g SiO_2, 석유 에터/MTBE, 0~100% MTBE 사용, 유량 = 80㎖/분, Rv=50-130)로 정제시켜 벤질 4-[4-[4-[[(5-tert-부틸-1,2,4-옥사다이아졸-3-카보닐)아미노]메틸]-3-메틸-페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일]피페라진-1-카복실레이트(7.2g, 11.24mmol, 29% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다 LC-MS(ES^+): *m/z* = 609.2 $[M+H]^+$.

[2465] **5-(tert-부틸)-N-(2-메틸-4-(6-(피페라진-1-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드**:

[2466] 메탄올(120㎖) 및 물 중 HCl(1M, 16.84㎖) 중 벤질 4-[4-[4-[[(5-tert-부틸-1,2,4-옥사다이아졸-3-카보닐)아미노]메틸]-3-메틸페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일]피페라진-1-카복실레이트(2.05g, 3.37mmol) 및 탄소 상 10wt.% 팔라듐(358.41mg, 336.79μmol)의 용액을 14시간 동안 실온에서 수소 분위기(1atm) 하에서 교반하였다. 용액을 여과하고, 진공 하에서 농축시켰다. 1M 탄산칼륨(물 중 1M)을 중화를 위해서 첨가하고, 용액을 DCM(25㎖×3)으로 추출하고, 증발시켰다. 조물질을 크로마토그래피(컴패니언 콤비플래시; 40g SiO_2, 클로로폼/메탄올 +TEA(2%), 메탄올+TEA(2%) 5~8% 사용, 유량 = 40㎖/분, Rv = 5-12 CV)로 정제시켜 5-tert-부틸-N-[[2-메틸-4-(6-피페라진-1-일피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드(0.75g, 1.45mmol, 43% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* = 475.2 [M+H]+.

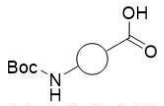
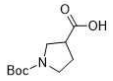
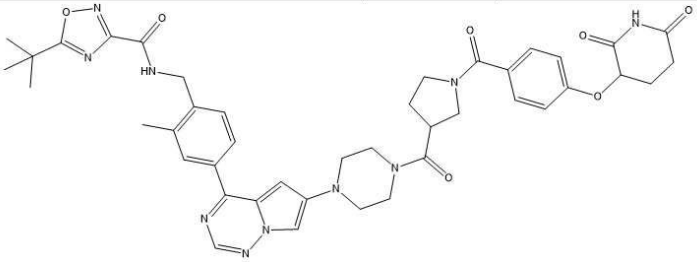
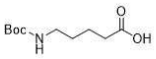


[2467]

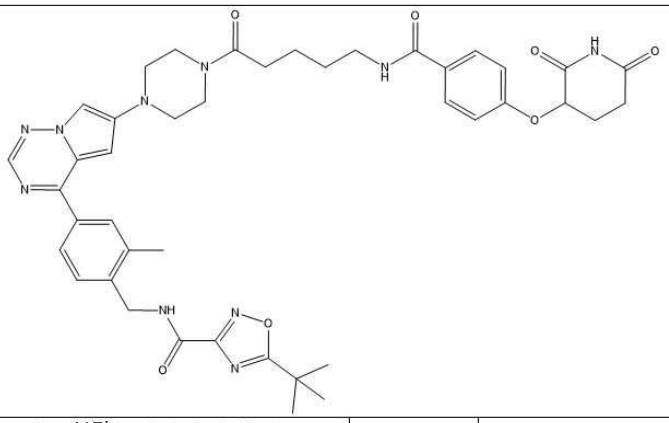
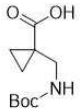
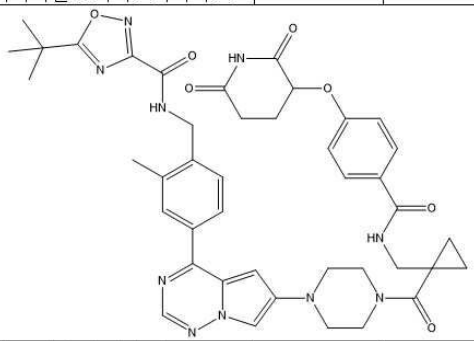
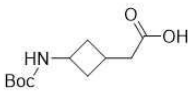
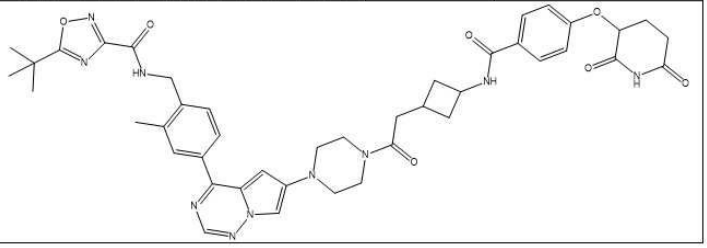
[2468] **일반적인 절차**: 모든 반응은 30 내지 50mg 규모로 수행하였다.

[2469] 무수 DMSO(0.7㎖) 중 5-(*tert*-부틸)-N-(2-메틸-4-(6-(피페라진-1-일)피롤로[2,1-*f*][1,2,4]트라이아진-4-일)벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드(1당량)의 용액, 각각의 산 빌딩 블록(1.1당량)(표 1 참조), HATU(1.1당량) 및 DIPEA(2.5당량)의 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(3㎖)로 세척하고, 얻은 용액을 감압 하에서 농축시켰다. 그 다음 TFA(92.5% v/v), 물(5% v/v) 및 TIPS(2.5% v/v)의 용액을 한번에 첨가하고, 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 무수 DMSO(0.7㎖)에 용해시키고, 그 다음 4-((2,6-다이옥소피페리딘-3-일)옥시)벤조산 또는 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아세트산(1.1당량), DIPEA(5.2당량) 및 HATU(1.1당량)를 첨가하고, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에서 농축시키고, 잔류물을 DMSO(1㎖)에 용해시켰다. 용액을 여과하고, LCMS로 분석하고, 그 다음 분취용 HPLC(Waters SunFire C18 19*100 5 mkm 칼럼; 이동상으로서 구배 혼합물 H_2O-MeCN-0.1% TFA)에 적용하여 상응하는 생성물을 제공하였다.

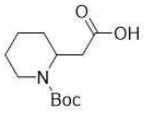
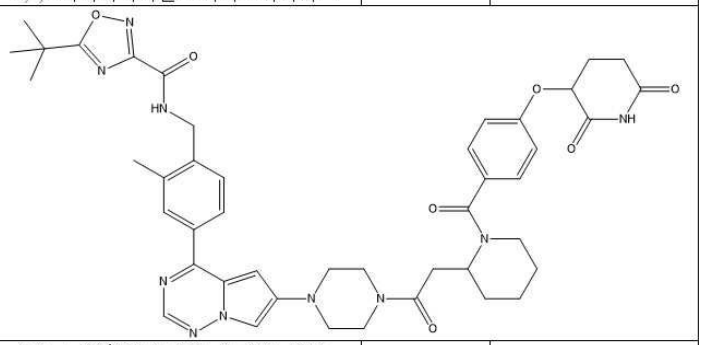
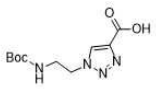
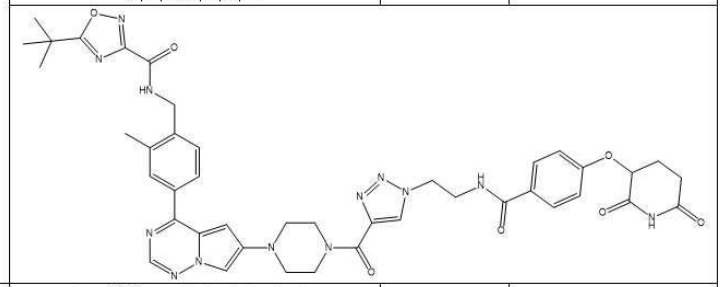
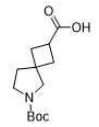
표 1

실시예	IUPAC 명칭		
			 "각각의 산 빌딩 블록"
172	5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(4-(1-(4-((2,6-다이옥소피페리딘-3-일)옥시)벤조일)피롤리딘-3-카보닐)피페라진-1-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드	LCMS: m/z=803.2 [M+H]+	
			
173	5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(4-(5-(4-((2,6-다이옥소피페리딘-3-일)옥시)벤즈아미도)펜탄oyl)피페라진-1-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드	LCMS: m/z=805.4 M+H]+	

[2470]

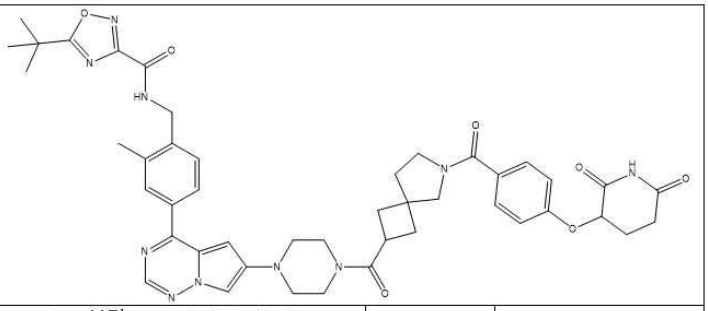
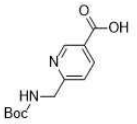
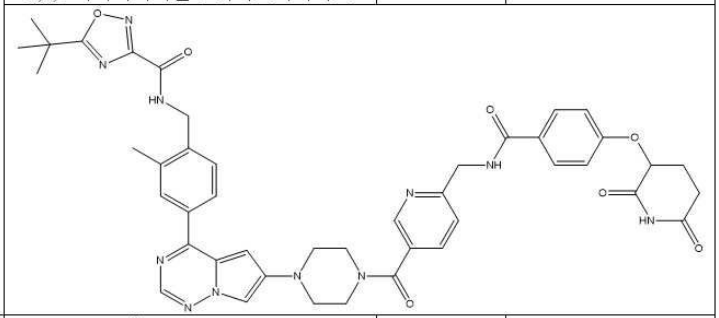
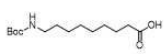
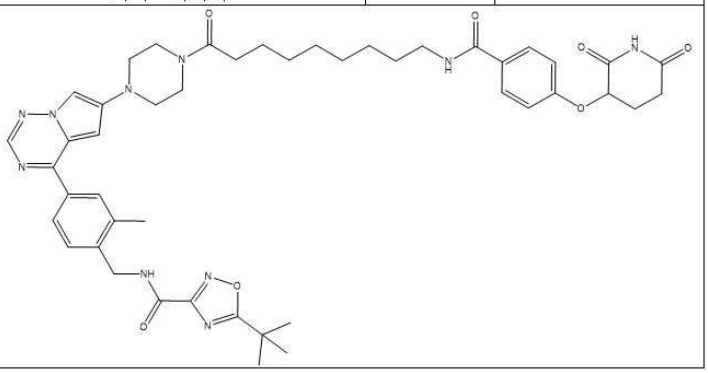
			
174	5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(4-(1-((4-((2,6-다이옥소피페리딘-3-일)옥시)벤즈아미도)메틸)사이클로프로판 e-1-카보닐)피페라진-1-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드	LCMS: m/z=803.4 [M+H]+	
			
175	5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(4-(2-(3-(4-((2,6-다이옥소피페리딘-3-일)옥시)벤즈아미도)사이클로부틸)아세틸)피페라진-1-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드	LCMS: m/z=817.4 [M+H]+	
			

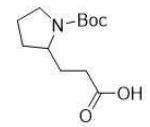
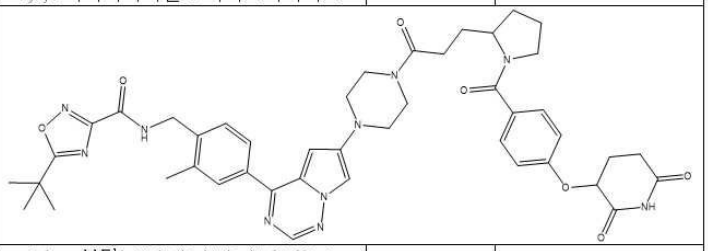
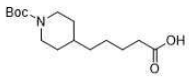
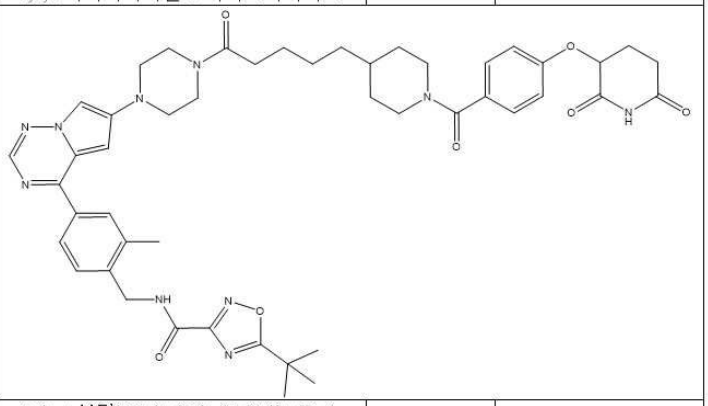
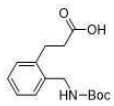
[2471]

	5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(4-(2-(1-(4-((2,6-다이옥소피페리딘-3-일)옥시)벤조일)피페리딘-2-일)아세틸)피페라진-1-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드	LCMS: m/z=831.4 [M+H]+	
176			
	5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(4-(1-(2-(4-((2,6-다이옥소피페리딘-3-일)옥시)벤즈아미도)에틸)-1H-1,2,3-트라이아졸-4-카보닐)피페라진-1-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드	LCMS: m/z=844.2 [M+H]+	
177			
178	5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(4-(6-(4-((2,6-다이옥소피페리딘-3-일)옥시)벤조일)-6-아자스피로[3.4]옥탄-2-카보닐)피페라진-1-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드	LCMS: m/z=843.4 [M+H]+	

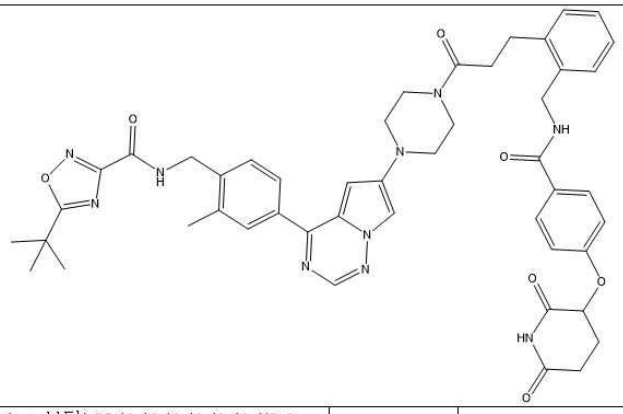
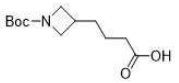
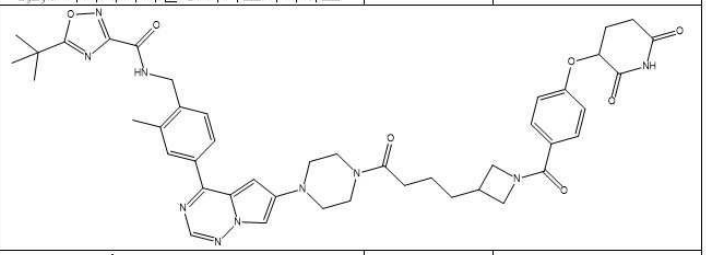
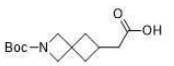
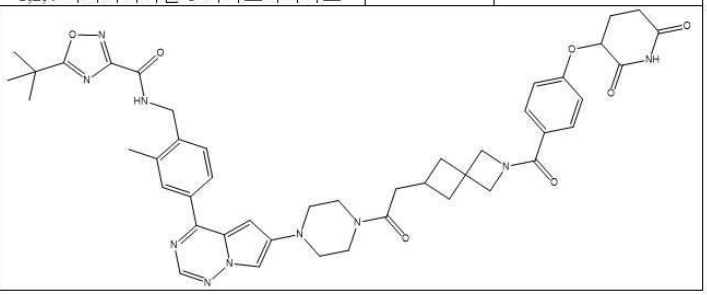
[2472]

[2473]

			
179	5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(4-(6-((4-((2,6-다이옥소피페리딘-3-일)옥시)벤즈아미도)메틸)니코틴 oyl)피페라진-1-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드	LCMS: m/z=840.2 [M+H]+	
			
180	5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(4-(9-((2,6-다이옥소피페리딘-3-일)옥시)벤즈아미도)노난오일)피페라진-1-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드	LCMS: m/z=861.4 [M+H]+	
			

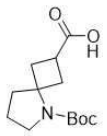
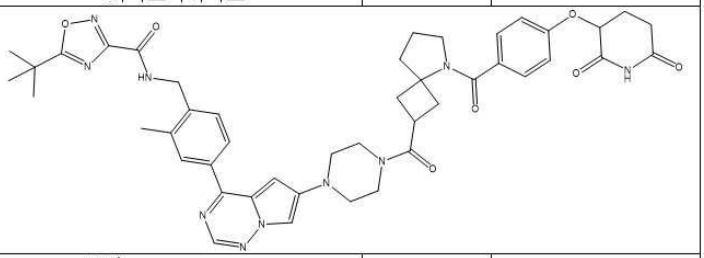
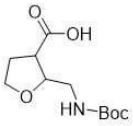
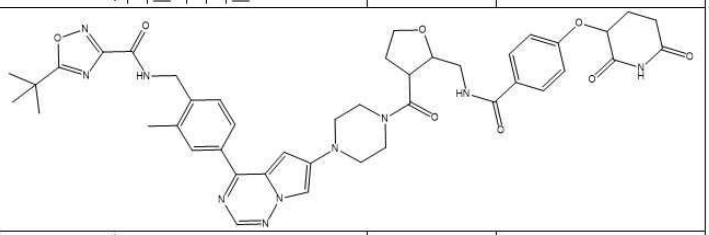
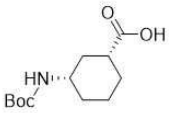
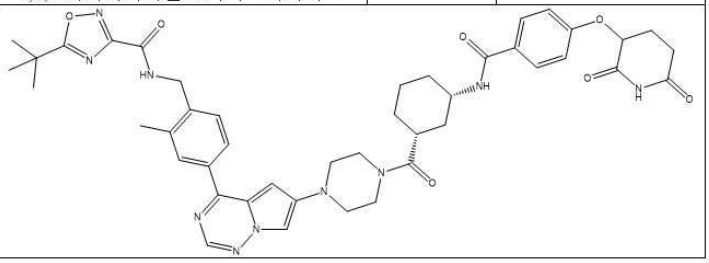
181	5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(4-(3-(1-(4-((2,6-다이옥소피페리딘-3-일)옥시)벤조일)피롤리딘-2-일)프로판 oyl)피페라진-1-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드	LCMS: m/z=831.6 $[M+H]^+$	
			
182	5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(4-(5-(1-(4-((2,6-다이옥소피페리딘-3-일)옥시)벤조일)피페리딘-4-일)펜탄 oyl)피페라진-1-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드	LCMS: m/z=873.6 $[M+H]^+$	
			
183	5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(4-(3-(2-((4-((2,6-다이옥소피페리딘-3-일)옥시)벤즈아미도)메틸)페닐)프로판 oyl)피페라진-1-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드	LCMS: m/z=867.4 $[M+H]^+$	

[2474]

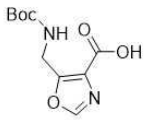
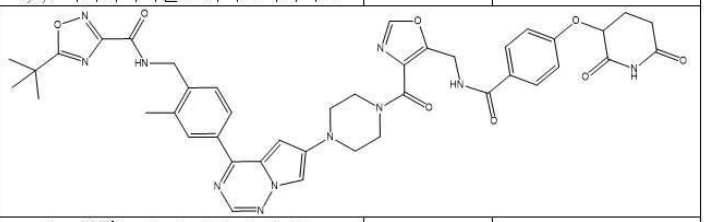
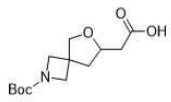
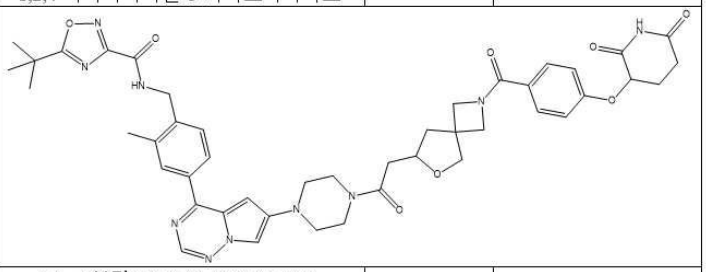
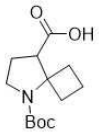
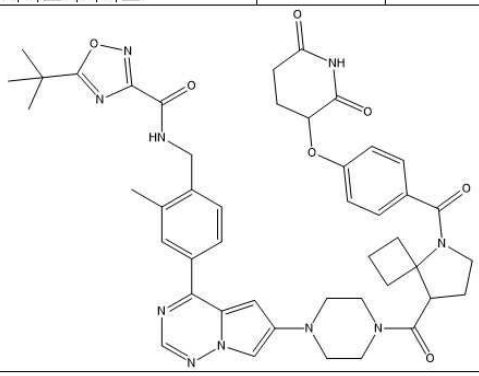
			
184	5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(4-(4-(1-(4-((2,6-다이옥소피페리딘-3-일)옥시)벤조일)아제티딘-3-일)부탄 oyl)피페라진-1-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드	LCMS: m/z=831.4 [M+H]+	
			
185	5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(4-(2-(2-(4-((2,6-다이옥소피페리딘-3-일)옥시)벤조일)-2-아자스피로[3.3]헵타 n-6-일)아세틸)피페라진-1-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드	LCMS: m/z=844.4 [M+H]+	
			

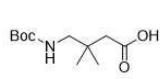
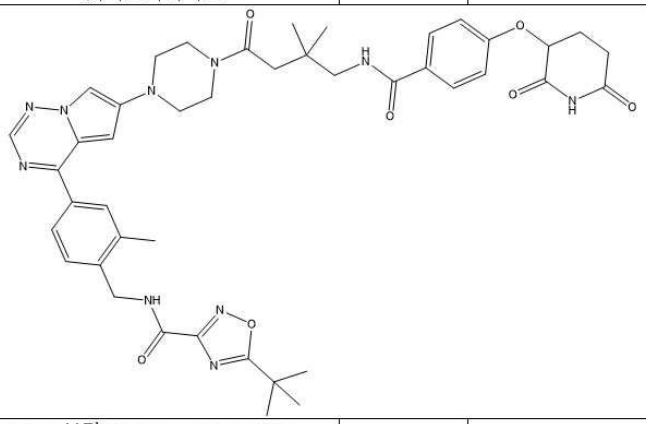
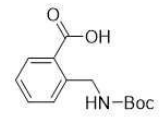
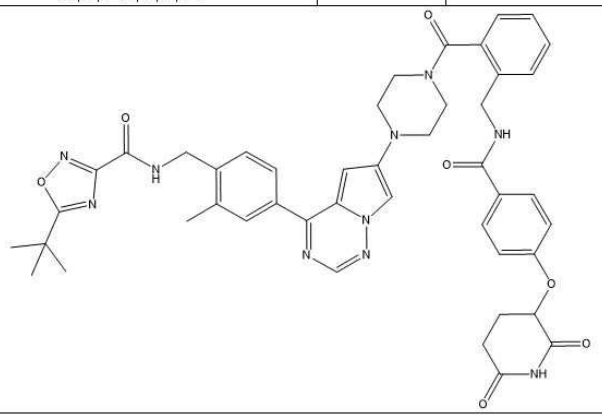
[2475]

[2476]

186	5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(4-(5-(4-((2,6-다이옥소피페리딘-3-일)옥시)벤조일)-5-아자스피로[3.4]옥탄-2-카보닐)피페라진-1-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드	LCMS: m/z=843.4 [M+H]+	
			
187	5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(4-(2-((4-((2,6-다이옥소피페리딘-3-일)옥시)벤즈아미도)메틸)테트라하이드로퓨란-3-카보닐)피페라진-1-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드	LCMS: m/z=833.4 [M+H]+	
			
188	5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(4-((1R,3S)-3-(4-((2,6-다이옥소피페리딘-3-일)옥시)벤즈아미도)사이클로헥산-1-카보닐)피페라진-1-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드	LCMS: m/z=831.4 [M+H]+	
			

[2477]

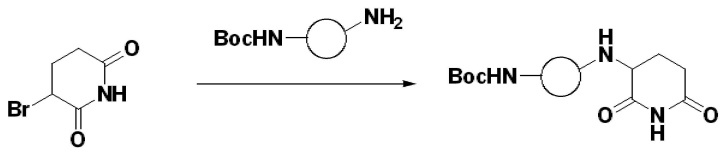
189	5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(4-(5-((4-((2,6-다이옥소피페리딘-3-일)옥시)벤즈아미도)메틸)옥사졸-4-카보닐)피페라진-1-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드	LCMS: m/z=830.0 $[M+H]^+$	
			
190	5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(4-(2-(2-(4-((2,6-다이옥소피페리딘-3-일)옥시)벤조일)-6-옥사-2-아자스피로[3.4]옥탄-7-일)아세틸)피페라진-1-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드	LCMS: m/z=859.4 $[M+H]^+$	
			
191	5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(4-(5-(4-((2,6-다이옥소피페리딘-3-일)옥시)벤조일)-5-아자스피로[3.4]옥탄-8-카보닐)피페라진-1-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드	LCMS: m/z=843.4 $[M+H]^+$	
			

192	5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(4-(4-(4-((2,6-다이옥소피페리딘-3-일)옥시)벤즈아미도)-3,3-다이메틸부탄 oyl)피페라진-1-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드	LCMS: m/z=819.4 [M+H]+	
			
193	5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(4-(2-((4-((2,6-다이옥소피페리딘-3-일)옥시)벤즈아미도)메틸)벤조일)피페라진-1-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드	LCMS: m/z=839.2 [M+H]+	
			

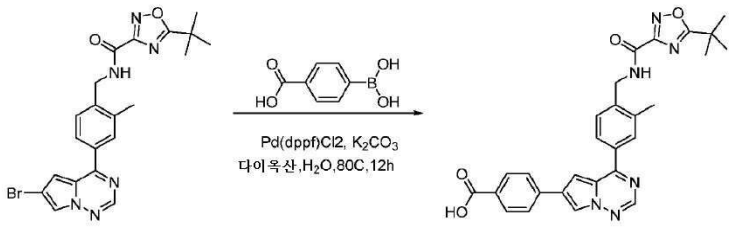
[2478]

[2479] **일반적인 절차(벤즈아마이드)**

[2480] 중간체 합성

[2481] 

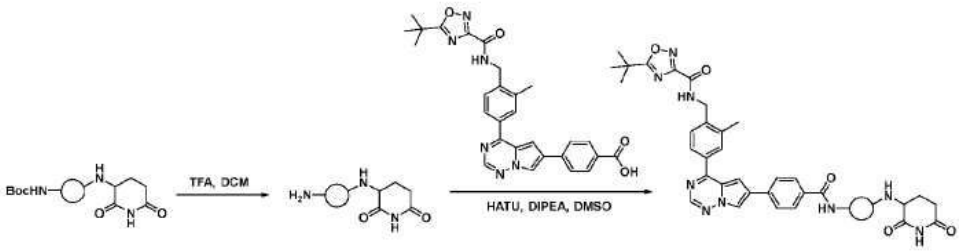
[2482] 1,4-다이옥산 중 3-브로모피페리딘-2,6-다이온(1당량), 각각의 아민 빌딩 블록(1당량) 및 DIPEA(3당량)의 용액을 100℃에서 24시간 동안 불활성 분위기 하에서 교반하였다. 3-브로모피페리딘-2,6-다이온(1당량)의 제2 부분을 첨가하고, 반응 혼합물을 추가로 24시간 동안 100℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 분취용 HPLC((Waters SunFire C18 19*100 5 mkm 칼럼; 이동상으로서 구배 혼합물 H2O-MeCN))에 적용하여 목적하는 중간체를 제공하였다.



[2483]

[2484] **4-(4-(4-((5-(tert-부틸)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아미도)메틸)-3-메틸페닐) 피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일)벤조산:**

[2485] 1,4-다이옥산(40㎖) 및 물(10㎖) 중 N-[[4-(6-브로모피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸-페닐]메틸]-5-tert-부틸-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드(4.01g, 8.54mmol), 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조산(2.33g, 9.40mmol), Pd(dppf)Cl_2·CH_2Cl_2(697.74mg, 854.40㎛ol) 및 K_2CO_3(3.54g, 25.63mol)의 용액을 90℃에서 12시간 동안 불활성 분위기 하에서 교반하였다. Rt까지 냉각시킨 후, 혼합물을 농축시키고, 그 다음 물(250㎖)에 희석시키고, 여과하였다. 여과액을 1M $NaHSO_4$(pH 3-4)로 산성화시키고, 여과하였다. 고체를 건조시키고, CH_3CN(40㎖)에서 환류시키고, 여과하였다. 케이크를 CH_3CN(20㎖)으로 세척하고, 건조시켜 4-[4-[4-[[(5-tert-부틸-1,2,4-옥사다이아졸-3-카보닐)아미노]메틸]-3-메틸-페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일]벤조산(3.7g, 6.59mmol, 77% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* = 511.2 [M+H]+.



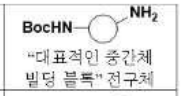
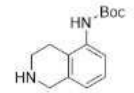
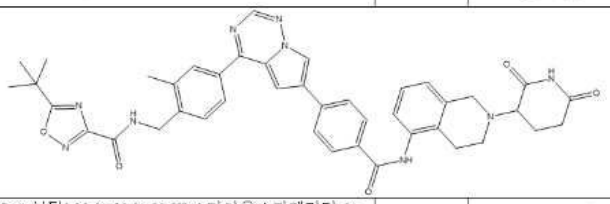
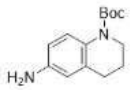
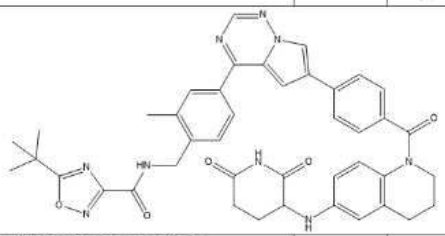
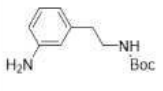
[2486]

[2487] 모든 합성을 약 40mg-규모로 수행하였다.

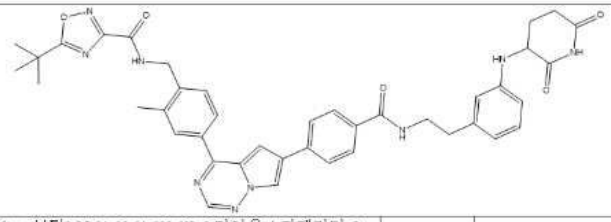
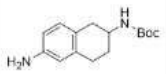
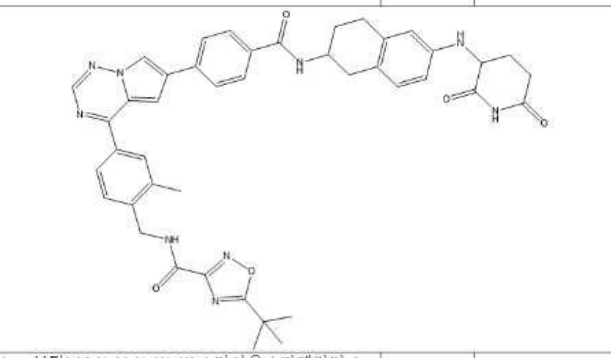
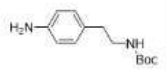
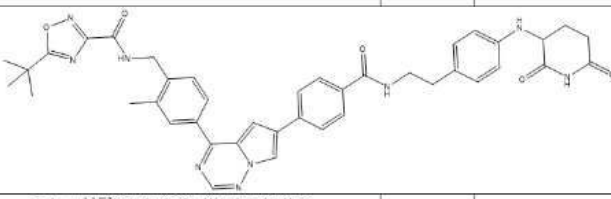
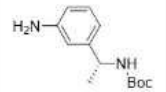
[2488] 각각의 중간체 빌딩 블록(1.0당량)(표 2 참조)을 무수 DCM(0.5㎖) 및 TFA(0.5㎖) 중에서 실온에서 4시간 동안 교반하고, 그 다음 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 무수 DMSO(0.3㎖)에 용해시키고, 그 다음 4-(4-(4-((5-(tert-부틸)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아미도)메틸)-3-메틸페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일)벤조산(1.0당량), DIPEA(6.0당량) 및 HATU(1.1당량)를 첨가하고, 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시키고, 잔류물을 DMSO(0.15㎖)에 용해시켰다. 용액을 여과하고, LCMS로 분석하고, 그 다음 분취용-HPLC(Waters SunFire C18 19*100 5 mkm 칼럼; 이동상으로서 구배 혼합물 H2O-MeCN-0.1% TFA)에 적용하여 상응하는 생성물을 제공하였다.

표 2

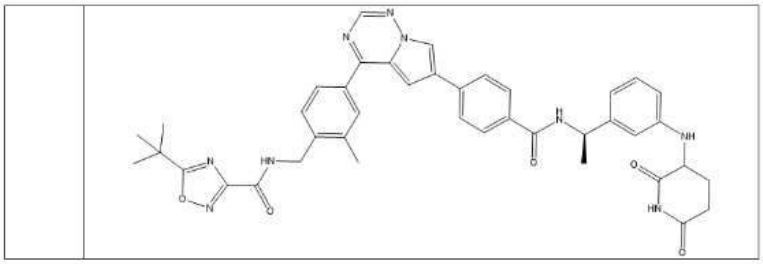
[2489]

실시예	IUPAC 명칭		 "대표적인 중간체 빌딩 블록" 전구체
194	5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(4-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-5-일)카바모일)페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드	LCMS: m/z=752.4 [M+H]+	
			
195	5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(4-(6-((2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아미노)-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-1-카보닐)메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드	LCMS: m/z=752.2 [M+H]+	
			
196	5-(tert-부틸)-N-(4-(2-(4-((4-(3-(2,4-다이옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-1-일)메틸)-3-플루오로페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일)-2-플루오로벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드	LCMS: m/z=740.3 [M+H]+	

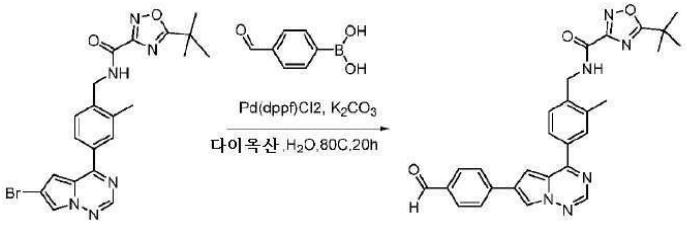
[2490]

			
197	5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(4-((6-((2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아미노)-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일)카바모일)페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드	LCMS: m/z=766.4 [M+H]+	
			
198	5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(4-((4-((2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아미노)phen에틸)카바모일)페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드	LCMS: m/z=740.2 [M+H]+	
			
199	5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(4-(((1R)-1-(3-((2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아미노)페닐)에틸)카바모일)페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드	LCMS: m/z=738.4 [M+H]-	

[2491]



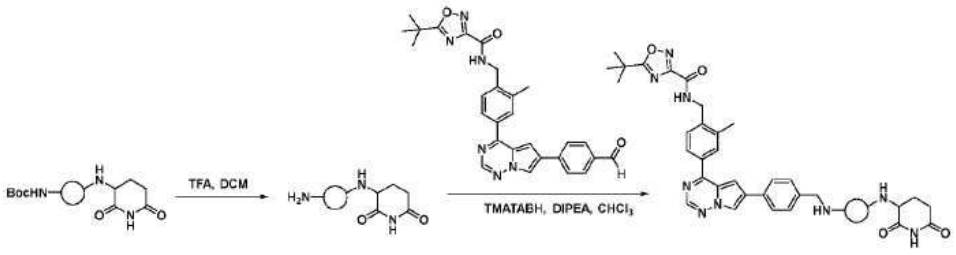
[2492] **일반적인 절차(벤질 링커)**



[2493]

[2494] **5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(4-폼일페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드:**

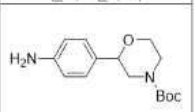
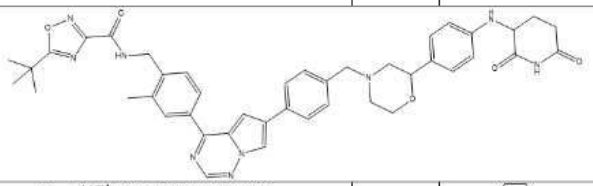
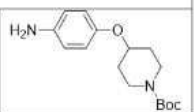
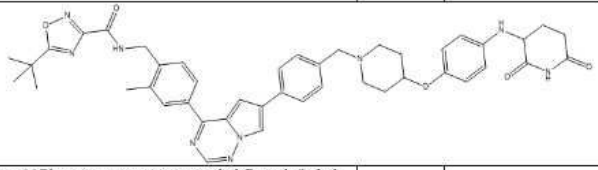
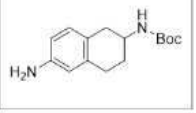
[2495] 1,4-다이옥산(75㎖) 및 H_2O(7.5㎖) 중 tert-부틸 N-[[4-(6-브로모피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸-페닐]메틸]카바에이트(3.65g, 8.75mmol)의 용액에, (4-폼일페닐)보론산(1.44g, 9.62mmol), K_2CO_3(3.63g, 26.24mmol) 및 Pd(dppf)Cl_2 CH_2Cl_2(357.15mg, 437.34㎛ol)를 불활성 분위기 하에서 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 18시간 동안 교반하였다. Rt까지 냉각시킨 후, 혼합물을 물(200㎖)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(150㎖×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(컴패니언 콤비플래시; 120g SiO_2; 석유 에터/EtOAc 유량=75㎖/분, Rv=40-80 cv.)로 정제시켜 tert-부틸 N-[[4-[6-(4-폼일페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바에이트(1.72g, 3.69mmol, 42% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* = 495.1 [M+H]+.



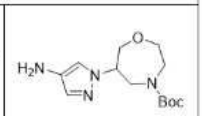
[2496]

[2497] 각각의 중간체 빌딩 블록(1.0당량)(표 3 참조)을 무수 DCM(0.5㎖) 및 TFA(0.5㎖) 중에서 실온에서 4시간 동안 교반하고, 그 다음 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 무수 클로로폼(0.5㎖)에 용해시키고, 그 다음 5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(4-폼일페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드(1당량), DIPEA(7당량) 및 테트라메틸암모늄 트라이아세톡시보로하이드라이드(TMATABH)(4.0당량)를 첨가하였다. 용액을 24시간 동안 실온에서 교반하고, 그 다음 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 암모니아 메탄올 용액(0.5㎖의 5% 용액)과 혼합하고, 농축시켰다. 잔류물을 DMSO(0.15㎖)에 용해시키고, 아세트산으로 중화시키고, 여과하고, LCMS로 분석하고, 그 다음 분취용 HPLC(Waters SunFire C18 19*100 5 mkm 칼럼; 이동상으로서 구배 혼합물 H2O-MeCN-0.1% TFA)에 적용하여 목적하는 생성물을 제공하였다.

표 3

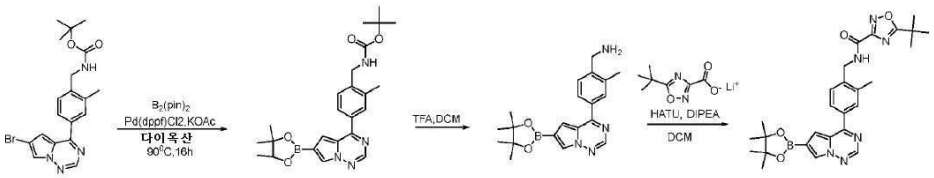
실시예	IUPAC 명칭		"대표적인 중간체 빌딩 블록" 전구체
200	5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(4-((2-(4-((2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아미노)페닐)몰폴리노)메틸)페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드	LCMS: m/z=768.4 [M+H]+	
			
201	5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(4-((4-(4-((2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아미노)헥사)피페리딘-1-일)메틸)페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드	LCMS: m/z=782.4 [M+H]+	
			
202	5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(4-(((6-((2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아미노)-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일)아미노)메틸)페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드	LCMS: m/z=752.4 [M+H]+	

[2498]

203	5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(4-((6-(4-((2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아미노)-1H-피라졸-1-일)-1,4-옥사제판-4-일)메틸)페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드	LCMS: m/z=772.4 [M+H]+	

[2499]

[2500] **일반적인 절차(벤질 링커)**



[2501]

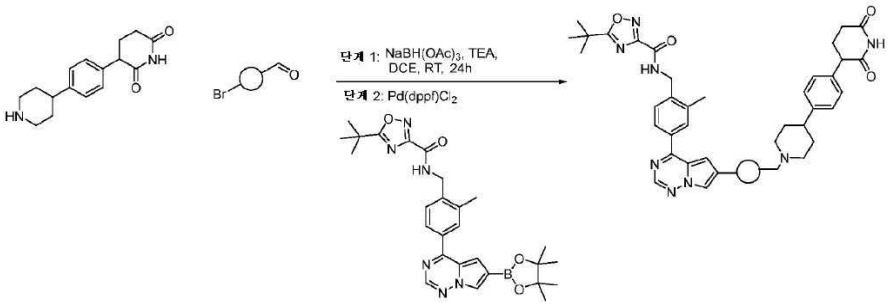
[2502] **tert-부틸 (2-메틸-4-(6-(4,4,5-트라이메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)벤질)카바메이트:**

[2503] 1,4-다이옥산(150㎖) 중 tert-부틸 N-[[4-(6-브로모피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸페닐] 메틸] 카바에이트(10g, 21.81mmol) 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란(6.65g, 26.17mmol) 및 KOAc(6.42g, 65.42mmol)의 용액을 탈기시키고, 그 다음 80℃에서 아르곤 분위기 하에서 밤새 가열시켰다. 반응 혼합물을 RT까지 냉각시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc(200㎖)에 용해시키고, 여과하고, 염수(200㎖×2)로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(컴패니언;120g SiO_2; 석유 에터/MtBE, 0에서 50%로의 MtBE 사용, 유량=85㎖/분, Rv=8-9cv.)로 정제시켜 tert-부틸 N-[[2-메틸-4-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]페닐]메틸]카바에이트(5g, 9.69mmol, 44% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (500MHz, CHLOROFORM-d) δ = 8.55 - 8.42 (m, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.02 - 7.83 (m, 2H), 7.50 - 7.33 (m, 2H), 4.82 (br s, 1H), 4.40 (br s, 2H), 2.54 - 2.33 (m, 3H), 1.48-1.27 (m, 21H)

[2504] **5-(tert-부틸)-N-(2-메틸-4-(6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드**

[2505] DCM(50㎖) 중 tert-부틸 N-[[2-메틸-4-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]페닐]메틸]카바에이트(5g, 10.77mmol)의 용액에 TFA(33.09g, 290.20mmol, 22.22㎖)를 실온에서 첨가하였다. 용액을 48시간 동안 교반하고, 그 다음 농축시켜 [2-메틸-4-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-

1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]페닐]메탄아민(5g, 8.90mmol, 83% 수율 트라이플루오로아세테이트)을 어두운 황색 오일로서 제공하였고, 이것을 정제시키지 않고 다음 단계에 사용하였다. DCM(50mℓ) 중 [2-메틸-4-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]페닐]메탄아민(2.4g, 5.03mmol, 트라이플루오로아세테이트), (5-tert-부틸-1,2,4-옥사다이아졸-3-카보닐)옥시리튬(1.33g, 7.26mmol, 리튬), HATU(2.88g, 7.54mmol) 및 DIPEA(1.95g, 15.09mmol, 2.63mℓ)의 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 용액을 물, 염수(50mℓ×2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 i-PrOH/에터(2:1)에서 결정화시켜, 5-tert-부틸-N-[[2-메틸-4-[6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드(0.91g, 1.59mmol, 31.54% 수율)를 제공하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* = 517.2 $[M+H]^+$.



[2506]

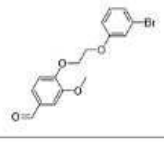
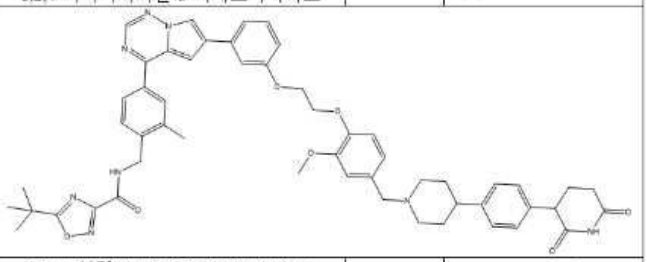
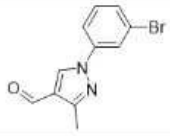
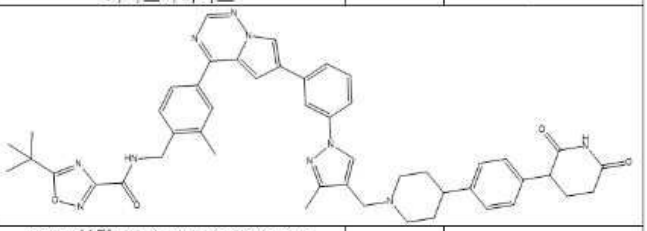
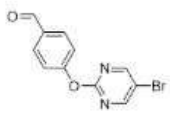
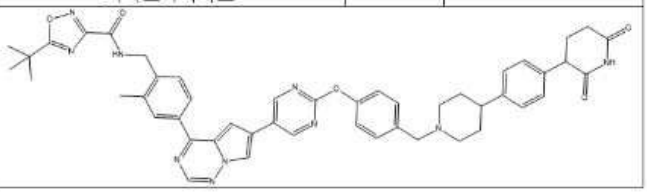
[2507] 단계1. 무수 DCE(생성물 100mg당 대략 2.5mℓ) 중 RCHO 1.0당량)(표 4 참조), 3-(4-(피페리딘-4-일)페닐)피페리딘-2,6-다이온 하이드로클로라이드(1.1당량), 소듐 트라이아세톡시보로하이드라이드($NaBH(OAc)_3$)(3.0당량) 및 트라이에틸아민(2.0당량)의 용액을 첨가하고, 생성된 용액을 24시간 동안 주위 온도에서 교반하였다. 반응을 2mℓ의 10% $NaHCO_3$ 수성 용액으로 반응정지시키고, 그 다음 DCM(2×2mℓ)으로 추출하였다. 합한 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 증발시켰다. 얻은 생성물은 충분한 순도였고 임의의 추가 정제 없이 추가 실험에 사용하였다.

[2508] 단계 2. (실시예 207 및 실시예 208에 대해서 사용된 방법 A)

[2509] 바이알에 단계 1에서 제조된 물질(1.0당량), 5-(*tert*-부틸)-*N*-(2-메틸-4-(6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피롤로[2,1-*f*][1,2,4]트라이아진-4-일)벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드(1.0당량), K_3PO_4(2.5당량) 및 Pd(dppf)Cl_2 DCM(10%mol.) 및 1,4-다이옥산(2mℓ)을 넣었다. 반응 혼합물을 밀봉하고, 교반하면서 24시간 동안 80 내지 85℃에서 불활성 분위기 하에서 가열시켰다. 생성된 용액을 실온까지 냉각시켰다, 여과하고, 용매를 감압 하에서 제거하였다. 잔류물을 분취용 HPLC(Waters SunFire C18 19*100 5 mkm 칼럼; 구배 혼합물 H_2O-ACN-TFA 0.1%; 유량 30mℓ/분(로딩 펌프 4mℓ/분 아세토나이트릴))에 적용하여 상응하는 생성물을 제공하였다.

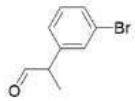
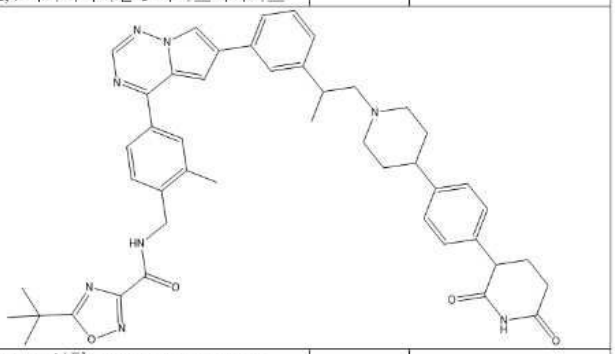
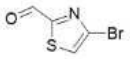
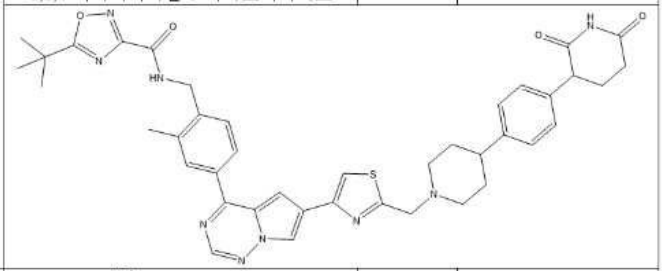
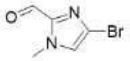
[2510] 단계 2. (방법 B) 바이알에 단계 1에서 제조된 물질(1.0당량), 5-(*tert*-부틸)-*N*-(2-메틸-4-(6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피롤로[2,1-*f*][1,2,4]트라이아진-4-일)벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드(1.0당량), Na_2CO_3(2.5당량) 및 Pd(dppf)Cl_2 DCM(10%mol.) 및 다이옥산/H_2O(20:1)(2mℓ)을 넣었다. 반응 혼합물을 밀봉하고, 교반하면서 24시간 동안 80 내지 85℃에서 불활성 분위기 하에서 가열시켰다. 생성된 용액을 실온까지 냉각시켰다, 여과하고, 용매를 감압 하에서 제거하였다. 잔류물을 분취용 HPLC(Waters SunFire C18 19*100 5 mkm 칼럼; 구배 혼합물 H_2O-ACN-TFA 0.1%; 유량 30mℓ/분(로딩 펌프 4mℓ/분 아세토나이트릴))에 적용하여 상응하는 생성물을 제공하였다.

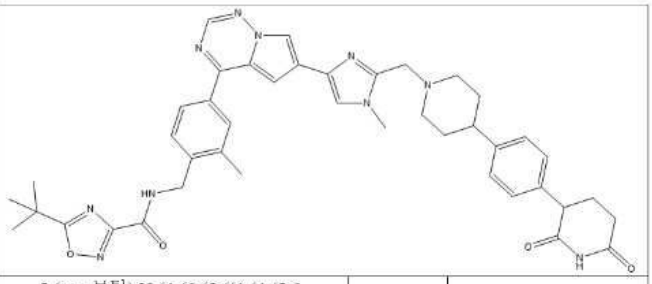
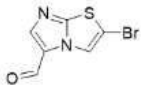
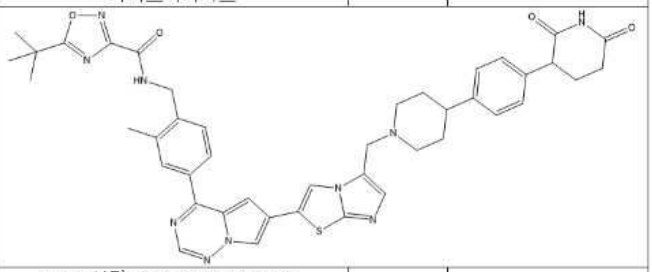
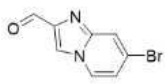
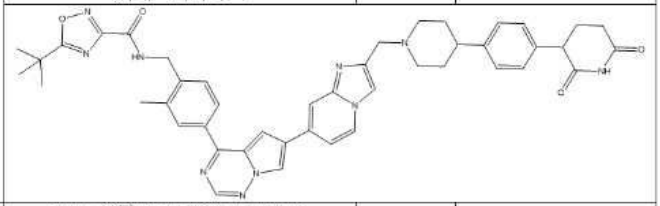
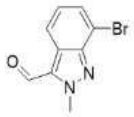
표 4

실시예	IUPAC 명칭		"RCHO"
204	5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(3-(2-(4-((4-(4-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)페닐)피페리딘-1-일)메틸)-2-메톡시페녹시)에톡시)페닐)피롤로[2.1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드	LCMS: m/z=918.4 [M+H]+	
			
205	5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(3-(4-((4-(4-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)페닐)피페리딘-1-일)메틸)-3-메틸-1H-피라졸-1-일)페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드	LCMS: m/z=831.2 [M+H]+	
			
206	5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(2-(4-((4-(4-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)페닐)피페리딘-1-일)메틸)페녹시)피리미딘-5-일)피롤로[2.1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드	LCMS: m/z=845.6 [M+H]+	
			

[2511]

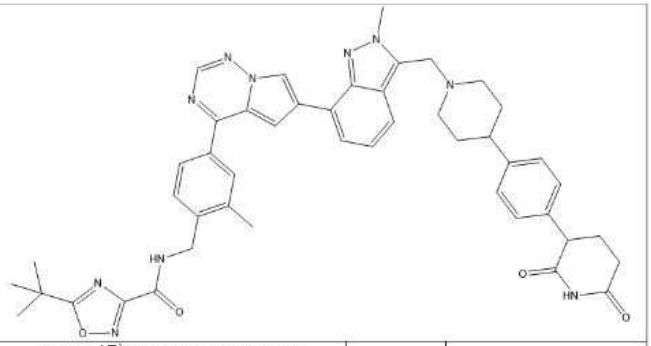
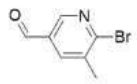
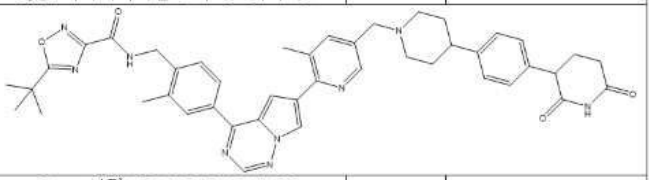
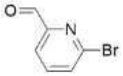
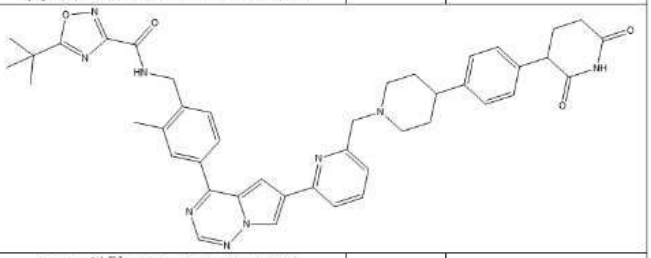
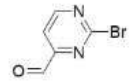
[2512]

207	5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(3-(1-(4-(4-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)페닐)피페리딘-1-일)프로판-2-일)페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드	LCMS: m/z=779.4 [M+H]+	
			
208	5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(2-((4-(4-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)페닐)피페리딘-1-일)메틸)티아졸-4-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드	LCMS: m/z=758.2 [M+H]+	
			
209	5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(2-((4-(4-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)페닐)피페리딘-1-일)메틸)-1-메틸-1H-이미다졸-4-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드	LCMS: m/z=755.2 [M+H]+	

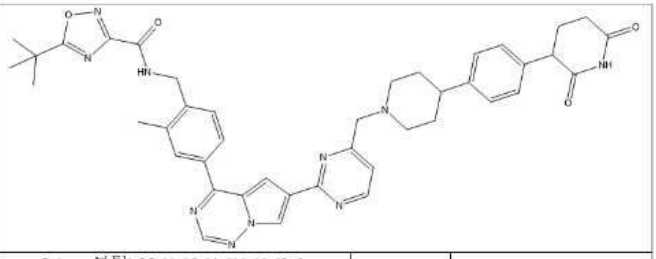
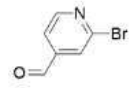
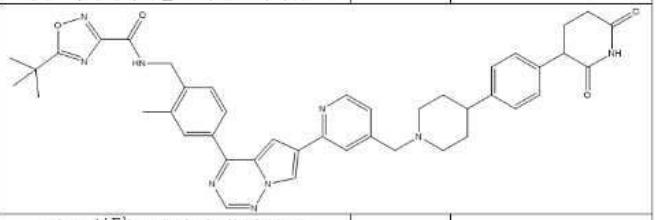
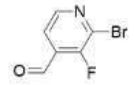
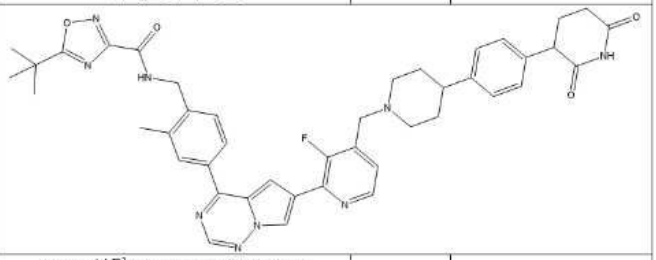
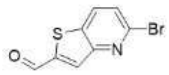
			
210	5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(5-((4-(4-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)페닐)피페리딘-1-일)메틸)이미다조[2,1-b]티아졸-2-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드	LCMS: m/z=797.2 [M+H]+	
			
211	5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(2-((4-(4-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)페닐)피페리딘-1-일)메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드	LCMS: m/z=791.4 [M+H]+	
			
212	5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(3-((4-(4-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)페닐)피페리딘-1-일)메틸)-2-메틸-2H-인다졸-7-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드	LCMS: m/z=804.8 [M+H]+	

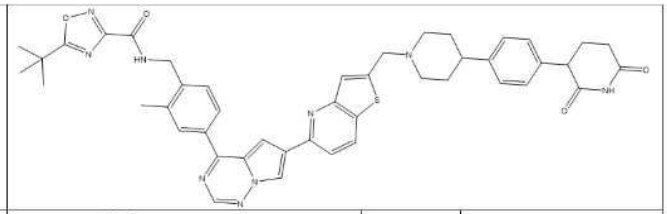
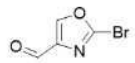
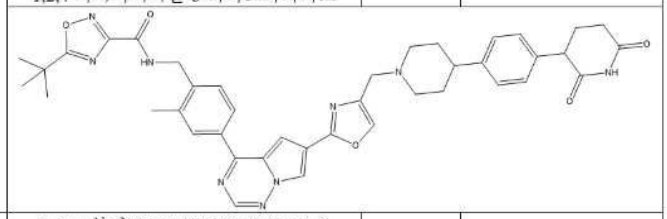
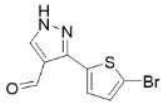
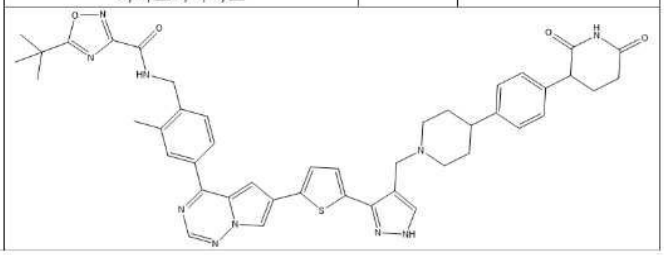
[2513]

[2514]

			
213	5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(5-((4-(4-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)페닐)피페리딘-1-일)메틸)-3-메틸피리딘-2-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드	LCMS: m/z=766.2 [M+H]+	
			
214	5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(6-((4-(4-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)페닐)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드	LCMS: m/z=752.4 [M+H]+	
			
215	5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(4-((4-(4-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)페닐)피페리딘-1-일)메틸)피리미딘-2-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드	LCMS: m/z=753.4 [M+H]+	

[2515]

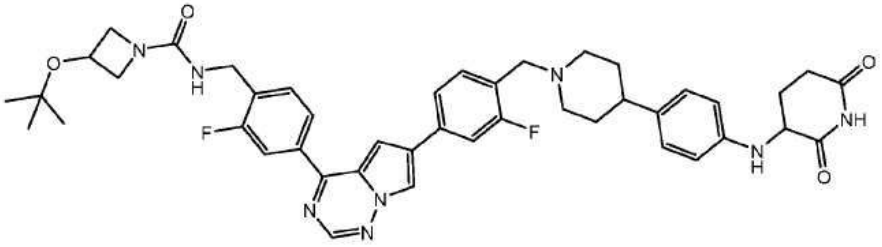
			
216	5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(4-((4-(4-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)페닐)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드	LCMS: m/z=753.4 [M+H]+	
			
217	5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(4-((4-(4-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)페닐)피페리딘-1-일)메틸)-3-플루오로피리딘-2-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드	LCMS: m/z=770.2 [M+H]+	
			
218	5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(2-((4-(4-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)페닐)피페리딘-1-일)메틸)티엔오[3,2-b]피리딘-5-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드	LCMS: m/z=808.4 [M+H]+	

			
219	5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(4-((4-(4-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)페닐)피페리딘-1-일)메틸)옥사졸-2-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드	LCMS: m/z=742.0 [M+H]+	
			
220	5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(5-(4-((4-(4-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)페닐)피페리딘-1-일)메틸)-1H-피라졸-3-일)티오펜-2-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드	LCMS: m/z=823.4 [M+H]+	
			

[2516]

[2517] **실시예 221**

[2518] 실시예 221을 실시예 97의 합성에 따라서 제조하였다



[2519]

[2520] 3-(tert-부톡시)-N-(4-(6-(4-((4-(4-((2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아미노)페닐)피페리딘-1-일)메틸)-3-플루오로페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-플루오로벤질)아제티딘-1-카복스아마이드

[2521] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.77 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.91 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.09 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.00-7.94 (m, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.68 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.63 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.49-4.26 (m, 6H), 4.05 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 3.64-3.61 (m, 2H), 3.39-3.32 (m, 2H), 3.17-3.13 (m, 1H), 2.83-2.67 (m, 1H), 2.60-2.55 (m, 2H), 2.16-2.7 (m, 1H), 1.97-1.75 (m, 5H), 1.13 (s, 9H).

[2522] LCMS (ES-): m/z 789.28[M-H]-

[2523] 이동상-A: H2O 중 0.1%FA

[2524] 이동상-B: ACN

[2525] 칼럼: X Bridge BEH C18 2.5㎛, 2.1×50㎜

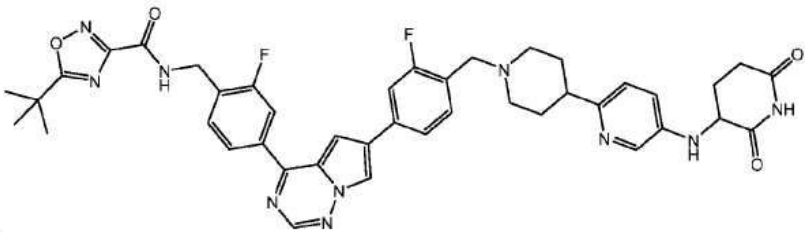
[2526] 유량: 0.6㎖/분

[2527] 온도: 40℃

[2528] 시간(분) 및 B%:0-5;0.3-5;2.5-95;3.7-95;4-5;4.8-5

[2529] **실시예 222**

[2530] 실시예 222를 실시예 1의 합성에 따라서 제조하였다

[2531] 

[2532] 5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(4-((4-(5-((2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아미노)피리딘-2-일)피페리딘-1-일)메틸)-3-플루오로페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-플루오로벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드.

[2533] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.79 (s, 1H), 9.61 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.10 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.97 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.87-7.79 (m, 3H), 7.61 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.97 (bs, 2H), 5.91 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.36-4.30 (m, 1H), 3.32 (s, 2H), 2.95-2.92 (m, 2H), 2.81-2.73 (m, 1H), 2.60-2.55 (m, 2H), 2.13-2.07 (m, 3H), 1.91-1.87 (m, 1H), 1.77-1.66 (m, 4H), 1.44 (s, 9H).

[2534] LCMS (ES-): m/z 789.20[M+H]+

[2535] 이동상-A: 물 중 0.05% TFA

[2536] 이동상-B: ACN

[2537] 칼럼: Acquity UPLC BEH C18, 1.7㎛, 2.1× 50㎜

[2538] 유량: 0.6㎖/분

[2539] 온도: 40℃

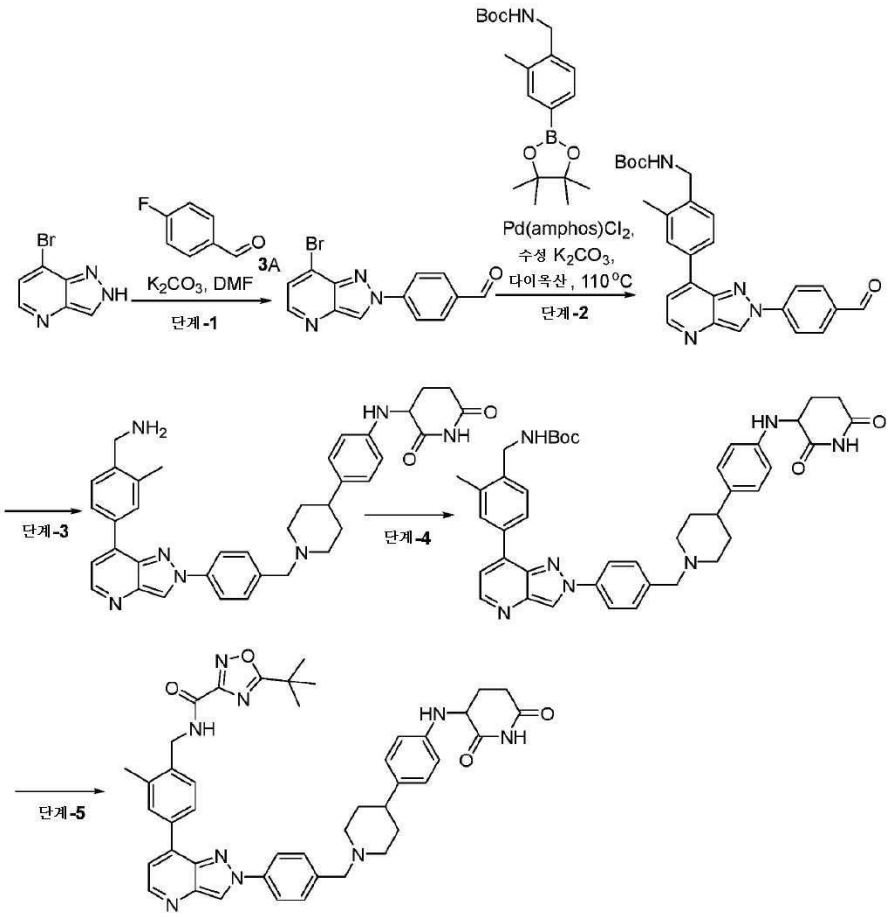
[2540] 시간(분) 및 B%: 0-5; 0.3-5:2.5-95; 3.7-95; 4.0-5; 4.6-5.

[2541] 기체 유량 1.6 SLM

[2542] Neb 온도: 40℃

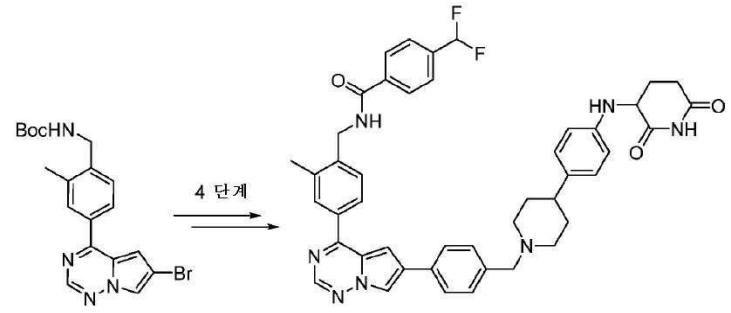
[2543] 증발 온도: 40℃

[2544] **실시예 223. 5-tert-부틸-N-[[4-[2-[4-[4-[[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]부틸]피라졸로[4,3-b]피리딘-7-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드의 합성**



[2545]

[2546] 단계-3에서 단계-5까지의 반응 단계 및 조건은 하기에 제시된 실시예 61과 동일하다(상이한 빌딩 블록 사용).



[2547]

[2548] **단계-1**:

[2549] DMF(30㎖) 중 7-브로모-2H-피라졸로[4,3-b]피리딘(2g, 10.10mmol)의 용액에 4-플루오로벤즈알데하이드(1.50g, 12.12mmol, 1.30㎖)를 첨가하고, 그 다음 탄산칼륨, 과립(2.79g, 20.20mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 120℃에서 환류까지 최대 16시간 동안 가열시켰다. 반응 완결 후, 생성된 조물질을 물로 희석시키고, 생성된 침전물을 여과하고, ACN(20㎖)으로 배산처리하여 4-(7-브로모피라졸로[4,3-b]피리딘-2-일)벤즈알데하이드(1.4g, 3.66mmol, 36.24% 수율)를 회색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 302.3 $[M+H]^+$.

[2550] **단계-2**:

[2551] 다이옥산(64㎖) 및 물(16㎖) 중 4-(7-브로모피라졸로[4,3-b]피리딘-2-일)벤즈알데하이드(1.4g, 4.63mmol) 및 tert-부틸 N-[[2-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]메틸]카바메이트(1.61g, 4.63mmol)의 교반되는 용액 혼합물에 탄산칼륨-과립(1.92g, 13.90mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 질소 가스로 20분 동안 퍼징하였다. 그 다음, 비스(다이-tert-부틸(4-다이메틸아미노페닐)포스핀)다이클로로에탄로로팔라듐(II)(328.11mg, 463.38μmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 110℃에서 24시간 동안 환류까지 가열시켰다. 완결 후, 생성된 혼합물 물(150㎖)로 희석시키고, DCM(100㎖×3)으로 추출하였고, 유기물을 합하고, 고진공에서 건조

시켜 조물질을 얻었고, 이것을 역상(폼산을 함유하는 물 중 65% ACN에서 용리시키는 DP)으로 정제시켜 tert-부틸 N-[[4-[2-(4-폼일페닐)피라졸로[4,3-b]피리딘-7-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(0.590g, 1.12mmol, 24.28% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 443.5 $[M+H]^+$.

[2552] **단계-3**:

[2553] tert-부틸 N-[[4-[2-[4-[[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]메틸]페닐]피라졸로[4,3-b]피리딘-7-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(0.220g, 231.57μmol, 34.16% 수율). LC-MS (ES^+): *m/z* 714.4 $[M+H]^+$.

[2554] **단계-4**:

[2555] 3-[4-[1-[[4-[7-[4-(아미노메틸)-3-메틸-페닐]피라졸로[4,3-b]피리딘-2-일]페닐]메틸]-4-피페리딜]아닐리노]피페리딘-2,6-다이온 HCl 염(0.220g, 259.31μmol, 92.56% 수율). LC-MS (ES^+): *m/z* 614.4 $[M+H]^+$.

[2556] **단계-5**:

[2557] 5-tert-부틸-N-[[4-[2-[4-[[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]메틸]페닐]피라졸로[4,3-b]피리딘-7-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드 TFA 염(57mg, 63.49μmol, 20.64% 수율).

[2558] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.76 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 9.57 (t, J = 5.8 Hz,1H), 9.47 (s, 1H), 8.67 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.63 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.55 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.44 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 4.29-4.26 (m, 1H), 3.57-3.47 (m, 2H), 3.10-3.08 (m, 2H), 2.69-2.60 (m, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.11-2.07 (m, 1H), 1.97-1.81 (m, 5H), 1.44 (s, 9H).

[2559] LC-MS (ES^+): *m/z* 764.3 $[M+H]^+$.

[2560] 이동상-A: H2O 중 0.1% FA

[2561] 이동상-B: ACN

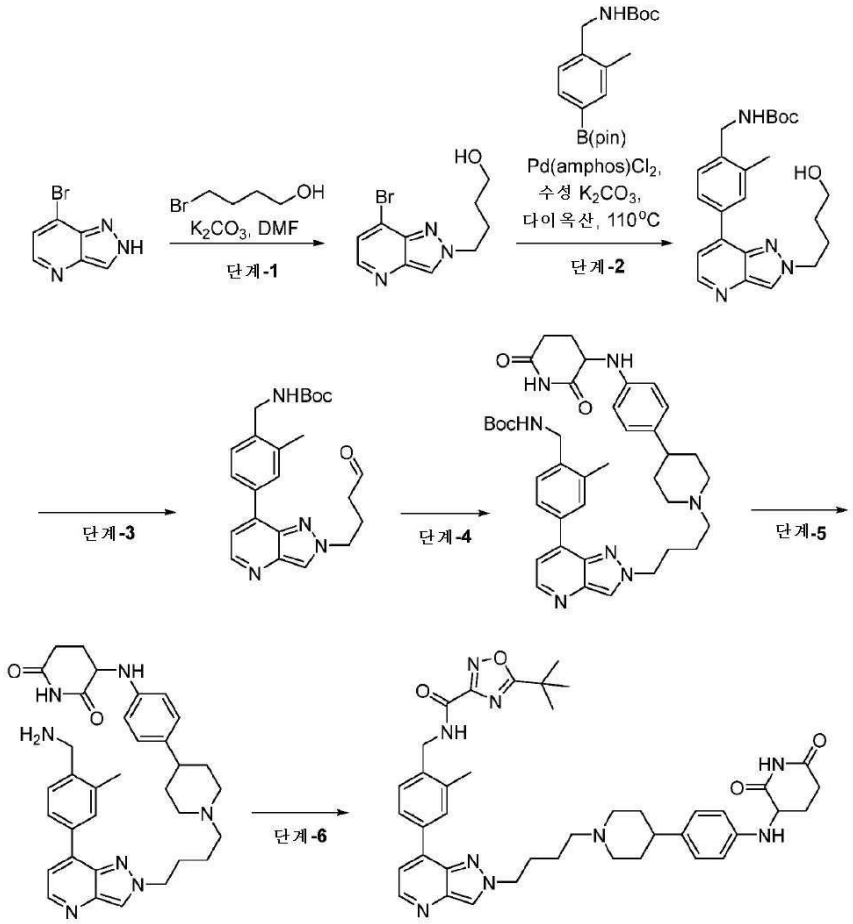
[2562] 칼럼: AQUITY UPLC BEH C18 1.7㎛, 2.1×50㎜

[2563] 유량: 0.6㎖/분

[2564] 온도: 40℃

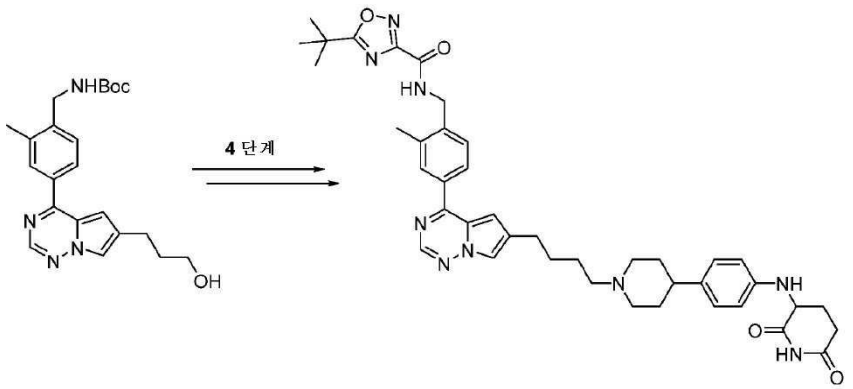
[2565] 시간(분) 및 B%:0-5;0.3-5;2.5-95;3.7-95;4-5;4.8-5

[2566] **실시예 224. 5-tert-부틸-N-[[4-[2-[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]부틸]피라졸로[4,3-b]피리딘-7-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드의 합성**



[2567]

[2568] 단계-3에서 단계-6까지의 반응 단계 및 조건은 하기에 제시된 실시예 127와 동일하다.



[2569]

[2570] **단계-1**:

[2571] DMF(5㎖) 중 7-브로모-2H-피라졸로[4,3-b]피리딘(1.5g, 7.57㎜ol) 및 4-브로모부탄-1-올(1.16g, 7.57㎜ol)의 교반 용액에 탄산칼륨(3.14g, 22.72㎜ol)을 첨가하고, 그것을 10분 동안 실온에서 교반하였다. 반응을 LCMS 및 TLC로 모니터링하였다. 완결 후, 그것을 감압 하에서 직접 농축시켜 조 생성물을 얻었고, 이것을 H_2O/ACN 중 0.1% 폼산을 사용하여 역상 정제로 정제시켜 4-(7-브로모피라졸로[4,3-b]피리딘-2-일)부탄-1-올(0.5g, 1.39㎜ol, 18.34% 수율)을 액체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 270.3 $[M+H]^+$.

[2572] **단계-2**:

[2573] 다이옥산(16㎖) 및 물(4㎖) 중 벤질 4-(7-브로모피라졸로[4,3-b]피리딘-2-일)부탄-1-올(0.5g, 1.85㎜ol) 및 tert-부틸 N-[[2-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]메틸]카바메이트(771.32㎎, 2.22㎜ol)의 용액에 탄산칼륨(767.48㎎, 5.55㎜ol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤으로 10분 동안

탈기시키고, $PdCl_2(Amphos)_2$(185.10 μmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤으로 추가로 5분 동안 탈기시키고, 그것을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 그 후에, 반응 혼합물을 진공에서 농축시켜 조 생성물을 얻었고, 이것을 칼럼 크로마토그래피(devisil 실리카, DCM 중 2% 메탄올)로 정제시켜 tert-부틸 N-[[4-[2-(4-하이드록시부틸)피라졸로[4,3-b]피리딘-7-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(0.2g, 455.63 μmol, 24.62% 수율)를 갈색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 411.4 $[M+H]^+$.

[2574] **단계-3**:

[2575] tert-부틸 N-[[2-메틸-4-[2-(4-옥소부틸)피라졸로[4,3-b]피리딘-7-일]페닐]메틸]카바메이트(0.22g, 234.55 μmol, 41.86% 수율). LC-MS (ES^+): *m/z* 409.4 $[M+H]^+$.

[2576] **단계-4**:

[2577] tert-부틸 N-[[4-[2-[4-[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]부틸]피라졸로[4,3-b]피리딘-7-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(0.2g, 102.82 μmol, 19.09% 수율). LC-MS (ES^+): *m/z* 680.5 $[M+H]^+$.

[2578] **단계-5**:

[2579] 3-[4-[1-[4-[7-[4-(아미노메틸)-3-메틸-페닐]피라졸로[4,3-b]피리딘-2-일]부틸]-4-피페리딜]아닐리노]피페리딘-2,6-다이온 HCl 염(0.18g, 90.03 μmol, 34.00% 수율). LC-MS (ES^+): *m/z* 580.5 $[M+H]^+$.

[2580] **단계-6**:

[2581] 5-tert-부틸-N-[[4-[2-[4-[4-[4-[(2,6-다이옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1 피페리딜]부틸]피라졸로[4,3-b]피리딘-7-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3 카복스아마이드 TFA 염(19mg, 21.87 μmol, 6.74% 수율).

[2582] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.78 (s, 1H), 9.48 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.93 (bs, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.60 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.55 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.63 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.57 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.52 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.29-4.25 (m, 1H), 3.39-3.22 (m, 1H), 3.17-3.12 (m, 2H), 2.96-2.92 (m, 2H), 2.74-2.61 (m, 1H), 2.61-2.59 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.04-2.01 (m, 3H), 1.92-1.85 (m, 3H), 1.76-1.69 (m, 4H), 1.44 (s, 9H).

[2583] LC-MS (ES^+): *m/z* 732.2 $[M+H]^+$.

[2584] 이동상-A: 물 중 10mM 아세트산암모늄

[2585] 이동상-B: ACN

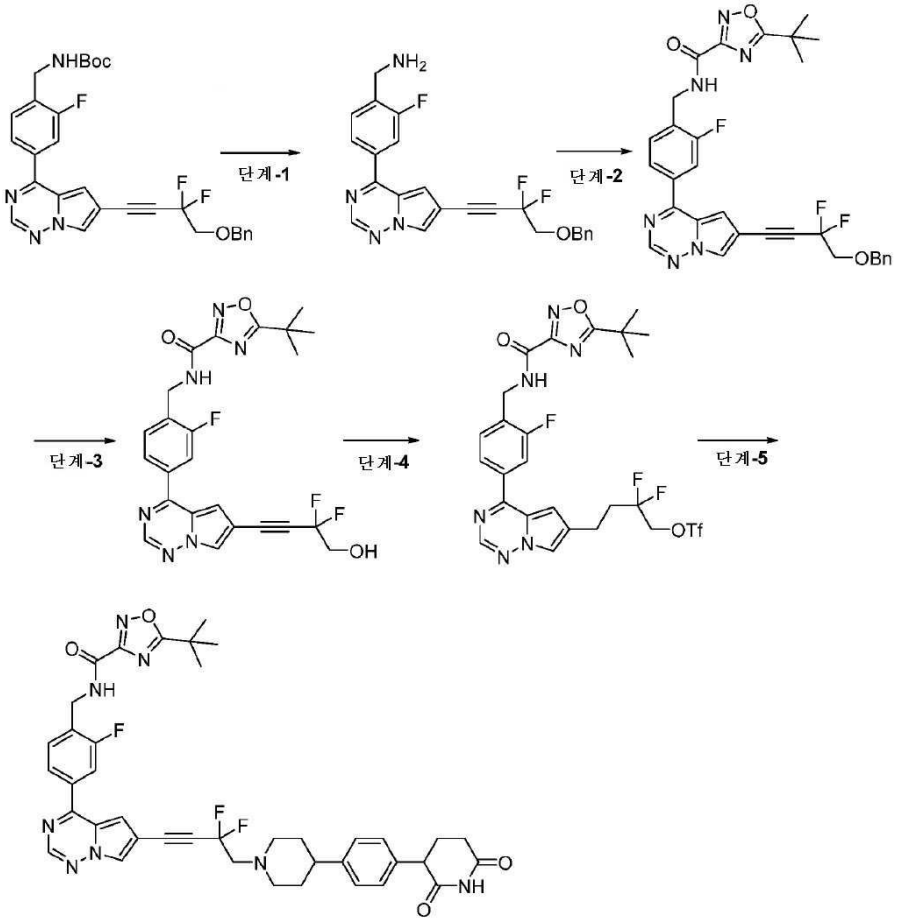
[2586] 칼럼: X Bridge BEH C18 2.5㎛, 2.1×50㎜

[2587] 유량: 0.5㎖/분

[2588] 온도: 40℃

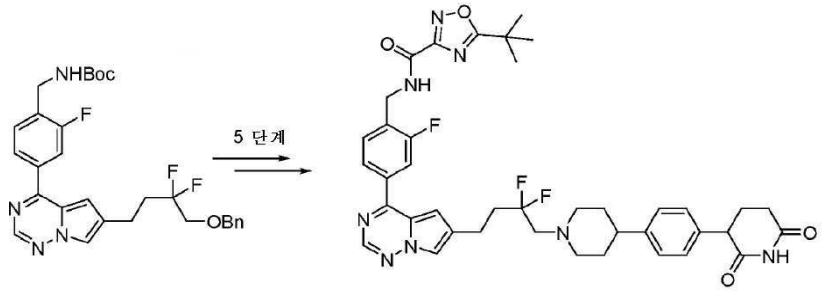
[2589] 시간(분) 및 B%: 0-5; 0.5-5; 2.5-95; 3.7-95; 4.0-5; 5-5

[2590] **실시예 225. 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[4-[4-[4-(2,6-다이옥소-3-피페리딜)페닐]-1-피페리딜]-3,3-다이플루오로-부트-1-인일]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-플루오로-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드의 합성**



[2591]

[2592] 반응 단계 및 조건은 하기에 제시된 실시예 169와 동일하다.



[2593]

[2594] **단계-1**:

[2595] [4-[6-(4-벤질옥시-3,3-다이플루오로-부트-1-인일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-플루오로-페닐]메탄아민 HCl 염(0.4g, 814.23 μmol, 91.01% 수율). LC-MS (ES^+): *m/z* 437.4 $[M+H]^+$.

[2596] **단계-2**:

[2597] N-[[4-[6-(4-벤질옥시-3,3-다이플루오로-부트-1-인일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-플루오로-페닐]메틸]-5-tert-부틸-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드(0.45g, 731.53 μmol, 79.81% 수율). LC-MS (ES^+): *m/z* 589.9 $[M+H]^+$.

[2598] **단계-3**:

[2599] 5-tert-부틸-N-[[4-[6-(3,3-다이플루오로-4-하이드록시-부트-1-인일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-플루오로-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드(0.02g, 28.93 μmol, 68.10% 수율). LC-MS (ES^+): *m/z* 499.5 $[M+H]^+$.

[2600] **단계-4**:

[2601] [4-[4-[4-[[(5-tert-부틸-1,2,4-옥사다이아졸-3-카보닐)아미노]메틸]-3-플루오로-페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일]-2,2-다이플루오로-부틸] 트라이플루오로메탄설포네이트(0.1g, 104.20μmol, 51.94% 수율). LC-MS (ES^+): *m/z* 631.3 $[M+H]^+$.

[2602] **단계-5**:

[2603] tert-부틸-N-[[4-[6-[4-[4-[4-(2,6-다이옥소-3-피페리딜)페닐]-1-피페리딜]-3,3-다이플루오로-부트-1-인일]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-플루오로-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드 TFA 염(0.105g, 120.53μmol, 63.33% 수율).

[2604] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.83 (s, 1H), 9.63 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.08-8.06 (m, 1H), 8.00-7.97 (m, 1H), 7.79 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.29 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.04 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 4.63 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.04 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 3.84-3.82 (m, 1H), 3.75-3.72 (m, 2H), 3.09-3.02 (m, 1H), 2.70-2.63 (m, 1H), 2.33-2.01 (m, 6H), 1.43 (s, 9H).

[2605] LC-MS (ES^+): *m/z* 753.4 $[M+H]^+$.

[2606] 이동상 A: 물 중 10mM 아세트산암모늄

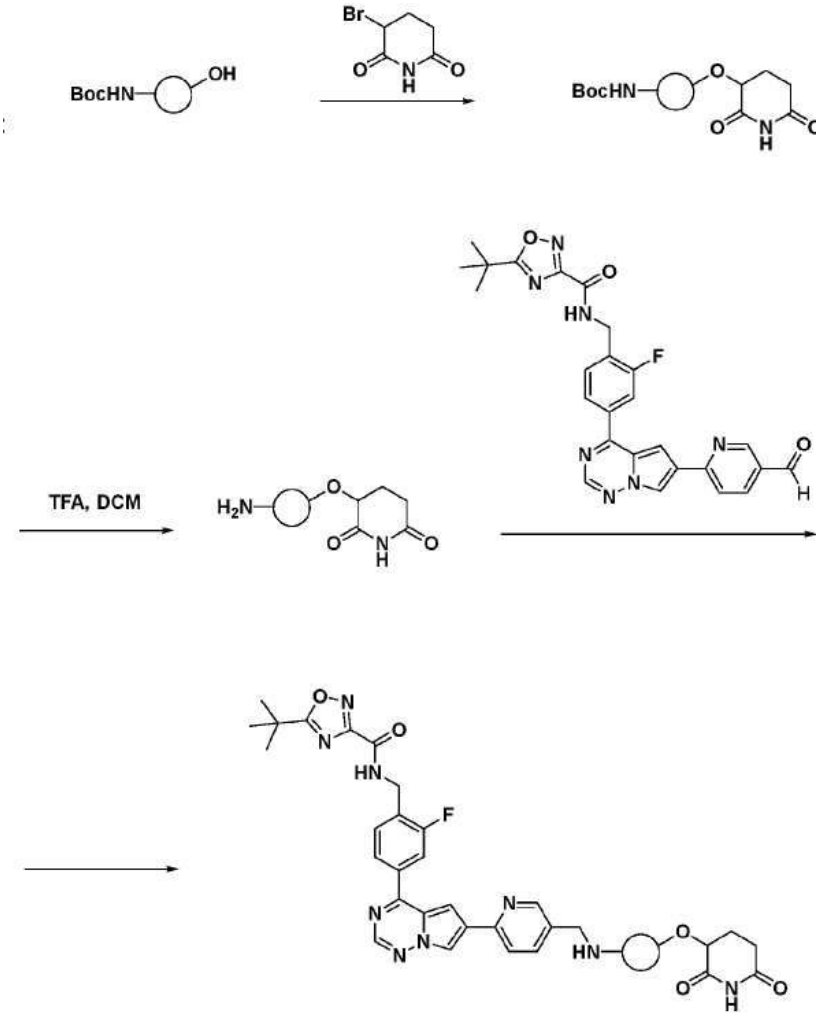
[2607] 이동상 B: ACN

[2608] B의 구배%: 0/5, 0.3/5, 7/95, 8.2/95, 9.2/5, 12/5

[2609] 유량: 0.5mℓ/분

[2610] 칼럼: XBRIDGE C18 2.5㎛, 3.0X50㎜

[2611] **일반적인 절차(피리딘-연결 화합물)**

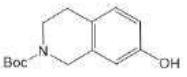
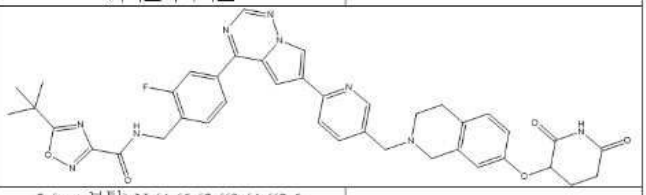
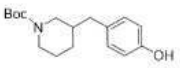
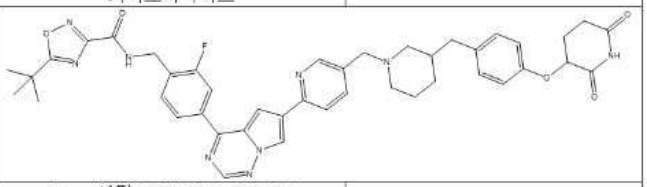
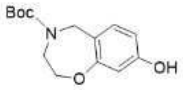


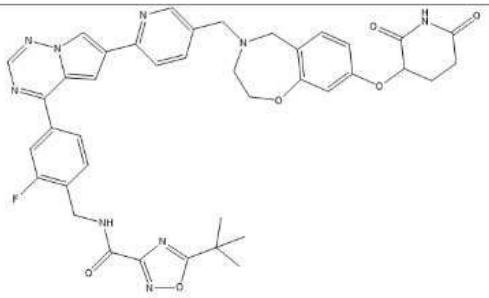
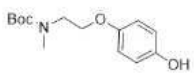
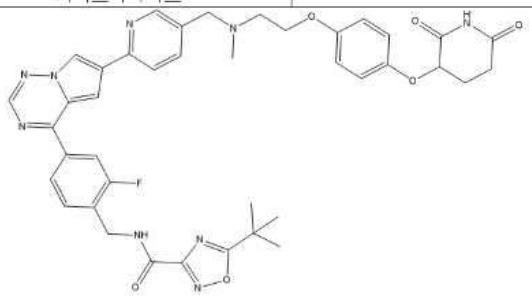
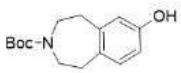
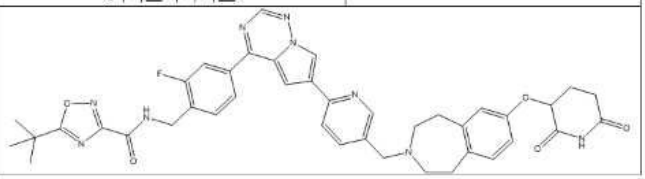
[2612]

[2613] 상기에 제시된 합성 반응식에 도시된 바와 같이, 실시예 226 내지 실시예 237은, Boc-보호된 아미노-페놀/알코올을 Boc-보호된 다이아민 대신에 3-브로모피페리딘-2,6-다이온과 반응시킨 것을 제외하고는, 상기에 기재된 실시예 200과 실질적으로 동일한 방식으로 제조하였다.

표 5

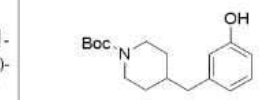
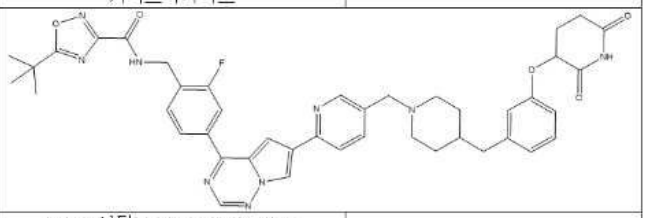
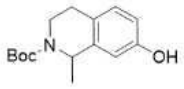
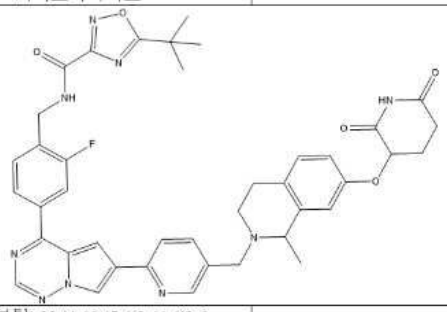
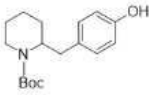
[2614]

실시예	IUPAC 명칭	"대표적인 중간체 빌딩 블록" 전구체
226	5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(5-((7-((2,6-다이옥소피페리딘-3-일)옥시)-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-일)메틸)피리딘-2-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-플루오로벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드	
		
227	5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(5-((3-(4-((2,6-다이옥소피페리딘-3-일)옥시)벤질)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-플루오로벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드	
		
228	5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(5-((8-((2,6-다이옥소피페리딘-3-일)옥시)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메틸)피리딘-2-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-플루오로벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드	

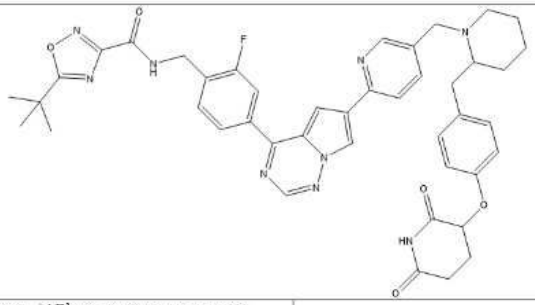
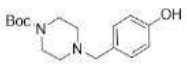
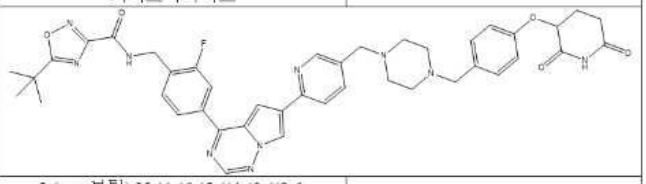
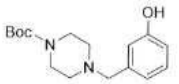
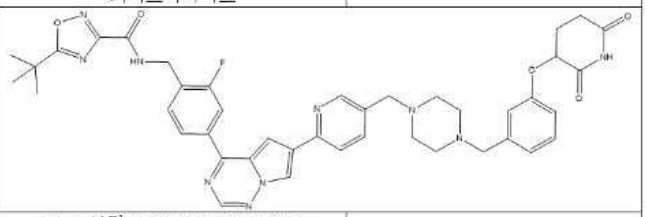
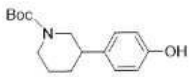
		
229	5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(5-(((2-(4-((2,6-다이옥소피페리딘-3-일)옥시)페녹시)에틸)(메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-플루오로벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드	
		
230	5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(5-((7-((2,6-다이옥소피페리딘-3-일)옥시)-1,2,4,5-테트라하이드로-3H-벤조[d]아제핀-3-일)메틸)피리딘-2-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-플루오로벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드	
		

[2615]

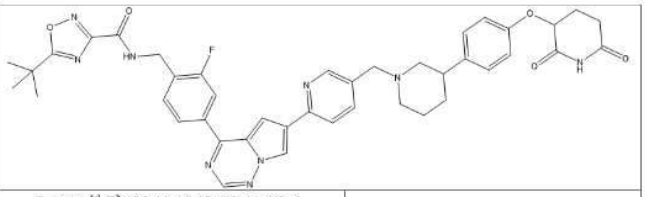
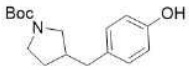
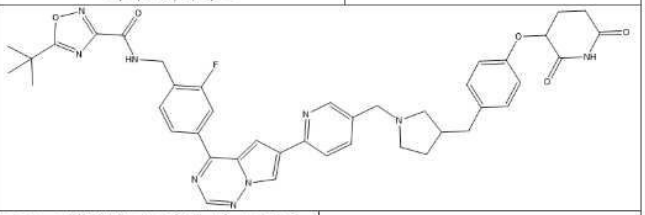
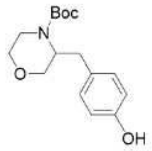
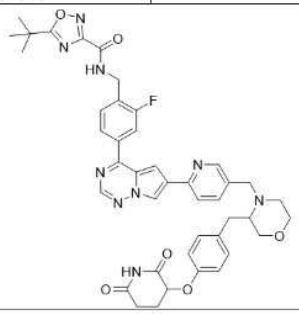
[2616]

231	5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(5-((4-(3-((2,6-다이옥소피페리딘-3-일)옥시)벤질)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-플루오로벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드	
		
232	5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(5-((7-((2,6-다이옥소피페리딘-3-일)옥시)-1-메틸-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-일)메틸)피리딘-2-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-플루오로벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드	
		
233	5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(5-((2-(4-((2,6-다이옥소피페리딘-3-일)옥시)벤질)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-플루오로벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드	

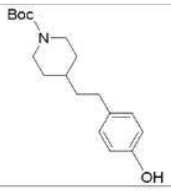
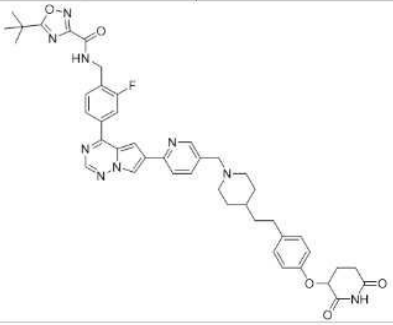
[2617]

		
234	5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(5-((4-(4-((2,6-다이옥소피페리딘-3-일)옥시)벤질)피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-플루오로벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드	
		
235	5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(5-((4-(3-((2,6-다이옥소피페리딘-3-일)옥시)벤질)피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-플루오로벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드	
		
236	5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(5-((3-(4-((2,6-다이옥소피페리딘-3-일)옥시)페닐)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-플루오로벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드	

[2618]

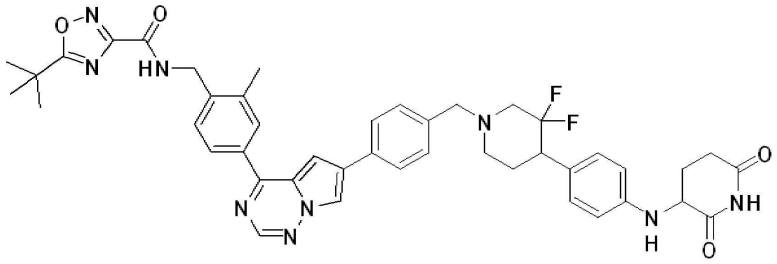
		
237	5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(5-((3-(4-((2,6-다이옥소피페리딘-3-일)옥시)벤질)피롤리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-플루오로벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드	
		
238	5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(5-((3-(4-((2,6-다이옥소피페리딘-3-일)옥시)벤질)몰폴리노)메틸)피리딘-2-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-플루오로벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드	
		

[2619]

239	5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(5-((4-(4-((2,6-다이옥소피페리딘-3-일)옥시)phen 에틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-플루오로벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드	
		

[2620] 실시예 240

[2621] 실시예 240을 실시예 1의 합성에 따라서 제조하였다

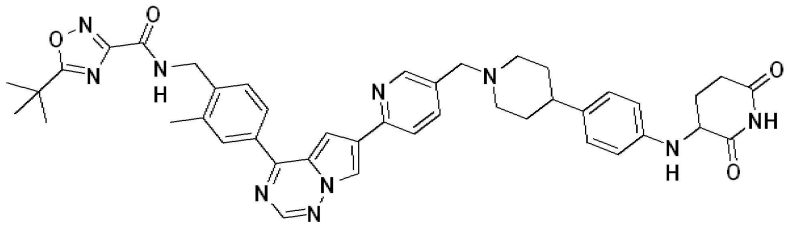


[2622]

[2623] 5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(4-((4-(4-((2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아미노)페닐)-3,3-다이플루오로피페리딘-1-일)메틸)페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.79 (s, 1H), 9.54 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.63 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.80 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.32-4.27 (m, 1H), 3.66 (q, J = 12.5 Hz, 2H), 3.10 (br s, 1H), 2.97-2.59 (m, 5H), 2.47 (s, 3H), 2.41-2.18 (m, 2H), 2.12-1.71 (m, 4H), 1.44 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 802.48 $[M+H]^+$.

[2624] **실시예 241**

[2625] 실시예 241을 실시예 1의 합성에 따라서 제조하였다

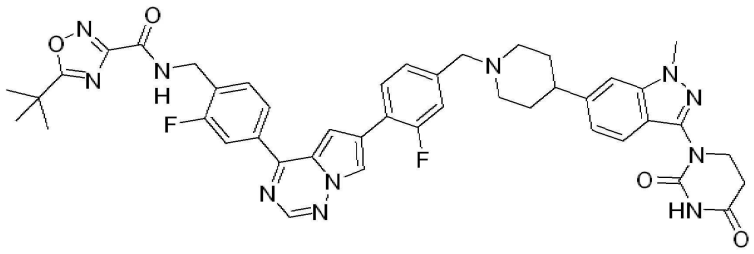


[2626]

[2627] 5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(5-((4-(4-((2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아미노)페닐)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.78 (s, 1H), 9.56 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.56 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.10 - 7.98 (m, 3H), 7.83 - 7.70 (m, 2H), 7.50 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.60 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.65 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.26 (ddd, J = 4.6, 6.7, 11.4 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.92 (br d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.80 - 2.64 (m, 2H), 2.63 - 2.55 (m, 1H), 2.39 - 2.28 (m, 2H), 2.13 - 2.02 (m, 3H), 1.85 (dt, J = 7.3, 12.3 Hz, 1H), 1.72 - 1.56 (m, 4H), 1.45 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 767.4 $[M+H]^+$.

[2628] **실시예 242**

[2629] 실시예 242를 실시예 50의 합성에 따라서 제조하였다



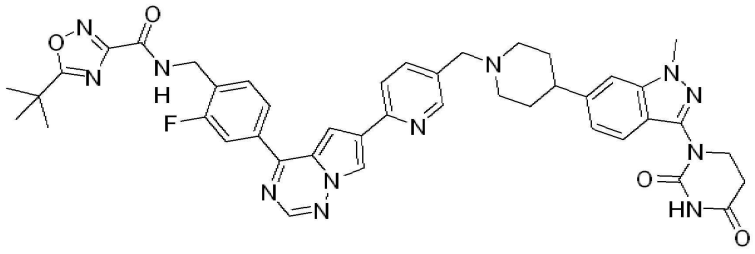
[2630]

[2631] 5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(4-((4-(3-(2,4-다이옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-1-일)메틸)-2-플루오로페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-플루오로벤질)-1,2,4-옥사다이아졸

-3-카복스아마이드. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.89 (s, 1H), 9.60 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 9.50 (br s, 1H), 8.73-8.67 (m, 2H), 8.22 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.08-8.06 (m, 1H), 7.98 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.65-7.55 (m, 3H), 7.50 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.22-6.95 (m, 2H), 4.64 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.45 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 3.95-3.89 (m, 5H), 3.56 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.18-3.15 (m, 2H), 3.00-2.90 (m, 1H), 2.87-2.73 (m, 2H), 2.40-2.24 (m, 3H), 1.45 (s, 9H). LC-MS (ES$^-$): *m/z* 826.26 [M-H]$^-$.

[2632] **실시예 243**

[2633] 실시예 243을 실시예 50의 합성에 따라서 제조하였다

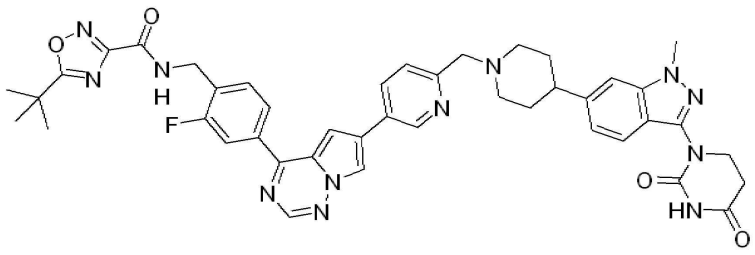


[2634]

[2635] 5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(5-((4-(3-(2,4-다이옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-플루오로벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.55 (s, 1H), 9.62 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.08-8.04 (m, 2H), 7.97 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.66 -7.60 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.64 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.90 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.60-3.50 (m, 2H), 3.20-3.00 (m, 3H), 2.75 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.20-1.90 (m, 4H), 1.44 (s, 9H). LC-MS (ES$^-$): *m/z* 809.35 [M-H]$^-$.

[2636] **실시예 244**

[2637] 실시예 244를 실시예 50의 합성에 따라서 제조하였다

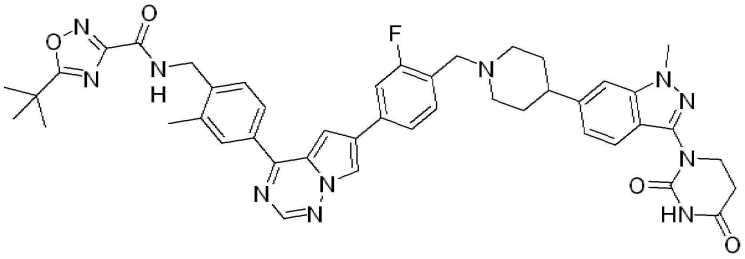


[2638]

[2639] 5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(6-((4-(3-(2,4-다이옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-3-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-플루오로벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드. ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 10.56 (s, 1H), 9.61 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 9.11 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.87 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.34 (dd, *J* = 2.0 & 8.0 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.61 (t, *J* = 8.0 Hz, 3H), 7.55 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.63 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.97 (s, 1H), 3.90 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.01 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 2.74 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.69 (br s, 1H), 2.21 (br s, 2H), 1.82 (br s, 4H), 1.44 (s, 9H). LC-MS (ES$^-$): *m/z* 809.27 [M-H]$^-$.

[2640] **실시예 245**

[2641] 실시예 245를 실시예 50의 합성에 따라서 제조하였다

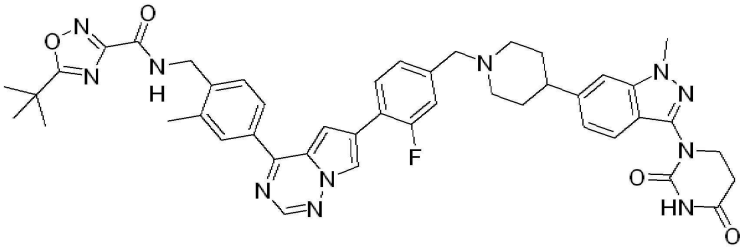


[2642]

[2643] 5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(4-((4-(3-(2,4-다이옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-1-일)메틸)-3-플루오로페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.58 (s, 1H), 9.56 (m, 1H), 8.08-8.05 (m, 1H), 8.02 (s, 2H), 7.98 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.70 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (s, 3H), 7.01 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.57 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.90 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.48 (br s, 2H), 3.27-3.22 (m, 2H), 3.01-2.99 (m, 1H), 2.75 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.44 (br s, 3H), 2.11-1.98 (m, 4H), 1.45 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 824.40 [M+H]$^+$.

[2644] **실시예 246**

[2645] 실시예 246을 실시예 50의 합성에 따라서 제조하였다

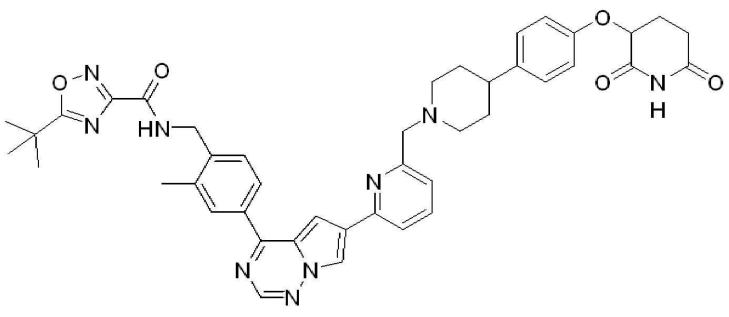


[2646]

[2647] 5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(4-((4-(3-(2,4-다이옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-1-일)메틸)-2-플루오로페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.54 (s, 1H), 9.54 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.20 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.02 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.60(t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.08-7.00 (m, 1H), 4.57 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.43 (br s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.90 (t, *J* = 6.4Hz, 2H), 3.56-3.53 (m, 2H), 3.16-2.99 (m, 3H), 2.75 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.11-1.96 (m, 4H), 1.44 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 824.40 [M+H]$^+$.

[2648] **실시예 247**

[2649] 실시예 247을 실시예 50의 합성에 따라서 제조하였다



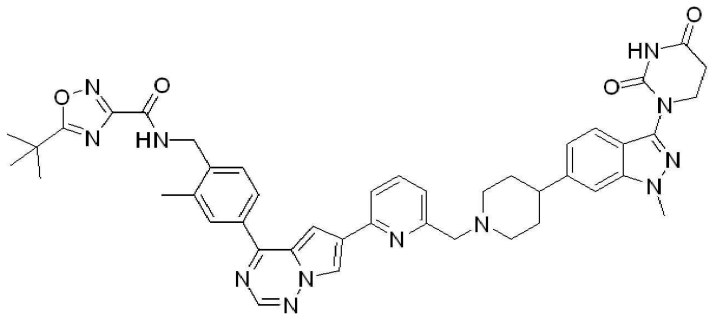
[2650]

[2651] 5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(6-((4-(4-((2,6-다이옥소피페리딘-3-일)옥시)페닐)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드. ^{1}H-NMR (400

MHz, DMSO-d_6) δ 10.92 (s, 1H), 9.55 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.01 (t, J = 13.0 Hz, 3H), 7.91 (s, 1H), 7.47 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.20-5.16 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.55 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.26 (s, 2H), 2.75-2.67 (m, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.19-2.08 (m, 6H), 1.43 (s, 9H). LC-MS (ES^-): m/z 766.29 $[M-H]^-$.

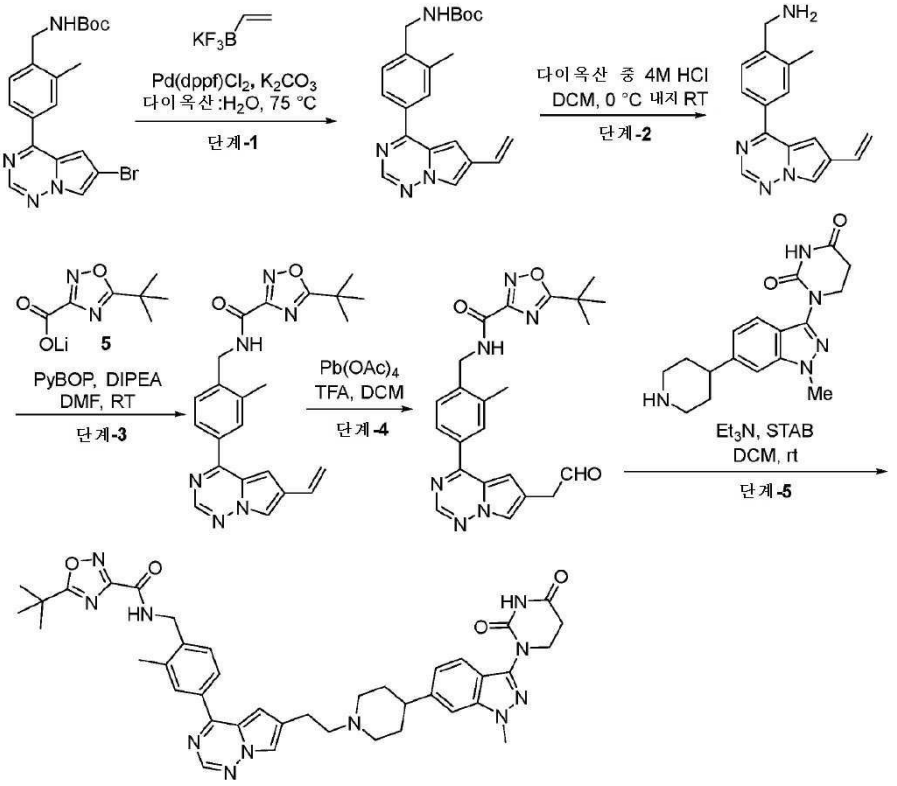
[2652] **실시예 248**

[2653] 실시예 248을 실시예 50의 합성에 따라서 제조하였다

[2654] 

[2655] 5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(6-((4-(3-(2,4-다이옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.53 (s, 1H), 9.51 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.02 (t, J = 8.4 Hz, 3H), 7.89 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), (m, 3H), 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.90 (t, J = 6.8 Hz, 4H), 3.13 (s, 2H), 2.75 (t, J = 6.4 Hz, 3H), 2.57-2.50 (m, 5H), 1.88 (s, 4H), 1.44 (s, 9H). LC-MS (ES^+): m/z 807.68 $[M+H]^+$.

[2656] **실시예 249. 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[2-[4-[3-(2,4-다이옥소헥사하이드로피리미딘-1-일)-1-메틸-인다졸-6-일]-1-피페리딜]에틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드의 합성**



[2657]

[2658] **단계-1**:

[2659] RT에서 물(6㎖) 및 다이옥산(24㎖) 중 *tert*-부틸 N-[[4-(6-브로모피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(2g, 4.79mmol) 및 포타슘 바이닐트라이플루오로보레이트(1.41g, 10.5mmol)의 교반 용액에 탄산칼륨(1.99g, 14.4mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤 가스로 20분 동안 퍼징하고, $Pd(dppf)Cl_2$(526mg, 719 μmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤 가스로 추가로 10분 동안 퍼징하고, 그것을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 그 후에, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시키고, 그 다음 물질을 물과 EtOAc 상이에 분배시켰다. 유기층을 분리시키고, 염수 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 생성물을 제공하였다. 조 화합물을 실리카(100-200메시 크기) 및 용리액으로서 0-50% EtOAc/석유 에터를 사용하여 칼럼 크로마토그래피로 정제시켜 생성물 *tert*-부틸 N-[[2-메틸-4-(6-바이닐피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)페닐]메틸]카바메이트(1.5g, 3.91mmol, 81% 수율)를 회백색 고체로서 제공하였다. Rf = 0.3 (20%, EtOAc/석유 에터). LC-MS (ES^+): *m/z* 365.38 $[M+H]^+$.

[2660] **단계-2**:

[2661] 0℃에서 DCM(6㎖) 중 *tert*-부틸 N-[[2-메틸-4-(6-바이닐피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)페닐]메틸]카바메이트(1.5g, 4.12mmol)의 용액에 1,4-다이옥산 중 4M HCl(20.6㎖)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 서서히 RT로 만들었고, 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 조물질을 *n*-펜탄(2 X 10㎖)으로 배산처리하여 목적하는 생성물 [2-메틸-4-(6-바이닐피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4 일)페닐]메탄아민(1.2g, 3.91mmol, 95% 수율)을 연한 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 265.52 $[M+H]^+$.

[2662] **단계-3**:

[2663] RT에서 DMF(10㎖) 중 [2-메틸-4-(6-바이닐피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)페닐]메탄아민(1.0g, 3.32mmol, HCl 염) 및 (5-tert-부틸-1,2,4-옥사다이아졸-3-카보닐)옥시리튬(878mg, 4.99mmol)의 교반 용액에 DIPEA(579㎕, 3.32mmol)를 첨가하고, 그 다음 PyBOP(3.46g, 6.65mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 그 후에, 반응 혼합물을 얼음 냉각된 물(50㎖)로 희석시키고, 얻은 침전물을 여과하고, 진공 하에서 건조시켜 조 생성물을 제공하였다. 조 화합물을 실리카(100-200메시 크기) 및 용리액으로서 0-100% EtOAc/석유 에터를 사용하여 칼럼 크로마토그래피로 정제시켜 생성물 5-*tert*-부틸-N-[[2-메틸-4-(6-바이닐피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드(1.00g, 2.28mmol, 69% 수율)를 연

한 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 417.57 $[M+H]^+$.

[2664] **단계-4:**

[2665] DCM(3㎖) 중 5-*tert*-부틸-N-[[2-메틸-4-(6-바이닐피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드(0.2g, 480㎛ol)의 용액에 2,2,2-트라이플루오로아세트산(2.96g, 26.0mmol, 2.0㎖)을 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 5분 동안 교반하고, 그 다음, 그것에 아세트산납(IV)(213㎎, 480㎛ol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 서서히 실온까지 가온시키고, 2시간 동안 교반하였다. 그 후에, 반응 혼합물을 진공하에서 농축시켜 조 생성물을 얻었고, 이것을 물과 DCM 상이에 분배시켰다. 유기층을 분리시키고, $NaHCO_3$ 포화 용액, 염수로 세척하고, 그 다음 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 합한 유기층을 농축시켜 목적하는 생성물 5-*tert*-부틸-N-[[2-메틸-4-[6-(2-옥소에틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드(0.17g, 279㎛ol, 58% 수율)를 밝은 적색 고체로서 제공하였다. 조 생성물을 추가로 정제시키지 않고 다음 단계에서 사용하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 433.57 $[M+H]^+$.

[2666] **단계-5:**

[2667] DCM(4㎖) 중 1-[1-메틸-6-(4-피페리딜)인다졸-3-일]헥사하이드로피리미딘-2,4-다이온(173.51㎎, 393.09㎛ol, TFA 염)의 교반 용액에 트라이에틸아민(397.76㎎, 3.93mmol, 547.89㎕)을 0℃에서 첨가하고, 10분 동안 교반한 후 5-tert-부틸-N-[[2-메틸-4-[6-(2-옥소에틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드(0.17g, 393.09㎛ol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온까지 가온시키고, 5시간 동안 교반하였다. 그 후, 반응 혼합물을 0℃까지 냉각시키고, 소듐 트라이아세톡시보로하이드라이드(499.87㎎, 2.36mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온까지 가온시키고, 추가로 11시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(2㎖)로 반응정지시키고, 10% MeOH-DCM 용액(3×10㎖)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 용액(5㎖)으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 얻었다. 조 생성물을 역상 분취용 HPLC으로 정제시켜 생성물 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[2-[4-[3-(2,4-다이옥소헥사하이드로피리미딘-1-일)-1-메틸-인다졸-6-일]-1-피페리딜]에틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드(95.6㎎, 119.88㎛ol, 30.50% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다.

[2668] <u>분취용-HPLC 방법:</u>

[2669] 칼럼/치수: sunfire C18 (19*250*5㎛)

[2670] 이동상 A: 물 중 0.1% FA(수성)

[2671] 이동상 B: 아세토나이트릴(ORG)

[2672] 구배(시간/B%): 0/10, 3/10, 12/38, 13.5/38, 13.51/100, 17/100, 17.1/10, 20/10

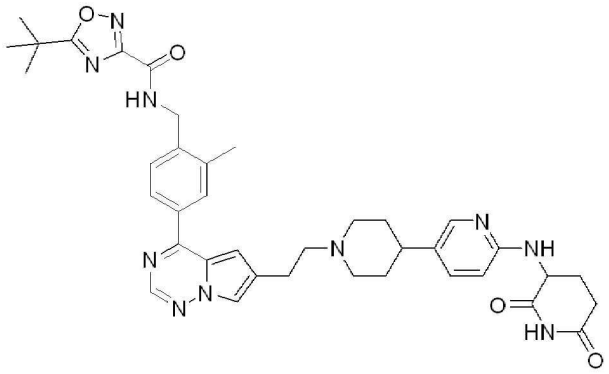
[2673] 유량: 16㎖/분

[2674] 용해도: 아세토나이트릴 + THF + 물

[2675] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.51 (s, 1H), 9.49 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 7.55 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.90 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.11 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 2.92-2.91 (m, 2H), 2.76-2.68 (m, 5H), 2.46 (s, 3H), 2.14 (t, *J* = 10.4 Hz, 2H), 1.84-1.75 (m, 4H), 1.43 (s, 9H). LC-MS (ES^+): *m/z* 744.41 $[M+H]^+$.

[2676] **실시예 250**

[2677] 실시예 250을 실시예 249의 합성에 따라서 제조하였다



[2678]

[2679] 5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(2-(4-(6-((2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아미노)피리딘-3-일)피페리딘-1-일)에틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드.

[2680] 분취용 HPLC 조건:

[2681] 칼럼/치수: X-SELECT C18(19*250, 5um)

[2682] 이동상 A: 물 중 0.1% TFA

[2683] 이동상 B: 100% ACN

[2684] 구배(시간/B%): 0/10, 2/10, 10/40, 12/40, 12.1/100.

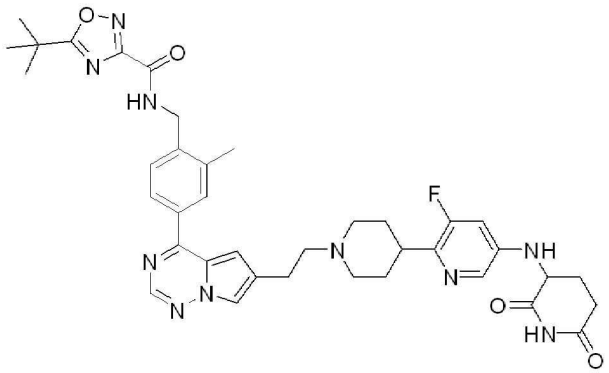
[2685] 유량: 18㎖/분.

[2686] 용해도: 물+THF+CAN

[2687] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.96 (s, 1H), 9.54 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 9.32 (br s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.18 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.88-7.82 (m, 1H), 7.63 (br s, 1H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.09 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.71 (br s, 1H), 4.56 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.52-3.50 (m, 4H), 3.20-3.18 (m, 2H), 3.07 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.80-2.54 (m, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.12-2.01 (m, 4H), 1.82 (t, J = 12.2 Hz, 2H), 1.47 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): m/z 705.45 [M +H]$^+$.

[2688] **실시예 251**

[2689] 실시예 251을 실시예 249의 합성에 따라서 제조하였다



[2690]

[2691] 5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(2-(4-(5-((2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아미노)-3-플루오로피리딘-2-일)피페리딘-1-일)에틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드.

[2692] 분취용-HPLC 방법:

[2693] 칼럼/치수: X-select 18 C18(19*150, 5um)

[2694] 이동상 A: 물 중 0.1% TFA

[2695] 이동상 B: 100% ACN

[2696] 구배(시간/B%): 0/20, 2/10, 10/40 15/40 16/100 17/100 18/100

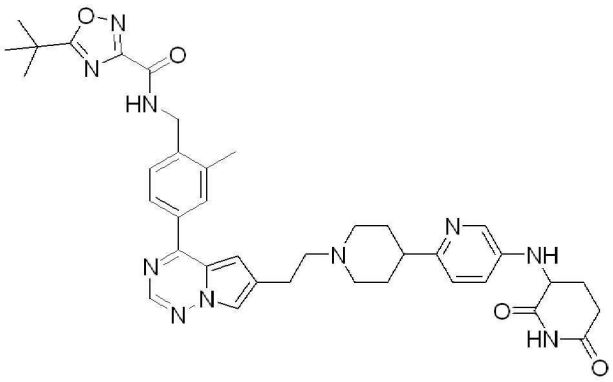
[2697] 유량: 16㎖/분

[2698] 용해도: ACN+H_2O

[2699] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.87 (s, 1H), 9.53 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.94 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 2.0, 12.8 Hz, 1H), 6.43 (br s, 1H), 4.54 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.39 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.67-3.64 (m, 2H), 3.55-3.47 (m, 2H), 3.22-3.12 (m, 5H), 2.72-2.68 (m, 1H), 2.57-2.50 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.08-1.90 (m, 6H), 1.43 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): m/z 723.27 [M +H]$^+$.

[2700] **실시예 252**

[2701] 실시예 252를 실시예 249의 합성에 따라서 제조하였다

[2702] 

[2703] 5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(2-(4-(5-((2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아미노)피리딘-2-일)피페리딘-1-일)에틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드.

[2704] 분취용-HPLC 방법:

[2705] 이동상(A): 물 중 0.1% TFA

[2706] 이동상(B): ACN

[2707] 유량: 17㎖/분

[2708] 칼럼: X-SELECT C18 5㎛(19×150㎜)

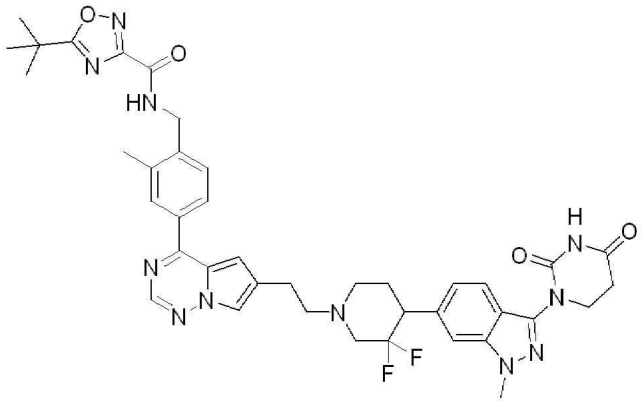
[2709] 구배 시간 B%: 0/15, 2/15, 10/35., 13/35 13.1/98, 15/98, 15.1/10, 17/10

[2710] 용해도: THF +ACN+ 물

[2711] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.96 (s, 1H), 9.54 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 9.33 (br s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.03 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.4, 2H), 7.36 (br s, 1H), 7.21 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.48-4.46 (m, 1H), 3.71-3.68 (m, 2H), 3.52-3.49 (m, 2H), 3.21-3.06 (m, 5H), 2.74-2.59 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.20-2.10 (m, 3H), 2.07-1.82 (m, 3H), 1.43 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): m/z 705.29 [M +H]$^+$.

[2712] **실시예 253**

[2713] 실시예 253을 실시예 249의 합성에 따라서 제조하였다.



[2714]

[2715] 5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(2-(4-(3-(2,4-다이옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-3,3-다이플루오로피페리딘-1-일)에틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드.

[2716] 분취용-HPLC 방법:

[2717] 칼럼/치수: kinetex C18(19*250, 5um)

[2718] 이동상 A: 물 중 5MM 아세트산암모늄

[2719] 이동상 B: 아세토나이트릴

[2720] 구배(시간/B%) 0/25, 2/25, 10/60, 16/60, 16.10/100, 19/100, 19.10/25, 22/25

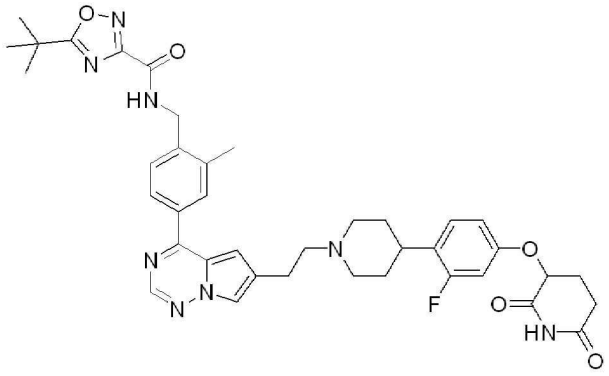
[2721] 유량: 18mℓ/분.

[2722] 용해도: THF + ACN + 물

[2723] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.55 (s, 1H), 9.51 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.96 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.60-7.55 (m, 2H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.92 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.31-3.12 (m, 3H), 3.01-2.92 (m, 2H), 2.82-2.74 (m, 4H), 2.54-2.50 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.32-2.23 (m, 2H), 1.87-1.85 (m, 1H), 1.43 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): m/z 780.35 $[M+H]^+$.

[2724] **실시예 254**

[2725] 실시예 254를 실시예 249의 합성에 따라서 제조하였다



[2726]

[2727] 5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(2-(4-(4-((2,6-다이옥소피페리딘-3-일)옥시)-2-플루오로페닐)피페리딘-1-일)에틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드.

[2728] 분취용-HPLC 방법:

[2729] 칼럼/치수: X-Select C18(19*250*5um)

[2730] 이동상 A: 물 중 0.05% TFA

[2731] 이동상 B: ACN (org)

[2732] 구배(시간/B%): 0/10, 2.50/15, 16.10/57, 16.20/98, 18.50/98, 18.60/10, 20.50/10

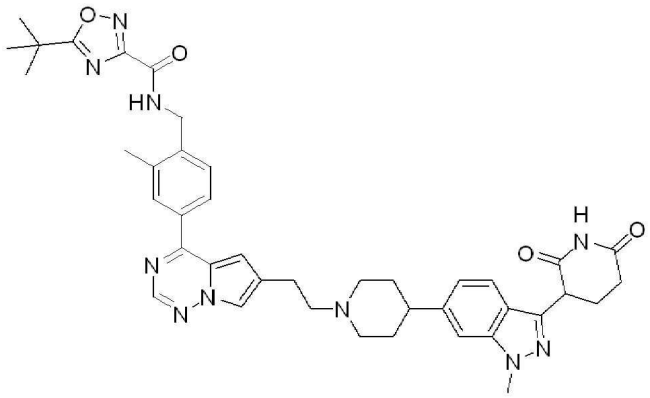
[2733] 유량: 17mℓ/분

[2734] 용해도: ACN+ THF

[2735] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.92 (s, 1H), 9.54 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.19 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.98- 7.93 (m, 2H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.42-7.15 (m, 2H), 6.95 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.23-5.22 (m, 1H), 4.54 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.65-3.51 (m, 2H), 3.49-3.48 (m, 2H), 3.20-3.13 (m, 5H), 2.70-2.62 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.20-2.11 (m, 2H), 2.07-1.90 (m, 4H), 1.43 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): m/z 780.35 [M +H]$^+$.

[2736] **실시예 255**

[2737] 실시예 255를 실시예 249의 합성에 따라서 제조하였다

[2738] 

[2739] 5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(2-(4-(3-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-1-일)에틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드.

[2740] 분취용-HPLC 방법:

[2741] 칼럼/치수: Sunfire C18(19*150, 5um)

[2742] 이동상 A: 물 중 0.1% TFA

[2743] 이동상 B: 아세토나이트릴

[2744] 구배(시간/B%): 0/10, 3/10, 10/35, 18/35, 18.10/100, 22/100, 22.1/10, 24/20.

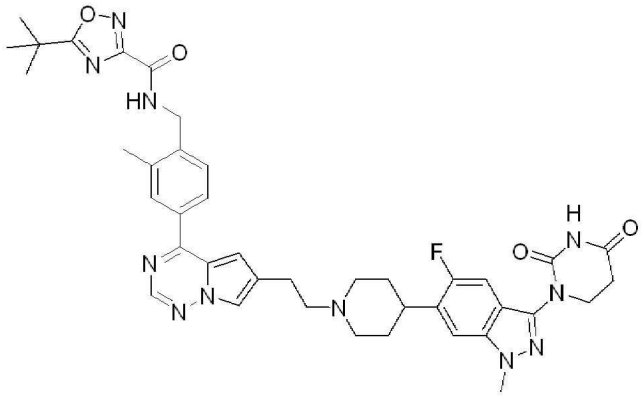
[2745] 유량: 18mℓ/분

[2746] 용해도: THF + ACN + 물

[2747] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.84 (s, 1H), 9.50 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.11 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.95-7.97 (m, 2H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.45-7.47 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.04 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.33-4.31 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.12-3.32 (m, 2H), 2.91-2.94 (m, 2H), 2.50-2.68 (m, 5H), 2.42 (s, 3H), 2.32-2.31(m, 1H), 1.75-1.81 (m, 3H), 1.43-1.43 (m, 4H), 1.45 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): m/z 743.22 [M +H]$^+$.

[2748] **실시예 256**

[2749] 실시예 256을 실시예 249의 합성에 따라서 제조하였다



[2750]

[2751] 5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(2-(4-(3-(2,4-다이옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)-5-플루오로-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-1-일)에틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드.

[2752] 분취용-HPLC 방법:

[2753] 칼럼/치수: SunfireC18(19*250*5μ)

[2754] 이동상 A: 물 중 0.1% TFA

[2755] 이동상 B: 아세토나이트릴

[2756] 구배(시간/B%): 0/10, 2/10, 15/60, 16/100, 20/100, 20.1/10, 23/10

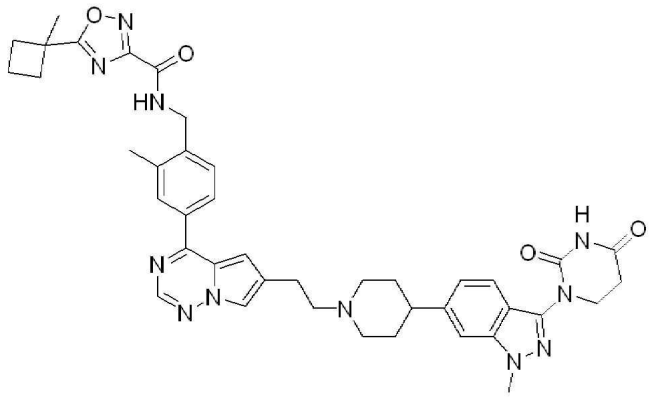
[2757] 유량: 16mℓ/분

[2758] 용해도: 아세토나이트릴+물

[2759] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.54 (s, 1H), 9.54 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.20 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.48-7.40 (m, 3H), 7.26-7.22 (m, 1H), 4.55 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.90 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.73-3.70 (m, 2H), 3.53-3.52 (m, 2H), 3.23-3.16 (m, 5H), 2.75 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.11-2.01 (m, 4H), 1.43 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): m/z 762.36 [M +H]$^+$.

[2760] **실시예 257**

[2761] 실시예 257을 실시예 249의 합성에 따라서 제조하였다



[2762]

[2763] N-(4-(6-(2-(4-(3-(2,4-다이옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-1-일)에틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-5-(1-메틸사이클로부틸)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드.

[2764] 분취용-HPLC 방법:

[2765] 칼럼/치수: X-Select C18(19*250, 5㎛)

[2766] 이동상 A: 물 중 5mM AA

[2767] 이동상 B: 100% 아세토나이트릴

[2768] 구배(시간/B%): 0/15, 2/15, 10/55, 19/55, 19.1/100.

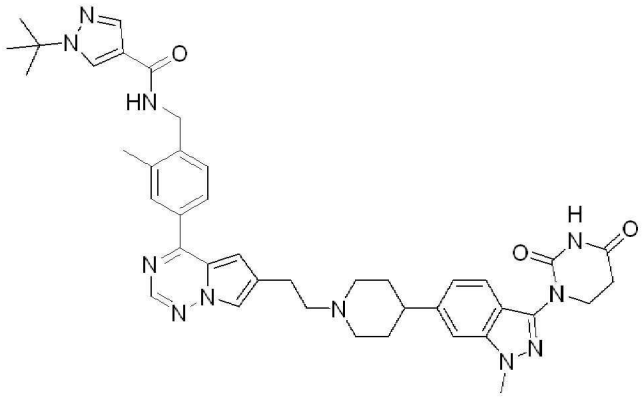
[2769] 유량: 18 mℓ/분

[2770] 희석액: 아세토나이트릴 + 물 + THF

[2771] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.55 (s, 1H), 9.51 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.95 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.04 (dd, J = 1.0, 8.6 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.90 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.12-3.09 (m, 2H), 2.92-2.88 (m, 2H), 2.76-2.50 (m, 7H), 2.46 (s, 3H), 2.15-2.09 (m, 4H), 2.08-1.90 (m, 1H), 1.90 (s, 2H), 1.80-1.75 (m, 3H), 1.62 (s, 3H). LC-MS (ES$^-$): m/z 754.10 [M-H]$^-$

[2772] **실시예 258**

[2773] 실시예 258을 실시예 249의 합성에 따라서 제조하였다

[2774] 

[2775] 1-(tert-부틸)-N-(4-(6-(2-(4-(3-(2,4-다이옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-1-일)에틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-1H-피라졸-4-카복스아마이드.

[2776] 분취용-HPLC 방법:

[2777] 칼럼/치수: XBridge -C18(19*250*5um)

[2778] 이동상 A: 물 중 5mM ABC

[2779] 이동상 B: 아세토나이트릴

[2780] 구배(시간/B%): 0/15, 2/15, 10/35, 20/40, 22/65, 22.1/100, 24/100, 24.1/15, 26/15

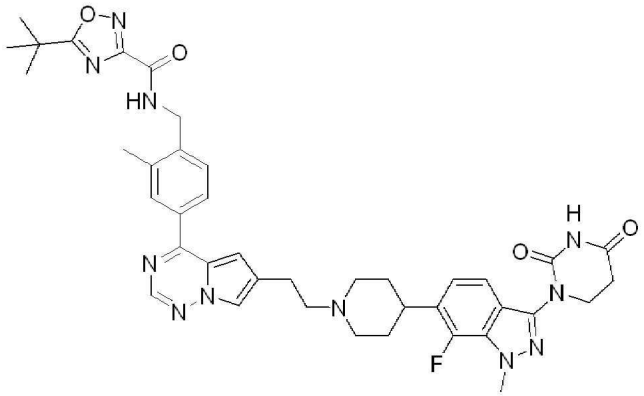
[2781] 유량: 17mℓ/분

[2782] 용해도: 아세토나이트릴 + 물 + THF

[2783] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.54 (s, 1H), 8.54-8.52 (m, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.10-8.09 (m, 1H), 7.96-7.93 (m, 3H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.04 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.90 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.13-3.09 (m, 2H), 2.94-2.90 (m, 2H), 2.74 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.69-2.65 (m, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.14-2.09 (m, 2H), 1.83-1.72 (m, 4H), 1.53 (s, 9H). LC-MS (ES$^-$): m/z 740.12 [M-H]$^-$

[2784] **실시예 259**

[2785] 실시예 259를 실시예 249의 합성에 따라서 제조하였다



[2786]

[2787] 5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(2-(4-(3-(2,4-다이옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)-7-플루오로-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-1-일)에틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드.

[2788] 분취용-HPLC 방법:

[2789] 칼럼/치수: X-Select C18(19*250, 5um)

[2790] 이동상 A: 물 중 0.05% TFA

[2791] 이동상 B: ACN

[2792] 구배(시간/B%): 0/10, 2/10, 14.90/59.1, 15/98, 17/98, 17.10/10, 19/10

[2793] 유량: 17㎖/분.

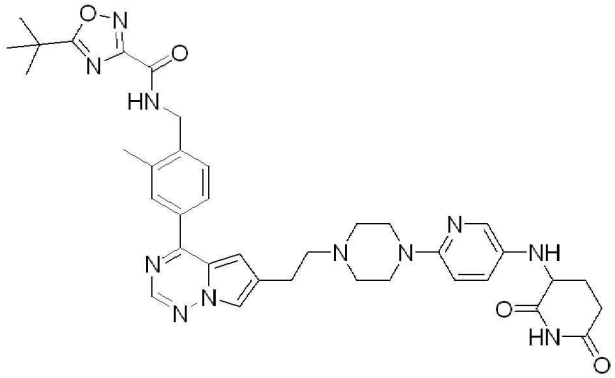
[2794] 용해도: THF+ACN

[2795] LCMS(ES-): m/z760.05[M -H]$^-$

[2796] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.64 (s, 1H), 9.54 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 9.24 (br s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.47-7.45 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 6.99-6.95 (m, 1H), 4.55 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.91 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.72-3.70 (m, 2H), 3.42-3.12 (m, 7H), 2.75 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.20-1.80 (m, 4H), 1.43(s, 9H). LC-MS (ES$^-$): m/z 760.05 [M-H]$^-$.

[2797] **실시예 260**

[2798] 실시예 260을 실시예 249의 합성에 따라서 제조하였다



[2799]

[2800] 5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(2-(4-(5-((2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아미노)피리딘-2-일)피페라진-1-일)에틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드.

[2801] 분취용-HPLC 방법:

[2802] 칼럼/치수: SunfireC18(19*150,5um)

[2803] 이동상 A: 물 중 0.05% TFA

[2804] 이동상 B: 100% 아세토나이트릴

[2805] 구배(시간/B%): 0/10, 2/10, 10.4/50, 10.5/98, 12.5/98, 12.6/10, 14.6/10

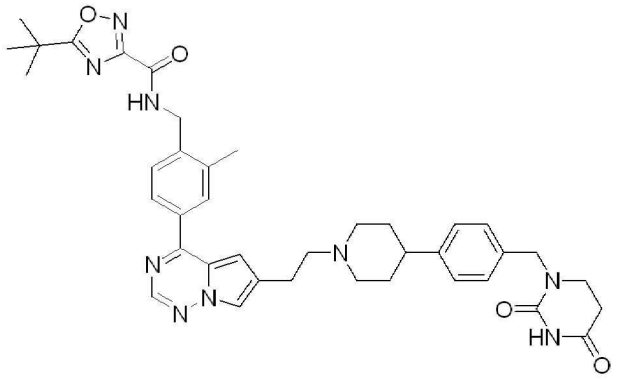
[2806] 유량: 17㎖/분.

[2807] 용해도: ACN + 물 + THF

[2808] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.84 (s, 1H), 9.56 (br s, 1H), 9.54 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.68 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (s, 2H), 6.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.29-4.26 (m, 1H), 4.14-4.11 (m, 2H), 3.65-3.62 (m, 2H), 3.54-3.50 (m, 2H), 3.20-3.04 (m, 6H), 2.73-2.67 (m, 1H), 2.62-2.57 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.12-2.07 (m, 1H), 1.92-1.82 (m, 1H), 1.43(s, 9H). LC-MS (ES$^-$): *m/z* 704.08 [M-H]$^-$.

[2809] **실시예 261**

[2810] 실시예 261을 실시예 249의 합성에 따라서 제조하였다

[2811] 

[2812] 5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(2-(4-(4-((2,4-다이옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)메틸)페닐)피페리딘-1-일)에틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드.

[2813] 분취용-HPLC 방법:

[2814] 칼럼/치수: LUNA C 18(21*250*5um)

[2815] 이동상: 물 중 0.05% TFA

[2816] 이동상 B: ACN

[2817] 구배(시간/B%):0/10, 2.5/25, 15.25/54, 15.35/98, 17.35/98, 17.45/10, 19.45/10

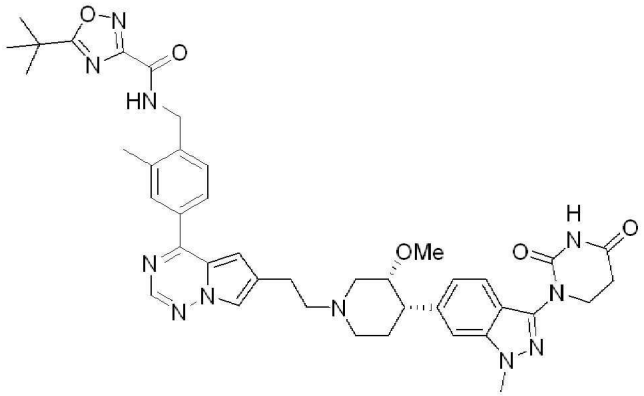
[2818] 유량: 17㎖/분

[2819] 용해도: ACN + 물

[2820] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.20 (s, 1H), 9.52 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 9.23 (br s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.33-7.21 (m, 5H), 4.55 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.68-3.65 (m, 2H), 3.57-3.47 (m, 2H), 3.27 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.20-3.06 (m, 4H), 2.86-2.80 (m, 1H), 2.51-2.49 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.15-2.04 (m, 2H), 1.86-1.78 (m, 2H), 1.43 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 704.45 [M+H]$^+$.

[2821] **실시예 262**

[2822] 실시예 262를 실시예 249의 합성에 따라서 제조하였다



[2823]

[2824] 5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(2-((3R,4S)-4-(3-(2,4-다이옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-3-메톡시피페리딘-1-일)에틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드(입체화학은 임의로 배정하였음).

[2825] 분취용-HPLC 방법:

[2826] 칼럼/치수: KINETEX-C18(19*250um)

[2827] 이동상 A: 물 중 0.05% TFA

[2828] 이동상 B: 100% 아세토나이트릴

[2829] 구배(시간/B%): 0/10, 2/10, 16/63.10, 16.1/98, 18.1/98, 18.2/10, 20.20/10

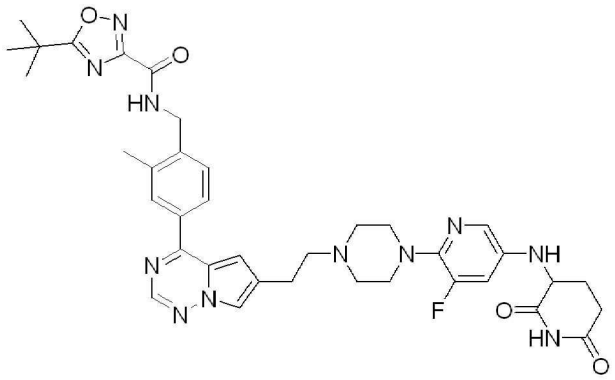
[2830] 유량: 17㎖/분

[2831] 용해도: 아세토나이트릴 + 물

[2832] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.52 (s, 1H), 9.54 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 9.25 (br s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.13 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.96-3.90 (m, 4H), 3.62-3.50 (m, 3H), 3.27-3.18 (m, 5H), 3.13 (s, 3H), 2.76 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.03-2.00 (m, 1H), 1.44 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): m/z 774.70 $[M+H]^+$.

[2833] **실시예 263**

[2834] 실시예 263을 실시예 249의 합성에 따라서 제조하였다



[2835]

[2836] 5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(2-(4-(5-((2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아미노)-3-플루오로피리딘-2-일)피페라진-1-일)에틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드.

[2837] 분취용-HPLC 방법:

[2838] 이동상 (A): H_2O 중 0.1% TFA

[2839] 이동상 (B): 100% ACN

[2840] 유량: 16mℓ/분

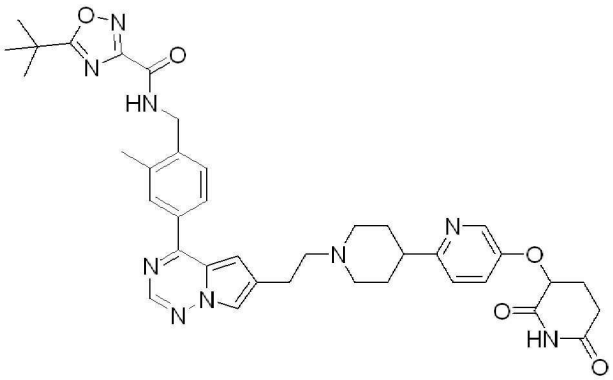
[2841] 칼럼: X-Select CSH C18 5㎛(19×250mm)

[2842] 구배 시간 B%: 0/30,2/30,12/90,13/100.

[2843] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-$d6$) 10.84 (s, 1H), 9.53 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 9.52 (brs, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.94 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.03 (dd, J = 2.2, 14.6 Hz, 1H), 6.10 (brs, 1H), 4.55 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.34-4.33 (m, 1H), 3.69-3.61 (m, 4H), 3.55 (brs, 2H), 3.19-3.15 (m, 4H), 3.08 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 2.71-2.68 (m, 1H), 2.60-2.59 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.11-2.08 (m, 1H), 1.88-1.78 (m, 1H), 1.43 (s, 9H). LC-MS (ES$^-$): m/z 722.03 $[M-H]^-$.

[2844] **실시예 264**

[2845] 실시예 264를 실시예 249의 합성에 따라서 제조하였다

[2846] 

[2847] 5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(2-(4-(5-((2,6-다이옥소피페리딘-3-일)옥시)피리딘-2-일)피페리딘-1-일)에틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드.

[2848] 분취용-HPLC 방법:

[2849] 칼럼/치수: XSelect C18(19*250, 5㎛)

[2850] 이동상 A: 물 중 0.1% TFA

[2851] 이동상 B: 100% 아세토나이트릴

[2852] 구배(시간/B%): 0/10, 3/10, 10/35, 16/35, 16.1/100, 19/100, 19.1/10, 21/10,

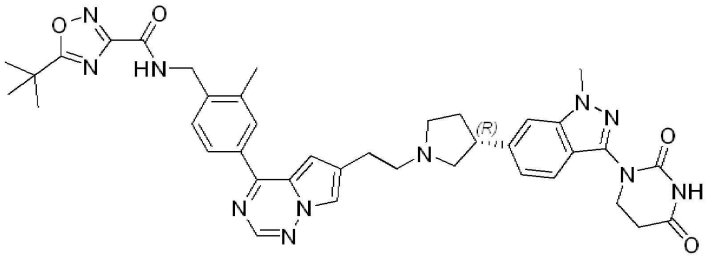
[2853] 유량: 16mℓ/분.

[2854] 용해도: ACN + 물 + THF

[2855] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 9.54 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 9.19 (br s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.29 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.95 (d, J = 7.2 Hz, 1H, 세미-커버됨(semi-covered)), 7.94 (s, 1H), 7.48-7.43 (m, 2H), 7.26 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.31-5.27 (m, 1H), 4.56 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.69-3.67 (m, 2H), 3.49-3.47 (m, 2H), 3.21-3.09 (m, 4H), 2.96 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.71-2.60 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.23-2.19 (m, 2H), 2.18-1.94 (m, 4H), 1.44 (s, 9H) ppm. LC-MS (ES$^+$): m/z 706.39 $[M+H]^+$.

[2856] **실시예 265**

[2857] 실시예 265를 실시예 249의 합성에 따라서 제조하였다



[2858]

[2859] (*R*)-5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(2-(3-(3-(2,4-다이옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피롤리딘-1-일)에틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드(입체화학은 임의로 배정하였음).

[2860] 분취용-HPLC 방법:

[2861] 칼럼/치수: Sunfire-C18 (19*250*5um)

[2862] 이동상 A: 물 중 0.05% TFA

[2863] 이동상 B: 아세토나이트릴

[2864] 구배(시간/B%): 0/10, 2/10, 13.20/44.2, 13.30/98, 16/98, 16.10/10, 19/10

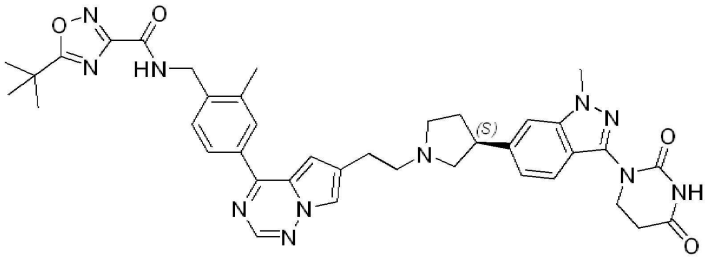
[2865] 유량: 17㎖/분

[2866] 용해도: 아세토나이트릴 + THF

[2867] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.56 (s, 1H), 9.72 (br s, 1H), 9.54 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.21-7.16 (m, 1H), 4.55 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.92 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.69-3.28 (m, 7H), 3.19-3.18 (m, 2H), 2.76 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.32-2.20 (m, 1H), 1.43 (s, 9H). LC-MS (ES$^-$): m/z 728.09 [M-H]$^-$.

[2868] **실시예 266**

[2869] 실시예 266을 실시예 249의 합성에 따라서 제조하였다



[2870]

[2871] (*S*)-5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(2-(3-(3-(2,4-다이옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피롤리딘-1-일)에틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드(입체화학은 임의로 배정하였음).

[2872] 분취용 HPLC 조건:

[2873] 칼럼/치수: Sunfire-C18 (19*250*5um)

[2874] 이동상 A: 물 중 0.05% TFA

[2875] 이동상 B: 아세토나이트릴

[2876] 구배(시간/B%): 0/10, 2/10, 13.20/44.2, 13.30/98, 16/98, 16.10/10, 19/10

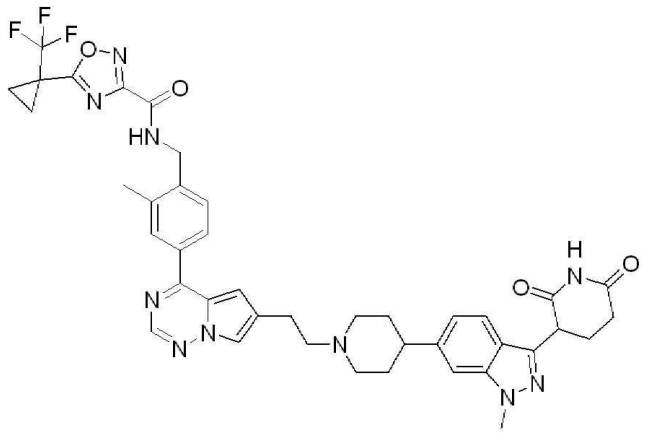
[2877] 유량: 17㎖/분

[2878] 용해도: 아세토나이트릴 + THF

[2879] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.56 (s, 1H), 9.72 (br s, 1H), 9.54 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.21-7.10 (m, 1H), 4.55 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.89 (t, J = 10.0, 2H), 3.66-3.29 (m, 7H), 3.19-3.18 (m, 2H), 2.76 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.08-2.07 (m, 1H), 1.43 (s, 9H). LC-MS (ES$^-$): m/z 728.02 [M-H]$^-$.

[2880] **실시예 267**

[2881] 실시예 267을 실시예 249의 합성에 따라서 제조하였다

[2882] 

[2883] N-(4-(6-(2-(4-(3-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-1-일)에틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드.

[2884] 분취용-HPLC 방법:

[2885] 칼럼/치수: X Select-C18(19*250*5um)

[2886] 이동상(A): H_2O 중 0.1% FA

[2887] 이동상 B: ACN

[2888] 구배(시간/B%): 0/35, 2/35, 12/40, 16/40, 16.10/98, 18.10/98, 18.20/35, 20.20/35

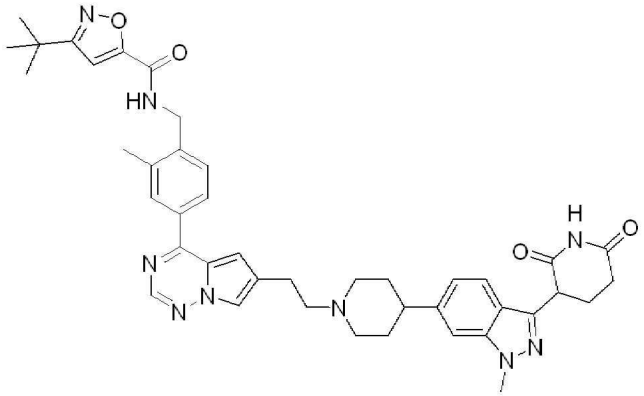
[2889] 유량: 17㎖/분.

[2890] 용해도: THF + 물 + ACN

[2891] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.84 (s, 1H), 9.45 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.33 (br s, 3H), 8.10 (s, 1H), 7.95 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.46-7.44 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.33-4.30 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.16-3.12 (m, 2H), 2.92 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.70-2.61 (m, 5H), 2.46 (s, 3H), 2.33-2.32 (m, 1H), 2.18-2.07 (m, 3H), 1.86-1.75 (m, 8H). LC-MS (ES$^+$): m/z 795.77 [M+H]$^+$.

[2892] **실시예 268**

[2893] 실시예 268을 실시예 249의 합성에 따라서 제조하였다



[2894]

[2895] 3-(tert-부틸)-N-(4-(6-(2-(4-(3-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-1-일)에틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)이속사졸-5-카복스아마이드.

[2896] 분취용-HPLC 방법:

[2897] 칼럼/치수: X-Select C18(19*250, 5㎛)

[2898] 이동상 A: 물 중 0.1% TFA

[2899] 이동상 B: 100% 아세토나이트릴

[2900] 구배(시간/B%): 0/20, 2/20, 10/40, 15/40, 15.1/100, 18/100, 18.1/20, 21/20.

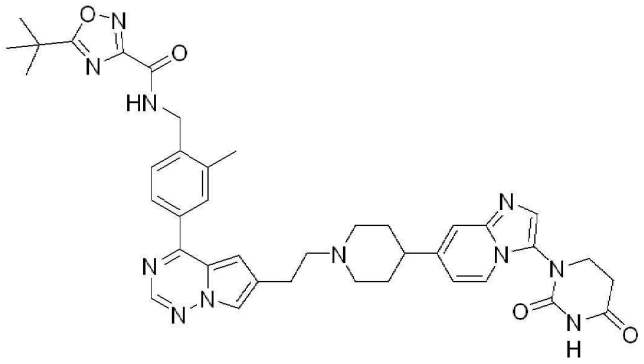
[2901] 유량: 16mℓ/분.

[2902] 용해도: ACN + 물 + THF

[2903] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.88 (s, 1H), 9.47 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 9.24 (br s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.96-7.94 (m, 2H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.07 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.36-4.32 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.65-3.53 (m, 4H), 3.22-3.13 (m, 4H), 3.08-3.00 (m, 1H), 2.67-2.60 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.34-2.32 (m, 1H), 2.17-2.13 (m, 3H), 1.98-1.95 (m, 2H), 1.31 (s, 9H). LC-MS (ES^-): m/z 740.12 $[M-H]^-$.

[2904] **실시예 269**

[2905] 실시예 269를 실시예 249의 합성에 따라서 제조하였다



[2906]

[2907] 5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(2-(4-(3-(2,4-다이옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)피페리딘-1-일)에틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드.

[2908] 분취용-HPLC 방법:

[2909] 칼럼/치수: Sunfire C18(19*150, 5um)

[2910] 이동상 A: 물 중 0.05% TFA

[2911] 이동상 B: 아세토나이트릴

[2912] 구배(시간/B%): 0/10, 3/10, 12/35, 13/35, 13.10/100

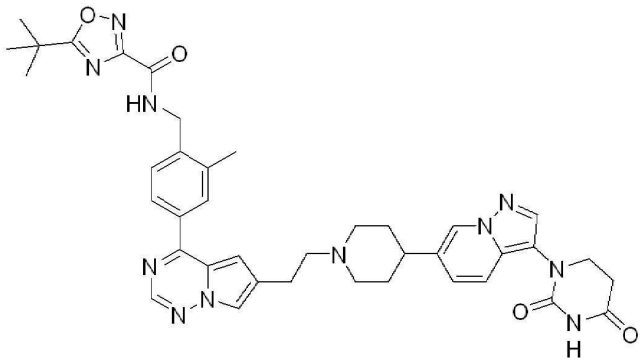
[2913] 유량: 16㎖/분.

[2914] 용해도: 아세토나이트릴 + 물

[2915] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.84 (s, 1H), 9.54 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 9.38 (br s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.96-7.94 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (br s, 1H), 7.22 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.86-3.83 (m, 2H), 3.72-3.66 (m, 2H), 3.53-3.50 (m, 2H), 3.21-3.09 (m, 5H), 2.85 (br s, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.19-2.16 (m, 2H), 1.97-1.88 (m, 2H), 144 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): m/z 730.16 [M+H]$^+$.

[2916] **실시예 270**

[2917] 실시예 270을 실시예 249의 합성에 따라서 제조하였다

[2918] 

[2919] 5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(2-(4-(3-(2,4-다이옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-6-일)피페리딘-1-일)에틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드.

[2920] 분취용-HPLC 방법:

[2921] 칼럼/치수: Sunfire-C18

[2922] 이동상 A: 물 중 0.1% TFA

[2923] 이동상 B: ACN

[2924] 구배(시간/B%) 0/15, 2/15, 10/40, 12/40, 12.1/100, 16/100, 16.1/15, 18/15

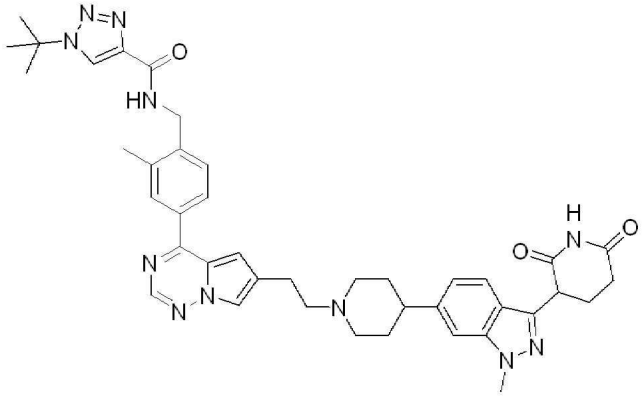
[2925] 유량: 16㎖/분

[2926] 용해도: ACN+ THF+ 물

[2927] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.43 (s, 1H), 9.54 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 9.20 (br s, 1H), 8.60 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.19 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.96-7.94 (m, 2H), 7.59 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23-7.18 (m, 2H), 4.54 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.76 (t, J = 6.6 Hz, 4H), 3.54-3.51 (m, 2H), 3.22-3.08 (m, 4H), 2.95-2.92 (m, 1H), 2.77 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.16-2.13 (m, 2H), 1.94-1.89 (m, 2H), 1.43 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): m/z 730.48 [M+H]$^+$.

[2928] **실시예 271**

[2929] 실시예 271을 실시예 249의 합성에 따라서 제조하였다



[2930]

[2931] 분취용-HPLC 방법:

[2932] 칼럼/치수: X-Select C18(25*250㎜) 5μ

[2933] 이동상 A: 물 중 0.1% TFA

[2934] 이동상 B: 아세토나이트릴

[2935] 구배(시간/B%): 0.01/10, 1/10, 8/30, 16.5/30, 16.6/100, 20/100, 20.1/10, 22/10

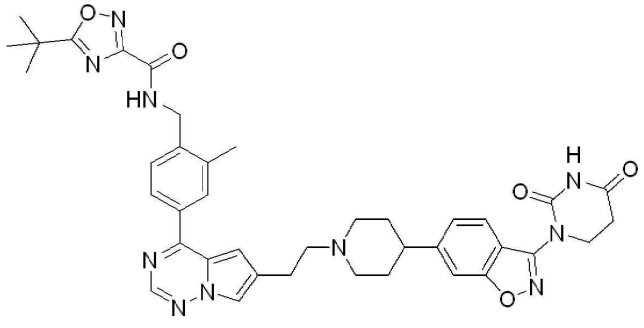
[2936] 유량: 18㎖/분.

[2937] 용해도: THF+ ACN+ 물

[2938] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.99 (s, 1H), 9.22 (br s, 1H), 9.09 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 8.72 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.67 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.03 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.32-4.36 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.73 (br s, 2H), 3.55 (br s, 2H), 3.22-2.99 (m, 5H), 2.61-2.69 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.32-2.37 (m, 1H), 2.13-2.19 (m, 3H), 1.95-1.98 (m, 2H), 1.64 (s, 9H). LC-MS (ES$^-$): *m/z* 740.45 [M-H]$^-$.

[2939] **실시예 272**

[2940] 실시예 272를 실시예 249의 합성에 따라서 제조하였다



[2941]

[2942] 5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(2-(4-(3-(2,4-다이옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)벤조[d]이속사졸-6-일)피페리딘-1-일)에틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드.

[2943] 분취용-HPLC 방법:

[2944] 칼럼/치수: X-Bridge C18(19*250, 5um)

[2945] 이동상 A: 물 중 5mM AA

[2946] 이동상 B: 100% ACN

[2947] 구배(시간/B%): 0/20, 2/20, 10/50, 15/50, 15/100, 20/100, 20.1/20, 23/20.

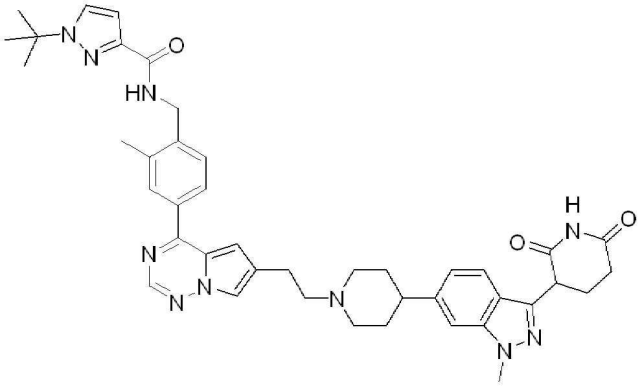
[2948] 유량: 18㎖/분.

[2949] 용해도: 물 + THF + ACN

[2950] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.84 (S, 1H), 9.50 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.10 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.97-7.95 (m, 2H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.45 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.04 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.10 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.90 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.71 (t, J = 15.8 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.09 (t, J = 10.6 Hz, 2H), 1.81-1.72 (m, 4H), 1.44 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): m/z 731.21 [M+H]$^+$.

[2951] **실시예 273**

[2952] 실시예 273을 실시예 249의 합성에 따라서 제조하였다

[2953] 

[2954] 1-(tert-부틸)-N-(4-(6-(2-(4-(3-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-1-일)에틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-1H-피라졸-3-카복스아마이드.

[2955] <u>분취용-HPLC 방법:</u>

[2956] 칼럼/치수: Symmetry C18(19*300*7μ)

[2957] 이동상 A: 물 중 0.05%TFA

[2958] 이동상 B: 아세토나이트릴

[2959] 구배(시간/B%) 0/10, 2/20, 14.5/52, 14.6/98, 17/98, 17.1/10, 20/10.

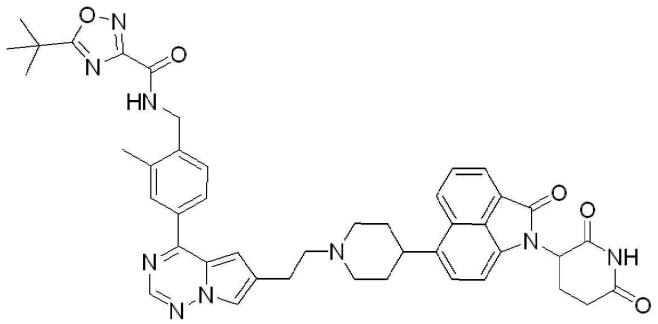
[2960] 유량: 17㎖/분

[2961] 용해도: ACN + THF

[2962] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.99 (s, 1H), 9.15 (br s, 1H), 8.61-8.55 (m, 2H), 8.20 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.96-7.93 (m, 3H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.26-6.96 (m, 2H), 6.67 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.36-4.32 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.73-3.70 (m, 2H), 3.56-3.52 (m, 2H), 3.13-3.00 (m, 1H), 2.69-2.61 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.37-2.34 (m, 1H), 2.19-2.09 (m, 3H), 1.98-1.98 (m, 2H), 1.98 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): m/z 741.47 [M+H]$^+$.

[2963] **실시예 274**

[2964] 실시예 274를 실시예 249의 합성에 따라서 제조하였다



[2965]

[2966] 5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(2-(4-(1-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-2-옥소-1,2-다이하이드로벤조[cd]인돌-6-일)피페리딘-1-일)에틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드.

[2967] 분취용-HPLC 방법:

[2968] 칼럼/치수: X-Select C18(19*250, 5um)

[2969] 이동상 A: 물 중 0.1% TFA

[2970] 이동상 B: 아세토나이트릴

[2971] 구배(시간/B%): 0/15, 2/15, 12/45, 17/45, 17.10/98, 21.50/98, 21.60/15 24.50/15

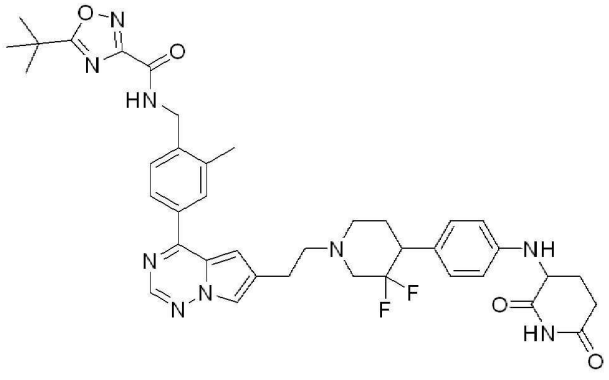
[2972] 유량: 16mℓ/분.

[2973] 용해도: ACN+ 물 + THF

[2974] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 11.14 (s, 1H), 9.53 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.14 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.95-7.97 (m, 2H), 7.88-7.92 (m, 1H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.25-7.27 (m, 1H), 7.07 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.44-5.48 (m, 1H), 4.56 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.62-3.66 (m, 2H), 3.54-3.56 (m, 2H), 3.21-3.29 (m, 4H), 2.92-3.00 (m, 1H), 2.77-2.79 (m, 1H), 2.64-2.67 (m, 1H), 2.49-2.50 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.06-2.16 (m, 5H), 1.43 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): m/z 780.38 [M +H]$^+$.

[2975] **실시예 275**

[2976] 실시예 275를 실시예 249의 합성에 따라서 제조하였다



[2977]

[2978] 5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(2-(4-(4-((2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아미노)페닐)-3,3-다이플루오로피페리딘-1-일)에틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드.

[2979] 분취용 HPLC 조건:

[2980] 칼럼/치수: XBRIDGE-C8(19*250*5um)

[2981] 이동상 A: 물 중 0.1% TFA(수성)

[2982] 이동상 B: 아세토나이트릴

[2983] 구배(시간/B%): 0/10, 3/10, 10/45, 20/45, 20.1/100, 22/100, 22.1/10, 24/10

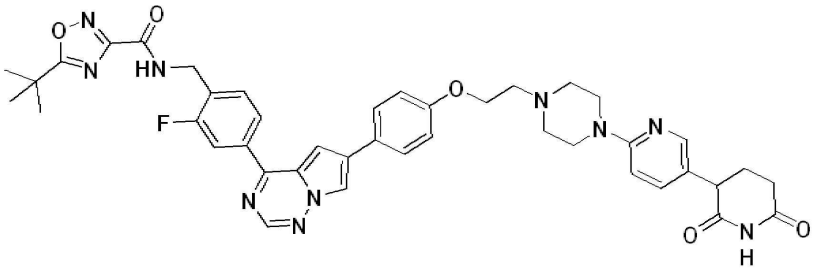
[2984] 유량: 17㎖/분

[2985] 용해도: 아세토나이트릴 + THF

[2986] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.78 (s, 1H), 9.52 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.95 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.01 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.63 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.80 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.31-4.29 (m, 1H), 3.23 (br s, 1H), 2.93-2.51 (m, 8H), 2.46 (s, 3H), 2.46-1.72 (m, 6H), 1.44 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): m/z 705.45 [M +H]$^+$.

[2987] **실시예 276**

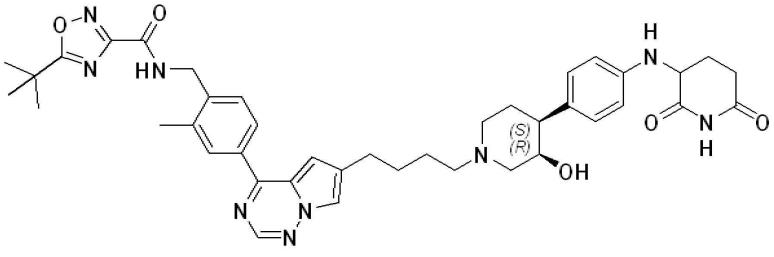
[2988] 실시예 276을 실질적으로 실시예 104의 합성에 따라서 제조하였다

[2989] 

[2990] 5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(4-(2-(4-(5-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)피페라진-1-일)에톡시)페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-플루오로벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.89 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 8.74 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.08 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.00-7.95 (m, 3H), 7.67 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.12-7.09 (m, 2H), 6.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.44-4.39 (m, 4H), 3.82-3.65 (m, 4H), 3.30-3.20 (m, 4H), 2.74-2.65 (m, 1H), 2.54 (s, 1H), 2.27-2.23 (m, 1H), 2.20-2.17 (m, 1H), 2.17 (s, 9H). LC-MS (ES$^-$): m/z 785.18 [M-H]$^-$.

[2991] **실시예 277**

[2992] 실시예 277을 실시예 128의 합성에 따라서 제조하였다

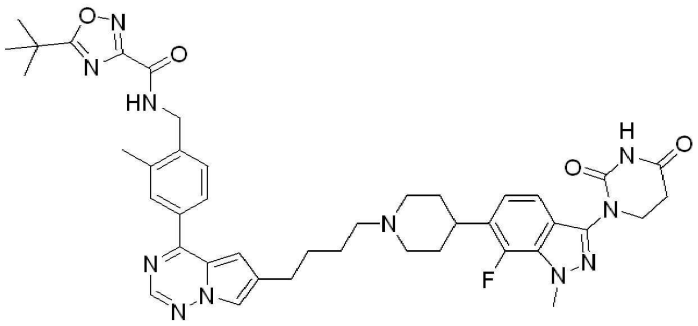
[2993] 

[2994] 5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(4-((3S,4R)-4-(4-((2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아미노)페닐)-3-하이드록시피페리딘-1-일)부틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.89 (s, 1H), 9.52 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.98 (br s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.09 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.09 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.61 (br s, 2H), 4.55 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.28-4.25 (m, 1H), 3.36 (s, 1H), 3.40-3.33 (m, 2H), 3.17-3.03 (m, 4H), 2.77-2.72 (m, 4H), 2.72-

2.67 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.33-2.32 (m, 1H), 2.10-2.07 (m, 1H), 1.88-1.84 (m, 1H), 1.84-1.75 (m, 5H), 1.43 (s, 9H). LC-MS (ES^-): *m/z* 746.30 $[M-H]^-$.

[2995] **실시예 278**

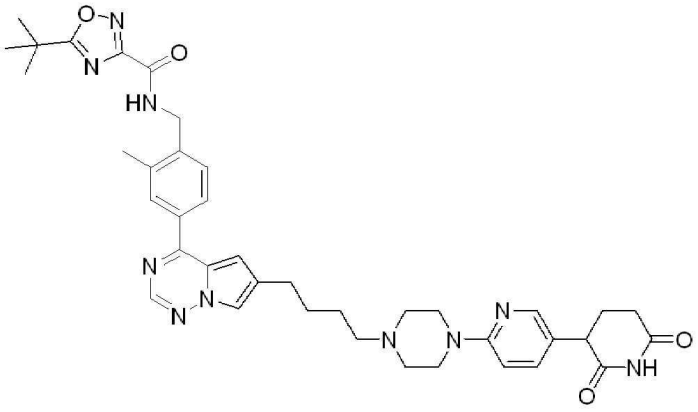
[2996] 실시예 278을 실시예 128의 합성에 따라서 제조하였다

[2997] 

[2998] 5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(4-(4-(3-(2,4-다이옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)-7-플루오로-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-1-일)부틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.58 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.96-7.94 (m, 2H), 7.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.08-7.02 (m, 2H), 4.55 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.90 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.10-3.00 (m, 3H), 2.80-2.65 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.42-2.40 (m, 2H), 2.15-2.00 (m, 2H), 1.85-1.50 (m, 8H), 1.43 (s, 9H). LC-MS (ES^+): *m/z* 790.48 $[M+H]^+$.

[2999] **실시예 279**

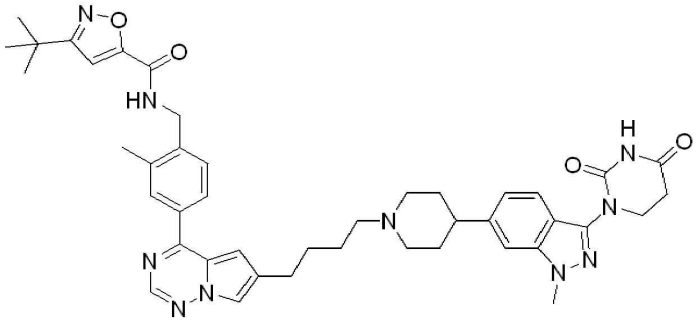
[3000] 실시예 279를 실시예 128의 합성에 따라서 제조하였다

[3001] 

[3002] 5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(4-(4-(5-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)피페라진-1-일)부틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.79 (s, 1H), 9.49 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.95-7.93 (m, 3H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.78 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.75-3.71 (m, 1H), 3.50-3.40 (m, 4H), 2.80-2.55 (m, 5H), 2.45-2.35 (m, 8H), 2.25-1.95 (m, 2H), 1.70-1.50 (m, 4H), 1.43 (s, 9H). LC-MS (ES^+): *m/z* 719.38 $[M+H]^+$.

[3003] **실시예 280**

[3004] 실시예 280을 실시예 128의 합성에 따라서 제조하였다

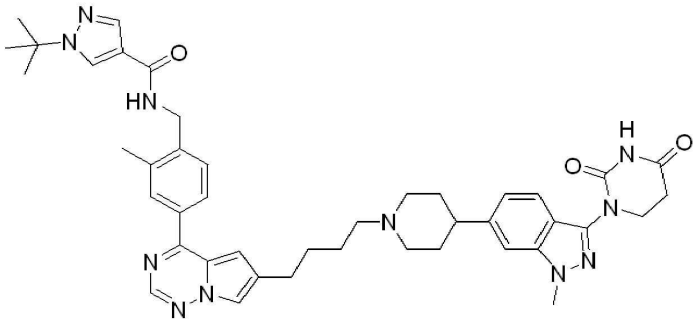


[3005]

[3006] 3-(tert-부틸)-N-(4-(6-(4-(4-(3-(2,4-다이옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-1-일)부틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)이속사졸-5-카복스아마이드. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.52 (s, 1H), 9.42 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.96-7.94 (m, 2H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.45-7.42 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.90 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.00 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.80-2.55 (m, 5H), 2.45 (s, 3H), 2.40-2.30 (m, 2H), 1.90-1.50 (m, 10H), 1.30 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): m/z 771.56 $[M+H]^+$.

[3007] **실시예 281**

[3008] 실시예 281을 실시예 128의 합성에 따라서 제조하였다

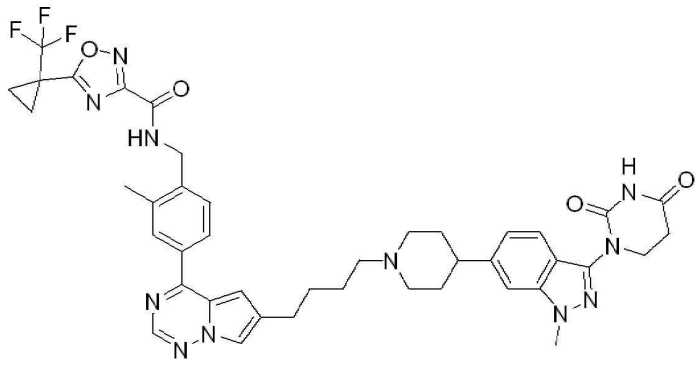


[3009]

[3010] 1-(tert-부틸)-N-(4-(6-(4-(4-(3-(2,4-다이옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-1-일)부틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-1H-피라졸-4-카복스아마이드. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.51 (s, 1H), 8.53 (br s, 1H), 8.51 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.96-7.93 (m, 3H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.46-7.42 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 7.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.89 (t, J = 6.8 Hz, 4H), 3.31-3.00 (m, 2H), 2.72 (t, J = 6.8 Hz, 5H), 2.49 (s, 3H), 2.44-2.35 (m, 2H), 2.07-2.02 (m, 2H), 1.77-1.70 (m, 6H), 1.45 (s, 9H). LC-MS (ES$^-$): m/z 768.08 $[M-H]^-$.

[3011] **실시예 282**

[3012] 실시예 282를 실시예 128의 합성에 따라서 제조하였다

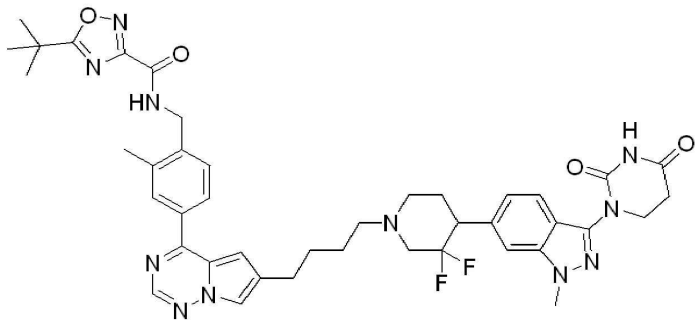


[3013]

[3014] N-(4-(6-(4-(4-(3-(2,4-다이옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-1-일)부틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.54 (s, 1H), 9.59 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.95-7.94 (m, 2H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50-7.40 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.90 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.10 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 2.80-2.55 (m, 5H), 2.45 (s, 3H), 2.44-2.40 (m, 2H), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.85-1.50 (m, 12H). LC-MS (ES$^+$): m/z 824.60 $[M+H]^+$.

[3015] **실시예 283**

[3016] 실시예 283을 실시예 128의 합성에 따라서 제조하였다

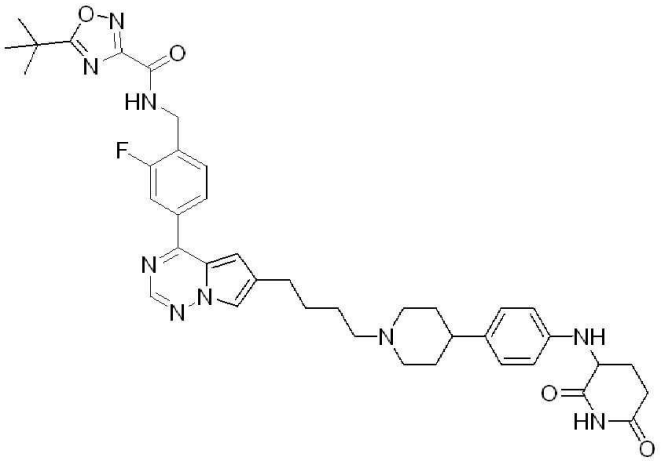


[3017]

[3018] 5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(4-(4-(3-(2,4-다이옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-3,3-다이플루오로피페리딘-1-일)부틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.57 (s, 1H), 9.55 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.00-7.94 (m, 2H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50-7.40 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.10-7.00 (m, 1H), 4.55 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.10-4.04 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.92 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.70-3.30 (m, 5H), 2.80-2.50 (m, 5H), 2.49 (s, 3H), 2.40-2.20 (m, 3H), 1.80-1.70 (m, 4H), 1.43 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): m/z 808.32 $[M+H]^+$.

[3019] **실시예 284**

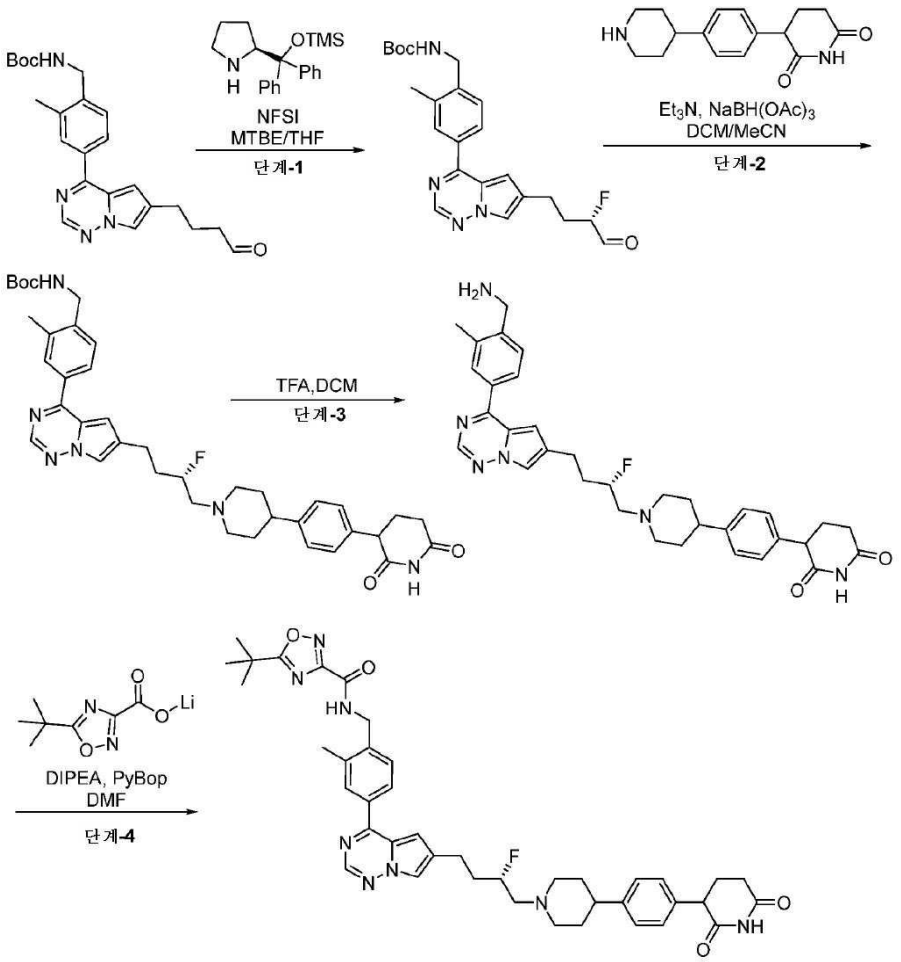
[3020] 실시예 284를 실시예 134의 합성에 따라서 제조하였다



[3021]

[3022] 5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(4-(4-(4-((2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아미노)페닐)피페리딘-1-일)부틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-플루오로벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.77 (s, 1H), 9.58 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.11 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 11.2, 1.6 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.60 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.60 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.21-4.28 (m, 1H), 2.97 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.76-2.49 (m, 4H), 2.41-2.33 (m, 3H), 2.08-2.00 (m, 3H), 1.71-1.66 (m, 1H), 1.60-1.51 (m, 8H), 1.43 (s, 9H). LC-MS (ES^{+}): m/z 736.27 [M+H]$^{+}$.

[3023] **실시예 285. 5-(tert-부틸)-N-(4-(6-((3S)-4-(4-(4-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)페닐)피페리딘-1-일)-3-플루오로부틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드**(입체화학은 임의로 배정하였음)**의 합성**



[3024]

[3025] **단계-1:**

[3026] 0℃에서 MTBE (7.5㎖) 및 THF(2.5㎖) 중 (S)-(-)-α,α-다이페닐-2-피롤리딘메탄올 트라이메틸실릴 에터(20.35 mg, 48.96μmol) 및 tert-부틸 N-[[2-메틸-4-[6-(4-옥소부틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]페닐]메틸]카바메이트(0.4g, 979.21μmol)의 용액에 N-플루오로벤젠설폰이미드(277.91mg, 881.29μmol)를 첨가하고, 16시간 동안 RT에서 교반하였다. 0℃에서 반응 혼합물을 포화 $NaHCO_3$ 용액으로 반응정지시키고, MTBE (10㎖) 및 THF(10 ㎖)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켜 tert-부틸 N-[[2-메틸-4-[6-[rac-(3S)-3-플루오로-4-옥소-부틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]페닐]메틸]카바메이트(0.4g, 402.92μmol, 41.15% 수율)를 조 생성물로서 제공하였고, 이것을 다음 단계에 직접 사용하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 427.99 $[M+H]^+$.

[3027] **단계-2:**

[3028] 25㎖ 1구 RBF에서, 3-[4-(4-피페리딜)페닐]피페리딘-2,6-다이온(543.56mg, 1.41mmol)을 DCM(21㎖) 및 아세토나이트릴(9㎖)에 용해시키고, 그 다음 트라이에틸 아민(949.06mg, 9.38mmol, 1.31㎖)로 염기성화시켰다. 5분 후, tert-부틸 N-[[2-메틸-4-[6-[rac-(3S)-3-플루오로-4-옥소-부틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]페닐]메틸]카바메이트(400.00mg, 937.90μmol)를 반응 혼합물에 첨가하고, 2시간 동안 rt에서 교반하였다. 다음으로, 소듐 트라이아세톡시보로하이드라이드(993.90mg, 4.69mmol)를 0℃에서 첨가하고, 반응을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응을 TLC 및 LCMS로 모니터링하였다. 반응 완결 후, 용매를 감압 하에서 농축시키고, 조물질을 포화 중탄산나트륨 용액으로 세척하였다. 얻은 침전물을 진공 하에서 여과하고, 다이에틸 에터로 수 회 세척하였다. 고체 조물질을 아세트산암모늄 완충액을 사용하여 분취용 HPLC로 추가로 정제시켜 tert-부틸 N-[[2-메틸-4-[6-[rac-(3S)-4-[4-[4-(2,6-다이옥소-3-피페리딜)페닐]-1-피페리딜]-3-플루오로-부틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]페닐]메틸]카바메이트(0.050g, 71.85μmol, 7.66% 수율)를 밝은 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES^-): *m/z* 681.28 $[M-H]^-$.

[3029] **단계-3:**

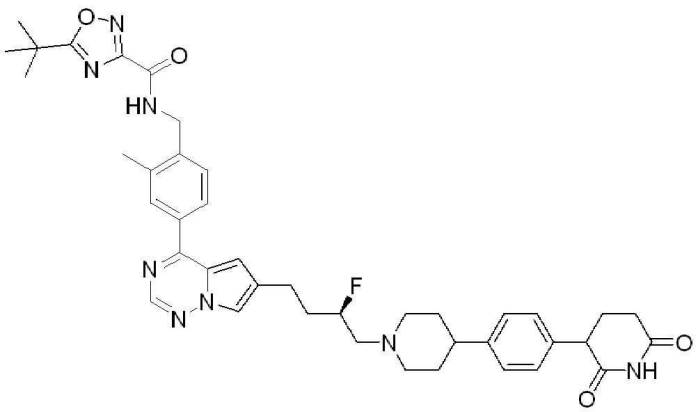
[3030] 0℃에서 DCM(10㎖) 중 tert-부틸 N-[[4-[6-[(3*S*)-4-[4-[4-(2,6-다이옥소-3-피페리딜)페닐]-1-피페리딜]-3-플루오로-부틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(0.047g, 68.83㎛ol)의 교반 용액에, 트라이플루오로아세트산, 99%(592.00mg, 5.19mmol, 0.4㎖)을 적가하였다. 반응을 27℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 감압 하에서 농축시켜 조물질을 얻었다. 조물질을 Et_2O로 배산처리하여 고체 3-[4-[1-[(2S)-4-[4-[4-(아미노메틸)-3-메틸-페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일]-2-플루오로-부틸]-4-피페리딜]페닐]피페리딘-2,6-다이온(0.047g, 64.71㎛ol, 94.02% 수율)을 얻었다. LC-MS (ES^-): *m/z* 581.36 $[M-H]^-$.

[3031] **단계-4:**

[3032] DMF(1㎖) 중 3-[4-[1-[(2S)-4-[4-[4-(아미노메틸)-3-메틸-페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일]-2-플루오로-부틸]-4-피페리딜]페닐]피페리딘-2,6-다이온(45.00mg, 72.68㎛ol, HCl 염) 및 (5-tert-부틸-1,2,4-옥사다이아졸-3-카보닐)옥시리튬(15.36mg, 87.22㎛ol)의 교반 용액에 DIPEA(93.93mg, 726.80㎛ol, 126.60㎕)를 첨가하고, 이것을 5분 동안 0℃에서 교반하였다. 그 다음 PyBOP(75.64mg, 145.36㎛ol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 검 같은 조물질을 얻었다. 조물질을 분취용 HPLC로 정제시켜 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[(3S)-4-[4-[4-(2,6-다이옥소-3-피페리딜)페닐]-1-피페리딜]-3-플루오로-부틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드(25mg, 29.39㎛ol, 40.44% 수율)를 제공하였다. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.89 (s, 1H), 9.55-9.49 (m, 2H), 8.58 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.32-6.96 (m, 5H), 5.15-5.08 (m, 1H), 4.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.85-3.81 (m, 6H), 3.68-3.62 (m, 2H), 2.93-2.84 (m, 3H), 2.67-2.62 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.33-1.88 (m, 8H), 1.42 (s, 9H). LC-MS (ES^+): *m/z* 735.36 $[M+H]^+$.

[3033] **실시예 286**

[3034] 실시예 286을 실시예 285의 합성에 따라서 제조하였다



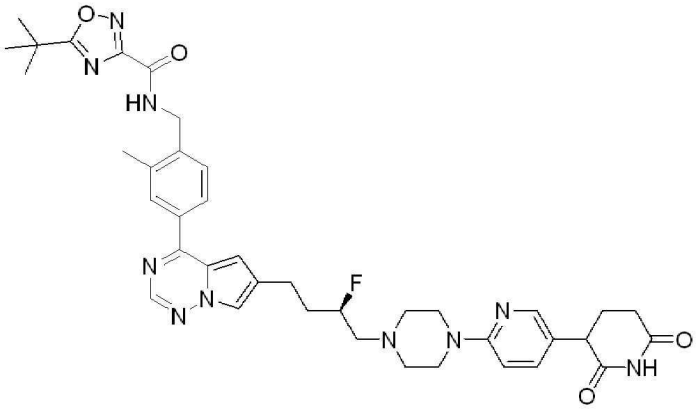
[3035]

[3036] 5-(tert-부틸)-N-(4-(6-((3*S*)-4-(4-(4-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)페닐)피페리딘-1-일)-3-플루오로부틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드(입체화학은 임의로 배정하였음).

[3037] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.79 (s, 1H), 9.49 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.20-8.05 (m, 1H), 7.94 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.30-7.05 (m, 5H), 4.78 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.96-3.60 (m, 1H), 3.18-2.96 (m, 2H), 2.95-2.72 (m, 3H), 2.70-2.52 (m, 3H), 2.45 (s, 4H), 2.98-1.90 (m, 6H), 1.85-1.56 (m, 4H), 1.49 (s, 9H). LC-MS (ES^+): *m/z* 735.43 $[M+H]^+$.

[3038] **실시예 287**

[3039] 실시예 287을 실시예 285의 합성에 따라서 제조하였다



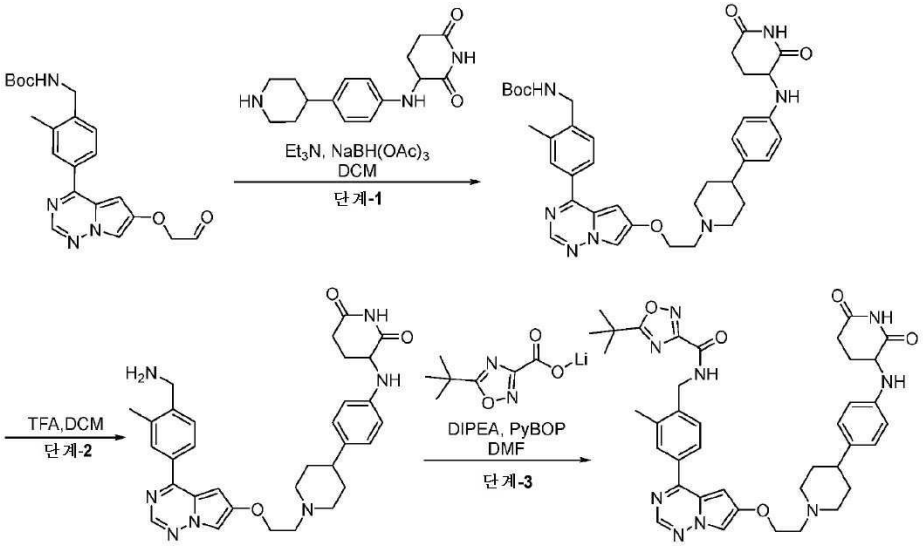
[3040]

[3041] 5-(tert-부틸)-N-(4-(6-((3R)-4-(4-(5-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)피페라진-1-일)-3-플루오로부틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드(입체화학은 임의로 배정하였음).

[3042] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.83 (s, 1H), 9.53 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.01 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.29-6.91 (m, 2H), 5.09 (d, J = 54.4 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.35 (br s, 2H), 3.40-2.70 (m, 13H), 2.46 (s, 3H), 2.25-1.98 (m, 4H), 1.45 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): m/z 737.27 [M+H]$^+$.

[3043] **실시예 288**

[3044] 실시예 288에서 단계-1 내지 단계-3의 절차는 실시예 285에서 단계-2 내지 단계-4의 것과 동일하였다.

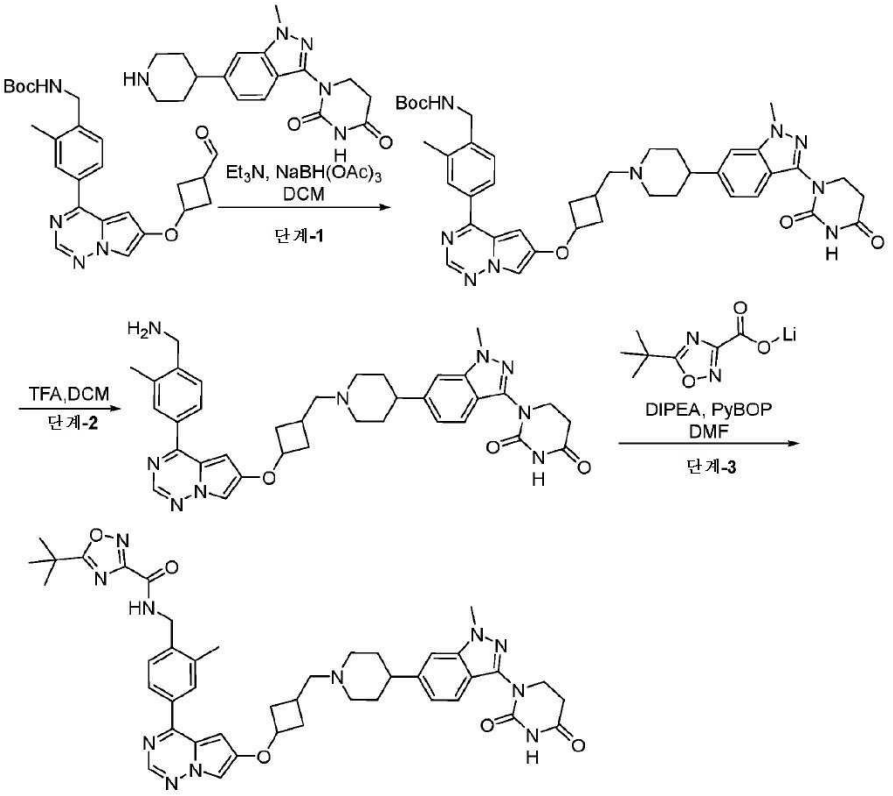


[3045]

[3046] 5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(2-(4-(4-((2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아미노)페닐)피페리딘-1-일)에톡시)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.78 (s, 1H), 9.53 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 8.62 (s, 1H), 8.13 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.96-6.93 (m, 3H), 6.64 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.55 (br s, 1H), 4.56-4.52 (m, 4H), 4.28 (dd, J = 11.6, 4.8 Hz, 1H), 3.67 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.59 (br s, 2H), 3.17-3.14 (m, 2H), 2.74-2.60 (m, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.11-2.07 (m, 1H), 1.98-1.89 (m, 5H), 1.44 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): m/z 720.17 [M+H]$^+$.

[3047] **실시예 289**

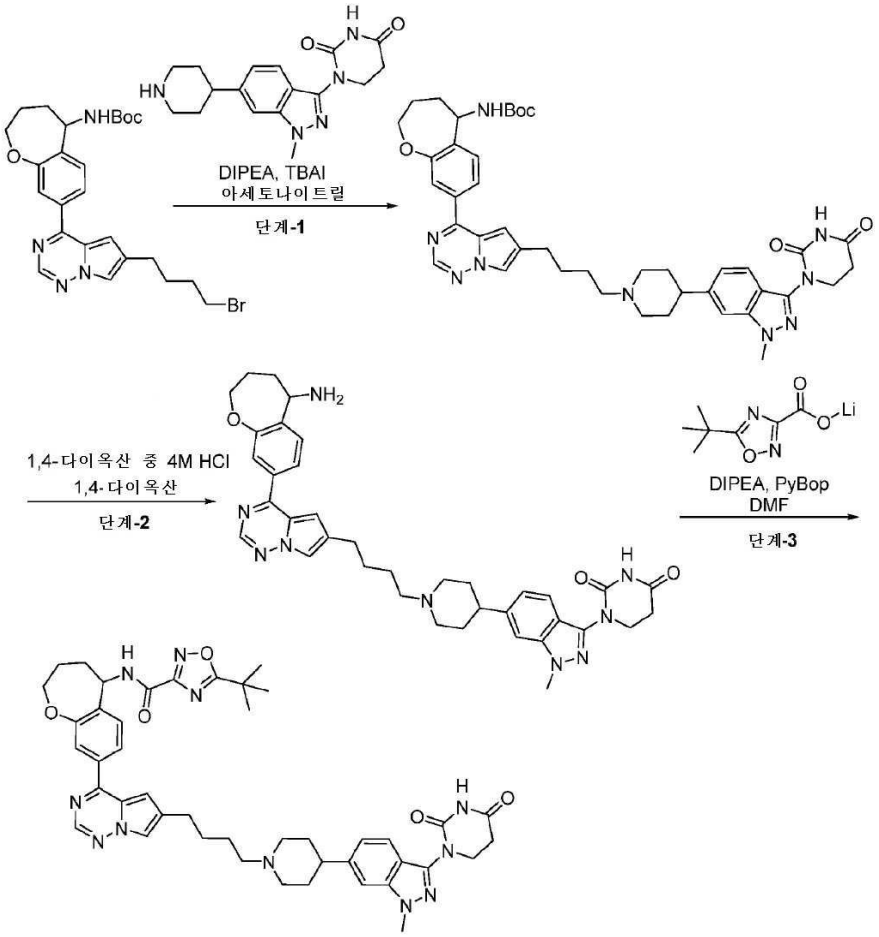
[3048] 실시예 289에서 단계-1 내지 단계-3의 절차는 실시예 285에서 단계-2 내지 단계-4의 것과 동일하였다.



[3049]

[3050] 5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(3-((4-(3-(2,4-다이옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-1-일)메틸)사이클로부톡시)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.50 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.96 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.93-7.91 (m, 2H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.45-7.43 (m, 2H), 7.03 (dd, J = 8.6, 1.0 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.92-4.90 (m, 1H), 4.55 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.92 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.98 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.76 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.67-2.54 (m, 4H), 2.49 (s, 3H), 2.33-2.22 (m, 4H), 2.08-2.03 (m, 2H), 1.78-1.74 (m, 4H), 1.43 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): m/z 800.14 $[M+H]^+$.

[3051] **실시예 290. 5-(tert-부틸)-N-(8-(6-(4-(4-(3-(2,4-다이옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-1-일)부틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b]옥세핀-5-일)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드의 합성**



[3052]

[3053] **단계-1:**

[3054] CAN(5㎖) 중 1-(1-메틸-6-(피페리딘-4-일)-1H-인다졸-3-일)다이하이드로피리미딘-2,4-(1H,3H)-다이온(70㎎, 158.59㎛ol)의 교반 용액에 DIPEA(102.48㎎, 792.93㎛ol, 138.11㎕)를 첨가하고, 그 다음 TBAI(5㎎, 1.07㎜ol) 및 tert-부틸 (8-(6-(4-브로모부틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b]옥세핀-5-일)카바메이트(119.79㎎, 232.40㎛ol)를 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 80℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응의 완결을 LCMS로 모니터링하였다. 완결 후, 그 다음 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 얻었고, 이것을 다이에틸 에터로 배산처리하여tert-부틸 (8-(6-(4-(4-(3-(2,4-다이옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-1-일)부틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b]옥세핀-5-일)카바메이트(200㎎, 144.51㎛ol)을 황색 액체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 762.69 $[M+H]^+$.

[3055] **단계-2:**

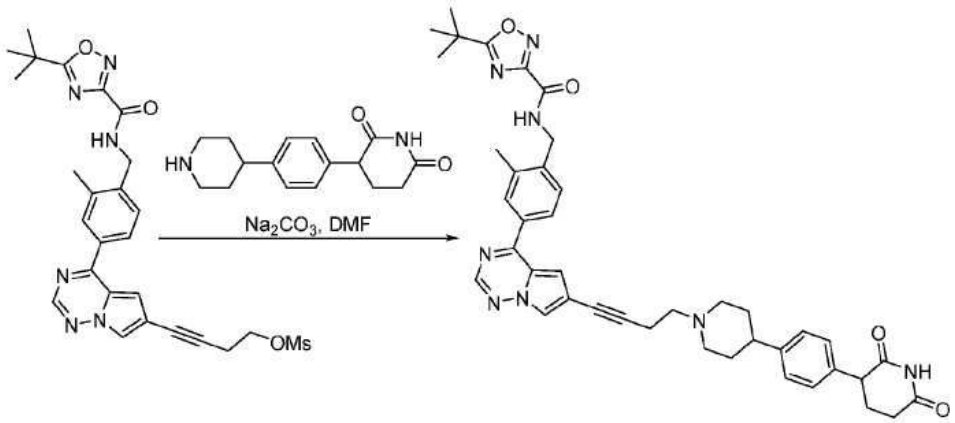
[3056] 1,4-다이옥산(5㎖) 중 tert-부틸 (8-(6-(4-(4-(3-(2,4-다이옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-1-일)부틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b]옥세핀-5-일)카바메이트(200㎎, 262.50㎛ol)의 교반 용액에 1,4-다이옥산 중 4M HCl(262.50㎛ol, 10㎖)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 RT에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 진행을 LCMS로 모니터링하였다. 반응 완결 후, 반응 물질을 농축시켜 조물질을 얻었고, 이것을 배산처리하여 1-(6-(1-(4-(4-(5-아미노-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b]옥세핀-8-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일)부틸)피페리딘-4-일)-1-메틸-1H-인다졸-3-일)다이하이드로피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(180㎎, 243.76㎛ol, 92.86% 수율)을 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 662.69 $[M+H]^+$.

[3057] **단계-3:**

[3058] DMF(3㎖) 중 tert-부틸 N-[8-[6-[4-[4-[3-(2,4-다이옥소헥사하이드로피리미딘-1-일)-1-메틸-인다졸-6-일]-1-피

페리딜]부틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2,3,4,5-테트라하이드로-1-벤족세핀-5-일]카바메이트(140 mg, 175.36 μmol)의 용액에 DIPEA(226.64mg, 1.75mmol, 305.44㎕) 및 PyBOP(182.51mg, 350.71 μmol), 그 다음 (5-tert-부틸-1,2,4-옥사다이아졸-3-카보닐)옥시리튬(61.76mg, 350.71 μmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 불활성 분위기 하에서 실온에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS로 질량을 확인한 후, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 얻었고, 이것을 역상 분취용 HPLC로 정제시켜 5-(tert-부틸)-N-(8-(6-(4-(4-(3-(2,4-다이옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-1-일)부틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b]옥세핀-5-일)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드(0.0461g, 49.58 μmol, 28.28% 수율)를 제공하였다. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.55 (s, 1H), 9.54 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 9.00 (br s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.87 (dd, *J* = 8.0, 8.4 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.34 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.35 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.91(t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.80-3.75 (m, 2H), 3.17 (br s, 2H), 3.04 (d, *J* = 10.4 Hz, 4H), 2.80-2.79 (m, 2H), 2.75 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.09 (s, 2H), 2.08 (br s, 2H), 2.06 (br s, 2H), 2.12-1.99 (m, 2H), 1.96 (br s, 4H), 1.49(s, 9H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 814.46 [M+H]$^+$.

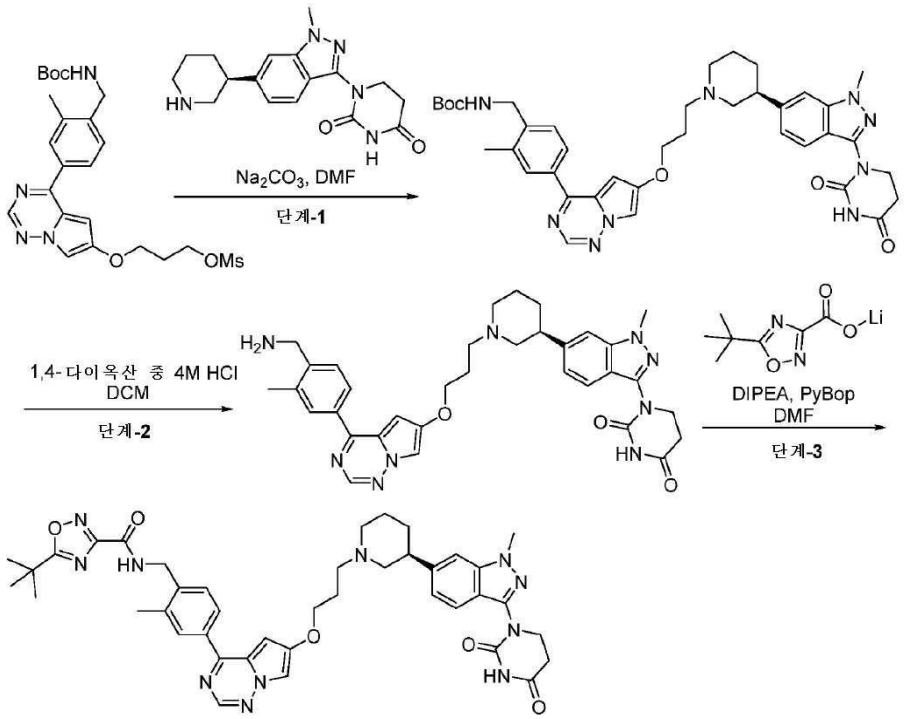
[3059] **실시예 291. 5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(4-(4-(4-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)페닐)피페리딘-1-일)부트-1-인-1-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드의 합성**



[3060]

[3061] 50℃에서 DMF(2㎖) 중 3-[4-(4-피페리딜)페닐]피페리딘-2,6-다이온(76.13mg, 197.04 μmol)의 교반 용액에 중탄산나트륨(78.28mg, 931.79 μmol, 36.24㎕), 그 다음 DMF 중 3-[4-(4-피페리딜)페닐]피페리딘-2,6-다이온(76.13mg, 197.04 μmol, TFA 염)의 용액(2개의 로트로 첨가함)을 첨가하였다. 반응을 동일한 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 반응을 물로 반응정지시키고, EtOAc를 사용하여 추출을 수행하였다. 유기층을 물, 염수 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 조물질을 얻었다. 조물질을 분취용 HPLC로 정제시켜 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[4-[4-[4-(2,6-다이옥소-3-피페리딜)페닐]-1-피페리딜]부트-1-인일]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드(27mg, 32.24 μmol, 34.60% 수율)를 연한 황색 고체로서 제공하였다. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) *δ* 10.83 (s, 1H), 9.53 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 9.43 (br s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.23-7.19 (m, 4H), 4.55 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.91-3.82 (m, 1H), 3.69 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 3.48-3.41 (m, 2H), 3.19-3.11 (m, 2H), 3.02 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.86-2.80 (m, 1H), 2.71-2.64 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.33-1.85 (m, 6H), 1.44 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 713.60 [M+H]$^+$.

[3062] **실시예 292. (*S*)-5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(3-(3-(3-(2,4-다이옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-1-일)프로프옥시)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마**이드(입체화학은 임의로 배정하였음)**의 합성**



[3063]

[3064] **단계-1:**

[3065] 1-[1-메틸-6-[rac-(3S)-3-피페리딜]인다졸-3-일]헥사하이드로피리미딘-2,4-다이온(269.93mg, 611.53μmol)의 교반 용액에 중탄산나트륨(428.11mg, 5.10mmol, 198.29㎕)을 첨가하고, 그 다음 3-[4-[4-[(tert-부톡시카보닐아미노)메틸]-3-메틸-페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일]옥시프로필 메탄설포네이트(0.25g, 509.61μmol)를 첨가하고, TLC 및 LCMS로 모니터링하면서 반응을 50℃까지 16시간 동안 가열시켰다. 완결 후, 반응을 빙수로 반응정지시켜 고체를 얻었다. 그 다음 고체를 여과하고, 다이에틸 에터로 배산처리하여 tert-부틸 N-[[4-[6-[3-[3-[3-(2,4-다이옥소헥사하이드로피리미딘-1-일)-1-메틸-인다졸-6-일]-1-피페리딜]프로프옥시]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(0.15g, 139.23μmol, 27.32% 수율)를 황색 고체로서 얻었다. LC-MS (ES^+): *m/z* 722.40 $[M+H]^+$.

[3066] **단계-2:**

[3067] 0℃에서 DCM(2㎖) 중 tert-부틸 N-[[4-[6-[3-[3-[3-(2,4-다이옥소헥사하이드로피리미딘-1-일)-1-메틸-인다졸-6-일]-1-피페리딜]프로프옥시]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]카바메이트(0.15g, 207.80μmol)의 교반 용액에, 1,4-다이옥산 중 4M HCl(1.5㎖)을 적가하였다. TLC 및 LCMS로 모니터링하면서 25℃에서 2시간 동안 반응을 교반하였다. 완결 후 반응을 감압 하에서 농축시켜 조물질을 얻었다. 조물질을 Et_2O로 배산처리하고, 건조시켜 1-[6-[1-[3-[4-[4-(아미노메틸)-3-메틸-페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일]옥시프로필]-3-피페리딜]-1-메틸-인다졸-3-일]헥사하이드로피리미딘-2,4-다이온(0.15g, 150.41μmol, 72.38% 수율)을 밝은 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 622.66 $[M+H]^+$.

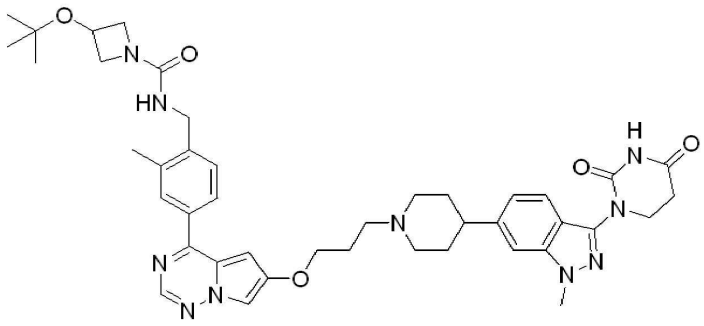
[3068] **단계-3:**

[3069] DMF(2㎖) 중 1-[1-메틸-6-[rac-(3S)-1-[3-[4-[4-(아미노메틸)-3-메틸-페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일]옥시프로필]-3-피페리딜]인다졸-3-일]헥사하이드로피리미딘-2,4-다이온(0.15g, 227.90μmol)의 교반 용액에 DIPEA(294.53mg, 2.28mmol, 396.95㎕)를 첨가하고, 5분 동안 교반하고, 그 다음 (5-tert-부틸-1,2,4-옥사다이아졸-3-카보닐)옥시리튬(80.26mg, 455.79μmol)을 첨가하였다. 마지막으로, PyBOP(177.89mg, 341.85μmol)를 RM에 첨가하고, RT에서 2시간 동안 교반하였다. 완결 후, 용매를 감압 하에서 제거하고, 분취용 HPLC로 정제시켜 5-tert-부틸-N-[[2-메틸-4-[6-[3-[rac-(3S)-3-[3-(2,4-다이옥소헥사하이드로피리미딘-1-일)-1-메틸-인다졸-6-일]-1-피페리딜]프로프옥시]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드(16.1mg, 17.53μmol, 7.69% 수율)를 연한 갈색 고체로서 제공하였다. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.52 (s, 1H), 9.51 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.04 (br s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.91 (s,

1H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.54 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.19 (br s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.91 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.30 (s, 2H), 3.35-2.87 (m, 3H), 2.75 (t, J = 6.0 Hz, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.08-2.07 (m, 2H), 1.92 (br s, 2H), 1.69 (br s, 2H), 1.43 (s, 9H). LC-MS (ES^+): m/z 774.61 $[M+H]^+$.

[3070] **실시예 293**

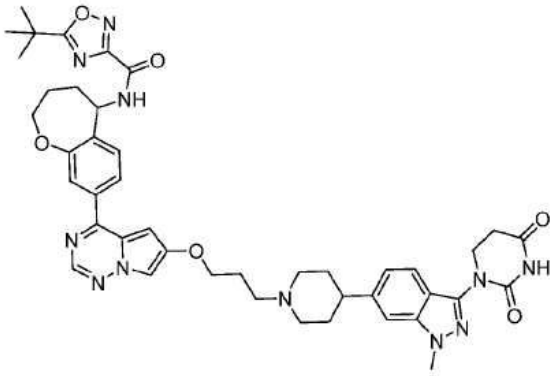
[3071] 실시예 293을 실시예 292의 합성에 따라서 제조하였다

[3072] 

[3073] 3-(tert-부톡시)-N-(4-(6-(3-(4-(3-(2,4-다이옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-1-일)프로프옥시)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)아제티딘-1-카복스아마이드. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.55 (s, 1H), 9.23 (br s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.07 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.93-7.88 (m, 2H), 7.61 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.45-7.40 (m, 2H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.90 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.46-4.45 (m, 1H), 4.26-4.23 (m, 4H), 4.06-4.02 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.91 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.70-3.59 (m, 4H), 3.31 (br s, 2H), 3.16-3.00 (m, 3H), 2.75 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.21-1.94 (m, 6H), 1.12 (s, 9H). LC-MS (ES^+): m/z 777.46 $[M+H]^+$.

[3074] **실시예 294**

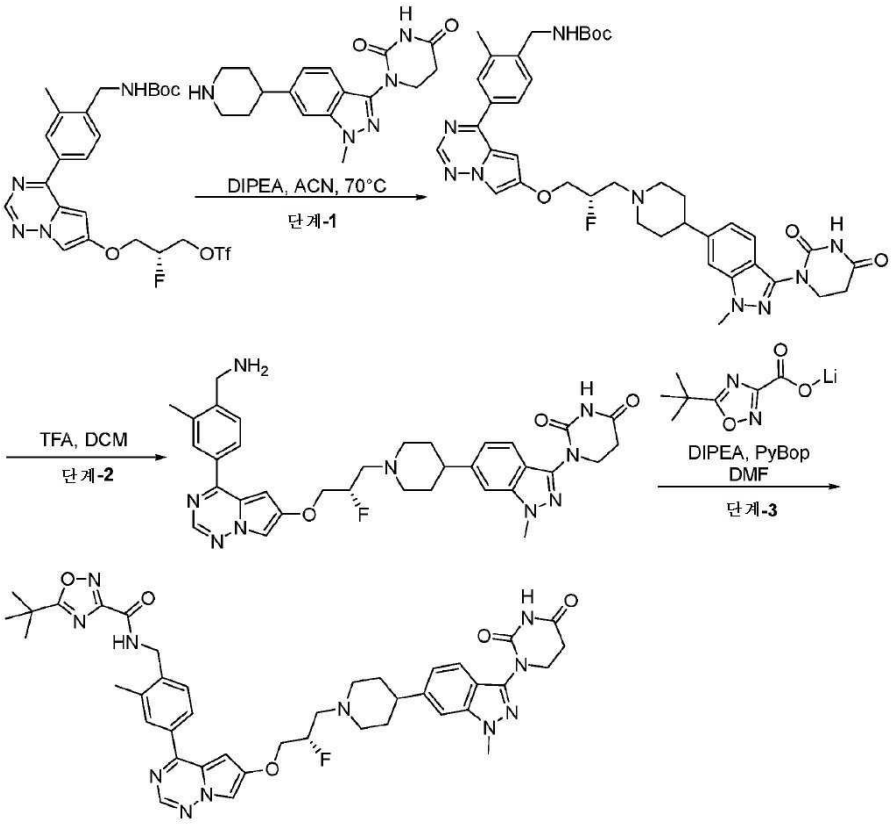
[3075] 실시예 294를 실시예 292의 합성에 따라서 제조하였다

[3076] 

[3077] 5-(tert-부틸)-N-(8-(6-(3-(4-(3-(2,4-다이옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-1-일)프로프옥시)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b]옥세핀-5-일)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d^6) δ 10.55 (s, 1H), 9.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.08 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.34 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.22 (br s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.91 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.78 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 3.32 (s, 2H), 3.15-2.74 (m, 6H), 2.46 (br s, 1H), 2.09-1.90 (m, 10H), 1.45 (s, 9H). LC-MS (ES^+): m/z 816.69 $[M+H]^+$.

[3078] **실시예 295. (*S*)-5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(3-(4-(3-(2,4-다이옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-1-일)-2-플루오로프로프옥시)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-**

1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드의 합성



[3079]

[3080] **단계-1:**

[3081] 아세토나이트릴(5㎖) 중 1-[1-메틸-6-(4-피페리딜)인다졸-3-일]헥사하이드로피리미딘-2,4-다이온(411.95㎎, 933.28μmol)의 교반 용액에 DIPEA(804.13㎎, 6.22mmol, 1.08㎖)를 첨가하고, 그 다음 [rac-(2R)-3-[4-[4-[(tert-부톡시카보닐아미노)메틸]-3-메틸-페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일]옥시-2-플루오로-프로필] 트라이플루오로메탄설포네이트(0.35g, 622.19μmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 완결 후, 반응 혼합물을 물(100㎖)로 희석시키고, DCM 중 10% MeOH(50×3㎖)로 추출하였다. 합한 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 고진공 하에서 농축시켜 조생성물을 얻었다. 생성된 조물질을 실리카(230-400메시, 이동상으로서 DCM 중 10% MeOH)를 사용하여 칼럼 크로마토그래피로 정제시켜 tert-부틸 N-[[2-메틸-4-[6-[rac-(2S)-3-[4-[3-(2,4-다이옥소헥사하이드로피리미딘-1-일)-1-메틸-인다졸-6-일]-1-피페리딜]-2-플루오로-프로프옥시]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]페닐]메틸]카바메이트(0.14g, 158.95μmol, 25.55% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 740.29 $[M+H]^+$.

[3082] **단계-2:**

[3083] DCM(3㎖) 중 tert-부틸 *N*-[[2-메틸-4-[6-[rac-(2*S*)-3-[4-[3-(2,4-다이옥소헥사하이드로피리미딘-1-일)-1-메틸-인다졸-6-일]-1-피페리딜]-2-플루오로-프로프옥시]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]페닐]메틸]카바메이트(0.14g, 189.23μmol)의 교반 용액에 트라이플루오로아세트산(1㎖)을 0℃에서 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 완결 후, 반응 혼합물을 고진공 하에서 농축시켜 조 생성물을 얻었다. 생성된 조물질을 다이에틸 에터로 배산처리하여 1-[1-메틸-6-[1-[rac-(2*S*)-3-[4-[4-(아미노메틸)-3-메틸-페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일]옥시-2-플루오로-프로필]-4-피페리딜]인다졸-3-일]헥사하이드로피리미딘-2,4-다이온(0.14g, 148.59μmol, 78.52% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다.

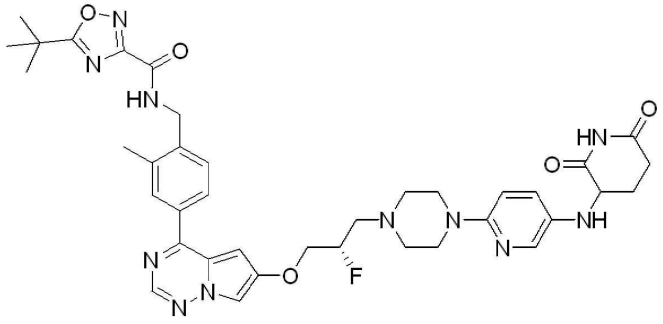
[3084] **단계-3:**

[3085] 0℃에서 DMF(3㎖) 중 1-[1-메틸-6-[1-[rac-(2*S*)-3-[4-[4-(아미노메틸)-3-메틸-페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일]옥시-2-플루오로-프로필]-4-피페리딜]인다졸-3-일]헥사하이드로피리미딘-2,4-다이온(0.14g, 204.16μmol)의 교반 용액에 DIPEA(263.86㎎, 2.04mmol, 355.60㎕)를 첨가하고, 그 다음 (5-tert-부틸-1,2,4-옥사다이아졸-3-카보닐)옥시리튬(53.93㎎, 306.24μmol)을 첨가하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 완결 후, 반응 혼

합물을 고진공 하에서 농축시켜 조 생성물을 얻었다. 생성된 조물질을 분취용 HPLC로 정제시켜 5-tert-부틸-N-[[2-메틸-4-[6-[rac-(2*S*)-3-[4-[3-(2,4-다이옥소헥사하이드로피리미딘-1-일)-1-메틸-인다졸-6-일]-1-피페리딜]-2-플루오로-프로프옥시]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드(20.2㎎, 23.71㎛ol, 11.61% 수율)를 연한 황색 고체로서 제공하였다. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.54 (s, 1H), 9.50, (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.02-7.89 (m, 2H), 7.54 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.49-7.38 (m, 2H), 7.03 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.07 (d, *J* = 50.4 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.42-4.28 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.90 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.15-3.0 (m, 2H), 2.74 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.70-2.60 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.32-2.21 (m, 2H), 1.79 (s, 4H), 1.43 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 792.25 [M+H]$^+$.

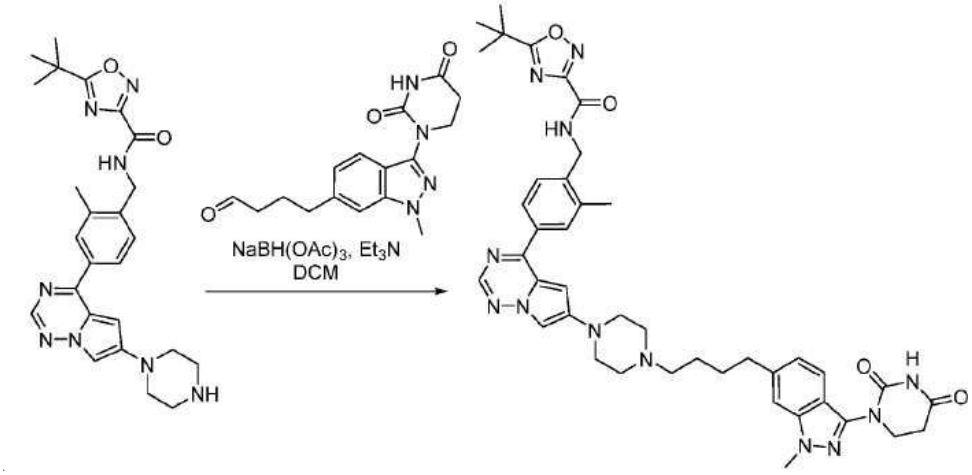
[3086] **실시예 296**

[3087] 실시예 296을 실시예 295의 합성에 따라서 제조하였다

[3088] 

[3089] 5-(tert-부틸)-N-(4-(6-((2S)-3-(4-(5-((2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아미노)피리딘-2-일)피페라진-1-일)-2-플루오로프로프옥시)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.48 (s, 1H), 9.50 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.18-8.02 (m, 1H), 8.04-7.55 (m, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.80-7.62 (m, 1H), 7.18-6.98 (m, 1H), 6.96-6.80 (m, 1H), 6.68 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.41 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.10 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.45-4.15 (m, 3H), 3.26 (br s, 4H), 2.80-2.68 (m, 3H), 2.65-2.55 (m, 5H), 2.45 (s, 3H), 2.12-2.07 (m, 1H), 1.98-1.72 (m, 1H), 1.43 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 754.59 [M+H]$^+$.

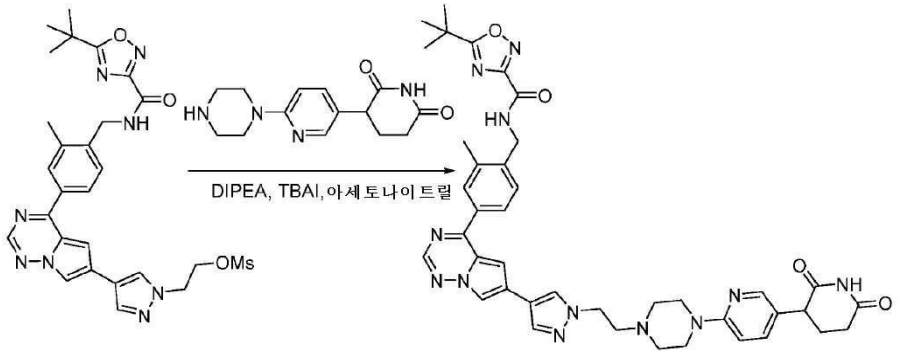
[3090] **실시예 297. 5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(4-(4-(3-(2,4-다이옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)부틸)피페라진-1-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드의 합성**

[3091] 

[3092] 0℃에서 아르곤 분위기 하에서 다이클로로에탄(10㎖) 중 5-tert-부틸-N-[[2-메틸-4-(6-피페라진-1-일피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드(70㎎, 118.93㎛ol)의 교반 용

액에 트라이에틸 아민(120.35㎎, 1.19㎜ol, 165.77㎕)(pH는 염기성이어야 함) 및 소듐 트라이아세톡시보로하이드라이드(126.03㎎, 594.65μ㏖)를 첨가하고, 반응 혼합물을 rt에서 18시간 동안 교반하였다. 완결 후, 용매를 증발 건조시켜 조물질을 얻었다. 조 화합물을 분취용 HPLC로 정제시키고, 동결건조시켜 목적하는 생성물 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[4-[4-[3-(2,4-다이옥소헥사하이드로피리미딘-1-일)-1-메틸-인다졸-6-일]부틸]피페라진-1-일]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드(55.2㎎, 61.43μ㏖, 51.65% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.54 (s, 1H), 9.53 (br s, 2H), 8.51 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.94-7.91 (m, 2H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.43-7.42 (m, 2H), 7.01(d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.81 (s, 2H), 4.54 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.92-3.89 (m, 4H), 3.57-3.54 (m, 2H), 3.10-3.18 (m, 4H), 3.07-3.01 (m, 2H), 2.78-2.73 (m, 4H), 2.50 (s, 3H), 1.69 (br s, 4H), 1.43 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): m/z 773.47 $[M+H]^+$.

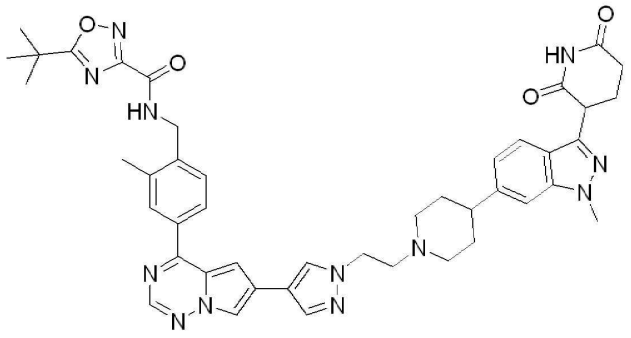
[3093] **실시예 298. 5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(1-(2-(4-(5-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)피페라진-1-일)에틸)-1H-피라졸-4-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드의 합성**

[3094] 

[3095] rt에서 아르곤 하에서 아세토나이트릴(5㎖) 중 3-(6-피페라진-1-일-3-피리딜)피페리딘-2,6-다이온(201.34㎎, 518.46μ㏖)의 교반 용액에 DIPEA(335.03㎎, 2.59㎜ol, 451.52㎕), 2-[4-[4-[4-[[(5-tert-부틸-1,2,4-옥사다이아졸-3-카보닐)아미노]메틸]-3-메틸-페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-6-일]피라졸-1-일]에틸 메탄설포네이트(0.25g, 432.05μ㏖) 및 테트라부틸암모늄 아이오다이드(31.92㎎, 86.41μ㏖)를 그 용액에 첨가하고, 용액을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다 . 반응의 진행을 LCMS로 모니터링하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 얻었다. 조물질을 중탄산나트륨 용액으로 세척하고, EtOAc(3×20㎖)로 추출하고, 합한 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축시켜 조물질을 얻었다. 조물질을 완충액으로서 0.05% TFA를 사용하여 분취용-HPLC로 정제시켜 5-tert-부틸-N-[[4-[6-[1-[2-[4-[5-(2,6-다이옥소-3-피페리딜)-2-피리딜]피페라진-1-일]에틸]피라졸-4-일]피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-2-메틸-페닐]메틸]-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드(74.56㎎, 83.95μ㏖, 19.43% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.55 (s, 1H), 9.53 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.50 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.02-7.97 (m, 3H), 7.53-7.42 (m, 3H), 6.96 (s, 1H), 4.60 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.56 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.36 (br s, 1H), 3.81-3.77 (m, 6H), 3.18-3.16 (m, 4H), 2.73-2.64 (m, 1H), 2.54-2.53 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.22-2.19 (m, 1H), 1.98-1.94 (m, 1H), 1.44 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): m/z 757.33 $[M+H]^+$.

[3096] **실시예 299**

[3097] 실시예 299를 실시예 298의 합성에 따라서 제조하였다

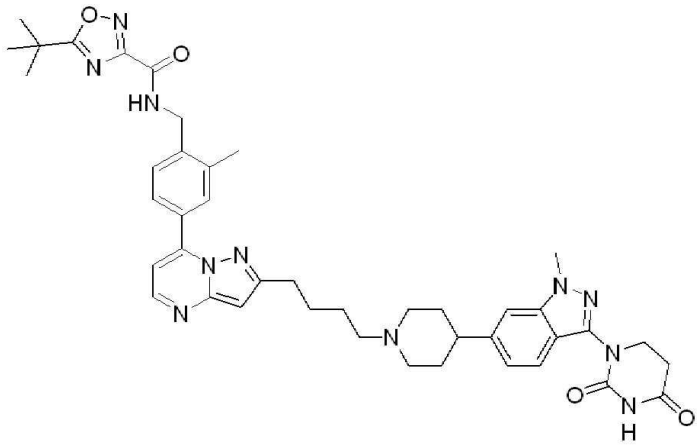


[3098]

[3099] 5-(tert-부틸)-N-(4-(6-(1-(2-(4-(3-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-1-일)에틸)-1H-피라졸-4-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일)-2-메틸벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.88 (s, 1H), 9.54 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.51 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.00-7.97 (m, 2H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.54-7.40 (m, 2H), 7.21-6.96 (m, 1H), 4.65-4.55 (m, 4H), 4.35-4.32 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.73-3.56 (m, 4H), 3.24-3.18 (m, 2H), 3.12-2.96 (m, 2H), 2.72-2.62 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.37-2.32 (m, 1H), 2.18-1.95 (m, 5H), 1.43 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): m/z 809.42 $[M+H]^+$.

[3100] **실시예 300**

[3101] 실시예 300을 실시예 163의 합성에 따라서 제조하였다



[3102]

[3103] 5-(tert-부틸)-N-(4-(2-(4-(4-(3-(2,4-다이옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-1-일)부틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일)-2-메틸벤질)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복스아마이드. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.55 (s, 1H), 9.55-9.50 (m, 1H), 8.54 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.96-7.90 (m, 2H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.44-7.38 (m, 2H), 7.12 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.53 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.90 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.62-3.60 (m, 2H), 3.16-3.10 (m, 2H), 3.09-2.98 (m, 3H), 2.86-2.80 (m, 2H), 2.75 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.07-2.00 (m, 2H), 1.95-1.89 (m, 2H), 1.76 (s, 4H), 1.42 (s, 9H). LC-MS (ES$^-$): m/z 770.55 $[M-H]^-$.

[3104] **VI. 화합물 시험 및 데이터**

[3105] 선택된 화합물을 HiBiT 방법을 사용하여 BTK 분해 검정으로 시험하였다. 각각의 단백질의 DC_{50} 값을 표 6에 제공한다.

[3106] *물질*

[3107] 페놀 레드, L-글루타민, 피루브산나트륨 및 우태아 혈청(FBS)을 함유하는 Park Memorial Institute(RPM1) 1640

배지는 Gibco(미국 뉴욕주 그랜드 아일랜드 소재)에서 구입하였다. Nano-Glo® HiBiT Lytic Assay System은 Promega(미국 위스콘신주 매디슨 소재)에서 구입하였다. GM01501 세포는 Coriell Institute for Medical Research의 NIGMS Human Genetic Cell Repository에서 얻었다. GM01501.3 세포주는 C-말단 영역에서 CRISPR 넉인을 통해 HiBiT 융합 태그가 있는 BTK를 내생적으로 발현한다. 그것을 제조사 지침에 따라 Neon Transfection System(Themo Fisher Scientific)을 사용하여 전기천공법으로 조작하였다. 전기천공 조건: 0.5×10_6개 세포에 대해 30ms 동안 1,350V의 1 펄스. 세포 배양 플라스크 및 384웰 마이크로플레이트는 VWR(미국 펜실베이니어주 라드노어 소재)에서 구입하였다.

[3108] *BTK 분해 분석*

[3109] BTK 분해는 Nano-Glo® HiBiT Lytic Assay 키트를 사용하여 발광 신호를 정량화하여 평가하였다. 시험 화합물을 11점, 반 로그 적정으로 10μM의 최고 농도로부터 384웰 플레이트에 이중으로 첨가하였다. GM01501.3 세포를 384웰 플레이트에 총 부피 30㎕로 웰당 세포 밀도 10,000개로 첨가하였다. 플레이트를 5% CO_2와 함께 37℃에서 6시간 동안 유지시켰다. 음성 대조군 웰은 DMSO로만 처리된 세포를 포함하였고, 양성 대조군 웰은 Nano-Glo® HiBiT Lytic 시약 없이 성장 배지만 포함하였다. 6시간 인큐베이션 후, 제조사 지침에 따라 Nano-Glo® HiBiT Lytic Assay 시약을 세포에 첨가하였다. EnVision™ Multilabel Reader(PerkinElmer, 미국 캘리포니아주 산타클라라 소재)에서 발광성을 획득하였다.

[3110] **표 6**은 시험관내 Btk 키나제 검정에서 본 발명의 선택된 화합물의 활성을 나타내고, 여기서 각각의 화합물 번호는 본 명세서에 기재된 **실시예 1 내지 실시예 300**에 제시된 화합물 번호에 상응한다. "++++"는 100nM 미만의 DC_{50} 값을 나타낸다. "+++"는 100nM 내지 500nM의 DC_{50} 값을 나타낸다. "++"는 500nM 내지 1000nM의 DC_{50} 값을 나타낸다. "+"는 1000nM를 초과하는 DC_{50} 값을 나타낸다.

표 6

[3111]

실시예	DC_{50} (nM)
1	++++
2	++++
3	++++
4	++++
5	++++
6	++++
7	++++
8	+++
9	++++
10	++++
11	++++
12	++++
13	++++
14	++++
15	++++
16	++++
17	++++

18	++++
19	++++
20	++++
21	++++
22	++++
23	++++
24	++++
25	++++
26	++++
27	++++
28	++++
29	++++
30	++++
31	++++
32	++++
33	++++
34	++++
35	++++
36	++++
37	+++
38	++++
39	+++
40	++++
41	++++
42	++++
43	++++
44	++++
45	++++
46	++++
47	++++
48	++++
49	++++

[3112]

50	++++
51	++++
52	++++
53	++++
54	++++
55	++++
56	++++
57	++++
58	++++
59	++++
60	++++
61	++++
62	++++
63	++++
64	++++
65	++++
66	++++
67	++++
68	++++
69	++++
70	++++
71	++++
72	++++
73	++++
74	++++
75	++++
76	++++
77	++++
78	++++
79	++++
80	++++
81	++++

[3113]

[3114]

82	++++
83	++++
84	++++
85	++++
86	++++
87	++++
88	++++
89	++++
90	++++
91	++++
92	++++
93	++++
94	++++
95	++++
96	++++
97	++++
98	++++
99	++++
100	++++
101	++++
102	++++
103	++++
104	++++
105	++++
106	++++
107	++++
108	++++
109	++++
110	++++
111	++++
112	++++
113	++++

114	++++
115	++++
116	++++
117	++++
118	++++
119	++++
120	++++
121	+++
122	++++
123	+++
124	++++
125	++++
126	+++
127	++++
128	++++
129	++++
130	++++
131	++++
132	++++
133	++++
134	++++
135	++++
136	++++
137	++++
138	++++
139	++++
140	++++
141	++++
143	++++
144	++++
145	++++
146	+++

[3115]

147	+++
148	+++
149	+++
150	+++
151	+++
152	++++
153	++++
154	++++
155	++++
156	++++
157	+++
158	+++
159	+++
160	+
161	++++
162	++++
163	++++
164	++++
165	++++
166	++++
167	++++
168	++++
169	+++
170	++++
171	++++
172	+++
173	+++
174	++++
175	+++
176	+++
177	+
178	++++

[3116]

179	+++
180	++++
181	++++
182	++++
183	++++
184	++++
185	++++
186	++++
187	++++
188	++++
189	++++
190	++++
191	++++
192	++++
193	++++
194	++++
195	++++
196	++++
197	++++
198	++++
199	++++
200	++++
201	++++
202	++++
203	++++
204	+++
205	++++
206	++++
207	++++
208	++++
209	++++
210	+++

[3117]

211	++++
212	+++
213	++++
214	++++
215	++++
216	++++
217	++++
218	+++
219	++++
220	++++
221	++++
222	++++
223	++++
224	++++
225	+
226	++++
227	+++
228	+++
229	++++
230	++++
231	+++
232	+++
233	++++
234	++++
235	++++
236	++++
237	++++
238	++++
239	++++
240	++++
241	++++
242	++++

[3118]

243	++++
244	++++
245	++++
246	++++
247	++++
248	++++
250	++++
251	++++
252	++++
253	++++
254	++++
255	++++
256	++++
257	++++
258	++++
259	++++
260	++++
261	++++
262	++++
263	++++
264	++++
265	++++
266	++++
267	++++
268	++++
269	++++
270	++++
271	++++
272	+
273	++++
274	++++
275	++++

[3119]

278	++++
279	++++
280	++++
281	++++
282	++++
283	++++
286	++++
287	++++
288	++++
289	++++
290	++++
291	+++
292	++++
293	++++
294	++++
295	++++
296	++++
297	++++
298	++++
299	++++
300	++++

* 6시간에 GM01501.3 BTK 상의 HiBiT 분해에 대한 DC50(nM)

[3120]

[3121] **다른 실시형태**

[3122] 본 명세서에 개시된 모든 특징은 임의의 조합으로 조합될 수 있다. 본 명세서에 개시된 각각의 특징은 동일하거나 동등하거나 유사한 목적을 제공하는 대안적인 특징으로 대체될 수 있다. 따라서 달리 명시적으로 언급되지 않는 한, 개시된 각각의 특징은 일련의 동등한 또는 유사한 특징의 예일 뿐이다.

[3123] 상기 설명으로부터, 당업자라면 본 발명의 본질적인 특징을 쉽게 확인할 수 있고, 이의 사상 및 범주를 벗어나지 않으면서, 본 발명을 다양한 용도 및 조건에 적응시키기 위해 다양한 변경 및 변형을 만들 수 있다. 따라서, 다른 실시형태도 다음 청구범위의 범위 내에 있다.