



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0131246
(43) 공개일자 2020년11월23일

- | | |
|---|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 413/14 (2006.01) A61K 31/538 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) C07D 413/04 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01) C07D 471/04 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
C07D 413/14 (2013.01)
A61K 31/538 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2020-7026424</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2019년02월15일
심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2020년09월14일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2019/018244</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2019/161224
국제공개일자 2019년08월22일</p> <p>(30) 우선권주장
62/631,437 2018년02월15일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
누베이션 바이오 인크.
미국 10036 뉴욕주 뉴욕 에스티이. 1401 브로드웨이 1500</p> <p>(72) 발명자
팜, 손, 민
미국 94127 캘리포니아주 샌프란시스코 록우드 코트 75
샤크라바르티, 사르바지트
미국 73003 오클라호마주 에드몬드 홀로우데일 616
(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
양영준, 이상남</p> |
|---|--|

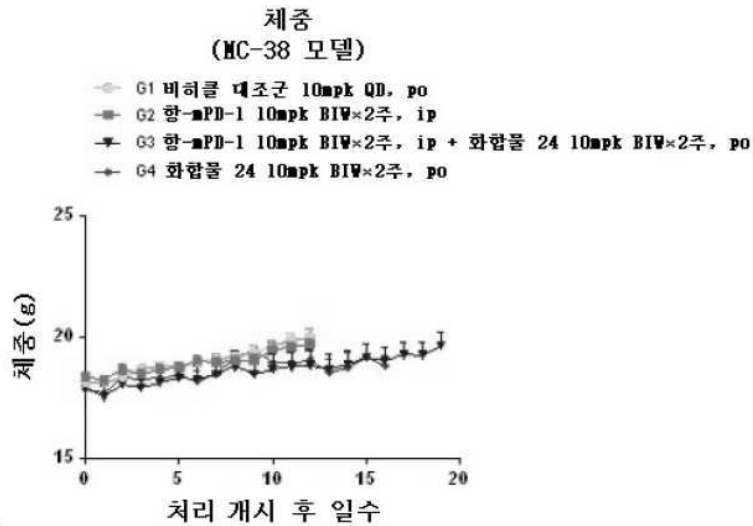
전체 청구항 수 : 총 69 항

(54) 발명의 명칭 **키나제 억제제로서의 헤테로시클릭 화합물**

(57) 요약

CDK4 또는 CDK6 또는 다른 CDK 저해제로서의 복소환식 화합물이 제공된다. 해당 화합물은 질환의 치료를 위한 치료제로서의 용도를 발견할 수 있고, 종양학에서의 특정 용도를 발견할 수 있다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61P 35/00 (2018.01)
C07D 413/04 (2013.01)
C07D 417/14 (2013.01)
C07D 471/04 (2013.01)

(72) 발명자

칸카나라, 자야칸스

미국 55108 미네소타주 세인트 파울 아파트먼트
302 브루우스터 스트리트 2008

푸자라, 브라맘

인도 201310 그레이터 노이다 델타-3 퍼스트 플로
어 엠-33

세티, 아미트

인도 201306 노이다 노이다 페이즈-투 익스텐션 호
시어리 컴플렉스 씨-64

매트, 브하와나

인도 201306 노이다 노이다 페이즈-투 익스텐션 호
시어리 컴플렉스 씨-64

아가르발, 아닐, 쿠마르

인도 201304 노이다 섹터 82 아후 소사이어티 비베
크 비하르 비-411

소니, 산제브

인도 201301 노이다 섹터 49 힌던 비하르 씨-2

첸, 지윤

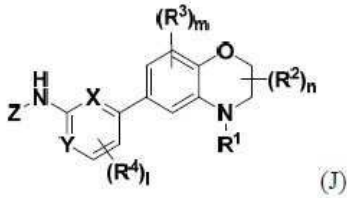
미국 94556 캘리포니아주 모라가 케텔센 코트 4

명세서

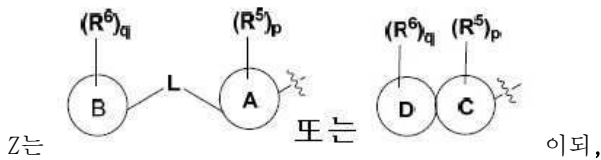
청구범위

청구항 1

하기 화학식 (J)의 화합물 또는 이의 염:



식 중,



A는, 각각 R⁵로 선택적으로 치환되는, C₃-C₆ 사이클로알킬, 4- 내지 7-원 헤테로사이클릴, 5- 내지 7-원 헤테로아릴 또는 C₆ 아릴이고;

L은 결합, -CR¹¹R¹²-, -O-, -S-, -SO₂-, -C(O)-, -NR¹⁰-, -SO₂NR¹⁰- 또는 -NR¹⁰SO₂-이고;

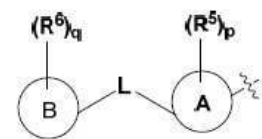
B는, 수소, 각각 R⁶으로 선택적으로 치환되는, C₃-C₆ 사이클로알킬, 3- 내지 7-원 헤테로사이클릴, 5- 내지 7-원 헤테로아릴 또는 C₆ 아릴이고;

C는, 각각 R⁵로 선택적으로 치환되는, C₃-C₆ 사이클로알킬, 5- 내지 7-원 헤테로사이클릴, 5- 내지 7-원 헤테로아릴 또는 C₆ 아릴이되, C는 D에 융합되고; 그리고

D는, 각각 R⁶으로 선택적으로 치환되는, C₃-C₆ 사이클로알킬, 3- 내지 7-원 헤테로사이클릴, 5- 내지 7-원 헤테로아릴 또는 C₆ 아릴이고;

각각의 X 및 Y는 독립적으로 N 또는 CH이되, 단 X 및 Y 중 적어도 하나는 N이고;

R¹은 수소, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알켄일, C₂-C₆ 알킨일, C₁-C₈ 알콕시, C₃-C₆ 사이클로알킬, 3- 내지 12-원 헤테로사이클릴, 5- 내지 10-원 헤테로아릴, C₆-C₁₄ 아릴, -(C₁-C₃ 알킬렌)(C₃-C₆ 사이클로알킬), -(C₁-C₃ 알킬렌)(3- 내지 12-원 헤테로사이클릴), -C(O)R¹⁰, -(C₁-C₃ 알킬렌)(5- 내지 10-원 헤테로아릴) 또는 -(C₁-C₃ 알킬렌)(C₆-C₁₄ 아릴)이되, R¹은 독립적으로 할로젠, 옥소, -OR¹³, -NR¹³R¹⁴, -C(O)R¹³, -CN, C₃-C₈ 사이클로알킬, 또는 옥소,



-OH 또는 할로젠으로 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬로 선택적으로 치환되되, 단 Z가 이고, n이 1이고 그리고 R²가 옥소인 경우, R¹은 C₂-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알켄일, C₂-C₆ 알킨일, C₁-C₈ 알콕시, C₃-C₆ 사

이클로알킬, 3- 내지 12-원 헤테로사이클릴, 5- 내지 10-원 헤테로아릴, C₆-C₁₄ 아릴, -(C₁-C₃ 알킬렌)(C₃-C₆ 사이클로알킬), -C(O)R¹⁰, 또는 -(C₁-C₃ 알킬렌)(C₆-C₁₄ 아릴)이고, R₁은 독립적으로 할로젠, 옥소, -OR¹³, -C(O)R¹³, -CN, C₃-C₈ 사이클로알킬, 또는 옥소, -OH 또는 할로젠으로 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬로 선택적으로 치환되고;

각각의 R²는 독립적으로 C₁-C₆ 알킬, 옥소, -NR^{11,12}, -CN, -C(O)R¹⁰, -C(O)NR^{11,12} 또는 할로젠이되, 임의의 2개의 R²기는 동일한 탄소 또는 2개의 상이한 탄소에 독립적으로 부착되고;

각각의 R³ 및 R⁴는 독립적으로 C₁-C₆ 알킬, C₃-C₆ 사이클로알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 할로알콕시, 할로젠 또는 -OH이고;

각각의 R⁵는 독립적으로 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알켄일, C₂-C₆ 알킨일, 할로젠, 옥소, -CN, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -NR^{11,12}, -C(O)R¹⁰, -C(O)NR^{11,12}, -OC(O)NR^{11,12}, -NR¹⁰C(O)R¹¹, -NR¹⁰C(O)NR^{11,12}, -S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -NR¹⁰S(O)₂R¹¹, -S(O)₂NR^{11,12}, C₃-C₆ 사이클로알킬, 3- 내지 12-원 헤테로사이클릴, -(C₁-C₃ 알킬렌)OR¹⁰, -(C₁-C₃ 알킬렌)SR¹⁰, -(C₁-C₃ 알킬렌)NR^{11,12}, -(C₁-C₃ 알킬렌)C(O)R¹⁰, -(C₁-C₃ 알킬렌)C(O)NR^{11,12}, -(C₁-C₃ 알킬렌)NR¹⁰C(O)R¹¹, -(C₁-C₃ 알킬렌)NR¹⁰C(O)NR^{11,12}, -(C₁-C₃ 알킬렌)S(O)₂R¹⁰, -(C₁-C₃ 알킬렌)NR¹⁰S(O)₂R¹¹, -(C₁-C₃ 알킬렌)NR¹⁰S(O)₂NR^{11,12}, -(C₁-C₃ 알킬렌)S(O)₂NR^{11,12}, -(C₁-C₃ 알킬렌)(C₃-C₆ 사이클로알킬), -(C₁-C₃ 알킬렌)(3- 내지 12-원 헤테로사이클릴)이되, 각각의 R⁵는 독립적으로 할로젠, 옥소, -OR¹³, -NR^{13,14}, -C(O)R¹³, -CN, -(C₁-C₃ 알킬렌)OR¹³, -(C₁-C₃ 알킬렌)NR^{13,14}, -(C₁-C₃ 알킬렌)C(O)R¹³, C₃-C₈ 사이클로알킬, 또는 옥소, -OH 또는 할로젠으로 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬로 선택적으로 치환되고;

각각의 R⁶은 독립적으로 옥소 또는 R⁷이거나, 또는 임의의 2개의 R⁶기는, 동일 탄소 원자에 결합된 경우, 이들이 부착되는 탄소와 함께 취해져서 C₃-C₆ 사이클로알킬을 형성하고;

R⁷은 독립적으로 수소, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알켄일, C₂-C₆ 알킨일, C₃-C₆ 사이클로알킬, 3- 내지 6-원 헤테로사이클릴, -OR¹⁰, -NR^{11,12}, -NR¹⁰C(O)R¹¹, -NR¹⁰C(O)NR^{11,12}, -S(O)₂R¹⁰, -NR¹⁰S(O)₂R¹¹, -S(O)₂NR^{11,12}, -C(O)R¹⁰, -C(O)NR^{11,12}, -(C₁-C₃ 알킬렌)CN, -(C₁-C₃ 알킬렌)OR¹⁰, -(C₁-C₃ 알킬렌)SR¹⁰, -(C₁-C₃ 알킬렌)NR^{11,12}, -(C₁-C₃ 알킬렌)CF₃, -(C₁-C₃ 알킬렌)C(O)R¹⁰, -(C₁-C₃ 알킬렌)C(O)NR^{11,12}, -(C₁-C₃ 알킬렌)NR¹⁰C(O)R¹¹, -(C₁-C₃ 알킬렌)NR¹⁰C(O)NR^{11,12}, -(C₁-C₃ 알킬렌)S(O)₂R¹⁰, -(C₁-C₃ 알킬렌)NR¹⁰S(O)₂R¹¹, -(C₁-C₃ 알킬렌)S(O)₂NR^{11,12}, -(C₁-C₃

알킬렌)(C₃-C₆ 사이클로알킬), 또는 -(C₁-C₃ 알킬렌)(3- 내지 6-원 헤테로사이클릴)이되, 각각의 R⁷은 독립적으로 할로젠, 옥소, -OR¹³, -NR^{13,14}, -C(O)R¹³, -CN, -(C₁-C₃ 알킬렌)OR¹³, -(C₁-C₃ 알킬렌)NR^{13,14}, -(C₁-C₃ 알킬렌)C(O)R¹³, C₃-C₈ 사이클로알킬, 또는 옥소, -OH 또는 할로젠으로 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬로 선택적으로 치환되고;

R¹⁰은 독립적으로 수소, C₁-C₆ 알킬, C₃-C₆ 사이클로알킬, -(C₁-C₃ 알킬렌)(C₃-C₆ 사이클로알킬), C₆-C₁₄ 아릴, 5- 내지 6-원 헤테로아릴 또는 3- 내지 6-원 헤테로사이클릴이되, 이들 각각은 독립적으로 할로젠, 옥소, -CN, -OR¹⁵, -NR^{15,16}, 또는 할로젠, -OH 또는 옥소로 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬로 선택적으로 치환되고;

R¹¹ 및 R¹²는 각각 독립적으로 수소, C₁-C₆ 알킬, C₃-C₆ 사이클로알킬, -(C₁-C₃ 알킬렌)(C₃-C₆ 사이클로알킬), C₆-

C₁₄ 아릴, 5- 내지 6-원 헤테로아릴 또는 3- 내지 6-원 헤테로사이클릴이되, 이들 각각은 독립적으로 할로젠, 옥소, -CN, -OR¹⁵, -NR¹⁵R¹⁶, 또는 할로젠, -OH 또는 옥소로 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬로 선택적으로 치환되거나;

또는 R¹¹과 R¹²는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져서 할로젠, 옥소, 또는 할로젠으로 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬로 선택적으로 치환된 3- 내지 6- 원 헤테로사이클릴을 형성하고;

R¹³ 및 R¹⁴는 각각 독립적으로 수소 또는 C₁-C₆ 알킬이되, R¹³ 및 R¹⁴ 중 C₁-C₆ 알킬은 할로젠, -OR¹⁵, -NR¹⁵R¹⁶, 또는 옥소로 선택적으로 치환되거나;

또는 R¹³과 R¹⁴는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져서 할로젠, 옥소, 또는 할로젠 또는 옥소로 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬로 선택적으로 치환된 3- 내지 6- 원 헤테로사이클릴을 형성하고; 그리고

R¹⁵ 및 R¹⁶은 각각 독립적으로 수소, 할로젠 또는 옥소로 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 할로젠 또는 옥소로 선택적으로 치환된 C₂-C₆ 알켄일, 또는 할로젠 또는 옥소로 선택적으로 치환된 C₂-C₆ 알킨일이거나;

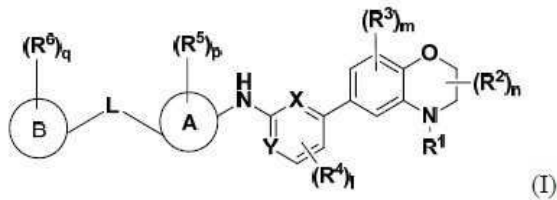
또는 R¹⁵와 R¹⁶은 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져서 할로젠, 옥소, 또는 옥소 또는 할로젠으로 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬로 선택적으로 치환된 3- 내지 6- 원 헤테로사이클릴을 형성하고;

l, m, p 및 q는 각각 독립적으로 0, 1, 2 또는 3이되, 단 m 및 l 중 적어도 하나는 0이 아니고;

n은 0, 1, 2, 3 또는 4이다.

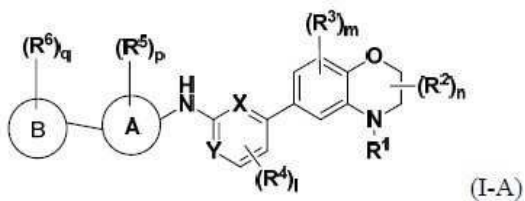
청구항 2

제1항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 (I)를 갖는, 화합물 또는 이의 염:



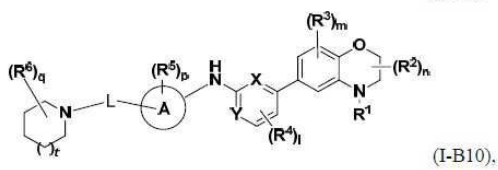
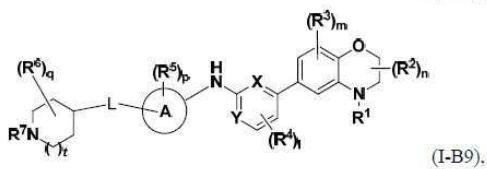
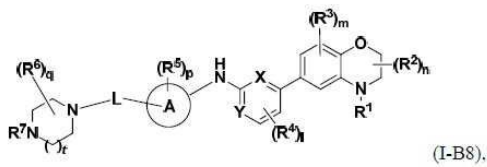
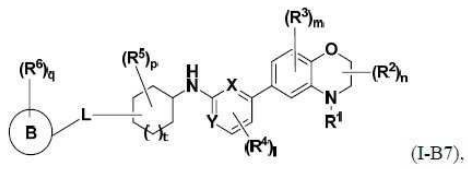
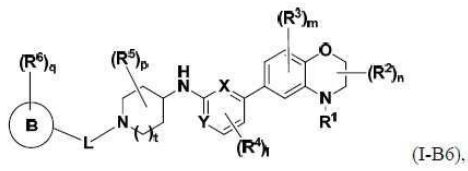
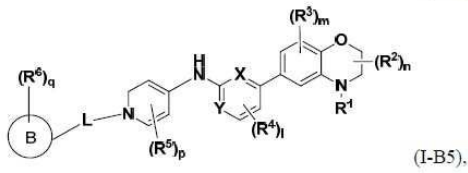
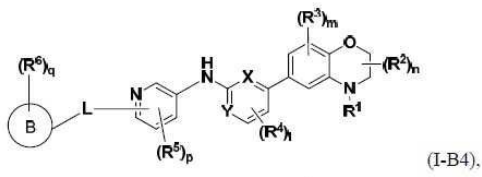
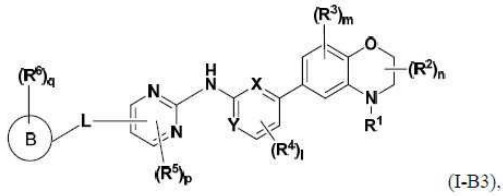
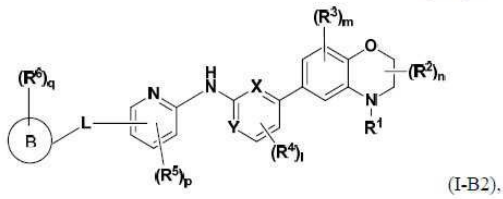
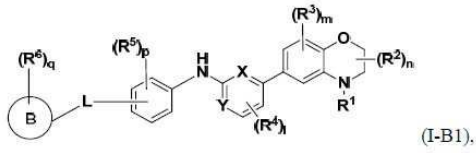
청구항 3

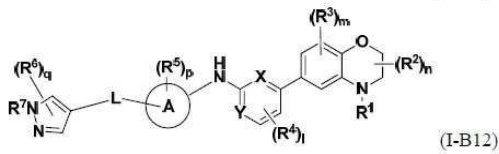
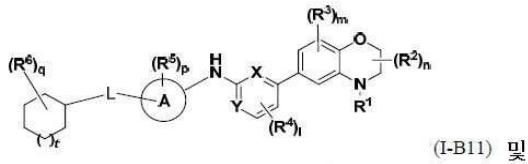
제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 (I-A)를 갖는, 화합물 또는 이의 염:



청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 (I-B1) 내지 (I-B12) 중 하나를 갖는, 화합물 또는 이의 염:





청구항 5

제1항, 제2항 및 제4항 중 어느 한 항에 있어서, L은 결합, -CH₂-, -NH-, -O-, -S-, -SO₂-, -CO-, -NCH₃-, -SO₂NH- 또는 -NHSO₂-인, 화합물 또는 이의 염.

청구항 6

제1항, 제2항 및 제4항 중 어느 한 항에 있어서, L은 결합인, 화합물 또는 이의 염.

청구항 7

제1항, 제2항 및 제4항 중 어느 한 항에 있어서, L은 -O-인, 화합물 또는 이의 염.

청구항 8

제1항, 제2항 및 제4항 중 어느 한 항에 있어서, L은 -NH-인, 화합물 또는 이의 염.

청구항 9

제1항, 제2항 및 제4항 중 어느 한 항에 있어서, L은 -S-인, 화합물 또는 이의 염.

청구항 10

제1항, 제2항 및 제4항 중 어느 한 항에 있어서, L은 -CH₂-인, 화합물 또는 이의 염.

청구항 11

제1항, 제2항 및 제4항 중 어느 한 항에 있어서, L은 -SO₂-인, 화합물 또는 이의 염.

청구항 12

제1항, 제2항 및 제4항 중 어느 한 항에 있어서, L은 -CO-인, 화합물 또는 이의 염.

청구항 13

제1항, 제2항 및 제4항 중 어느 한 항에 있어서, L은 -NCH₃-인, 화합물 또는 이의 염.

청구항 14

제1항, 제2항 및 제4항 중 어느 한 항에 있어서, L은 -SO₂NH-인, 화합물 또는 이의 염.

청구항 15

제1항, 제2항 및 제4항 중 어느 한 항에 있어서, L은 -NHSO₂-인, 화합물 또는 이의 염.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, A는 페닐, 피리딘, 피리미딘, 피라졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 아이소옥사졸릴, 이미다졸릴, 피페리딘일, 피롤리딘일, 아제티딘일, 피리돈, 사이클로헥실 또는 사이클로펜틸이되,

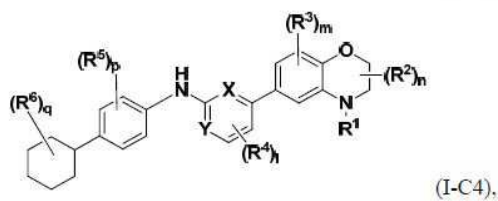
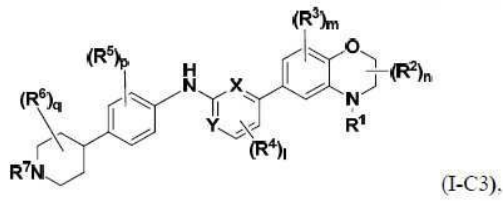
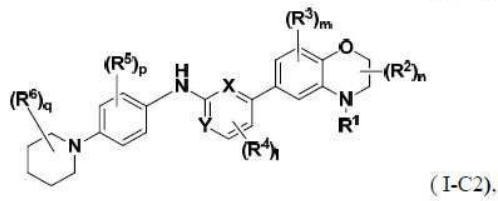
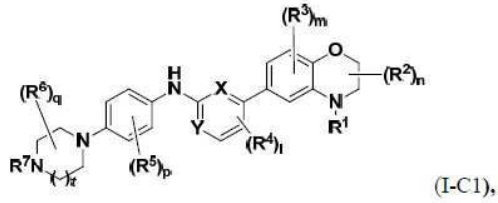
이들 각각은 R⁵로 선택적으로 치환되는, 화합물 또는 이의 염.

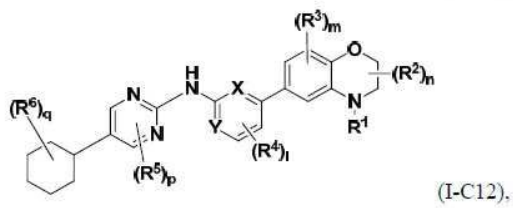
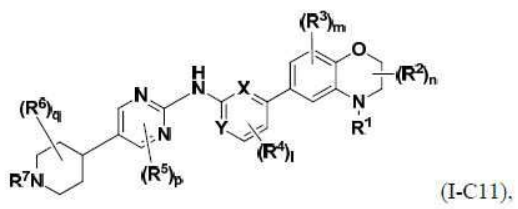
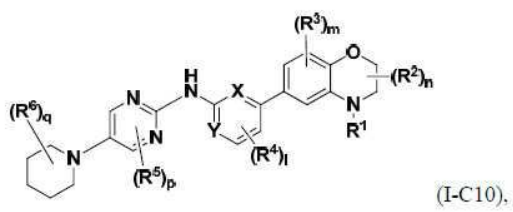
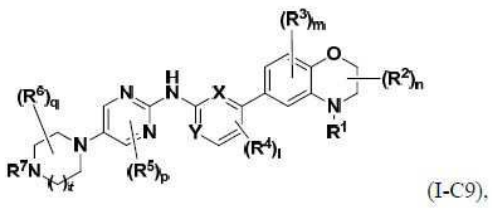
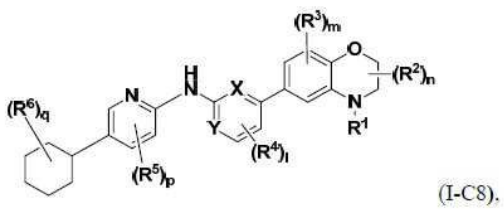
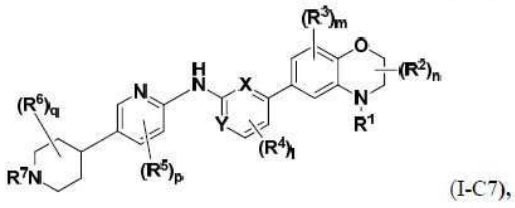
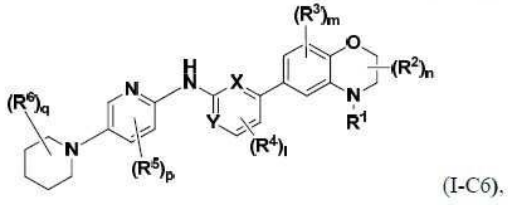
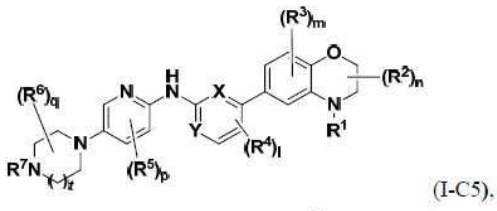
청구항 17

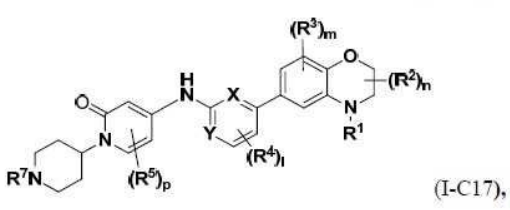
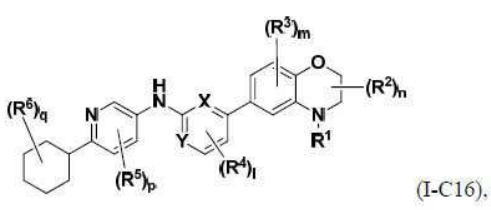
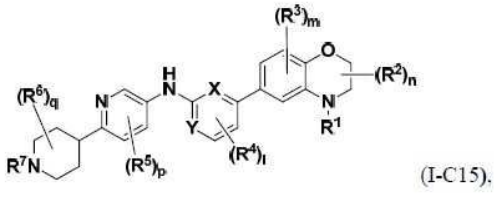
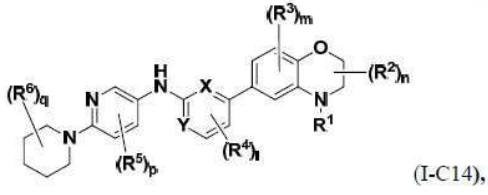
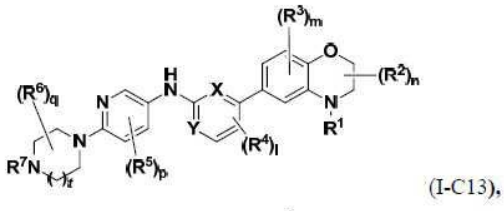
제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, B는 수소, 다이아제판일, 아제판일, 피페라진일, 피페리딘일, 피롤리딘일, 아제티딘일, 이미다졸릴, 피라졸릴, 페닐, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헥틸 또는 사이클로헥탄일이되, 이들 각각은 R⁶로 선택적으로 치환되는, 화합물 또는 이의 염.

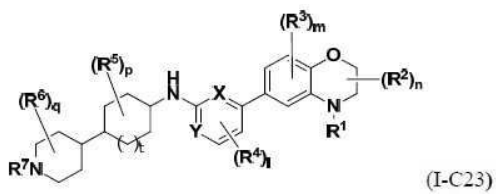
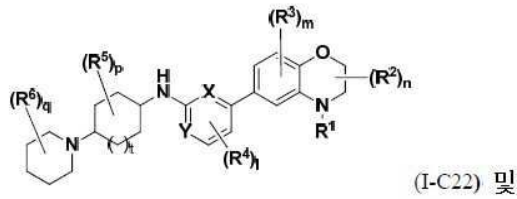
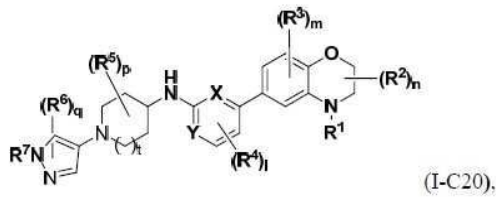
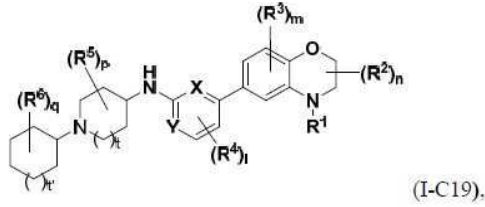
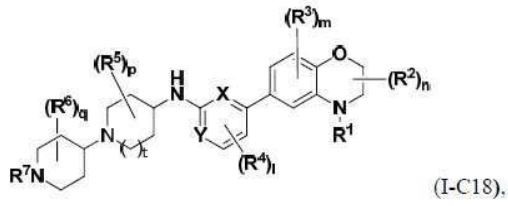
청구항 18

제1항 내지 제5항, 제16항 및 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 (I-C1) 내지 (I-C23) 중 어느 하나를 갖는, 화합물 또는 이의 염:









식 중, t 및 t'은 각각 독립적으로 0, 1, 2 또는 3이다.

청구항 19

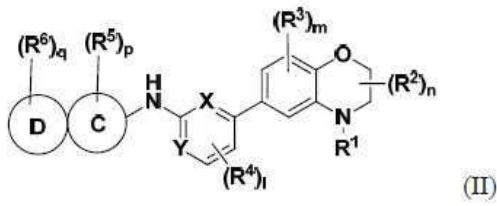
제18항에 있어서, t는 0 또는 1인, 화합물 또는 이의 염.

청구항 20

제18항 또는 제19항에 있어서, t'은 0 또는 1인, 화합물 또는 이의 염.

청구항 21

제1항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 (II)를 갖는, 화합물 또는 이의 염:



청구항 22

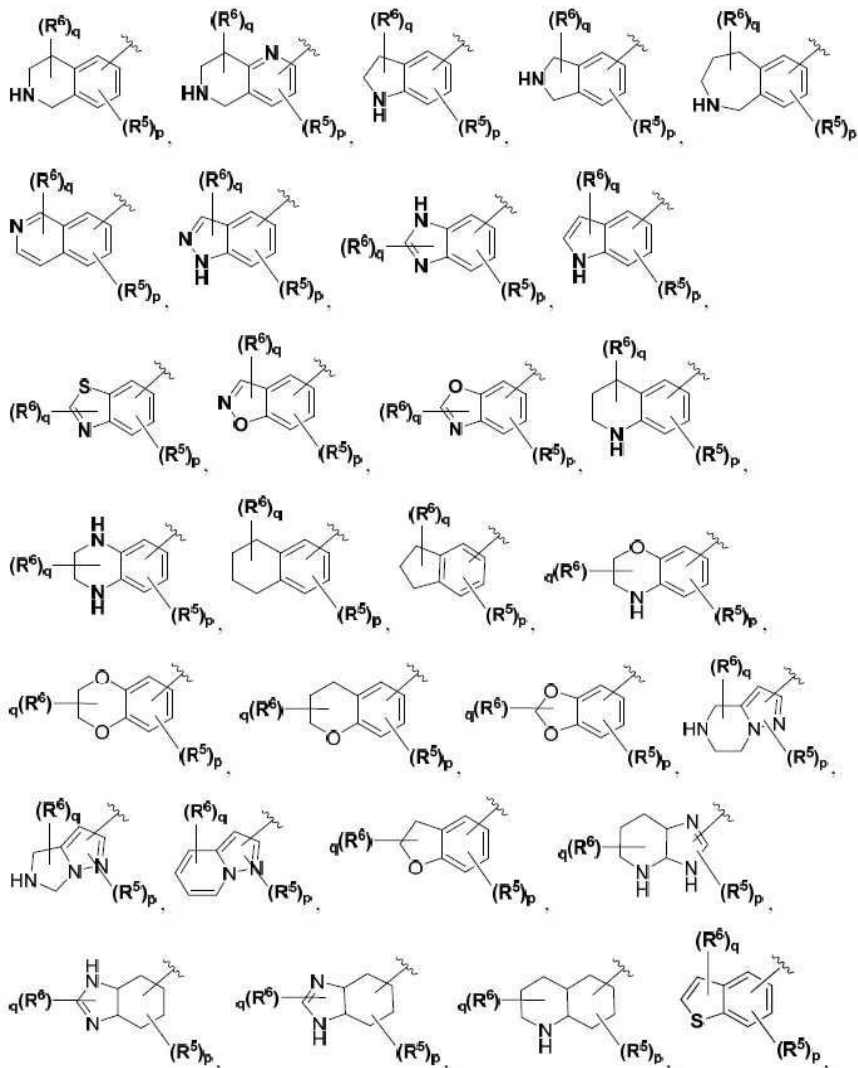
제1항 또는 제21항에 있어서, C는 D와 융합되어 적어도 1개의 방향족 고리를 갖는 7-12원 이환식 고리를 형성하되, C 및 D는 R⁵ 및 R⁶으로 선택적으로 치환되는, 화합물 또는 이의 염.

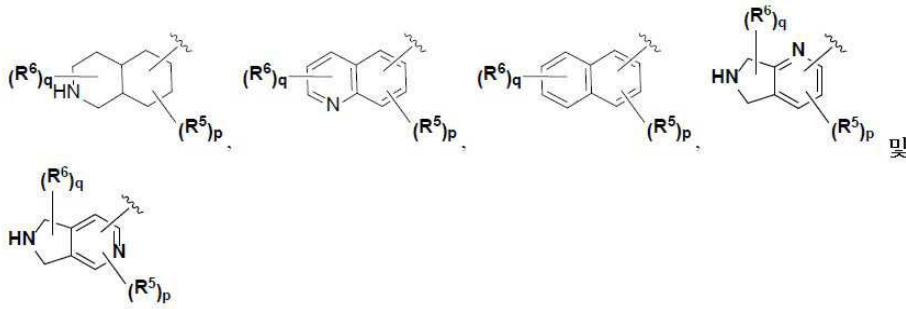
청구항 23

제1항, 제21항 및 제22항 중 어느 한 항에 있어서, C는 D와 융합되어 적어도 1개의 방향족 고리와 적어도 1개의 질소 원자를 갖는 7-12원 이환식 고리를 형성하되, C 및 D는 R⁵ 및 R⁶으로 선택적으로 치환되는, 화합물 또는 이의 염.

청구항 24

제1항, 제21항 및 제22항 중 어느 한 항에 있어서, C는 D와 융합되어 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 고리를 형성하는, 화합물 또는 이의 염:





청구항 25

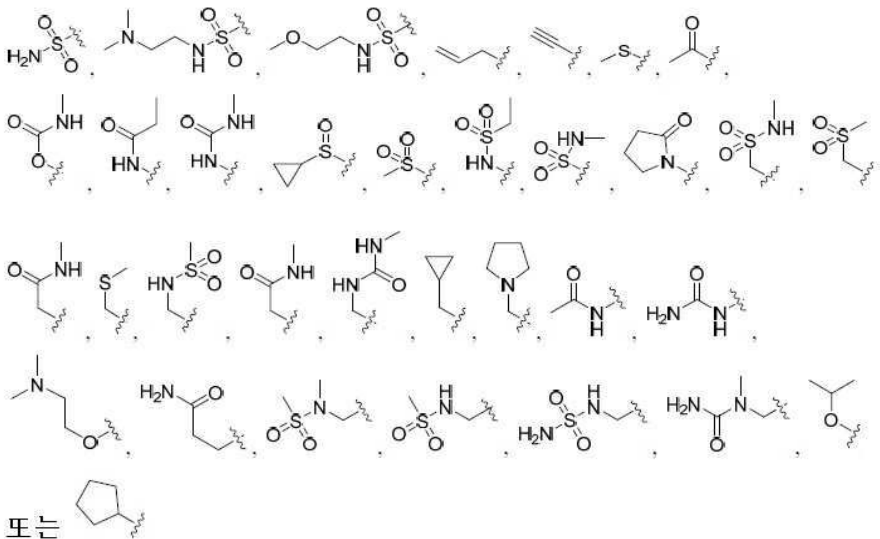
제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, p는 0 또는 1인, 화합물 또는 이의 염.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R⁵는 독립적으로 C₁-C₆ 알킬, 할로젠, 옥소, -CN, -OR¹⁰, -NR^{11,12}, -C(O)R¹⁰, -C(O)NR^{11,12}, C₃-C₆ 사이클로알킬, 3- 내지 12-원 헤테로사이클릴, -(C₁-C₃ 알킬렌)OR¹⁰, -(C₁-C₃ 알킬렌)NR^{11,12}, -(C₁-C₃ 알킬렌)C(O)R¹⁰, -(C₁-C₃ 알킬렌)(C₃-C₆ 사이클로알킬), 또는 -(C₁-C₃ 알킬렌)(3- 내지 12-원 헤테로사이클릴)이되, 이들 각각은 할로젠, 옥소, -OR¹³, -NR^{13,14}, -C(O)R¹³, -CN, -(C₁-C₃ 알킬렌)OR¹³, -(C₁-C₃ 알킬렌)NR^{13,14}, -(C₁-C₃ 알킬렌)C(O)R¹³, C₃-C₈ 사이클로알킬, 또는 옥소, -OH 또는 할로젠으로 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬로 선택적으로 치환되는, 화합물 또는 이의 염.

청구항 27

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R⁵는 독립적으로 -CN, 할로젠, 메톡시, 옥소, 트라이플루오로메톡시, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -(CH₂)NH(CH₃), -(CH₂)NH₂, -(CH₂)N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -C(O)N(CH₃)₂, 메틸, 에틸, 아이소프로필, n-프로필, 사이클로프로필, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -NH(CH₂)₂N(CH₂CH₃)₂, -O(CH₂)₂N(CH₂CH₃)₂, 트라이플루오로메틸,



인, 화합물 또는 이의 염.

청구항 28

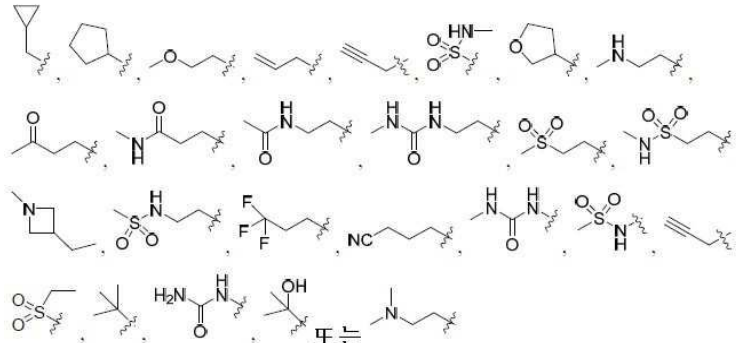
제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, q는 0 또는 1인, 화합물 또는 이의 염.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R⁶은 독립적으로 C₁-C₆ 알킬, 할로젠, 옥소, -CN, -NR¹¹R¹², -C(O)R¹⁰, C₃-C₆ 사이클로알킬, 3- 내지 12-원 헤테로사이클릴, -(C₁-C₃ 알킬렌)OR¹⁰ 또는 -(C₁-C₃ 알킬렌)NR¹¹R¹²이되, 이들 각각은 할로젠, 옥소, -OR¹³, -NR¹³R¹⁴, -C(O)R¹³, -CN, -(C₁-C₃ 알킬렌)OR¹³, -(C₁-C₃ 알킬렌)NR¹³R¹⁴, -(C₁-C₃ 알킬렌)C(O)R¹³, C₃-C₈ 사이클로알킬, 또는 옥소, -OH 또는 할로젠으로 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬로 선택적으로 치환되거나; 또는 동일한 탄소 원자에 부착된 경우 2개의 R⁶기는 이들이 부착되는 탄소와 함께 취해져서 C₃-C₆ 사이클로알킬을 형성하는, 화합물 또는 이의 염.

청구항 30

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R⁶은 독립적으로 에틸, 메틸, 아이소프로필, 피롤리딘일, 사이클로프로필, 메톡시, -N(CH₃)₂, -NHCH₃, -CH₂OH, 옥소, -C(O)CH₂NHCH₃, -CH₂CH₂OH, 다이플루오로에틸, -CH₂N(CH₃)₂, -CH₂NH₂, -OH, -C(O)CH₂OH, -C(O)CH₂N(CH₃)₂, -C(O)N(CH₃)₂, -C(O)NHCH₃, -C(O)NH₂, -NHC(O)CH₃,



청구항 31

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, R⁷은 수소, C₁-C₆ 알킬, C₃-C₆ 사이클로알킬 또는 -C(O)R¹⁰이되, 이들 각각은 할로젠, 옥소, -OR¹³, -NR¹³R¹⁴, -C(O)R¹³, -CN, -(C₁-C₃ 알킬렌)OR¹³, -(C₁-C₃ 알킬렌)NR¹³R¹⁴, -(C₁-C₃ 알킬렌)C(O)R¹³, C₃-C₈ 사이클로알킬, 또는 옥소, -OH 또는 할로젠으로 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬로 선택적으로 치환되는, 화합물 또는 이의 염.

청구항 32

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, R⁷은 수소, 메틸, 에틸, 아이소프로필, 사이클로프로필, -C(O)CH₂NHCH₃ 또는 -CH₂CH₂OH인, 화합물 또는 이의 염.

청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, X는 N이고 Y는 N인, 화합물 또는 이의 염.

청구항 34

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, X는 N이고 Y는 CH이거나; 또는 X는 CH이고 Y는 N인, 화합물 또는 이의 염.

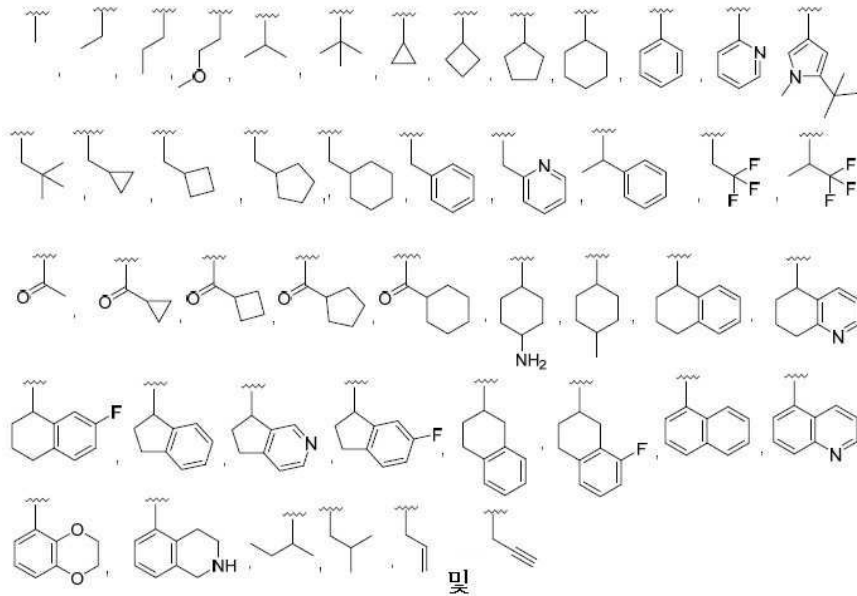
청구항 35

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, R¹은 수소, C₁-C₆ 알킬, C₃-C₆ 사이클로알킬, 3- 내지 12-원 헤테로

사이클릴, 5- 내지 10-원 헤테로아릴, C₆-C₁₄ 아릴, -C(O)R¹⁰, -(C₁-C₃ 알킬렌)(C₃-C₆ 사이클로알킬), -(C₁-C₃ 알킬렌)(3- 내지 12-원 헤테로사이클릴), -(C₁-C₃ 알킬렌)(5- 내지 10-원 헤테로아릴) 또는 -(C₁-C₃ 알킬렌)(C₆-C₁₄ 아릴)이되, 이들 각각은 할로겐, 옥소, -NH₂로 선택적으로 치환되는, 화합물 또는 이의 염.

청구항 36

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, R¹은,



로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 염.

청구항 37

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, R¹은 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소프로필, 사이클로프로필, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 또는 사이클로프로필-메틸인, 화합물 또는 이의 염.

청구항 38

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, R¹은 아이소프로필인, 화합물 또는 이의 염.

청구항 39

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, n은 0, 1, 2 또는 3인, 화합물 또는 이의 염.

청구항 40

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R²는 독립적으로 C₁-C₆ 알킬, 옥소, -NR¹¹R¹², -CN 또는 할로겐인, 화합물 또는 이의 염.

청구항 41

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R²는 독립적으로 메틸, 옥소 또는 플루오로인, 화합물 또는 이의 염.

청구항 42

제1항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, m은 0 또는 1인, 화합물 또는 이의 염.

청구항 43

제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R³은 독립적으로 C₁-C₆ 알킬, C₃-C₆ 사이클로알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 할로알콕시 또는 할로젠인, 화합물 또는 이의 염.

청구항 44

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R³은 독립적으로 플루오로, 클로로, 메틸, 트라이플루오로 메틸, 트라이플루오로메톡시, 메톡시 또는 사이클로프로필인, 화합물 또는 이의 염.

청구항 45

제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R⁴는 독립적으로 C₁-C₆ 알킬, C₃-C₆ 사이클로알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 할로알콕시 또는 할로젠인, 화합물 또는 이의 염.

청구항 46

제1항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R⁴는 독립적으로 플루오로, 클로로, 메틸, 트라이플루오로 메틸, 트라이플루오로메톡시, 메톡시 또는 사이클로프로필인, 화합물 또는 이의 염.

청구항 47

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, l은 0 또는 1인, 화합물 또는 이의 염.

청구항 48

화합물 또는 이의 염으로서, 상기 화합물은 표 1의 화합물로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 염.

청구항 49

제48항에 있어서, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 50

제1항 내지 제48항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 51

암의 치료를 필요로 하는 개체에서 암을 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 제1항 내지 제48항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 상기 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 52

제51항에 있어서, 상기 암은 유방암, 뇌암, 결장직장암, 폐암, 위암, 간암, 백혈병, 림프종, 맨틀세포 림프종, 흑색종, 난소암, 췌장암, 전립선암, 성인 조혈성 또는 고형 종양, 또는 소아 종양인, 방법.

청구항 53

제51항 또는 제52항에 있어서, 방사선 요법을 상기 개체에게 투여하는 단계를 더 포함하는, 방법.

청구항 54

제51항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 치료적 유효량의 제2 치료제를 상기 개체에게 투여하는 단계를 더 포함하는, 방법.

청구항 55

제54항에 있어서, 상기 제2 치료제는 암 면역요법제, 내분비 요법제 또는 화학요법제인, 방법.

청구항 56

제54항 또는 제55항에 있어서, 상기 제2 치료제는 암 면역요법인, 방법.

청구항 57

제54항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제2 치료제는 항-PD-1 항체인, 방법.

청구항 58

제55항에 있어서, 상기 내분비 요법제는 항에스트로겐 요법, 선택적 에스트로겐 수용체 분해제(selective estrogen receptor degrader: SERD) 또는 아로마타제 저해제(aromatase inhibitor)인, 방법.

청구항 59

제55항에 있어서, 상기 화학요법제는 DNA 알킬화제, 백금계 화학요법제, 탁산, BTK 저해제, PI3K 저해제, 또 다른 키나제 저해제, 또는 DNA 손상 복구(DNA damage repair: DDR) 경로 저해제인, 방법.

청구항 60

제51항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 돌연변이된 또는 과발현된 CDK 유전자를 포함하는, 방법.

청구항 61

제51항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, (i) 상기 암에서의 CDK4 또는 CDK6 또는 다른 CDK 유전자의 하나 이상의 돌연변이 또는 증폭, (ii) 상기 암에서의 CDK4 또는 CDK6 또는 다른 CDK 단백질의 과발현, (iii) 사이클린을 암호화하는 유전자의 증폭 또는 과발현, (iv) 유전자 결실, 돌연변이, 또는 프로모터 과메틸화에 의한 내인성 INK4 저해제의 손실, (v) CDK4 또는 CDK6 또는 다른 CDK의 과활성도를 초래하는 기타 유전적 사건, 또는 (vi) 상기 암에서의 망막모세포종(retinoblastoma: Rb) 단백질의 인산화의 존재에 기초하여 치료를 위한 상기 개체를 선택하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 62

세포에서 G₁-S 관문(checkpoint)을 저지시키는 방법으로서, 제1항 내지 제48항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 염을 상기 세포에 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 63

세포에서 노화를 유도하는 방법으로서, 제1항 내지 제48항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 염을 상기 세포에 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 64

세포에서 세포자멸사를 유도하는 방법으로서, 제1항 내지 제48항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 염을 상기 세포에 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 65

세포에서 CDK4 또는 CDK6을 저해하는 방법으로서, 제1항 내지 제48항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 염을 상기 세포에 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 66

CDK4 또는 CDK6을 저해하는 방법으로서, CDK4 또는 CDK6을 제1항 내지 제48항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 염과 접촉시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 67

제66항에 있어서, 상기 저해제는 키나제 검정법에 따라 1 μM 미만의 IC₅₀으로 CDK4 또는 CDK6에 결합하는, 방법.

청구항 68

암 치료용 의약의 제조에서의, 제1항 내지 제48항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 염의 용도.

청구항 69

제1항 내지 제48항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 염을 포함하는, 키트.

발명의 설명

기술 분야

[0001] **관련 출원에 대한 상호 참조**

[0002] 본 출원은 2018년 2월 15일자로 출원된 미국 가출원 제62/631,437호에 대한 우선권을 주장하며, 이 기초출원의 내용은 그의 전문이 참조에 의해 본 명세서에 인용된다.

[0003] **발명의 분야**

[0004] 본 개시내용은 일반적으로 세포 주기의 조절에 중요한 역할을 하는 치료제, 더욱 특히, 사이클린-의존성 키나제 (cyclin-dependent kinase: CDK)를 저해하는 화합물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 본 발명의 화합물을 포함하는 약제학적으로 허용 가능한 조성물 및 이러한 경로와 연관된 질환의 치료에서 상기 조성물을 사용하는 방법을 제공한다.

배경 기술

[0005] 세포 주기는 세포의 연속적인 분열 간의 기간이다. 이 기간 동안, 세포의 내용물이 정확하게 복제되어야 한다. 세포 분열을 허용하는 과정은 단백질 키나제-촉발된 단백질 인산화가 주된 역할을 하는 여러 효소 반응에 의해 매우 정확하게 제어된다. 진핵생물에서, 세포 주기의 4가지 주된 스테이지/상(phase), 즉, Gap-1(G1) 상, 합성(S) 상, Gap-2(G2)상 및 유사분열(M)상이 있다. Gap-1상의 확장 상은 Gap-0(G0)상 또는 휴지상으로서 만들어진다(Cancers 2014, 6, 2224-2242).

[0006] 비제어된 증식은 암 및 다른 증식성 장애의 홀마크이며, 따라서 비정상 세포 주기 조절은 이들 질환에서 공통적이다. 사이클린-의존성 키나제(CDK)는 세포 주기 및 전사와 연루된 세린/트레오닌 단백질 키나제의 하테로다이머 패밀리를 구성한다. 이들은 2가지 주된 군을 포함한다: 세포 주기 CDK 및 전사 CDK. CDK의 기능성은 상대방과 함께 하테로다이머 복합체를 형성하는 사이클린이라 지칭되는 조절 단백질과 특정 상호작용에 좌우된다. 이들 복합체는 특히 세포 주기 진행에서 세포 과정의 중요한 조절인자이다.

[0007] 인간 프로테오(protome)은 29가지 사이클린과 함께 20가지 CDK를 함유한다. CDK1, CDK2, CDK4 및 CDK6은 일반적으로 세포 주기 CDK인 것으로 간주되는 한편, CDK7, CDK8, CDK9 및 CDK11은 전사 조절에 주로 연루된다(Genome Biol 2014;15(6):122, Nat Cell Biol 2009;11(11):1275-6). CDK5는 비전형 CDK의 프로토타입(prototype)이며: 이는 비-사이클린 단백질 p35(또는 Cdk5R1) 및 p39(또는 Cdk5R2)에 의해 활성화되고, 뉴런 생물학, 혈관신생 및 세포 분화에서 고유한 유사분열후 기능을 갖는다. 증식 신호는 G0 또는 G1상으로부터 구조적으로 관련된 CDK4 및 CDK6의 활성화를 통해서 S상으로의 전이를 유도한다[Development, 2013;140 (15):3079-93, Biochem Pharmacol 2012;84(8):985-93, Nature 2014;510(7505):393-6]. 사이클린 D의 CDK4에의 그리고 CDK6에의 결합은 전사 억제제 망막모세포종 단백질(RB1)의 인산화를 촉진시킨다.

[0008] CDK 과활성도는 암에서 흔히 관찰되는데, 이는 세포 주기 및 전사 조절에서의 이들의 현저한 역할을 반영한다. 암 세포에서, 세포 분열 과정은 조절되지 않아, 비제어된 성장을 일으켜 종양의 발달을 초래한다. CDK4/6의 증폭 및 과활성도, 또는 이들의 게놈 불안정성을 포함하는 다수의 기전은, 악성 세포에서의 세포 주기의 조절이상 에 기인하며, 이에 의해서 CDK4/6이 세포 복제의 발암 인자(oncogenic driver)로 되게 할 수 있다. 이들 기전을 부당하게 행사하면, 암 세포는 G1에서 S상으로의 전이를 촉발함으로써 계속해서 복제할 수 있다. 이 과정은 G1 상의 단축에 의해 용이하게 되는 것으로 보인다. 암세포에서, CDK4/6은 세포 노화 및 세포자멸사를 비롯한 내인성 종양 억제 기전에 길항작용하여, 종양 성장을 더욱 증대시킨다. 암 세포는 또한 다른 CDK 및 사이클린을 상향조절하고, 내인성 CDK 저해제 및 종양 억제자 단백질과 같은 억제 기전을 감소시킨다. 이러한 유형의 세포 주기 조절이상의 전반적인 효과는 악성 세포 증식 및 암의 발병이다(Clinical Breast Cancer, 2016, 1526-8209).

[0009] 몇 가지 CDK 저해제가 (예컨대, W02011101409 및 W02011101417에서) 보고되어 있거나 또는 임상 개발되어 있다.

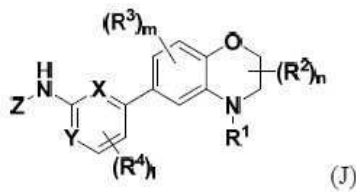
플라보피리돌(Flavopiridol) 및 R-로스코비틴(R-Roscovitin)(셀리시클립(Seliciclib))은, CDK9-매개 항-세포 사멸적 단백질, 특히 Mcl-1의 하향조절에 기인하는 항-종양 활성도를 갖는 제1 세대의 pan-CDK 저해제였다. 최근, 새로운 세대의 CDK 저해제가 개발되어, 임상 시험으로 진척되었고, 소정 유형의 암에 대해서 승인되었다. CDK1, CDK2, CDK5 및 CDK9의 선택적 저해제인 디나시클립(dinaciclib)은 난치성 만성 림프구성 백혈병에 대한 것인 반면 팔보시클립(palbociclib)은 CDK4 및 CDK6의 선택적 저해제로서 진행된 에스트로겐 수용체(ER)-양성 유방암에 대해서 시험되었다. 특정 CDK4/6 저해제를 비롯하여 더욱 선택적인 제2 및 제3 세대 CDK 저해제의 개발은 암 치료에서 사이클린 D1-CDK4/6 축을 조절하기 위하여 재개된 열정으로 이어졌다. 현재 3가지 FDA-승인 CDK4/6 저해제, 즉, 팔보시클립, 리보시클립(Ribociclib) 및 아베마시클립(Abemaciclib)이 있다.

[0010] 따라서 일반적으로 CDK에서, 또는 특히 CDK4 및 CDK6의 이중 저해에서 표적화된 치료제를 사용해서 증식성 장애의 치료를 위하여 단일요법을 비롯한 요법의 개발이 잠재적으로 매우 바람직하다.

[0011] 새로운 CDK4/6 저해제에 대한 요구도 여전히 있다. 과증식성 질환을 치료하기 위한 화합물은 바람직하게는 선택성, 효능, 안정성, 약역학적 특성 및 안전성 프로파일로부터 선택된 적어도 하나의 유리한 특성을 갖는다. 이와 관련하여, 신규한 부류의 CDK4/6 저해제가 본 명세서에서 제공된다.

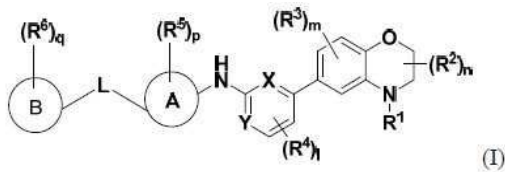
발명의 내용

[0012] 일 실시형태에 있어서, 하기 화학식 (J)의 화합물 또는 이의 염이 제공된다:



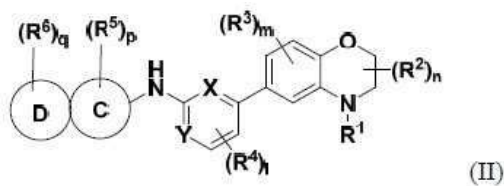
[0013] 식 중, X, Y, Z, R¹, R², R³, R⁴, l, m 및 n은 본 명세서에 기재된 바와 같다.

[0015] 몇몇 실시형태에 있어서, 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염이 제공된다:



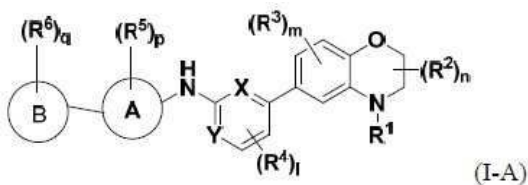
[0016] 식 중, X, Y, A, B, L, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, l, m, n, p 및 q는 본 명세서에 기재된 바와 같다.

[0018] 몇몇 실시형태에 있어서, 하기 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 염이 제공된다:



[0019] 식 중, X, Y, C, D, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, l, m, n, p 및 q는 본 명세서에 기재된 바와 같다.

[0021] 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염은 본 명세서에 상세히 기재된 바와 같은 화학식 (I-A)을 갖는다:



[0022] .

[0023] 또 다른 양상에 있어서, 임의의 치료를 필요로 하는 개체에서 암을 치료하는 방법이 제공되되, 치료적 유효량의 본 명세서에 상세히 기재된 바와 같은 화합물, 예컨대, 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23) 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 개체에 투여하는 단계를 포함한다. 또한 개체에서 CDK4/6을 조절하는 방법이 제공되되, 본 명세서에 상세히 기재된 화합물, 또는 이의 염을 개체에 투여하는 단계를 포함한다. 또한 개체에서 CDK4/6 및 CDK1, CDK2 및 CDK9 중 하나 이상을 조절하는 방법이 제공되되, 본 명세서에 상세히 기재된 화합물, 또는 이의 염을 개체에 투여하는 단계를 포함한다. 또한 세포에서 CDK4/6을 저해하는 방법이 제공되되, 본 명세서에 상세히 기재된 화합물, 또는 이의 염을 세포에 투여하는 단계를 포함한다. 또한 세포에서 CDK4/6 및 CDK1, CDK2 및 CDK9 중 하나 이상을 저해하는 방법이 제공되되, 본 명세서에 상세히 기재된 화합물, 또는 이의 염을 세포에 투여하는 단계를 포함한다. 본 명세서에 상세히 기재된 방법의 몇몇 실시형태에 있어서, 방법은, 단일요법으로서의, 본 명세서에 상세히 기재된 화합물, 또는 이의 염의 투여를 포함한다.

[0024] 또 다른 양상에 있어서, 본 명세서에 상세히 기재된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다. 본 명세서에 상세히 기재된 화합물, 또는 이의 염을 포함하는 키트가 또한 제공된다. 키트는 선택적으로 예를 들어 암의 치료에서 사용하기 위한 사용 설명서, 예컨대, 본 명세서에 상세히 기재된 방법 중 어느 하나에서 사용하기 위한 설명서를 포함할 수 있다. 본 명세서에 상세히 기재된 바와 같은 화합물, 또는 이의 염이 또한 암 치료용 의약(medicament)의 제조를 위하여 제공된다.

도면의 간단한 설명

[0025] 도 1은 MC-38 마우스 모델에서 시험 화합물의 약리학적 연구의 상이한 군에서의 마우스의 체중 변화를 도시한다.

도 2는 MC-38 마우스 모델에서 시험 화합물의 약리학적 연구의 상이한 군에서의 마우스의 상대 체중 변화율(%)을 도시한다.

도 3A 및 도 3B는 MC-38 마우스 모델에서의 시험 화합물의 약리학적 연구의 상이한 군에서의 마우스의 종양 성장 곡선을 도시한다.

도 4A 내지 도 4D는 MC-38 마우스 모델에서 시험 화합물의 약리학적 연구의 상이한 군에서의 마우스의 개별적인 종양 성장 곡선을 도시한다.

도 5는 MC-38 마우스 모델에서 시험 화합물의 약리학적 연구의 상이한 군에서의 마우스의 종양 성장 저해 곡선을 도시한다.

도 6은 MC-38 마우스 모델에서 시험 화합물의 약리학적 연구의 상이한 군에서의 마우스의 종점까지의 시간(time-to-end point) Kaplan-Meier 생존 곡선을 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0026] 정의

[0027] "알킬"은, 지정된 탄소 원자의 수를 갖는, 포화 선형 및 분지형 1가 탄화수소 구조 및 이의 조합을 지칭하고 이를 포함한다(즉, C₁-C₁₀은 1 내지 10개의 탄소를 의미한다). 특정 알킬기는 1 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 것("C₁-C₂₀ 알킬")이다. 더욱 특정 알킬기는 1 내지 8개의 탄소 원자("C₁-C₈ 알킬"), 3 내지 8개의 탄소 원자("C₃-C₈ 알킬"), 1 내지 6개의 탄소 원자("C₁-C₆ 알킬"), 1 내지 5개의 탄소 원자("C₁-C₅ 알킬"), 또는 1 내지 4개의 탄소 원자("C₁-C₄ 알킬")를 갖는 것이다. 알킬의 예는, 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소프로필, n-부틸, t-부틸, 아이소부틸, sec-부틸과 같은 기, 예를 들어, n-펜틸, n-헥실, n-헵틸, n-옥틸 등의 동족체 및 이성질체를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0028] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "알켄일"은, 적어도 1개의 올레핀성 불포화 부위를 갖는(즉, 화학식 C=C의 적어도 1개의 모이어티를 갖는) 그리고 지정된 탄소 원자의 수를 갖는, 불포화 선형 또는 분지형 1가 탄화수소 사슬 또는 이들의 조합을 지칭한다(즉, C₂-C₁₀은 2 내지 10개의 탄소 원자를 의미한다). 알켄일기는 "시스" 또는 "트랜스" 형태일 수 있거나, 또는 대안적으로 "E" 또는 "Z" 형태일 수 있다. 특정 알켄일기는 2 내지 20개의 탄

소 원자를 갖는 것("C₂-C₂₀ 알켄일"), 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 것("C₂-C₈ 알켄일"), 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 것("C₂-C₆ 알켄일"), 또는 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 것("C₂-C₄ 알켄일")이다. 알켄일의 예는 에틸일(또는 비닐), 프로프-1-엔일, 프로프-2-엔일(또는 알릴), 2-메틸프로프-1-엔일, 부트-1-엔일, 부트-2-엔일, 부트-3-엔일, 부타-1,3-다이엔일, 2-메틸부타-1,3-다이엔일, 이의 동족체 및 이성질체 등과 같은 기를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0029] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "알킬렌"은 알킬과 같은 잔기이지만 2가를 갖는 것을 지칭한다. 특정 알킬렌기는 1 내지 6개의 탄소 원자("C₁-C₆ 알킬렌"), 1 내지 5개의 탄소 원자("C₁-C₅ 알킬렌"), 1 내지 4개의 탄소 원자("C₁-C₄ 알킬렌") 또는 1 내지 3개의 탄소 원자("C₁-C₃ 알킬렌")를 가진 것이다. 알킬렌의 예는 메틸렌(-CH₂-), 에틸렌(-CH₂CH₂-), 프로필렌(-CH₂CH₂CH₂-), 부틸렌(-CH₂CH₂CH₂CH₂-) 등과 같은 기를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0030] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "알킨일"은, 적어도 하나의 아세틸렌성 불포화 부위를 갖고(즉, 화학식 C≡C의 적어도 하나의 모이어티를 갖고) 지정된 탄소 원자의 수를 갖는 불포화 선형 또는 분지형 1가 탄화수소 사슬 또는 이의 조합을 지칭한다(즉, C₂-C₁₀은 2 내지 10개의 탄소 원자를 의미한다). 특정 알킨일기는 2 내지 20개의 탄소 원자를 갖는("C₂-C₂₀ 알킨일"), 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는("C₂-C₈ 알킨일"), 2 내지 6 탄소 원자를 갖는("C₂-C₆ 알킨일"), 또는 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는("C₂-C₄ 알킨일") 것이다. 알킨일의 예는 에틸일(또는 아세틸렌일), 프로프-1-인일, 프로프-2-인일(또는 프로파길), 부트-1-인일, 부트-2-인일, 부트-3-인일, 이의 동족체 및 이성질체 등과 같은 기를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0031] "아릴"은 다불포화 방향족 탄화수소기를 지칭하고 이를 포함한다. 아릴은 추가로 융합된 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 및/또는 헤테로사이클릴 고리를 포함하는 추가의 융합된 고리(예컨대, 1 내지 3개의 고리)를 함유할 수 있다. 하나의 변형예에서, 아릴기는 6 내지 14개의 환상(annular) 탄소 원자를 함유한다. 아릴기의 예는 페닐, 나프틸, 바이페닐 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0032] "카보닐"은 C=O기를 지칭한다.

[0033] "사이클로알킬"은, 완전 포화된 1가- 또는 다불포화일 수 있지만, 비-방향족, 지정된 탄소 원자의 수를 갖는 환식 1가 탄화수소 구조를 지칭하고 이를 포함한다(예컨대, C₁-C₁₀은 1 내지 10개의 탄소를 의미한다). 사이클로알킬은 1개의 고리, 예컨대, 사이클로헥실, 또는 다수의 고리, 예컨대, 아다만틸로 이루어질 수 있지만, 아릴기를 배제한다. 1개 초과인 고리를 포함하는 사이클로알킬은 융합되거나, 스피로이거나 또는 가교되거나, 또는 이들의 조합일 수 있다. 바람직한 사이클로알킬은 3 내지 13개의 환상 탄소 원자를 갖는 환식 탄화수소이다. 더 바람직한 사이클로알킬은 3 내지 8개의 환상 탄소 원자를 갖는 환식 탄화수소("C₃-C₈ 사이클로알킬")이다. 사이클로알킬의 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 1-사이클로헥센일, 3-사이클로헥센일, 사이클로헵틸, 노보닐 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0034] "할로" 또는 "할로젠"은 원자 번호 9 내지 85를 갖는 제17족의 원소를 지칭한다. 바람직한 할로기는 플루오로, 클로로, 브로모 및 아이오도를 포함한다. 잔기가 1개 초과인 할로젠으로 치환된 경우, 부착된 할로젠 모이어티의 수에 대응하는 접두사를 사용해서 지칭될 수 있고, 예컨대, 예컨대, 다이할로아릴, 다이할로알킬, 트라이할로아릴 등은 동일한 할로일 수 있지만 반드시 그런 것은 아닌 2("다이") 또는 3("트라이")개의 할로기로 치환된 아릴 및 알킬을 지칭하고; 따라서 4-클로로-3-플루오로페닐은 다이할로아릴의 범위 내이다. 각 수소가 할로기로 대체된 알킬기는 "퍼할로알킬"이라 지칭된다. 바람직한 퍼할로알킬기는 트라이플루오로알킬(-CF₃)이다. 유사하게, "퍼할로알콕시"는, 할로젠이 탄화수소 내의 각 H의 위치를 취하여 알콕시리의 알킬 모이어티를 구성하는 알콕시기를 지칭한다. 퍼할로알콕시기의 예는 트라이플루오로메톡시(-OCF₃)이다.

[0035] "헤테로아릴"은 1 내지 10개의 환상 탄소 원자 및 질소, 산소 및 황과 같은 헤테로원자를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 적어도 1개의 환상 헤테로원자를 갖는 불포화 방향족 환식기를 지칭하고 이를 포함하며, 여기서 질소 및 황 원자는 선택적으로 산화되고, 질소 원자(들)는 선택적으로 사차화된다. 헤테로아릴기는 환상 탄소 또는 환상 헤테로원자에 분자의 나머지에 부착될 수 있다. 헤테로아릴은 추가로 융합된 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 및/또는 헤테로사이클릴 고리를 포함하는, 추가의 융합된 고리(예컨대, 1 내지 3개의 고리)를 함유할 수 있다. 헤테로아릴기의 예는, 피리딜, 피리미딜, 티오펜일, 퓨란일, 티아졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 아이소옥사졸릴, 이미다졸릴, 퀴놀릴, 아이소퀴놀릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈피라졸릴, 벤조트리아아졸릴, 인돌, 벤조티아

질, 벤즈옥사졸릴, 벤즈아이소옥사졸릴, 이미다조피리딘일 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0036] "복소환" 또는 "헤테로사이클릴"은 1 내지 10개의 환상 탄소 원자 및 1 내지 4개의 환상 헤테로원자, 예컨대, 질소, 황 또는 산소 등을 갖는포화 또는 불포화 비-방향족 기를 지칭하되, 여기서 질소 및 황 원자는 선택적으로 산화되고 질소 원자(들)는 선택적으로 사차화된다. 헤테로사이클릴기는 단일 고리 또는 다수의 축합된 고리를 가질 수 있지만, 헤테로아릴기를 배제한다. 1개 초과와 고리를 포함하는 복소환은 융합되거나, 스피로이거나 또는 가교되거나, 또는 이들의 조합일 수 있다. 융합된 고리계에서, 융합된 고리의 하나 이상은 아릴 또는 헤테로아릴일 수 있다. 헤테로사이클릴기의 예는, 테트라하이드로피란일, 다이하이드로피란일, 피페리딘일, 피페라진일, 피롤리딘일, 티아졸린일, 티아졸리딘일, 테트라하이드로퓨란일, 다이하이드로옥사졸릴, 다이하이드로아이소옥사졸릴, 다이옥솔란일, 몰폴린일, 다이옥산일, 테트라하이드로티오펜일 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0037] "옥소"는 모이어티 =O를 지칭한다.

[0038] "선택적으로 치환된"은, 달리 특정되지 않는 한, 하나의 기가 그 기에 대해서 열거된 치환체의 1개 이상(예컨대, 1, 2, 3, 4 또는 5개)으로 비치환 또는 치환될 수 있으며, 여기서 치환체는 동일 또는 상이할 수 있되, 단 기의 정상 원자가는 초과되지 않는다. 일 실시형태에 있어서, 선택적으로 치환된 기는 1개의 치환체를 갖는다. 또 다른 실시형태에 있어서, 선택적으로 치환된 기는 2개의 치환체를 갖는다. 또 다른 실시형태에 있어서, 선택적으로 치환된 기는 3개의 치환체를 갖는다. 또 다른 실시형태에 있어서, 선택적으로 치환된 기는 4개의 치환체를 갖는다. 몇몇 실시형태에 있어서, 선택적으로 치환된 기는 1 내지 2, 2 내지 5, 3 내지 5, 2 내지 3, 2 내지 4, 3 내지 4, 1 내지 3, 1 내지 4 또는 1 내지 5개의 치환체를 갖는다.

[0039] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "CDK"는 하나 이상의 사이클린-의존성 키나제를 지칭한다. CDK4/6은 CDK4 및 CDK6 둘 다를 지칭한다. 따라서, CDK4/6의 저해제는 CDK4 및 CDK6을 둘 다 저해한다.

[0040] "약제학적으로 허용 가능한 담체"는, 대상체에 비독성인 활성 성분 이외의, 약제학적 제형 내 성분을 지칭한다. 약제학적으로 허용 가능한 담체는 완충액, 부형제, 안정제, 또는 보존제를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0041] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은, "치료" 또는 "치료하는"은 임상적 결과를 포함하는 유익한 또는 바람직한 결과를 얻기 위한 접근법이다. 예를 들어, 유익한 또는 바람직한 결과는 하기 중 하나 이상을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다: 질환에 기인하는 증상을 감소시키는 것, 질환을 앓고 있는 자의 삶의 질을 증가시키는 것, 질환을 치료하는데 필요로 되는 기타 약의 투여량을 감소시키는 것, 질환의 진행을 지연시키는 것 및/또는 개체의 생존을 연장시키는 것. 암 또는 기타 원치 않는 세포 증식과 관련하여, 유익한 또는 바람직한 결과는 종양을 수축시키는 것(종양 크기를 저감시키는 것); 종양의 성장률을 감소시키는 것(예컨대, 종양 성장을 억제하는 것); 암세포의 수를 저감시키는 것; 말초 기관 내로의 암세포 침윤을 어느 정도까지 저해, 지연 또는 늦추는 것, 바람직하게는 암세포 침윤을 정지시키는 것; 종양 전이를 저해(어느 정도까지 늦추는 것, 바람직하게는 정지시키는 것); 종양 성장을 저해시키는 것; 종양의 발생 및/또는 재발을 예방 또는 지연시키는 것; 및/또는 암과 연관된 증상 중 하나 이상을 어느 정도까지 완화시키는 것을 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 유익한 또는 바람직한 결과는 발생 및/또는 재발, 예컨대, 원치 않는 세포 증식을 예방 또는 지연시키는 것을 포함한다.

[0042] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은, "질환의 발병을 지연시키는 것"은 질환(예컨대, 암)의 발병을 연기, 방해, 늦춤, 지체, 안정화 및/또는 유예시키는 것을 의미한다. 이 지연은 질환 및/또는 치료 중인 개체의 병력에 따라서 시간의 길이를 달리 할 수 있다. 당업자에게 명백한 바와 같이, 충분한 또는 상당한 지연은, 사실상, 개체가 질환을 발병하지 않는다는 점에서 예방을 포함한다. 예를 들어, 말기암, 예컨대, 전이의 발병이 지연될 수 있다.

[0043] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은, 화합물 또는 이의 염 또는 약제학적 조성물의 "유효한 투여량" 또는 "유효량"은, 유익한 또는 바람직한 결과를 내는데 충분한 양이다. 예방적 사용을 위하여, 유익한 또는 바람직한 결과는, 질환의 생화학적, 조직학적 및/또는 행동적 증상, 이의 합병증 및 질환의 발병 동안 제시되는 중간 병리학적 표현형을 비롯한 질환의 위험을 제거 또는 저감시키거나 질환의 중등도를 완화시키거나 또는 질환의 개시를 지연시키는 것과 같은 결과를 포함한다. 치료적 사용을 위하여, 유익한 또는 바람직한 결과는, 질환으로 인한 하나 이상의 증상의 개선, 일시적 완화, 완화, 지연 또는 감소, 질환을 앓고 있는 자의 삶의 질의 증가, 질환을 치료하는데 필요로 하는 기타 약물의 투여량의 감소, 예컨대, 표적화를 통한 다른 약물의 효과의 증대, 질환의 진행의 지연 및/또는 생존 연장을 포함한다. 암 또는 기타 원치 않는 세포 증식과 관련하여, 유효량은 종

양이 종양의 성장을 수축 및/또는 감소(예컨대, 종양 성장을 억제)하거나 또는 기타 원치 않는 세포 증식을 예방 또는 지연시키기에 충분한 양을 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 유효량은 발병을 지연시키기에 충분한 양이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 유효량은 발생 및/또는 재발을 예방 또는 지연시키기에 충분한 양이다. 유효량은 1회 이상의 투여로 투여될 수 있고, 암의 경우에, 유효량의 약물 또는 조성물은, (i) 암 세포의 수를 저감; (ii) 양 크기를 저감; (iii) 말초 기관으로의 암세포 침윤을 어느 정도 저해, 지연 또는 늦춤, 바람직하게는 당해 침윤을 정지; (iv) 종양 전이를 저해(즉, 어느 정도 늦춤, 바람직하게는, 정지); (v) 종양 성장을 저해; (vi) 종양의 발생 및/또는 재발을 예방 또는 지연; 및/또는 (vii) 암과 연관된 증상 중 하나 이상을 어느 정도 완화시킬 수 있다. 유효 투여량은 1회 이상 투여로 투여될 수 있다. 본 개시내용의 목적을 위하여, 화합물 또는 이의 염, 또는 약제학적 조성물의 유효 투여량은 예방적 또는 치료적 치료를 직접적으로 또는 간접적으로 달성하는데 충분한 양이다. 화합물 또는 이의 염, 또는 약제학적 조성물의 유효 투여량이 다른 약물, 화합물 또는 약제학적 조성물과 함께 달성될 수 있거나 또는 그렇지 않을 수도 있음이 의도되고 이해된다. 따라서, "유효 투여량"은 하나 이상의 치료제를 투여하는 맥락에서 고려될 수 있고, 단일 제제는, 하나 이상의 다른 제제와 함께, 바람직한 결과가 달성될 수 있거나 또는 달성된다면, 유효량으로 부여되어야 하는 것이 고려될 수 있다.

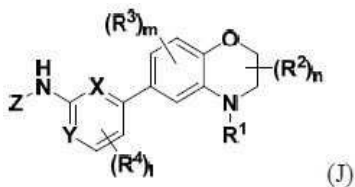
[0044] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은, 용어 "개체"는 인간을 비롯한 포유류이다. 개체는 인간, 소, 말, 개, 고양이, 설치류 또는 영장류를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 몇몇 실시형태에 있어서, 개체는 인간이다. 개체(예컨대, 인간)는 진행된 질환 또는 더 적은 정도의 질환, 예컨대, 낮은 종양 부담을 가질 수도 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 개체는 증식 질환(예컨대, 암)의 초기 단계에 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 개체는 증식 질환의 진행된 단계(예, 진행된 암)에 있다.

[0045] 본 명세서에서의 "약" 값 또는 파라미터에 대한 언급은, 그 값 또는 파라미터 자체에 대한 것에 관한 실시형태를 포함(설명)한다. 예를 들어, "약 X"라는 기술은 "X"의 설명을 포함한다.

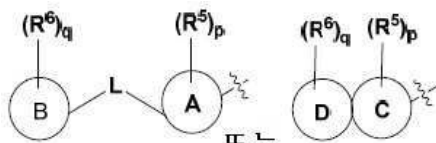
[0046] 본 명세서에 기재된 실시형태, 양상 및 변형예는 또한 실시형태, 양상 및 변형예로 이루어진 "그리고/또는" "로 본질적으로 이루어진"을 포함한다.

[0047] 화합물

[0048] 일 양상에 있어서, 하기 화학식 (J)의 화합물 또는 이의 염이 제공된다:



[0049] 식 중,
[0050]



[0051] Z는 이되,

[0052] A는, 각각 R⁵로 선택적으로 치환되는, C₃-C₆ 사이클로알킬, 4- 내지 7-원 헤테로사이클릴, 5- 내지 7-원 헤테로아릴 또는 C₆ 아릴이고;

[0053] L은 결합, -CR¹¹R¹²-, -O-, -S-, -SO₂-, -C(O)-, -NR¹⁰-, -SO₂NR¹⁰- 또는 -NR¹⁰SO₂-이고;

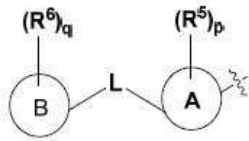
[0054] B는, 수소, 각각 R⁶으로 선택적으로 치환되는, C₃-C₆ 사이클로알킬, 3- 내지 7-원 헤테로사이클릴, 5- 내지 7-원 헤테로아릴 또는 C₆ 아릴이고;

[0055] C는, 각각 R⁵로 선택적으로 치환되는, C₃-C₆ 사이클로알킬, 5- 내지 7-원 헤테로사이클릴, 5- 내지 7-원 헤테로아릴 또는 C₆ 아릴이되, C는 D에 융합되고; 그리고

[0056] D는, 각각 R⁶으로 선택적으로 치환되는, C₃-C₆ 사이클로알킬, 3- 내지 7-원 헤테로사이클릴, 5- 내지 7-원 헤테로아릴 또는 C₆ 아릴이고;

[0057] 각각의 X 및 Y는 독립적으로 N 또는 CH이되, 단 X 및 Y 중 적어도 하나는 N이고;

[0058] R¹은 수소, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알켄일, C₂-C₆ 알킨일, C₁-C₈ 알콕시, C₃-C₆ 사이클로알킬, 3- 내지 12-원 헤테로사이클릴, 5- 내지 10-원 헤테로아릴, C₆-C₁₄ 아릴, -(C₁-C₃ 알킬렌)(C₃-C₆ 사이클로알킬), -(C₁-C₃ 알킬렌)(3- 내지 12-원 헤테로사이클릴), -C(O)R¹⁰, -(C₁-C₃ 알킬렌)(5- 내지 10-원 헤테로아릴) 또는 -(C₁-C₃ 알킬렌)(C₆-C₁₄ 아릴)이고, R¹은 독립적으로 할로젠, 옥소, -OR¹³, -NR^{13,14}, -C(O)R¹³, -CN, C₃-C₈ 사이클로알킬, 또는 옥소, -OH 또는 할로젠으로 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬로 선택적으로 치환되되, 단 Z가



이고, n이 1이고 그리고 R²가 옥소인 경우, R¹은 C₂-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알켄일, C₂-C₆ 알킨일, C₁-C₈ 알콕시, C₃-C₆ 사이클로알킬, 3- 내지 12-원 헤테로사이클릴, 5- 내지 10-원 헤테로아릴, C₆-C₁₄ 아릴, -(C₁-C₃ 알킬렌)(C₃-C₆ 사이클로알킬), -C(O)R¹⁰, 또는 -(C₁-C₃ 알킬렌)(C₆-C₁₄ 아릴)이고, R₁은 독립적으로 할로젠, 옥소, -OR¹³, -C(O)R¹³, -CN, C₃-C₈ 사이클로알킬, 또는 옥소, -OH 또는 할로젠으로 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬로 선택적으로 치환되고;

[0059] 각각의 R²는 독립적으로 C₁-C₆ 알킬, 옥소, -NR^{11,12}, -CN, -C(O)R¹⁰, -C(O)NR^{11,12} 또는 할로젠이되, 여기서 임의의 2개의 R²기는 동일한 탄소 또는 2개의 상이한 탄소에 독립적으로 부착되고;

[0060] 각각의 R³ 및 R⁴는 독립적으로 C₁-C₆ 알킬, C₃-C₆ 사이클로알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 할로알콕시, 할로젠 또는 -OH이고;

[0061] 각각의 R⁵는 독립적으로 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알켄일, C₂-C₆ 알킨일, 할로젠, 옥소, -CN, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -NR^{11,12}, -C(O)R¹⁰, -C(O)NR^{11,12}, -OC(O)NR^{11,12}, -NR¹⁰C(O)R¹¹, -NR¹⁰C(O)NR^{11,12}, -S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -NR¹⁰S(O)₂R¹¹, -S(O)₂NR^{11,12}, C₃-C₆ 사이클로알킬, 3- 내지 12-원 헤테로사이클릴, -(C₁-C₃ 알킬렌)OR¹⁰, -(C₁-C₃ 알킬렌)SR¹⁰, -(C₁-C₃ 알킬렌)NR^{11,12}, -(C₁-C₃ 알킬렌)C(O)R¹⁰, -(C₁-C₃ 알킬렌)C(O)NR^{11,12}, -(C₁-C₃ 알킬렌)NR¹⁰C(O)R¹¹, -(C₁-C₃ 알킬렌)NR¹⁰C(O)NR^{11,12}, -(C₁-C₃ 알킬렌)S(O)₂R¹⁰, -(C₁-C₃ 알킬렌)NR¹⁰S(O)₂R¹¹, -(C₁-C₃ 알킬렌)NR¹⁰S(O)₂NR^{11,12}, -(C₁-C₃ 알킬렌)S(O)₂NR^{11,12}, -(C₁-C₃ 알킬렌)(C₃-C₆ 사이클로알킬), -(C₁-C₃ 알킬렌)(3- 내지 12-원 헤테로사이클릴)이고, 여기서 각각의 R⁵는 독립적으로 할로젠, 옥소, -OR¹³, -NR^{13,14}, -C(O)R¹³, -CN, -(C₁-C₃ 알킬렌)OR¹³, -(C₁-C₃ 알킬렌)NR^{13,14}, -(C₁-C₃ 알킬렌)C(O)R¹³, C₃-C₈ 사이클로알킬, 또는 옥소, -OH 또는 할로젠으로 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬로 선택적으로 치환되고;

[0062] 각각의 R⁶은 독립적으로 옥소 또는 R⁷이거나, 또는 임의의 2개의 R⁶기는, 동일 탄소 원자에 결합된 경우, 이들이 부착되는 탄소와 함께 취해져서 C₃-C₆ 사이클로알킬을 형성하고;

[0063] R⁷은 독립적으로 수소, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알켄일, C₂-C₆ 알킨일, C₃-C₆ 사이클로알킬, 3- 내지 6-원 헤테로사이클릴, -OR¹⁰, -NR^{11,12}, -NR¹⁰C(O)R¹¹, -NR¹⁰C(O)NR^{11,12}, -S(O)₂R¹⁰, -NR¹⁰S(O)₂R¹¹, -S(O)₂NR^{11,12}, -C(O)R¹⁰,

$-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})CN$, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})OR^{10}$, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})SR^{10}$, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})NR^{11}R^{12}$, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})CF_3$, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})C(O)R^{10}$, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})C(O)NR^{11}R^{12}$, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})NR^{10}C(O)R^{11}$, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})NR^{10}C(O)NR^{11}R^{12}$, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})S(O)_2R^{10}$, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})NR^{10}S(O)_2R^{11}$, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})S(O)_2NR^{11}R^{12}$, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})(C_3-C_6 \text{ 사이클로알킬})$, 또는 $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})(3\text{- 내지 } 6\text{-원 헤테로사이클릴})$ 이고, 여기서 각각의 R^7 은 독립적으로 할로젠, 옥소, $-OR^{13}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-C(O)R^{13}$, $-CN$, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})OR^{13}$, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})NR^{13}R^{14}$, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})C(O)R^{13}$, $C_3-C_8 \text{ 사이클로알킬}$, 또는 옥소, $-OH$ 또는 할로젠으로 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬로 선택적으로 치환되고;

[0064] R^{10} 은 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})(C_3-C_6 \text{ 사이클로알킬})$, C_6-C_{14} 아릴, 5- 내지 6-원 헤테로아릴 또는 3- 내지 6-원 헤테로사이클릴이되, 이들 각각은 독립적으로 할로젠, 옥소, $-CN$, $-OR^{15}$, $-NR^{15}R^{16}$, 또는 할로젠, $-OH$ 또는 옥소로 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬로 선택적으로 치환되고;

[0065] R^{11} 및 R^{12} 는 각각 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})(C_3-C_6 \text{ 사이클로알킬})$, C_6-C_{14} 아릴, 5- 내지 6-원 헤테로아릴 또는 3- 내지 6-원 헤테로사이클릴이되, 이들 각각은 독립적으로 할로젠, 옥소, $-CN$, $-OR^{15}$, $-NR^{15}R^{16}$, 또는 할로젠, $-OH$ 또는 옥소로 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬로 선택적으로 치환되거나;

[0066] 또는 R^{11} 과 R^{12} 는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져서 할로젠, 옥소, 또는 할로젠으로 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬로 선택적으로 치환된 3- 내지 6-원 헤테로사이클릴을 형성하고;

[0067] R^{13} 및 R^{14} 는 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6 알킬이고, 여기서 R^{13} 및 R^{14} 중 C_1-C_6 알킬은 할로젠, $-OR^{15}$, $-NR^{15}R^{16}$, 또는 옥소로 선택적으로 치환되거나;

[0068] 또는 R^{13} 과 R^{14} 는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져서 할로젠, 옥소, 또는 할로젠 또는 옥소로 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬로 선택적으로 치환된 3- 내지 6-원 헤테로사이클릴을 형성하고; 그리고

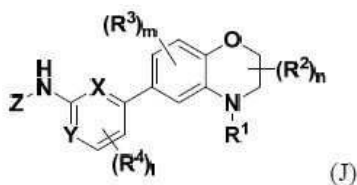
[0069] R^{15} 및 R^{16} 은 각각 독립적으로 수소, 할로젠 또는 옥소로 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 할로젠 또는 옥소로 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알켄일, 또는 할로젠 또는 옥소로 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알킨일로 선택적으로 치환되거나;

[0070] 또는 R^{15} 와 R^{16} 은 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져서 할로젠, 옥소, 또는 옥소 또는 할로젠으로 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬로 선택적으로 치환된 3- 내지 6-원 헤테로사이클릴을 형성하고;

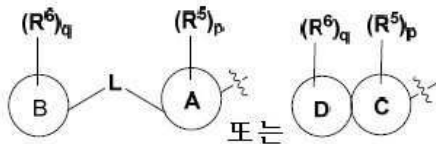
[0071] l , m , p 및 q 는 각각 독립적으로 0, 1, 2 또는 3이되, 단 m 및 l 중 적어도 하나는 0이 아니고;

[0072] n 은 0, 1, 2, 3 또는 4이다.

[0073] 몇몇 실시형태에 있어서, 하기 화학식 (J)의 화합물 또는 이의 염이 제공된다:



[0074]



[0075] 식 중, Z는 이되,

[0076] A는, 각각 R^5 로 선택적으로 치환되는, C₃-C₆ 사이클로알킬, 4- 내지 7-원 헤테로사이클릴, 5- 내지 7-원 헤테로아릴 또는 C₆ 아릴이이고;

[0077] L은 결합, CH₂, NH, O, S 또는 SO₂이이고;

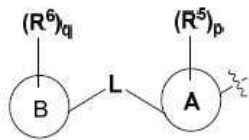
[0078] B는, 수소, 각각 R^6 으로 선택적으로 치환되는, C₃-C₆ 사이클로알킬, 3- 내지 7-원 헤테로사이클릴, 5- 내지 7-원 헤테로아릴 또는 C₆ 아릴이이고;

[0079] C는, 각각 R^5 로 선택적으로 치환되는, C₃-C₆ 사이클로알킬, 5- 내지 7-원 헤테로사이클릴, 5- 내지 7-원 헤테로아릴 또는 C₆ 아릴이되, C는 D에 융합되고; 그리고

[0080] D는, 각각 R^6 으로 선택적으로 치환되는, C₃-C₆ 사이클로알킬, 3- 내지 7-원 헤테로사이클릴, 5- 내지 7-원헤테로아릴 또는 C₆ 아릴이이고;

[0081] 각각의 X 및 Y는 독립적으로 N 또는 CH이되, 단 X 및 Y 중 적어도 하나는 N이이고;

[0082] R^1 은 수소, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알켄일, C₂-C₆ 알킨일, C₁-C₈ 알콕시, C₃-C₆ 사이클로알킬, 3- 내지 12-원 헤테로사이클릴, 5- 내지 10-원 헤테로아릴, C₆-C₁₄ 아릴, -(C₁-C₃ 알킬렌)(C₃-C₆ 사이클로알킬), -(C₁-C₃ 알킬렌)(3- 내지 12-원 헤테로사이클릴), -C(O) R^{10} , -(C₁-C₃ 알킬렌)(5- 내지 10-원 헤테로아릴) 또는 -(C₁-C₃ 알킬렌)(C₆-C₁₄ 아릴)이이고, 여기서 R^1 은 독립적으로 할로젠, 옥소, -OR¹³, -NR^{13,14}, -C(O)R¹³, -CN, C₃-C₈ 사이클로알킬, 또는 옥소, -OH 또는 할로젠으로 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬로 선택적으로 치환되되, 단 Z가



이고, n이 1이이고 그리고 R^2 가 옥소인 경우, R^1 은 C₂-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알켄일, C₂-C₆ 알킨일, C₁-C₈ 알콕시, C₃-C₆ 사이클로알킬, 3- 내지 12-원 헤테로사이클릴, 5- 내지 10-원 헤테로아릴, C₆-C₁₄ 아릴, -(C₁-C₃ 알킬렌)(C₃-C₆ 사이클로알킬), -C(O) R^{10} , 또는 -(C₁-C₃ 알킬렌)(C₆-C₁₄ 아릴)이이고, 여기서 R_1 은 독립적으로 할로젠, 옥소, -OR¹³, -NR^{13,14}, -C(O)R¹³, -CN, C₃-C₈ 사이클로알킬, 또는 옥소, -OH 또는 할로젠으로 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬로 선택적으로 치환되고;

[0083] 각각의 R^2 는 독립적으로 C₁-C₆ 알킬, 옥소, -NR^{11,12}, -CN, -C(O)R¹⁰, -C(O)NR^{11,12} 또는 할로젠이되, 여기서 임의의 2개의 R^2 기는 동일한 탄소 또는 2개의 상이한 탄소에 독립적으로 부착되고;

[0084] 각각의 R^3 및 R^4 는 독립적으로 C₁-C₆ 알킬, C₃-C₆ 사이클로알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 할로알콕시, 할로젠 또는 -OH이이고;

[0085] 각각의 R^5 는 독립적으로 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알켄일, C₂-C₆ 알킨일, 할로젠, 옥소, -CN, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -NR^{11,12}, -C(O)R¹⁰, -C(O)NR^{11,12}, -OC(O)NR^{11,12}, -NR¹⁰C(O)R¹¹, -NR¹⁰C(O)NR^{11,12}, -S(O)₂R¹⁰, -NR¹⁰S(O)₂R¹¹, -S(O)₂NR^{11,12}, C₃-C₆ 사이클로알킬, 3- 내지 12-원 헤테로사이클릴, -(C₁-C₃ 알킬렌)OR¹⁰, -(C₁-C₃ 알킬렌)SR¹⁰, -(C₁-C₃ 알킬

렌)NR¹¹R¹², -(C₁-C₃ 알킬렌)C(O)R¹⁰, -(C₁-C₃ 알킬렌)C(O)NR¹¹R¹², -(C₁-C₃ 알킬렌)NR¹⁰C(O)R¹¹, -(C₁-C₃ 알킬렌)NR¹⁰C(O)NR¹¹R¹², -(C₁-C₃ 알킬렌)S(O)₂R¹⁰, -(C₁-C₃ 알킬렌)NR¹⁰S(O)₂R¹¹, -(C₁-C₃ 알킬렌)S(O)₂NR¹¹R¹², -(C₁-C₃ 알킬렌)(C₃-C₆ 사이클로알킬), -(C₁-C₃ 알킬렌)(3- 내지 12-원 헤테로사이클릴)이고, 여기서 각각의 R⁵는 독립적으로 할로젠, 옥소, -OR¹³, -NR¹³R¹⁴, -C(O)R¹³, -CN, -(C₁-C₃ 알킬렌)OR¹³, -(C₁-C₃ 알킬렌)NR¹³R¹⁴, -(C₁-C₃ 알킬렌)C(O)R¹³, C₃-C₈ 사이클로알킬, 또는 옥소, -OH 또는 할로젠으로 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬로 선택적으로 치환되고;

[0086] 각각의 R⁶은 독립적으로 옥소 또는 R⁷이거나, 또는 임의의 2개의 R⁶기는, 동일 탄소 원자에 결합된 경우, 이들이 부착되는 탄소와 함께 취해져서 C₃-C₆ 사이클로알킬을 형성하고;

[0087] R⁷은 독립적으로 수소, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알켄일, C₂-C₆ 알킨일, C₃-C₆ 사이클로알킬, 3- 내지 6-원 헤테로사이클릴, -C(O)R¹⁰, -C(O)NR¹¹R¹², -(C₁-C₃ 알킬렌)CN, -(C₁-C₃ 알킬렌)OR¹⁰, -(C₁-C₃ 알킬렌)SR¹⁰, -(C₁-C₃ 알킬렌)NR¹¹R¹², -(C₁-C₃ 알킬렌)CF₃, -(C₁-C₃ 알킬렌)C(O)R¹⁰, -(C₁-C₃ 알킬렌)C(O)NR¹¹R¹², -(C₁-C₃ 알킬렌)NR¹⁰C(O)R¹¹, -(C₁-C₃ 알킬렌)NR¹⁰C(O)NR¹¹R¹², -(C₁-C₃ 알킬렌)S(O)₂R¹⁰, -(C₁-C₃ 알킬렌)NR¹⁰S(O)₂R¹¹, -(C₁-C₃ 알킬렌)S(O)₂NR¹¹R¹², -(C₁-C₃ 알킬렌)(C₃-C₆ 사이클로알킬), 또는 -(C₁-C₃ 알킬렌)(3- 내지 6-원 헤테로사이클릴)이고, 여기서 각각의 R⁷은 독립적으로 할로젠, 옥소, -OR¹³, -NR¹³R¹⁴, -C(O)R¹³, -CN, -(C₁-C₃ 알킬렌)OR¹³, -(C₁-C₃ 알킬렌)NR¹³R¹⁴, -(C₁-C₃ 알킬렌)C(O)R¹³, C₃-C₈ 사이클로알킬, 또는 옥소, -OH 또는 할로젠으로 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬로 선택적으로 치환되고;

[0088] R¹⁰은 독립적으로 수소, C₁-C₆ 알킬, C₃-C₆ 사이클로알킬, -(C₁-C₃ 알킬렌)(C₃-C₆ 사이클로알킬), C₆-C₁₄ 아릴, 5- 내지 6-원 헤테로아릴 또는 3- 내지 6-원 헤테로사이클릴이되, 이들 각각은 독립적으로 할로젠, 옥소, -CN, -OR¹⁵, -NR¹⁵R¹⁶, 또는 할로젠, -OH 또는 옥소로 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬로 선택적으로 치환되고;

[0089] R¹¹ 및 R¹²는 각각 독립적으로 수소, C₁-C₆ 알킬, C₃-C₆ 사이클로알킬, -(C₁-C₃ 알킬렌)(C₃-C₆ 사이클로알킬), C₆-C₁₄ 아릴, 5- 내지 6-원 헤테로아릴 또는 3- 내지 6-원 헤테로사이클릴이되, 이들 각각은 독립적으로 할로젠, 옥소, -CN, -OR¹⁵, -NR¹⁵R¹⁶, 또는 할로젠, -OH 또는 옥소로 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬로 선택적으로 치환되거나;

[0090] 또는 R¹¹과 R¹²는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져서 할로젠, 옥소, 또는 할로젠으로 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬로 선택적으로 치환된 3- 내지 6-원 헤테로사이클릴을 형성하고;

[0091] R¹³ 및 R¹⁴는 각각 독립적으로 수소 또는 C₁-C₆ 알킬이고, 여기서 R¹³ 및 R¹⁴ 중 C₁-C₆ 알킬은 할로젠, -OR¹⁵, -NR¹⁵R¹⁶, 또는 옥소로 선택적으로 치환되거나;

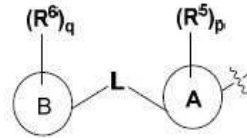
[0092] 또는 R¹³과 R¹⁴는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져서 할로젠, 옥소 또는 할로젠 또는 옥소로 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬로 선택적으로 치환된 3- 내지 6-원 헤테로사이클릴을 형성하고; 그리고

[0093] R¹⁵ 및 R¹⁶은 각각 독립적으로 수소, 할로젠 또는 옥소로 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 할로젠 또는 옥소로 선택적으로 치환된 C₂-C₆ 알켄일, 또는 할로젠 또는 옥소로 선택적으로 치환된 C₂-C₆ 알킨일로 선택적으로 치환되거나;

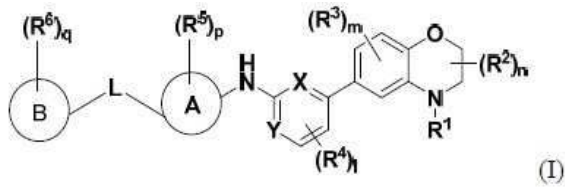
[0094] 또는 R¹⁵와 R¹⁶은 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져서 할로젠, 옥소, 또는 옥소 또는 할로젠으로 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬로 선택적으로 치환된 3- 내지 6- 원 헤테로사이클릴을 형성하고;

[0095] l, m, p 및 q는 각각 독립적으로 0, 1, 2 또는 3이고; 그리고

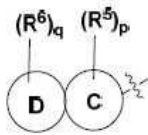
[0096] n은 0, 1, 2, 3 또는 4이다.



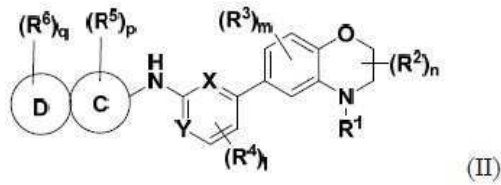
[0097] 화학식 (J)의 몇몇 실시형태에 있어서, Z는 이고 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염을 제공한다:



[0098] 식 중, X, Y, A, B, L, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, l, m, n, p 및 q는 화학식 (J)에 대해서 본 명세서에 상세히 기재된 바와 같다.



[0100] 화학식 (J)의 몇몇 실시형태에 있어서, Z는 이고 하기 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 염을 포함한다:



[0101] 식 중, X, Y, C, D, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, l, m, n, p 및 q는 화학식 (J)에 대해서 본 명세서에 상세히 기재된 바와 같다.

[0103] 이하에 열거된 구체적인 값은 화학식 (J), 화학식 (I) 또는 화학식 (II)뿐만 아니라 관련된 모든 화학식(예컨대, 화학식 (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12) 및 (I-C1) 내지 (I-C23))의 화합물, 또는 이의 염에 대한 값이다. 2개 이상의 값이 조합될 수 있음이 이해되어야 한다. 따라서, 화학식 (J), 화학식 (I) 또는 화학식 (II)뿐만 아니라 관련된 모든 화학식의 화합물에 대한 임의의 변수는 마치 변수의 각각 및 모든 조합이 구체적으로 그리고 개별적으로 열거된 것과 동일한 화학식 (J), 화학식 (I) 또는 화학식 (II)뿐만 아니라 관련된 모든 화학식의 화합물에 대한 임의의 다른 변수와 조합될 수 있음이 이해되어야 한다. 예를 들어, 화학식 (J), 화학식 (I) 또는 화학식 (II)뿐만 아니라 관련된 모든 화학식의 화합물에 대해서 본 명세서에 상세히 설명된 R¹의 임의의 구체적인 값은 마치 각각 및 모든 조합이 구체적으로 그리고 개별적으로 열거된 것과 동일한 변수 A, B, C, D, X, Y, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, l, m, n, p 및 q의 하나 이상에 대한 임의의 다른 구체적인 값과 조합될 수 있음이 이해되어야 한다.

[0104] 화학식 (I)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, A는 C₃-C₆ 사이클로알킬, 4- 내지 7-원 헤테로사이클릴, 5- 내지 7-원 헤테로아릴 또는 C₆ 아릴이되, 이들 각각은 비치환된다. 화학식 (I)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, A는 C₃-C₆ 사이클로알킬, 4- 내지 7-원 헤테로사이클릴, 5- 내지 7-원 헤테로아릴 또는 C₆ 아릴이되, 이들

각각은 R⁵로 선택적으로 치환된다. 화학식 (I)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, A는 R⁵로 선택적으로 더욱 치환된 C₆ 아릴이다. 화학식 (I)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, A는 R⁵로 선택적으로 치환된 페닐이다. 화학식 (I)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, A는 R⁵로 선택적으로 더욱 치환된 5- 내지 7-원 헤테로아릴이다. 화학식 (I)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, A는 피리딘, 피리미딘, 피라졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 아이소 옥사졸릴 또는 이미다졸릴로 이루어진 군으로부터 선택되되, 이들 각각은 R⁵로 선택적으로 치환된다. 화학식 (I)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, A는 R⁵로 선택적으로 더욱 치환된 4- 내지 7-원 헤테로사이클릴이다. 화학식 (I)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, A는 피페리딘일, 피롤리딘일, 아제티딘일, 다이하이드로피리딘, 또는 피리돈이되, 각각 R⁵로 선택적으로 치환된다. 화학식 (I)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, A는 R⁵로 치환된 C₃-C₆ 사이클로알킬이다. 몇몇 실시형태에 있어서 A는 사이클로헥실 또는 사이클로펜틸 이되, 이들의 각각은 R⁵로 선택적으로 치환된다. 화학식 (I)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, A는 페닐, 피리딘, 피리미딘, 피라졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 아이소옥사졸릴, 이미다졸릴, 피페리딘일, 피롤리딘일, 아제티딘일, 피리돈, 사이클로헥실 또는 사이클로펜틸이되, 이들 각각은 비치환된다. 화학식 (I)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, A는 페닐, 피리딘, 피리미딘, 피라졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 아이소옥사졸릴, 이미다졸릴, 피페리딘일, 피롤리딘일, 아제티딘일, 다이하이드로피리딘, 피리돈, 사이클로헥실 또는 사이클로펜틸이되, 이들 각각은 R⁵로 선택적으로 치환된다.

[0105] 화학식 (I)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, B는 수소, C₃-C₆ 사이클로알킬, 3- 내지 7-원 헤테로사이클릴, 5- 내지 7-원 헤테로아릴 또는 C₆ 아릴이되, 이들 각각은 R⁶으로 선택적으로 치환된다. 화학식 (I)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, B는 C₃-C₆ 사이클로알킬, 3- 내지 7-원 헤테로사이클릴, 5- 내지 7-원 헤테로아릴 또는 C₆ 아릴이되, 이들 각각은 비치환된다. 화학식 (I)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, B는 수소이다. 화학식 (I)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, B는 R⁶으로 선택적으로 치환된 3- 내지 7-원 헤테로사이클릴이다. 화학식 (I)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, B는 다이아제판일, 아제판일, 피페라진일, 피페리딘일, 피롤리딘일 또는 아제티딘일이되, 이들 각각은 R⁶으로 선택적으로 치환된다. 화학식 (I)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, B는 R⁶으로 선택적으로 치환된 5- 내지 7-원 헤테로아릴이다. 화학식 (I)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, B는 이미다졸릴 또는 피라졸릴이되, 이들 각각은 R⁶으로 선택적으로 치환된다. 화학식 (I)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, B는 R⁶으로 선택적으로 치환된 페닐이다. 화학식 (I)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, B는 R⁶으로 선택적으로 치환된 C₃-C₆ 사이클로알킬이다. 화학식 (I)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, B는 사이클로펜틸, 사이클로헥실 또는 사이클로헵틸이되, 이들 각각은 R⁶으로 선택적으로 치환된다. 화학식 (I)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, B는 수소, 다이아제판일, 아제판일, 피페라진일, 피페리딘일, 피롤리딘일, 아제티딘일, 이미다졸릴, 피라졸릴, 페닐, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 또는 사이클로헵틸이되, 이들 각각은 비치환된다. 화학식 (I)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, B는 수소, 다이아제판일, 아제판일, 피페라진일, 피페리딘일, 피롤리딘일, 아제티딘일, 이미다졸릴, 피라졸릴, 페닐, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 또는 사이클로헵틸이되, 이들 각각은 R⁶으로 선택적으로 치환된다.

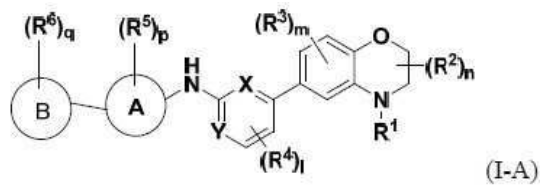
[0106] 화학식 (I)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, L은 결합, -CH₂-, -NH-, -O-, -S-, -SO₂-, -CO-, -NCH₃-, -SO₂NH- 또는 -NHSO₂-이다. 화학식 (I)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, L은 결합, -CH₂-, -NH-, -O- 또는 -S-이다. 몇몇 실시형태에 있어서, L은 결합이다. 몇몇 실시형태에 있어서, L은 -CH₂-이다. 몇몇 실시형태에 있어서, L은 -NH-이다. 몇몇 실시형태에 있어서, L은 -S-이다. 몇몇 실시형태에 있어서, L은 -O-이다. 몇몇 실시형태에 있어서, L은 -SO₂-이다. 몇몇 실시형태에 있어서, L은 -CO-이다. 몇몇 실시형태에 있어서, L은 -NCH₃-이다. 몇몇 실시형태에 있어서, L은 -NHSO₂-이다. 몇몇 실시형태에 있어서, L은 -CR¹¹R¹²-이다. 몇몇 실시형태에 있어서, L은 -NR¹⁰-이다. 몇몇 실시형태에 있어서, L은 -NR¹⁰SO₂-이다. 몇몇 실시형태에 있어서, L은 -SO₂NR¹⁰-이다.

몇몇 실시형태에 있어서, L은 $-SO_2NH-$ 이다.

[0107] 화학식 (I)에 대한 A의 임의의 설명은 마치 각각 및 모든 조합이 구체적으로 그리고 개별적으로 열거된 것과 같이 화학식 (I)에 대한 B 및 L의 임의의 설명과 조합될 수 있음이 이해된다.

[0108] 화학식 (II)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, D는 C와 융합되어 적어도 1개의 방향족 고리를 갖는 7-12원 이환식 고리를 형성하되, 여기서 C 및 D는 R^5 및 R^6 으로 선택적으로 치환된다. 화학식 (II)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, D는 C와 융합되어 적어도 1개의 방향족 고리 및 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1개의 헤테로원자를 갖는 7-12원 이환식 고리를 형성하되, 여기서 C 및 D는 R^5 및 R^6 으로 선택적으로 치환된다. 화학식 (II)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, D는 C와 융합되어 적어도 1개의 방향족 고리와 적어도 1개의 질소 원자를 갖는 7-12원 이환식 고리를 형성하고, 여기서 C 및 D는 R^5 및 R^6 으로 선택적으로 치환된다. 화학식 (II)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, D는 C와 융합되어 적어도 1개의 방향족 고리와 적어도 1개의 질소 원자를 갖는 7-12원 이환식 고리를 형성하되, 여기서 C 및 D는 R^5 및 R^6 으로 선택적으로 치환된다.

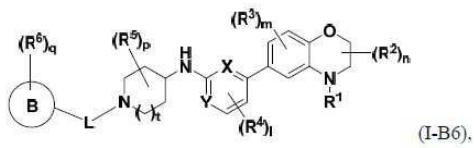
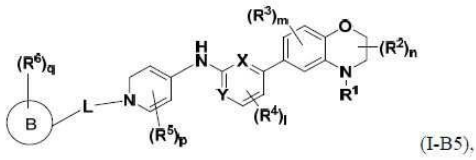
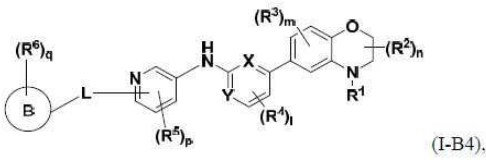
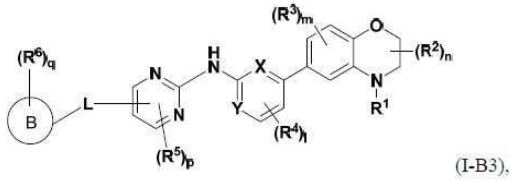
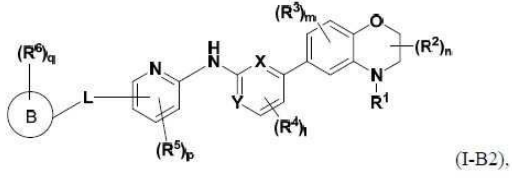
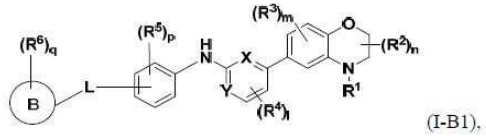
[0109] 몇몇 실시형태에 있어서, 하기 화학식 (I-A)의 화합물 또는 이의 염이 제공된다:



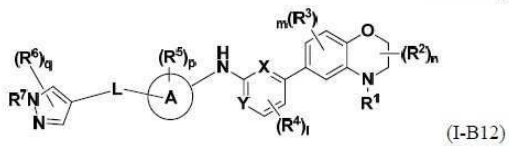
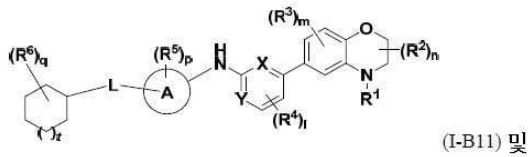
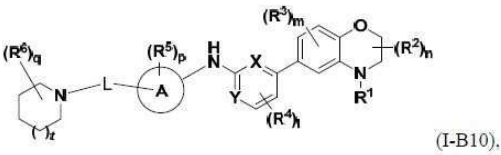
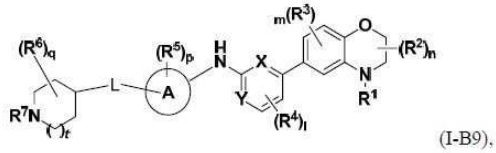
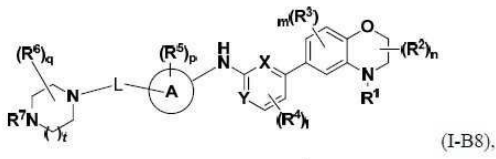
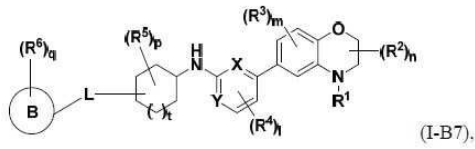
[0110]

[0111] 식 중, A, B, X, Y; R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , l, m, n, p 및 q는 화학식 (I)에 대해서 본 명세서에 상세히 설명된 바와 같다.

[0112] 몇몇 실시형태에 있어서, 하기 화학식 (I-B1) 내지 (I-B12) 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 염이 제공된다:



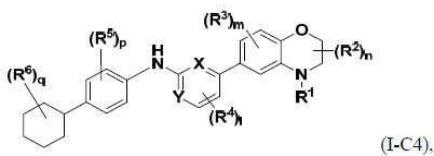
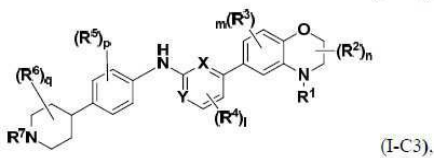
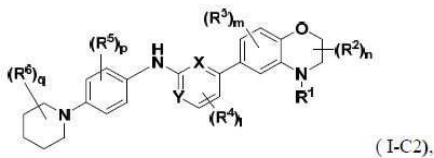
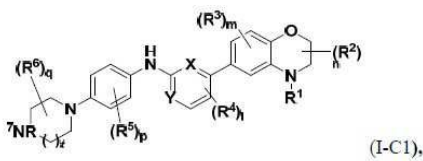
[0113]



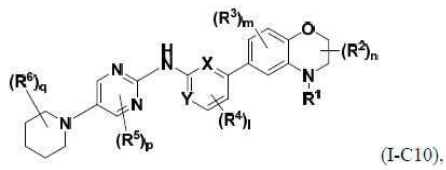
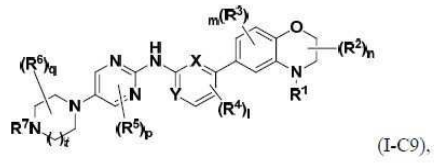
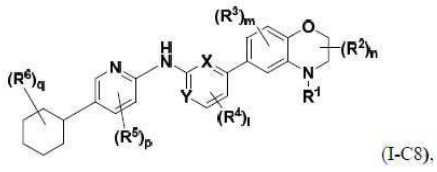
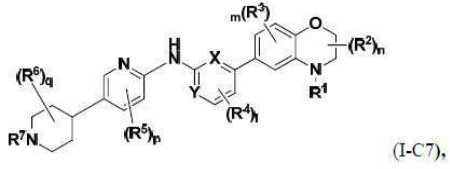
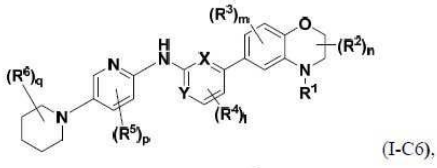
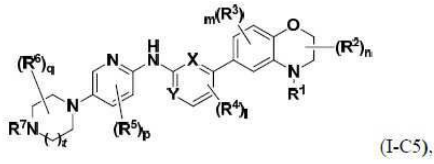
[0114]

[0115] 식 중, X, Y, A, B, L, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, l, m, n, p 및 q는 화학식 (I)에 대해서 본 명세서에 상세히 설명된 바와 같고 t는 0, 1, 2 또는 3이다. 몇몇 실시형태에 있어서, t는 0이다. 몇몇 실시형태에 있어서, t는 0 또는 1이다. 몇몇 실시형태에 있어서, t는 0, 1, 또는 2이다.

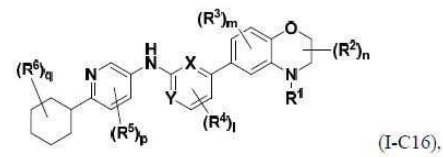
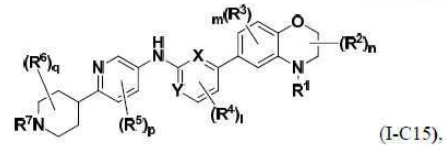
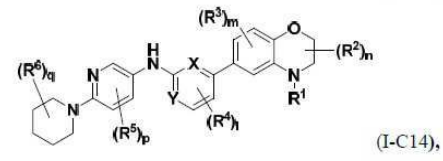
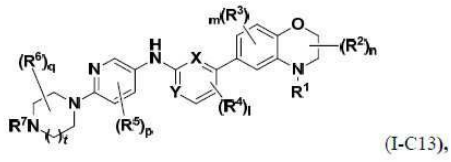
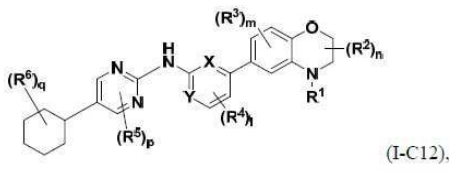
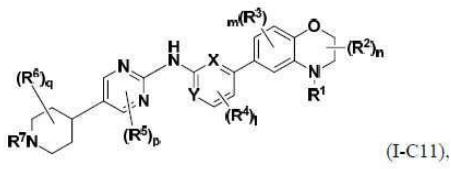
[0116] 몇몇 실시형태에 있어서, 하기 화학식 (I-C1) 내지 (I-C4) 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 염이 제공된다:



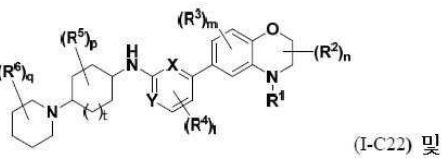
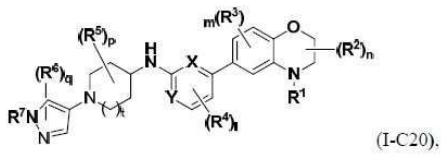
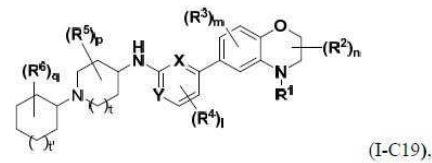
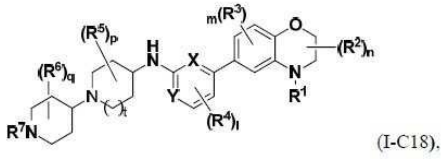
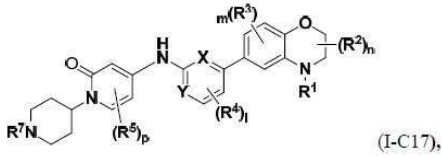
[0117]



[0118]



[0119]



[0120]

[0121]

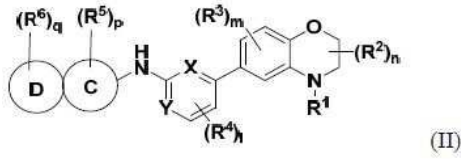
[0122]

[0123]

식 중, X, Y, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, l, m, n, p 및 q는 화학식 (I)에 대해서 본 명세서에 상세히 설명된 바와 같고 t 및 t'은 각각 독립적으로 0, 1, 2, 또는 3이다. 몇몇 실시형태에 있어서, t는 0이다. 몇몇 실시형태에 있어서, t는 0 또는 1이다. 몇몇 실시형태에 있어서, t는 0, 1 또는 2이다. 몇몇 실시형태에 있어서, t'은 0이다. 몇몇 실시형태에 있어서, t'은 0 또는 1이다. 몇몇 실시형태에 있어서, t'은 0, 1 또는 2이다.

화학식 (I)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R⁷은 수소, C₁-C₆ 알킬, C₃-C₆ 사이클로알킬, -C(O)R¹⁰이고, (수소를 제외하고) 이들 각각은 할로젠, 옥소, -OR¹³, -NR¹³R¹⁴, -C(O)R¹³, -CN, -(C₁-C₃ 알킬렌)OR¹³, -(C₁-C₃ 알킬렌)NR¹³R¹⁴, -(C₁-C₃ 알킬렌)C(O)R¹³, C₃-C₈ 사이클로알킬, 또는 옥소, -OH 또는 할로젠으로 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬로 선택적으로 치환된다. 화학식 (I)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R⁷은 수소, 메틸, 에틸, 아이소프로필, 사이클로프로필, -C(O)CH₂NHCH₃, 또는 -CH₂CH₂OH이다.

[0124] 몇몇 실시형태에 있어서, 하기 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 염이 제공된다:



[0125]

[0126] 식 중, C-D, X, Y, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, l, m, n, p 및 q는 화학식 (II)에 대해서 본 명세서에 기재된 바와 같다.

[0127] 화학식 (J), 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, X는 N이고 Y는 N이다. 화학식 (J), 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, X는 N이고 Y는 CH이다. 화학식 (J), 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, X는 CH이고 Y는 N이다.

[0128] 화학식 (J), 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R¹은 수소, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알켄일, C₂-C₆ 알킨일, C₁-C₈ 알콕시, C₃-C₆ 사이클로알킬, 3- 내지 12-원 헤테로사이클릴, 5- 내지 10-원 헤테로아릴, C₆-C₁₄ 아릴, -C(O)R¹⁰, -(C₁-C₃ 알킬렌)(C₃-C₆ 사이클로알킬), -(C₁-C₃ 알킬렌)(3- 내지 12-원 헤테로사이클릴), -(C₁-C₃ 알킬렌)(5- 내지 10-원 헤테로아릴) 또는 -(C₁-C₃ 알킬렌)(C₆-C₁₄ 아릴)이되, 이들 각각은 할로젠, 옥소, -OR¹³, -C(O)NR^{13,14}, -NR^{13,14}, -C(O)R¹³, -CN, C₃-C₈ 사이클로알킬, 또는 옥소, -OH 또는 할로젠으로 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬로 선택적으로 치환된다. 화학식 (J), 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R¹은 수소, C₁-C₆ 알킬, C₃-C₆ 사이클로알킬, 3- 내지 12-원 헤테로사이클릴, 5- 내지 10-원 헤테로아릴, C₆-C₁₄ 아릴, -C(O)R¹⁰, -(C₁-C₃ 알킬렌)(C₃-C₆ 사이클로알킬), -(C₁-C₃ 알킬렌)(3- 내지 12-원 헤테로사이클릴), -(C₁-C₃ 알킬렌)(5- 내지 10-원 헤테로아릴) 또는 -(C₁-C₃ 알킬렌)(C₆-C₁₄ 아릴)이되, 이들 각각은 비치환된다. 화학식 (J), 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R¹은 C₂-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알켄일, C₂-C₆ 알킨일, C₁-C₈ 알콕시, C₃-C₆ 사이클로알킬, 3- 내지 12-원 헤테로사이클릴, 5- 내지 10-원 헤테로아릴, C₆-C₁₄ 아릴, -(C₁-C₃ 알킬렌)(C₃-C₆ 사이클로알킬), -C(O)R¹⁰, 또는 -(C₁-C₃ 알킬렌)(C₆-C₁₄ 아릴)이고, 여기서 R₁은 독립적으로 할로젠, 옥소, -OR¹³, -NR^{13,14}, -C(O)R¹³, -CN, C₃-C₈ 사이클로알킬, 또는 옥소, -OH 또는 할로젠으로 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬로 선택적으로 치환된다. 화학식 (J), 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R¹은 C₂-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알켄일, C₂-C₆ 알킨일, C₁-C₈ 알콕시, C₃-C₆ 사이클로알킬, 3- 내지 12-원 헤테로사이클릴, 5- 내지 10-원 헤테로아릴, C₆-C₁₄ 아릴 또는 -C(O)R¹⁰이고, 여기서 R₁은 독립적으로 할로젠, 옥소, -OR¹³, -NR^{13,14}, -C(O)R¹³, -CN, C₃-C₈ 사이클로알킬, 또는 옥소, -OH 또는 할로젠으로 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬로 선택적으로 치환된다. 화학식 (J), 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R¹은 수소, C₁-C₆ 알킬, -C(O)R¹⁰, -(C₁-C₃ 알킬렌)(C₃-C₆ 사이클로알킬), -(C₁-C₃ 알킬렌)(5- 내지 10-원 헤테로아릴), 또는 C₃-C₆ 사이클로알킬이되, 이들 각각은 할로젠, 옥소, -NH₂로 선택적으로 치환된다. 몇몇 실시형태에 있어서, R¹은 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소프로필, 사이클로프로필, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 또는 사이클로프로필-메틸이다. 몇몇 실시형태에 있어서, R¹은 아이소프로필이다. 화학식 (J), 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R¹은 C₂-C₆ 알킬이다.

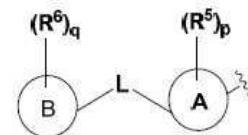
[0129] 화학식 (J), 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R¹은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:

(J), 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R^2 는 -CN이다. 화학식 (J), 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R^2 는 -C(O)R¹⁰이다. 화학식 (J), 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R^2 는 -C(O)NR¹¹R¹²이다. 화학식 (J), 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R^2 는 할로젠, 예컨대, 플루오로이다. 화학식 (J), 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R^2 는 C₁-C₆ 알킬, 바람직하게는 동일 탄소에 부착된 메틸 또는 다이메틸이다. 화학식 (J), 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R^2 의 기(예컨대, 1개 초과)의 R^2 가 존재할 경우는, 2개의 상이한 탄소에 독립적으로 부착된 옥소 및 메틸이다. 화학식 (J), 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R^2 의 기는, 2개의 상이한 탄소에 각각 독립적으로 부착된, 옥소 및 다이메틸이다. 화학식 (J), 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R^2 의 기는 2개의 상이한 탄소에 각각 독립적으로 부착된, 옥소 및 -CN이다. 화학식 (J), 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R^2 의 기는 2개의 상이한 탄소에 각각 독립적으로 부착된, 옥소 및 -NR¹¹R¹²이다. 화학식 (J), 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R^2 의 기는, 2개의 상이한 탄소에 각각 독립적으로 부착된, 옥소 및 -C(O)R¹⁰이다. 화학식 (J), 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R^2 의 기는, 2개의 상이한 탄소에 각각 독립적으로 부착된, 옥소 및 -C(O)NR¹¹R¹²이다. 화학식 (J), 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R^2 의 기는, 동일한 탄소에 부착된 다이플루오로이다. 화학식 (J), 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R^2 의 기는 2개의 상이한 탄소에 각각 독립적으로 부착된, 옥소 및 플루오로 또는 다이플루오로이다. 화학식 (J), 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R^2 는 H이다.

[0137] 화학식 (J), 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, m은 0이다. 몇몇 실시형태에 있어서, m은 0 또는 1이다. 몇몇 실시형태에 있어서, m은 0, 1 또는 2이다. 몇몇 실시형태에 있어서, m은 0, 1, 2 또는 3이다. 몇몇 실시형태에 있어서, m은 0, 1, 2 또는 3이되, m 및 1 중 적어도 하나는 0이 아니다.

[0138] 화학식 (J), 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, 각각의 R³은 독립적으로 C₁-C₆ 알킬, C₃-C₆ 사이클로알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 할로알콕시, 할로젠 또는 -OH이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 각각의 R³은 독립적으로 C₁-C₆ 알킬, C₃-C₆ 사이클로알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 할로알콕시 또는 할로젠이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 각각의 R³은 독립적으로 플루오로, 클로로, 메틸, 트라이플루오로메틸, 트라이플루오로메톡시, 메톡시 및 사이클로프로필이다. 몇몇 실시형태에 있어서, R³은 할로젠이다.

[0139] 화학식 (J), 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, 1은 0이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 1은 0 또는 1이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 1은 0, 1 또는 2이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 1은 0, 1, 2



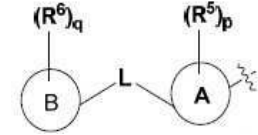
또는 3이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 1은 0, 1, 2, 또는 3이되, 단 Z가 이고, n이 1이고 그리고 R²가 옥소인 경우, m 및 1 중 적어도 하나는 0이 아니다. 몇몇 실시형태에 있어서, 1은 0, 1, 2 또는 3이되, 단 m 및 1 중 적어도 하나는 0이 아니다.

[0140] 화학식 (J), 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, 각각의 R⁴는 독립적으로 C₁-C₆ 알킬, C₃-C₆ 사이클로알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 할로알콕시, 할로젠 또는 -OH이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 각각의 R⁴는 독립적으로 C₁-C₆ 알킬, C₃-C₆ 사이클로알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 할로알콕시 또는 할로젠이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 각각의 R⁴는 독립적으로 플루오로, 클로로, 메틸, 트라이플루

오로메틸, 트라이플루오로메톡시, 메톡시 또는 사이클로프로필이다. 몇몇 실시형태에 있어서, R⁴는 할로젠이다.

[0141]

화학식 (J), 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, 각각의 R³ 및 R⁴는 독립적으로 C₁-C₆ 알킬, C₃-C₆ 사이클로알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 할로알콕시, 할로젠 또는 -OH이고 1 및 m은 독립적으로 0, 1, 2 또는 3이다. 화학식 (J), 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, 각각의 R³ 및 R⁴는 독립적으로 C₁-C₆ 알킬, C₃-C₆ 사이클로알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 할



로알콕시, 할로젠 또는 -OH이고 1 및 m은 독립적으로 0, 1, 2 또는 3이되, 단 Z가 n이 1이고 그리고 R²가 옥소인 경우, m 및 1 중 적어도 하나는 0이 아니다. 화학식 (J), 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, 각각의 R³ 및 R⁴는 독립적으로 C₁-C₆ 알킬, C₃-C₆ 사이클로알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 할로알콕시, 할로젠 또는 -OH이고, 1 및 m은 독립적으로 0, 1, 2 또는 3이되, 단 m 및 1 중 적어도 하나는 0이 아니다. 화학식 (J), 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R³ 및 R⁴는 할로젠이다. 화학식 (J), 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R³은 F이고 R⁴는 Cl이다. 화학식 (J), 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R³은 Cl이고 R⁴는 F이다. 몇몇 실시형태에 있어서, R³ 및 R⁴는 둘 다 F이다.

[0142]

화학식 (J), 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, X는 CH이고; Y는 N이고; R³ 및 R⁴는 독립적으로 C₁-C₆ 알킬, C₃-C₆ 사이클로알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 할로알콕시, 할로젠 또는 -OH이다. 화학식 (J), 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, X는 N이고; Y는 CH이고; R³ 및 R⁴는 독립적으로 수소, C₁-C₆ 알킬, C₃-C₆ 사이클로알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 할로알콕시, 할로젠 또는 -OH이다. 화학식 (J), 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, X는 N이고; Y는 N이고; R³ 및 R⁴는 독립적으로 수소, C₁-C₆ 알킬, C₃-C₆ 사이클로알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 할로알콕시, 할로젠 또는 -OH이다.

[0143]

화학식 (J), 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, X는 CH이고; Y는 N이고; R³은 F이고; R⁴는 F이다. 화학식 (J), 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, X는 N이고; Y는 CH이고; R³은 F이고; R⁴는 F이다. 화학식 (J), 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, X는 N이고; Y는 N이고; R³은 Cl이고; R⁴는 F이다. 화학식 (J), 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, X는 N이고; Y는 N이고; R³은 F이고; R⁴는 Cl이다. 화학식 (J), 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, X는 CH이고; Y는 N이고; R³은 Cl이고; R⁴는 F이다. 화학식 (J), 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, X는 CH이고; Y는 N이고; R³은 F이고; R⁴는 Cl이다. 화학식 (J), 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, X는 N이고; Y는 CH이고; R³은 Cl이고; R⁴는 F이다. 화학식 (J), 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, X는 N이고; Y는 CH이고; R³은 F이고; R⁴는 Cl이다. 화학식 (J), 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, X는 N이고; Y는 N이고; R³은 F이고; R⁴는 F이다.

[0144]

화학식 (J), 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, X는 CH이고; Y는 N이고; R³은 F이고 R⁴는 F이고; 각각의 R²는 독립적으로 수소, C₁-C₆ 알킬, 옥소, -NR¹¹R¹², -CN, -C(O)R¹⁰, -C(O)NR¹¹R¹² 또는 할로젠이다. 화학식 (J), 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, X는 N이고; Y는 CH이

고; R^3 은 F이고 R^4 는 F이고; 각각의 R^2 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 옥소, $-NR^{11}R^{12}$, $-CN$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$ 또는 할로젠이다. 화학식 (J), 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, X은 N이고; Y는 N이고; R^3 은 F이고 R^4 는 F이고; 각각의 R^2 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 옥소 $-NR^{11}R^{12}$, $-CN$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$ 또는 할로젠이다. 화학식 (J), 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, X은 N이고; Y는 N이고; R^3 은 F이고 R^4 는 F이고; 각각의 R^2 는 독립적으로 F이되, 여기서 각각의 F는 동일한 탄소 또는 2개의 상이한 탄소에 부착된다. 화학식 (J), 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, X은 N이고; Y는 N이고; R^3 은 F이고; R^4 는 F이고; 각각의 R^2 는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, 바람직하게는 메틸이고, 각각의 메틸은 동일한 탄소 또는 2개의 상이한 탄소에 부착된다. 화학식 (J), 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, X은 N이고; Y는 N이고; R^3 은 F이고; R^4 는 F이고; 각각의 R^2 는 옥소 또는 메틸이되, 이들 각각은 2개의 상이한 탄소에 부착된다. 화학식 (J), 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, X은 N이고; Y는 N이고; R^3 은 F이고; R^4 는 F이고; 각각의 R^2 는 옥소 또는 F이고, 이는 2개의 상이한 탄소에 부착된다. 화학식 (J), 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, X은 N이고; Y는 N이고; R^3 은 F이고; R^4 는 F이고; R^2 는 옥소이다. 화학식 (J), 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, X은 N이고; Y는 N이고; R^3 은 F이고; R^4 는 F이고; 각각의 R^2 는 독립적으로 수소이다.

[0145] 화학식 (J), 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, X은 N이고; Y는 N이고; 각각의 R^3 및 R^4 는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알콕시, 할로젠 또는 $-OH$ 이고; 각각의 R^2 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 옥소, $-NR^{11}R^{12}$, $-CN$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$ 또는 할로젠이고, 임의의 2개의 R^2 기는 독립적으로 동일 탄소 또는 2개의 상이한 탄소에 부착되고; 그리고 R^1 은 수소, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알켄일, C_2-C_6 알킨일, C_1-C_8 알콕시, C_3-C_6 사이클로알킬, 3- 내지 12-원 헤테로사이클릴, 5- 내지 10-원 헤테로아릴, C_6-C_{14} 아릴, $-C(O)R^{10}$, $-(C_1-C_3$ 알킬렌)(C_3-C_6 사이클로알킬), $-(C_1-C_3$ 알킬렌)(3- 내지 12-원 헤테로사이클릴), $-(C_1-C_3$ 알킬렌)(5- 내지 10-원 헤테로아릴) 또는 $-(C_1-C_3$ 알킬렌)(C_6-C_{14} 아릴)이 되, 이들 각각은 할로젠, 옥소, $-OR^{13}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-C(O)R^{13}$, $-CN$, C_3-C_8 사이클로알킬, 또는 옥소, $-OH$ 또는 할로젠으로 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬로 선택적으로 치환된다.

[0146] 화학식 (J), 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, X는 CH이고; Y는 N이고; 각각의 R^3 및 R^4 는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알콕시, 할로젠 또는 $-OH$ 이고; 각각의 R^2 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 옥소, $-NR^{11}R^{12}$, $-CN$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$ 또는 할로젠이고, 임의의 2개의 R^2 기는 독립적으로 동일 탄소 또는 2개의 상이한 탄소에 부착되고; R^1 은 C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, 3- 내지 12-원 헤테로사이클릴, $-C(O)R^{10}$, $-(C_1-C_3$ 알킬렌)(C_3-C_6 사이클로알킬), $-(C_1-C_3$ 알킬렌)(3- 내지 12-원 헤테로사이클릴), 또는 $-(C_1-C_3$ 알킬렌)(C_6-C_{14} 아릴)이되, 이들 각각은 할로젠, 옥소, $-OR^{13}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-C(O)R^{13}$, $-CN$, C_3-C_8 사이클로알킬, 또는 옥소, $-OH$ 또는 할로젠으로 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬로 선택적으로 치환된다.

[0147] 화학식 (J), 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, X는 N이고; Y는 CH이고; 각각의 R^3 및 R^4 는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알콕시 할로젠 또는 $-OH$ 이고; 각각의 R^2 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 옥소, $-NR^{11}R^{12}$, $-CN$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$ 또는 할로젠이고, 임의의 2개의 R^2 기는 독립적으로 동일 탄소 또는 2개의 상이한 탄소에 부착되고; R^1 은 C_1-C_6 알킬, C_3-C_6

사이클로알킬, 3- 내지 12-원 헤테로사이클릴, $-C(O)R^{10}$, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})(C_3-C_6 \text{ 사이클로알킬})$, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})(3- \text{ 내지 } 12- \text{원 헤테로사이클릴})$ 또는 $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})(C_6-C_{14} \text{ 아틸})$ 이되, 이들 각각은 할로젠, 옥소, $-OR^{13}$, $-C(O)NR^{13,14}$, $-NR^{13,14}$, $-C(O)R^{13}$, $-CN$, C_3-C_8 사이클로알킬, 또는 옥소, $-OH$ 또는 할로젠으로 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬로 선택적으로 치환된다.

[0148] 화학식 (J), 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, X은 N이고; Y는 N이고; 각각의 R^3 및 R^4 는 독립적으로 F이고; 각각의 R^2 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 옥소, $-NR^{11,12}$, $-CN$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)NR^{11,12}$ 또는 할로젠, 임의의 2개의 R^2 기는 독립적으로 동일 탄소 또는 2개의 상이한 탄소에 부착되고; R^1 은 수소, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알켄일, C_2-C_6 알킨일, C_1-C_8 알콕시, C_3-C_6 사이클로알킬, 3- 내지 12-원 헤테로사이클릴, 5- 내지 10-원 헤테로아틸, C_6-C_{14} 아틸, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})(C_3-C_6 \text{ 사이클로알킬})$, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})(3- \text{ 내지 } 12- \text{원 헤테로사이클릴})$, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})(5- \text{ 내지 } 10- \text{원 헤테로아틸})$ 또는 $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})(C_6-C_{14} \text{ 아틸})$ 이되, 이들 각각은 할로젠, 옥소, $-OR^{13}$, $-C(O)NR^{13,14}$, $-NR^{13,14}$, $-C(O)R^{13}$, $-CN$, C_3-C_8 사이클로알킬, 또는 C 옥소, $-OH$ 또는 할로젠으로 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬로 선택적으로 치환된다.

[0149] 화학식 (J), 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, X은 N이고; Y는 N이고; 각각의 R^3 및 R^4 는 독립적으로 F이고; 각각의 R^2 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 옥소, $-NR^{11,12}$, $-CN$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)NR^{11,12}$ 또는 할로젠이고, 임의의 2개의 R^2 기는 독립적으로 동일 탄소 또는 2개의 상이한 탄소에 부착되고; R^1 은 C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, 3- 내지 12-원 헤테로사이클릴, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})(C_3-C_6 \text{ 사이클로알킬})$, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})(3- \text{ 내지 } 12- \text{원 헤테로사이클릴})$, 또는 $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})(C_6-C_{14} \text{ 아틸})$ 이되, 이들 각각은 할로젠, 옥소, $-OR^{13}$, $-C(O)NR^{13,14}$, $-NR^{13,14}$, $-C(O)R^{13}$, $-CN$, C_3-C_8 사이클로알킬, 또는 옥소, $-OH$ 또는 할로젠으로 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬로 선택적으로 치환된다.

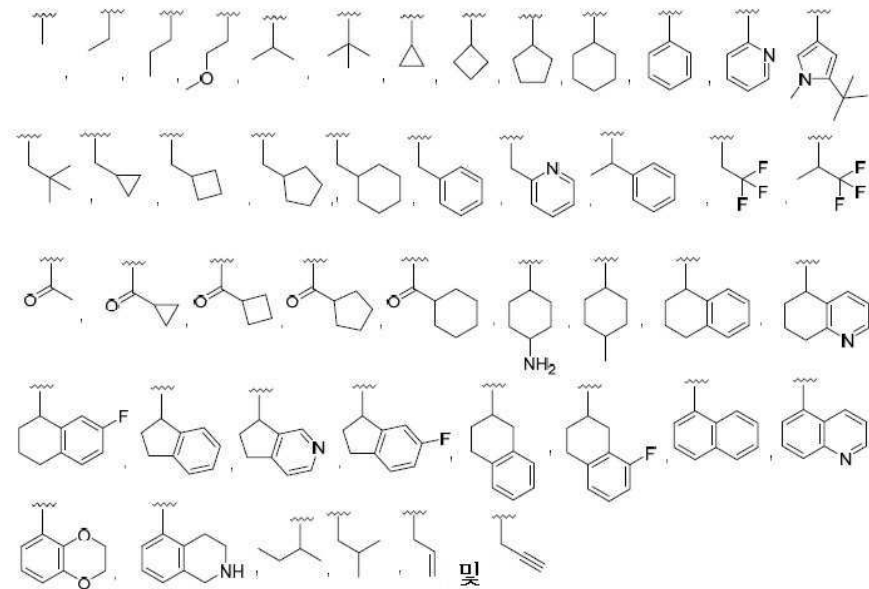
[0150] 화학식 (J), 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, X은 N이고; Y는 N이고; 각각의 R^3 및 R^4 는 독립적으로 F이고; 각각의 R^2 는 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6 알킬이고, 임의의 2개의 R^2 기는 독립적으로 동일 탄소 또는 2개의 상이한 탄소에 부착되고; R^1 은 C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, 3- 내지 12-원 헤테로사이클릴, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})(C_3-C_6 \text{ 사이클로알킬})$, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})(3- \text{ 내지 } 12- \text{원 헤테로사이클릴})$, 또는 $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})(C_6-C_{14} \text{ 아틸})$ 이되, 이들 각각은 할로젠, 옥소, $-OR^{13}$, $-C(O)NR^{13,14}$, $-NR^{13,14}$, $-C(O)R^{13}$, $-CN$, C_3-C_8 사이클로알킬, 또는 옥소, $-OH$ 또는 할로젠으로 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬로 선택적으로 치환된다.

[0151] 화학식 (J), 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, X은 N이고; Y는 N이고; 각각의 R^3 및 R^4 는 독립적으로 F이고; 각각의 R^2 는 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6 알킬이고, 임의의 2개의 R^2 기는 독립적으로 동일 탄소 또는 2개의 상이한 탄소에 부착되고; R^1 은 C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})(C_3-C_6 \text{ 사이클로알킬})$ 또는 $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})(C_6-C_{14} \text{ 아틸})$ 이되, 이들 각각은 할로젠, 옥소, $-OR^{13}$, $-C(O)NR^{13,14}$, $-NR^{13,14}$, $-C(O)R^{13}$, $-CN$, C_3-C_8 사이클로알킬, 또는 옥소, $-OH$ 또는 할로젠으로 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬로 선택적으로 치환된다.

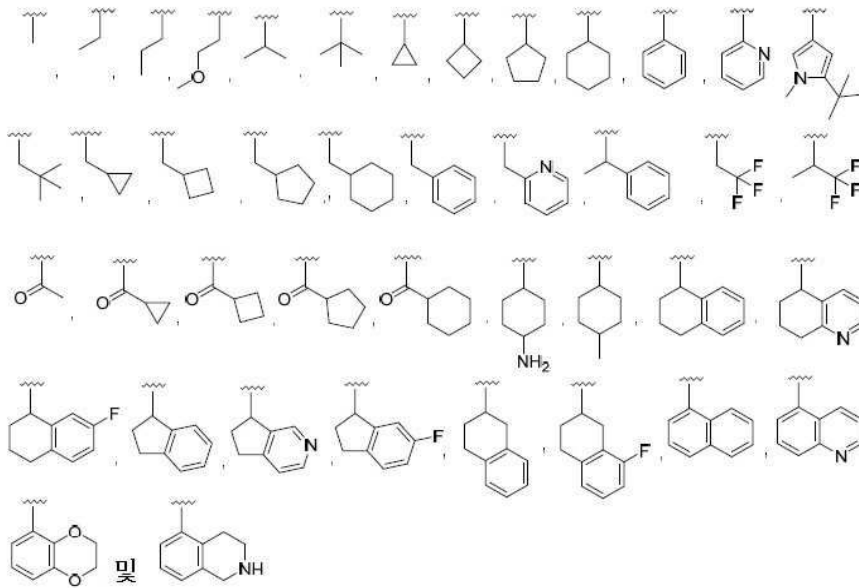
[0152] 화학식 (J), 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, X은 N이고; Y는 N이고; 각각의 R^3 및 R^4 는 독립적으로 F이고; 각각의 R^2 는 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6 알킬, 임의의 2개의 R^2 기는 독립적으로 동일 탄소 또는 2개의 상이한 탄소에 부착되고; R^1 은 C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬 또는 $-(C_1-C_3 \text{ 알킬렌})(C_3-$

C₆ 사이클로알킬)이되, 이들 각각은 할로젠, 옥소, -OR¹³, -NR^{13,14}, 또는 옥소, -OH 또는 할로젠으로 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬로 선택적으로 치환된다.

[0153] 화학식 (J), 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, X는 N이고; Y는 N이고; 각각의 R³ 및 R⁴는 독립적으로 F이고; 각각의 R²는 독립적으로 수소이고; R¹은 C₁-C₆ 알킬 또는 C₃-C₆ 사이클로알킬이고, 여기서 R¹은 독립적으로 할로젠, 옥소, -OR¹³, -NR^{13,14}, 또는 옥소, -OH 또는 할로젠으로 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬로 선택적으로 치환된다. 화학식 (J), 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, X는 N이고; Y는 N이고; 각각의 R³ 및 R⁴는 독립적으로 F이고; 각각의 R²는 독립적으로 수소이고; R¹은 C₁-C₆ 알킬이고, 여기서 R¹은 독립적으로 할로젠, 옥소, -OR¹³, -NR^{13,14}, 또는 옥소, -OH 또는 할로젠으로 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬로 선택적으로 치환된다. 화학식 (J), 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, X는 N이고; Y는 N이고; 각각의 R³ 및 R⁴는 독립적으로 F이고; 각각의 R²는 독립적으로 수소이고; R¹은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:



[0154] 여기서 파선은 모 분자에 대한 부착점을 나타낸다. 화학식 (J), 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, X는 N이고; Y는 N이고; 각각의 R³ 및 R⁴는 독립적으로 F이고; 각각의 R²는 독립적으로 수소이고; R¹은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:



[0156]

[0157]

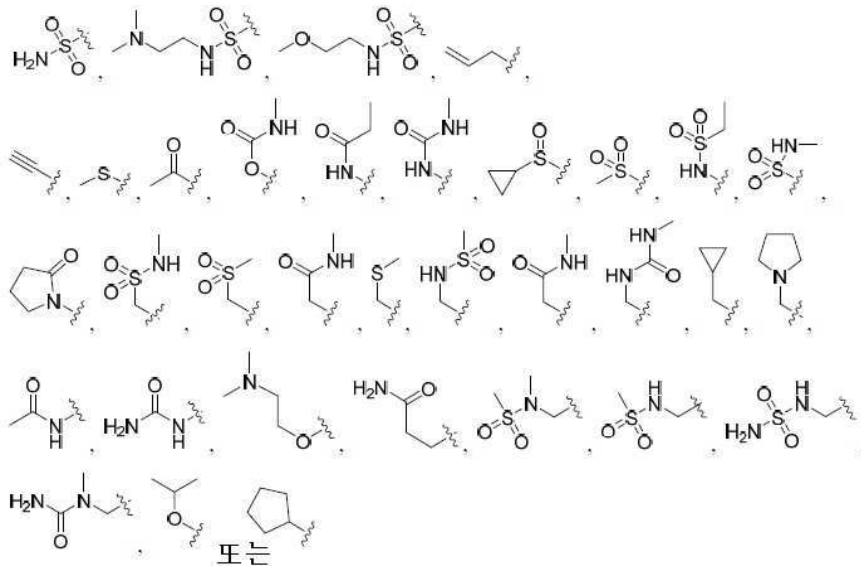
여기서 파선은 모 분자에 대한 부착점을 나타낸다. 화학식 (J), 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, X은 N이고; Y는 N이고; 각각의 R³ 및 R⁴는 독립적으로 F이고; 각각의 R²는 독립적으로 수소이고; R¹은 C₁-C₆ 알킬이다.

[0158]

화학식 (J), 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, p는 0이다. 화학식 (J), 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, p는 0 또는 1이다. 화학식 (J), 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, p는 0, 1 또는 2이다.

[0159]

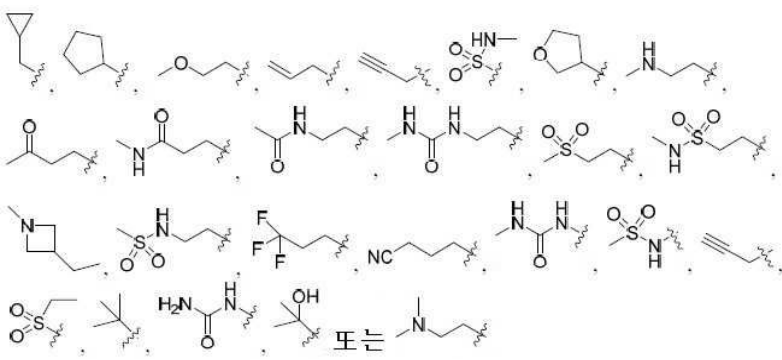
화학식 (J), 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, 각각의 R⁵는 독립적으로 C₁-C₆ 알킬, 할로젠, 옥소, -CN, -OR¹⁰, -NR¹¹R¹², -C(O)R¹⁰, -C(O)NR¹¹R¹², C₃-C₆ 사이클로알킬, 3- 내지 12-원 헤테로 사이클릴, -(C₁-C₃ 알킬렌)OR¹⁰, -(C₁-C₃ 알킬렌)NR¹¹R¹², -(C₁-C₃ 알킬렌)C(O)R¹⁰, -(C₁-C₃ 알킬렌)(C₃-C₆ 사이클로알킬), -(C₁-C₃ 알킬렌)(3- 내지 12-원 헤테로사이클릴)이되, 이들 각각은 할로젠, 옥소, -OR¹³, -NR¹³R¹⁴, -C(O)R¹³, -CN, -(C₁-C₃ 알킬렌)OR¹³, -(C₁-C₃ 알킬렌)NR¹³R¹⁴, -(C₁-C₃ 알킬렌)C(O)R¹³, C₃-C₈ 사이클로알킬, 또는 옥소, -OH 또는 할로젠으로 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬로 선택적으로 치환된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 각각의 R⁵는 독립적으로 -CN, 할로젠, 메톡시, 옥소, 트라이플루오로메톡시, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -(CH₂)NH(CH₃), -(CH₂)NH₂, -(CH₂)N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -C(O)N(CH₃)₂, 메틸, 에틸, 아이소프로필, 사이클로프로필, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -NH(CH₂)₂N(CH₂CH₃)₂, -O(CH₂)₂N(CH₂CH₃)₂, 또는 트라이플루오로메틸이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 각각의 R⁵는 독립적으로 -CN, 할로젠, 메톡시, 옥소, 트라이플루오로메톡시, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -(CH₂)NH(CH₃), -(CH₂)NH₂, -(CH₂)N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -C(O)N(CH₃)₂, 메틸, 에틸, 아이소프로필, n-프로필, 사이클로프로필, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -NH(CH₂)₂N(CH₂CH₃)₂, -O(CH₂)₂N(CH₂CH₃)₂, 트라이플루오로메틸,



이다.

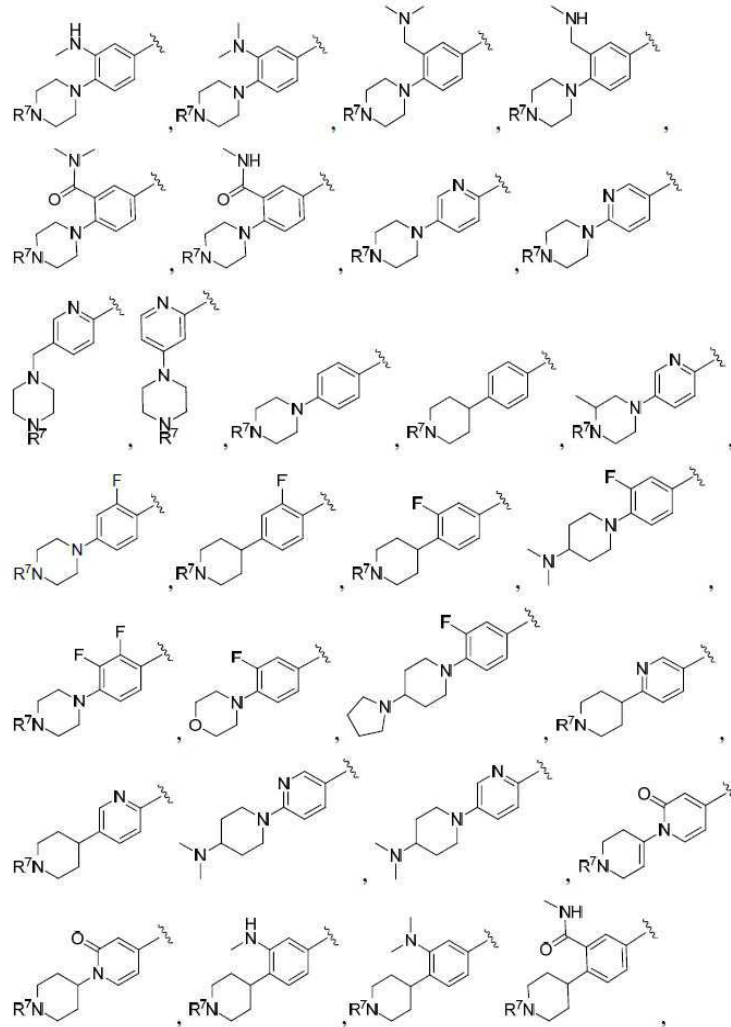
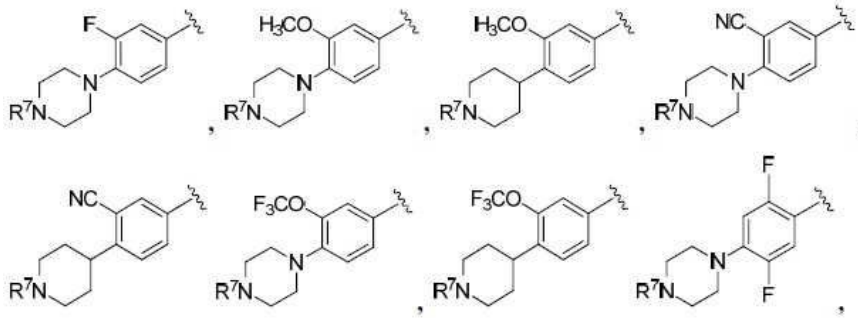
[0160] 화학식 (J), 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, q는 0이다. 화학식 (J), 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, q는 0 또는 1이다. 화학식 (J), 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, q는 0, 1 또는 2이다.

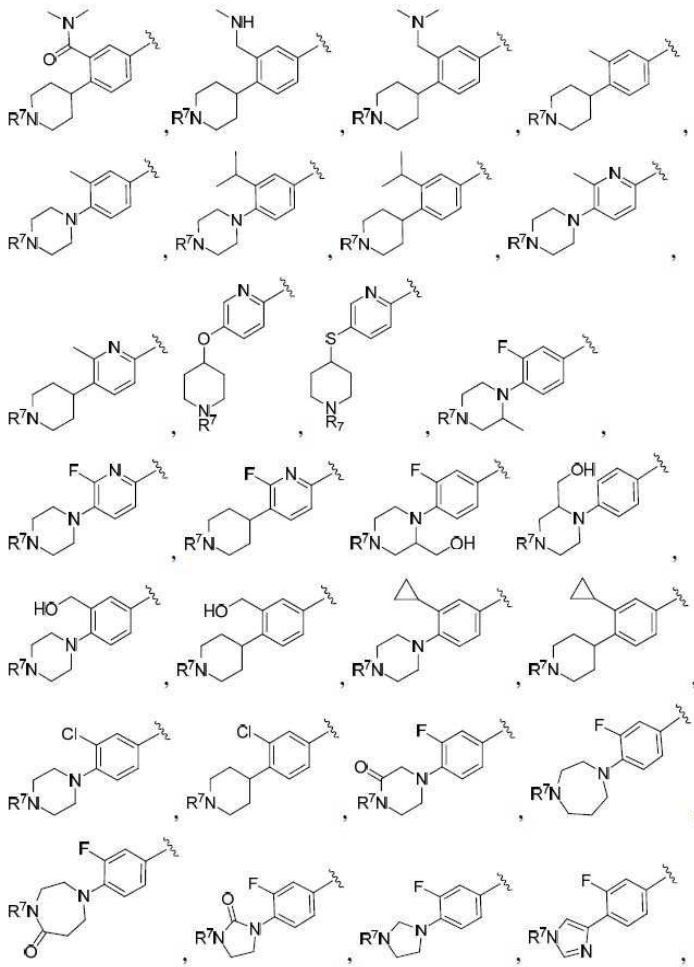
[0161] 화학식 (J), 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, 각각의 R⁶은 독립적으로 C₁-C₆ 알킬, 할로젠, 옥소, -CN, -NR¹¹R¹², -C(O)R¹⁰, C₃-C₆ 사이클로알킬, 3- 내지 12-원 헤테로사이클릴, -(C₁-C₃ 알킬렌)OR¹⁰, -(C₁-C₃ 알킬렌)NR¹¹R¹²이되, 이들 각각은 할로젠, 옥소, -OR¹³, -NR¹³R¹⁴, -C(O)R¹³, -CN, -(C₁-C₃ 알킬렌)OR¹³, -(C₁-C₃ 알킬렌)NR¹³R¹⁴, -(C₁-C₃ 알킬렌)C(O)R¹³, C₃-C₈ 사이클로알킬, 또는 옥소, -OH 또는 할로젠으로 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬로 선택적으로 치환되거나; 또는 동일한 탄소 원자에 부착된 경우 2개의 R⁶기는 이들이 부착되는 탄소와 함께 취해져서 C₃-C₆ 사이클로알킬을 형성한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 각각의 R⁶은 독립적으로 에틸, 메틸, 아이소프로필, 피롤리딘일, -N(CH₃)₂, -CH₂OH, 옥소, -C(O)CH₂NHCH₃, -CH₂CH₂OH, 다이플루오로에틸, -CH₂N(CH₃)₂, -OH, 또는 -C(O)CH₂OH이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 각각의 R⁶은 독립적으로 에틸, 메틸, 아이소프로필, 피롤리딘일, 사이클로프로필, 메톡시, -N(CH₃)₂, -NHCH₃, -CH₂OH, 옥소, -C(O)CH₂NHCH₃, -CH₂CH₂OH, 다이플루오로에틸, -CH₂N(CH₃)₂, -CH₂NH₂, -OH, -C(O)CH₂OH, -C(O)CH₂N(CH₃)₂, -C(O)N(CH₃)₂, -C(O)NHCH₃, -C(O)NH₂, -NHC(O)CH₃, -C(O)CH₃, -S(O)₂CH₃,



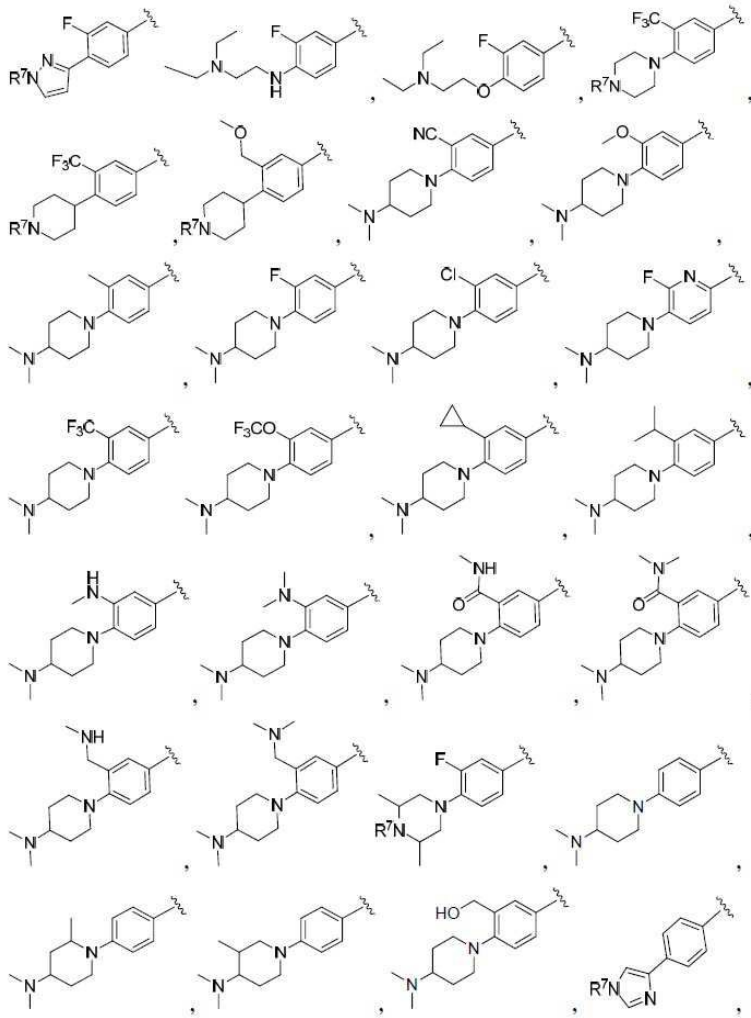
이다.

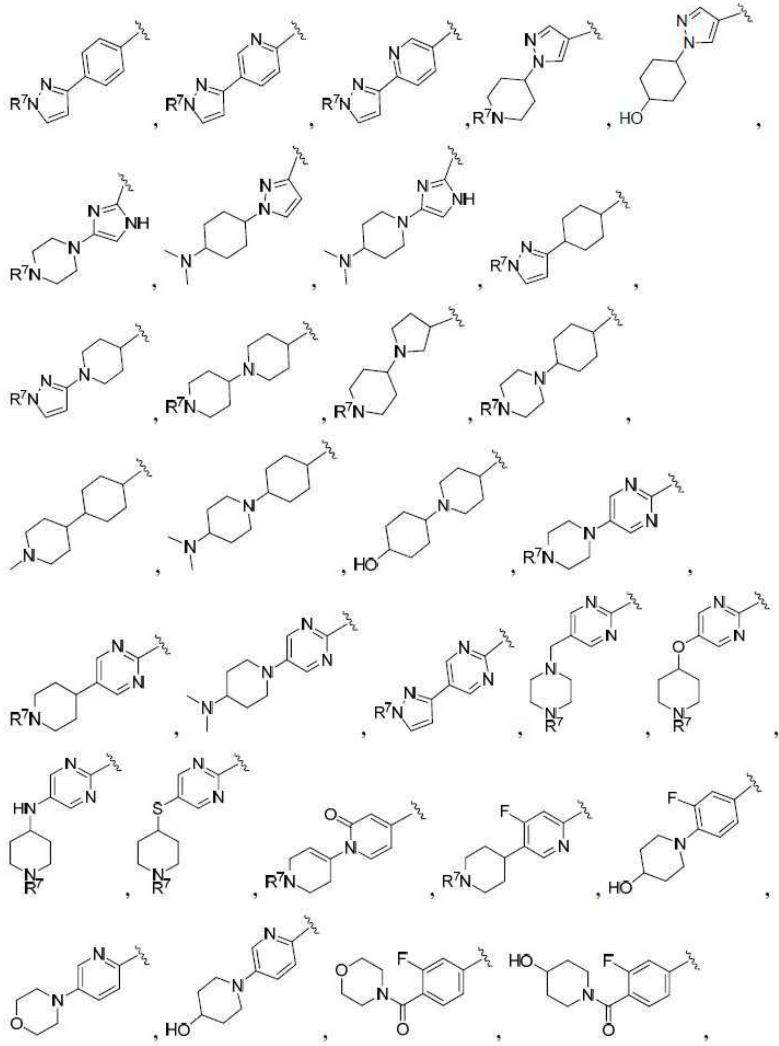
[0162] 화학식 (I)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R⁵ 및 R⁶과 함께 A, L 및 B는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:



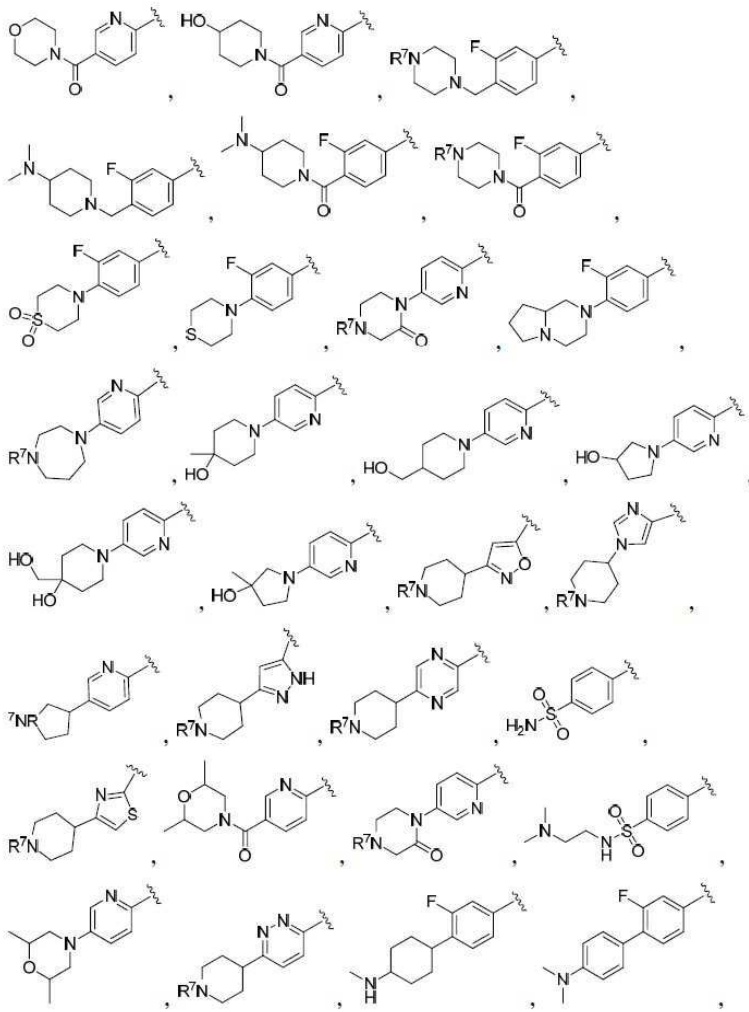


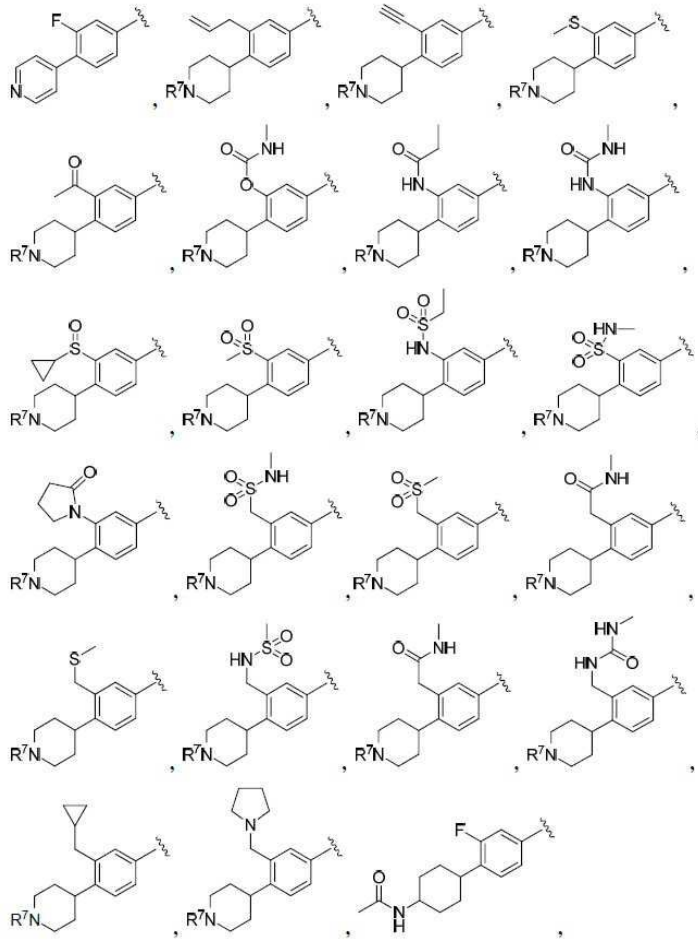
[0165]



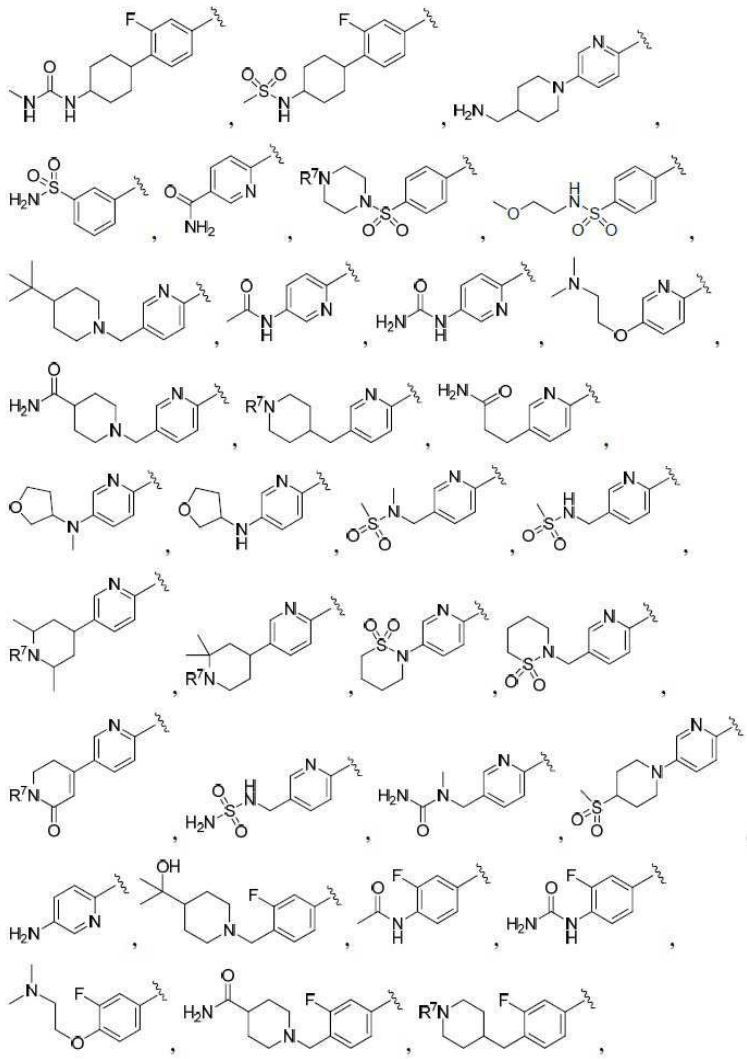


[0167]

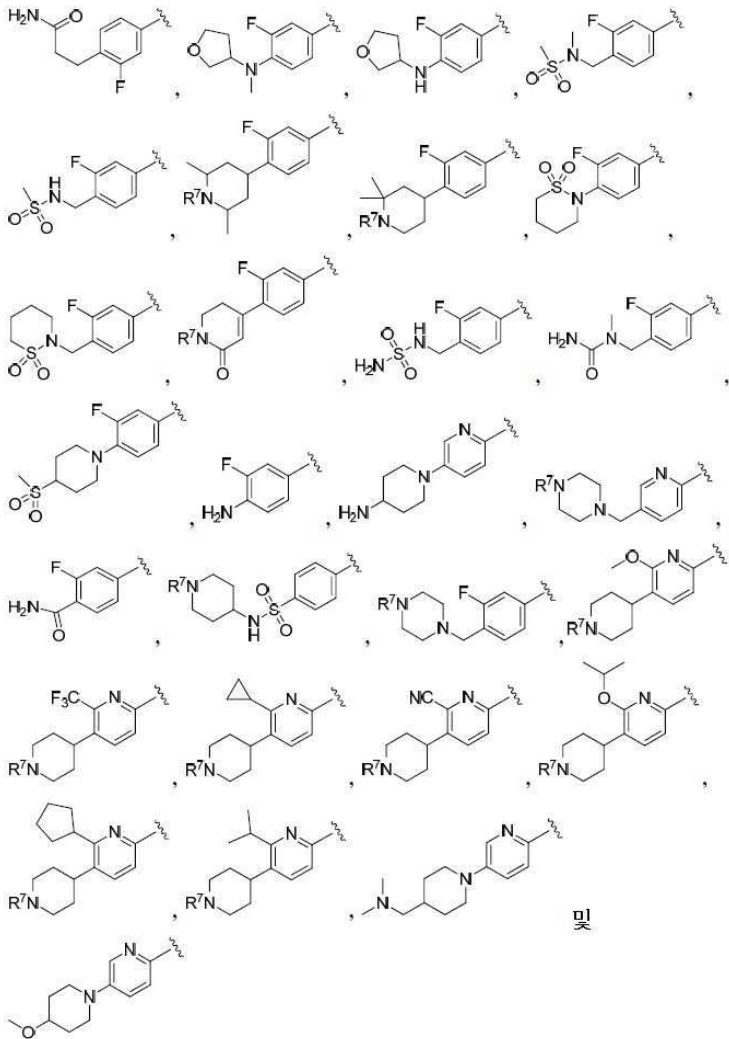




[0169]



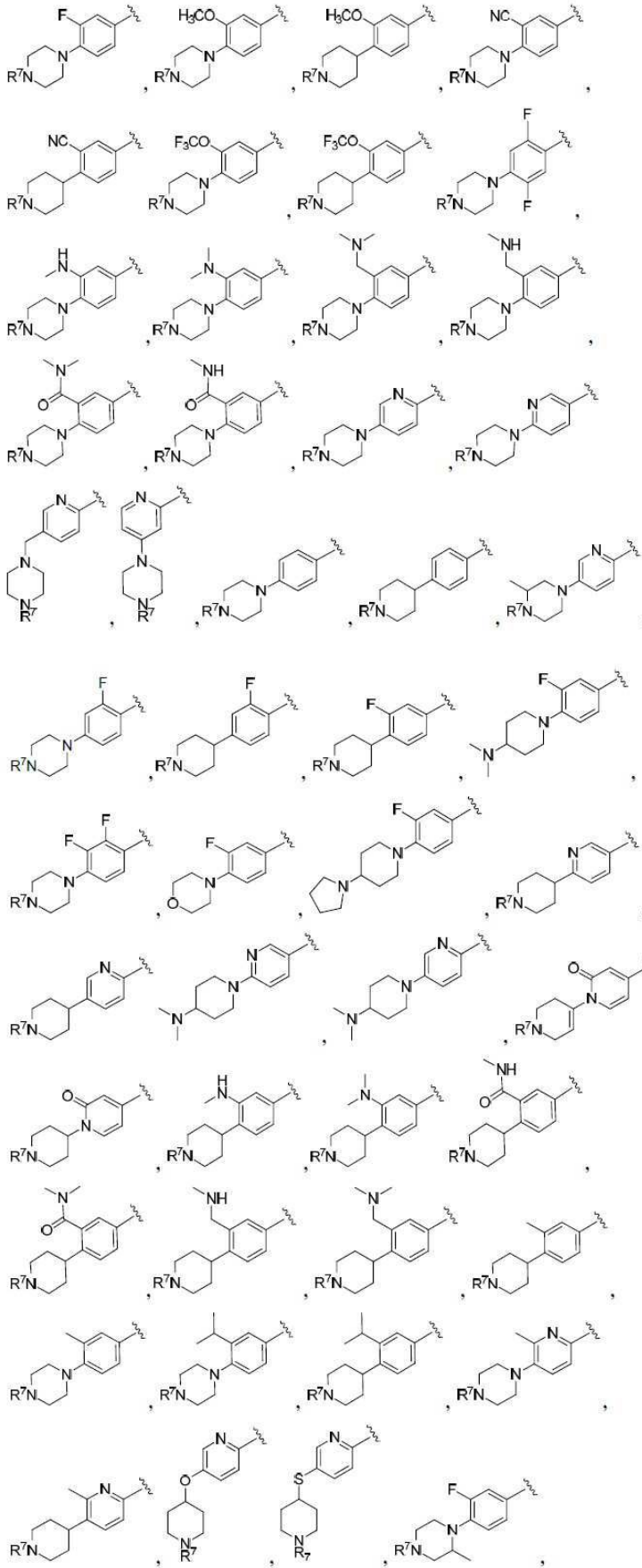
[0170]

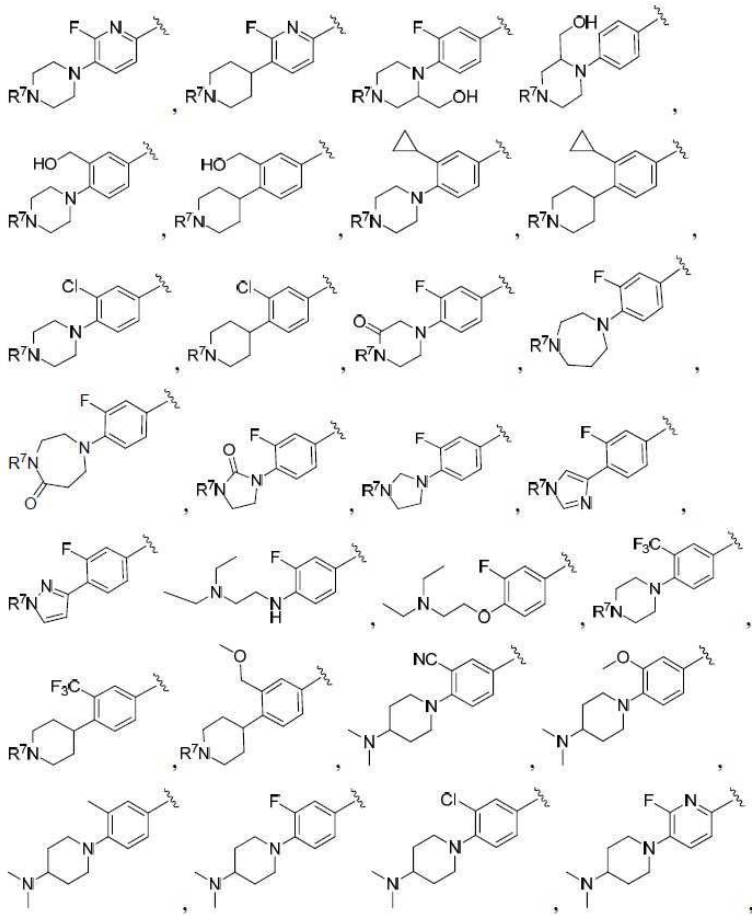


[0171]

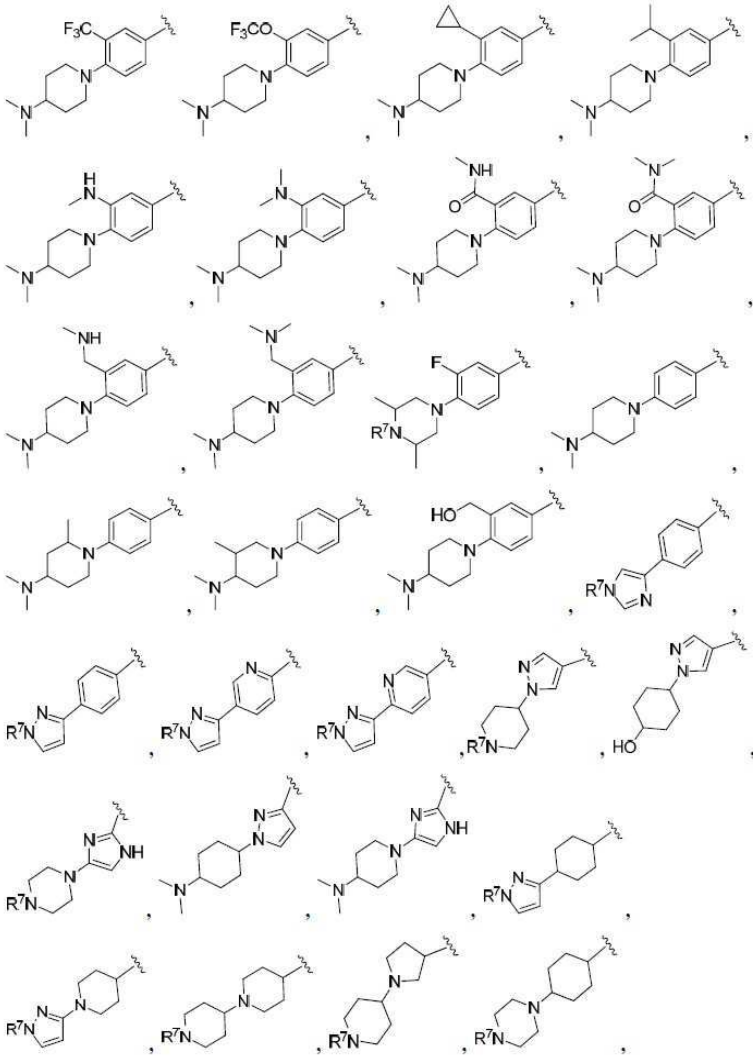
[0172] 여기서, 파선은 모 분자에 대한 부착점을 나타내고, R^7 은 본 명세서에 기재된 바와 같다. A 및 B이 각 설명은 마치 각각 및 모든 조합이 구체적으로 그리고 개별적으로 열거된 것과 같이 X, Y, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , l, m, n, p 및 q의 각 설명과 조합될 수 있음이 이해된다.

[0173] 화학식 (I)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R^5 및 R^6 과 함께 A 및 B는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:

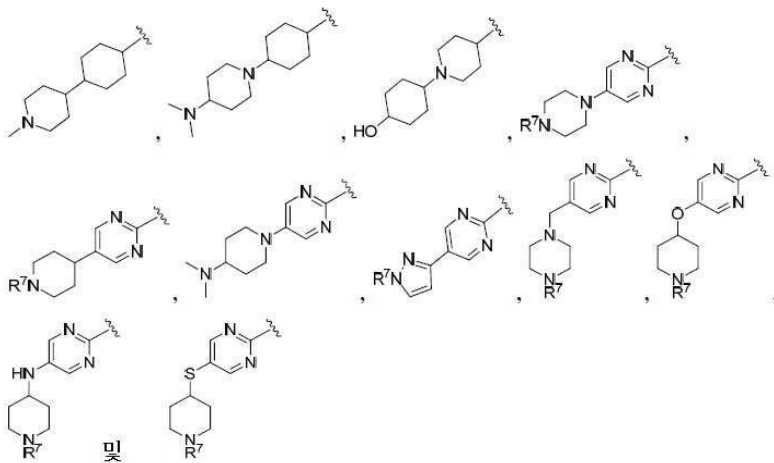




[0176]



[0177]

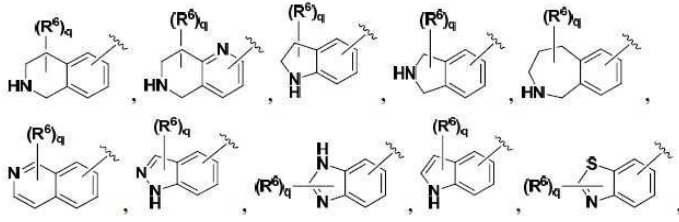


[0178]

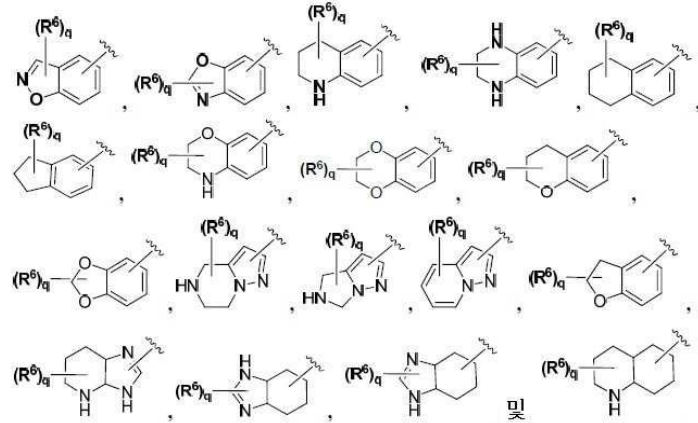
[0179]

여기서, 파선은 모 분자에 대한 부착점을 나타내고 R^7 은 본 명세서에 기재된 바와 같다. A 및 B의 각 설명은 마치 각각 및 모든 조합이 구체적으로 그리고 개별적으로 열거된 것과 같이 X, Y, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , l, m, n, p 및 q의 각 설명과 조합될 수 있는 것이 이해된다.

[0180] 화학식 (II)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, C-D는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:



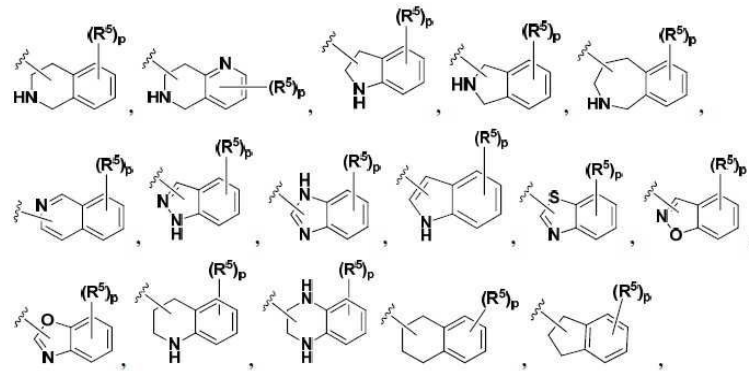
[0181]



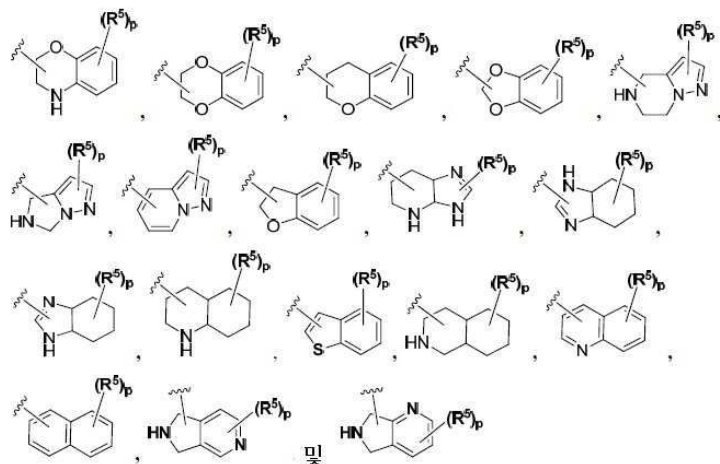
[0182]

[0183] 여기서, 파선은 모 분자에 대한 부착점을 나타낸다.

[0184] 화학식 (II)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, C-D는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:



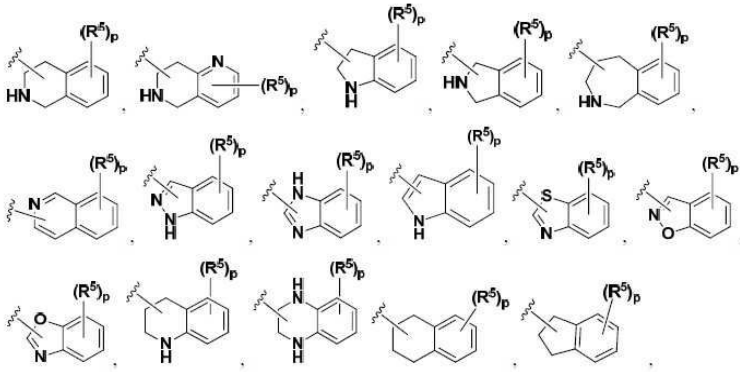
[0185]



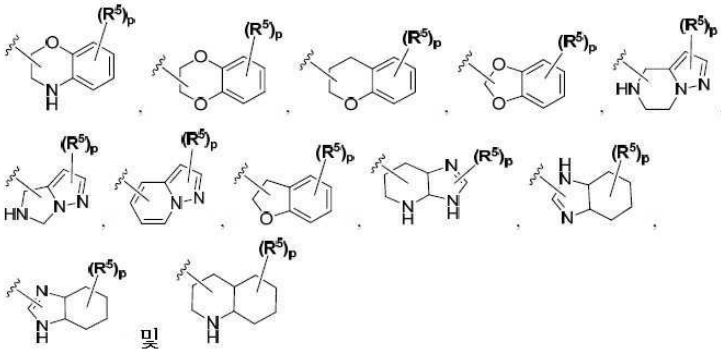
[0186]

[0187] 여기서, 파선은 모 분자에 대한 부착점을 나타낸다.

[0188] 화학식 (II)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, C-D는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:



[0189]



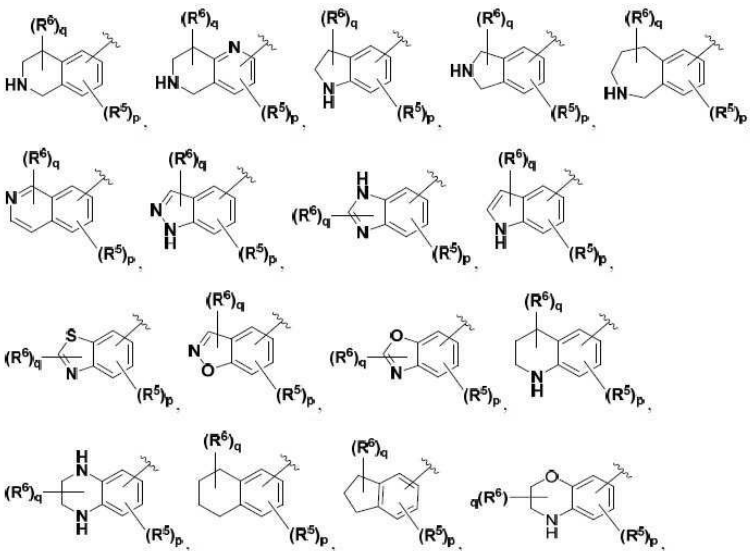
[0190]

[0191]

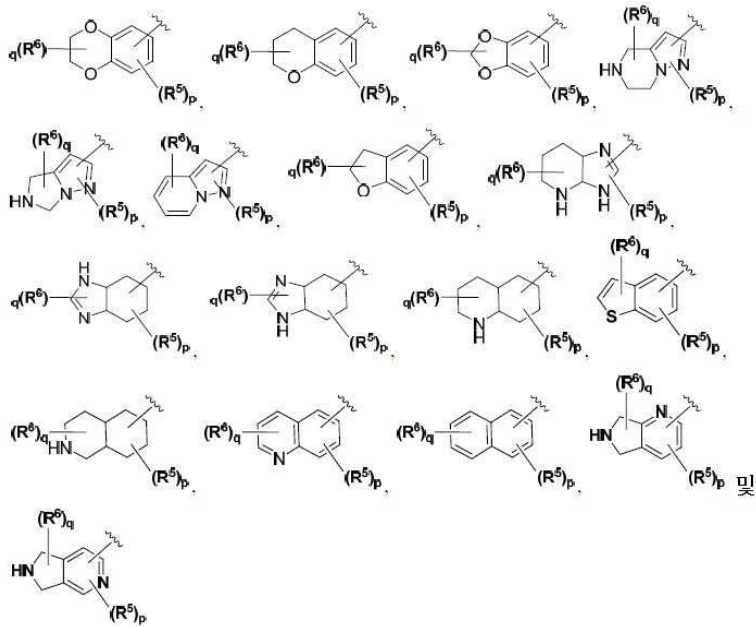
여기서, 파선은 모 분자에 대한 부착점을 나타낸다.

[0192]

화학식 (II)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, C-D는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:



[0193]



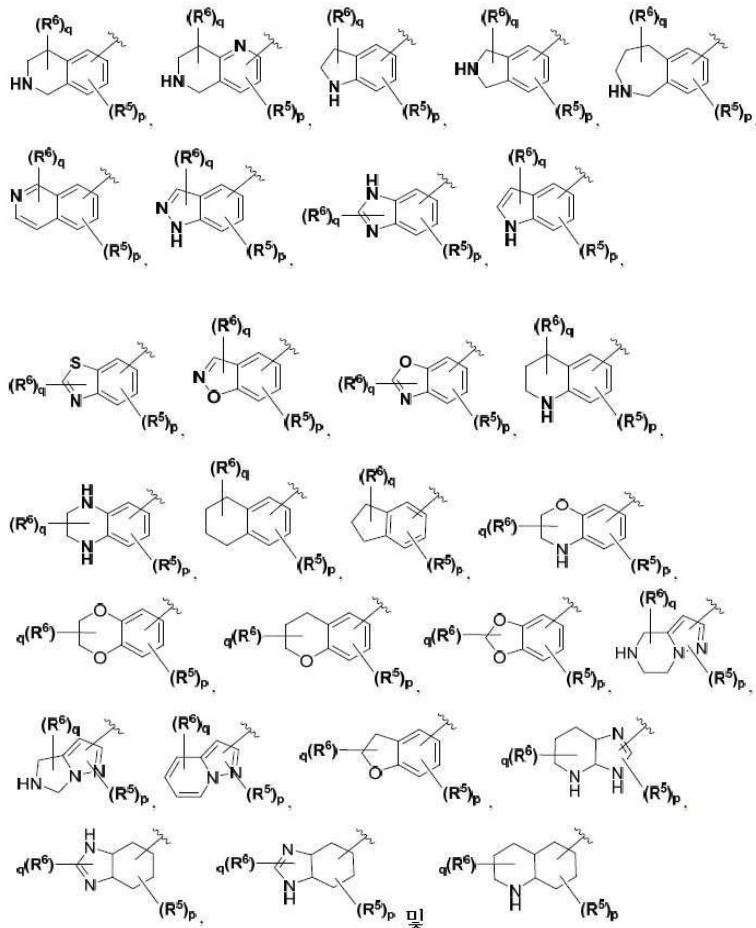
[0194]

나타낸다.

, 여기서, 과선은 모 분자에 대한 부착점을

[0195]

화학식 (II)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, C-D는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:



[0196]

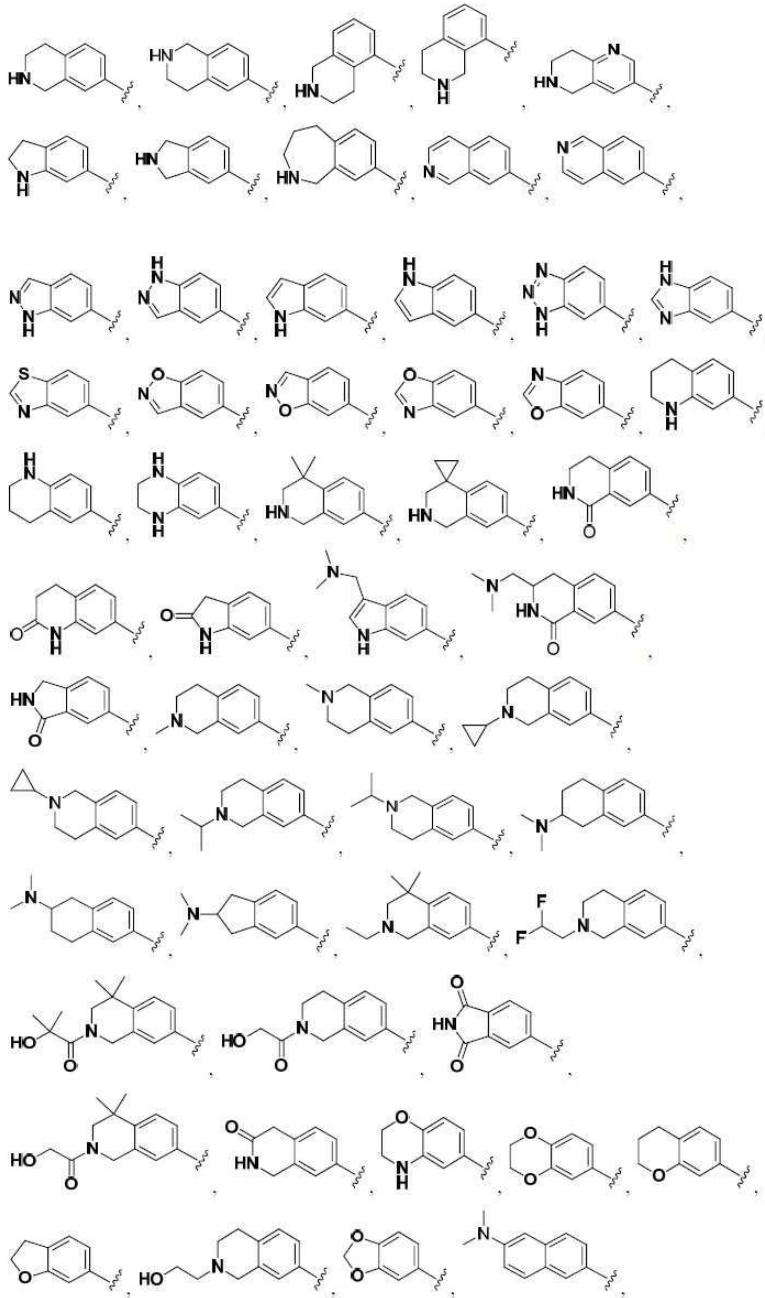
[0197]

[0198]

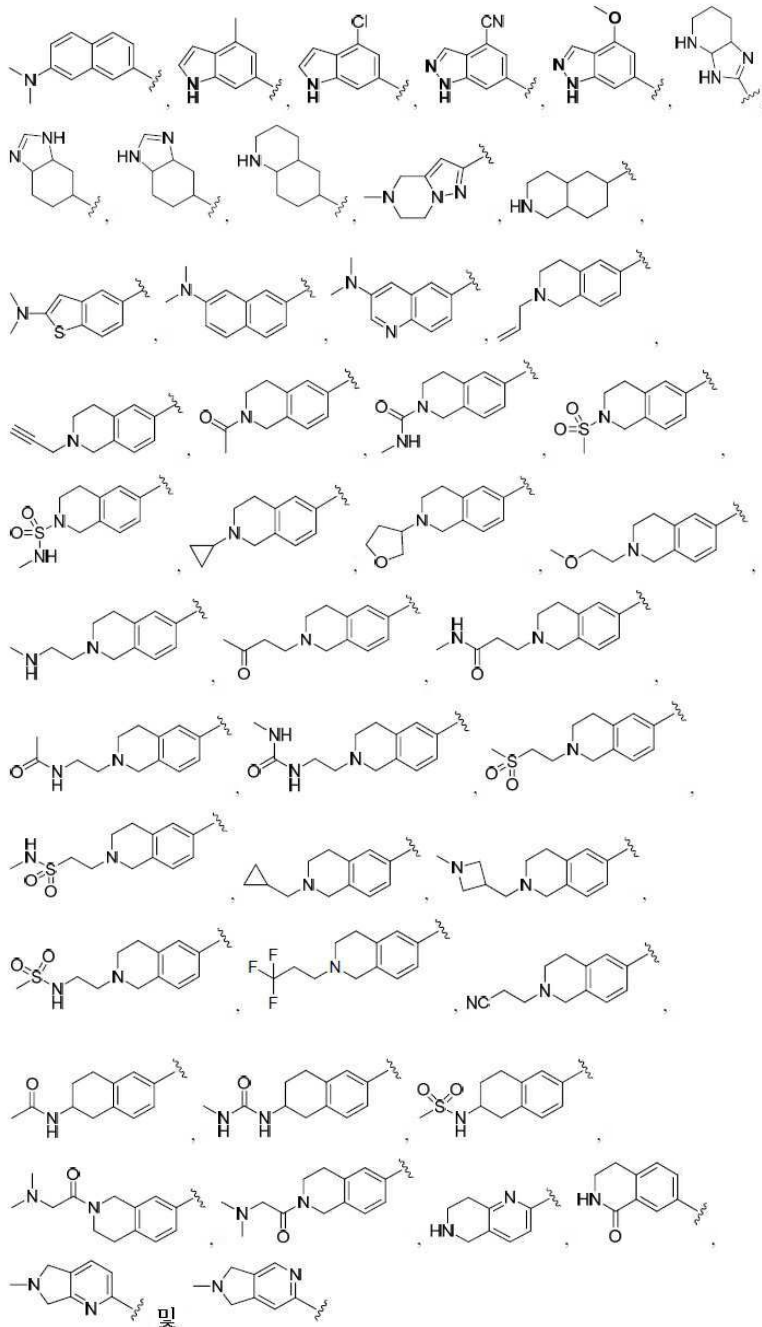
여기서, 과선은 모 분자에 대한 부착점을 나타낸다.

[0199] 화학식 (II)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, C-D, R⁵ 및 R⁶은 함께 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:

[0200]

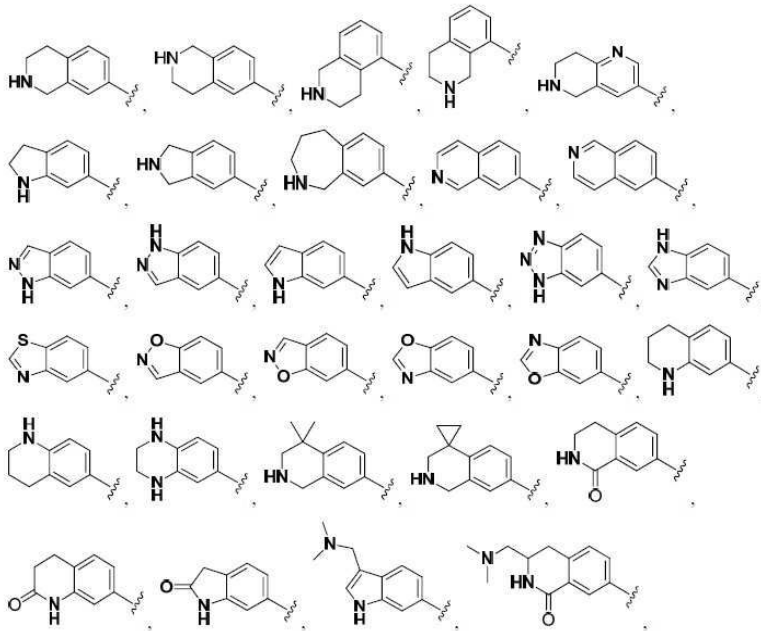


[0201]

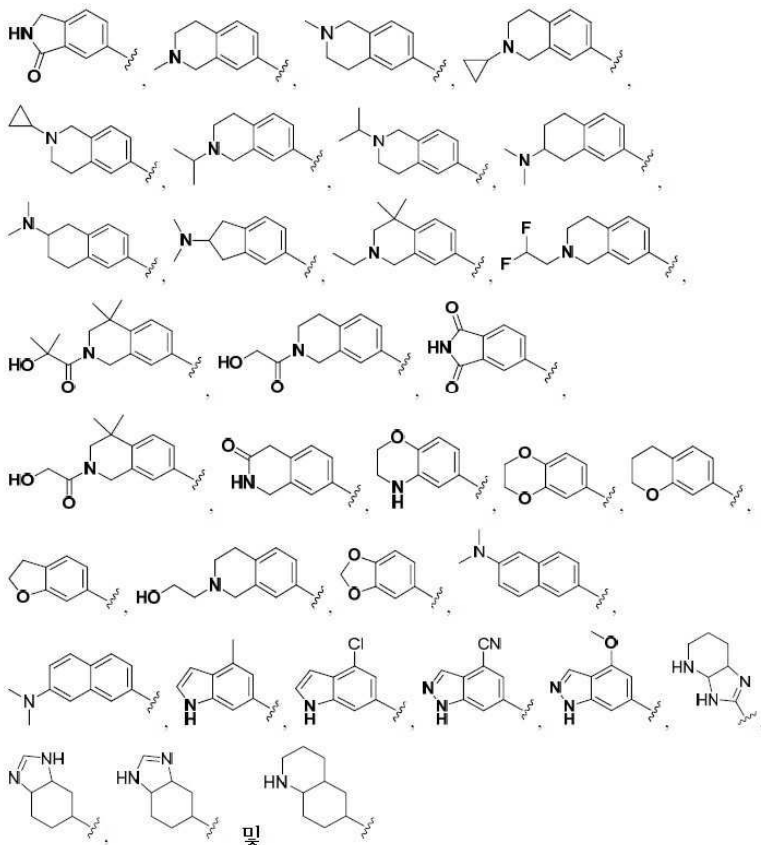


[0204] 여기서, 파선은 모 분자에 대한 부착점을 나타낸다.

[0205] 화학식 (II)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, C-D, R⁵ 및 R⁶은 함께 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:



[0206]



[0207]

[0208] 여기서, 파선은 모 분자에 대한 부착점을 나타낸다.

[0209] C-D의 각 설명은 마치 각각 및 모든 조합이 구체적으로 그리고 개별적으로 열거된 것과 같이 X, Y, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, l, m, n, p 및 q의 각 설명과 조합될 수 있는 것이 이해된다.

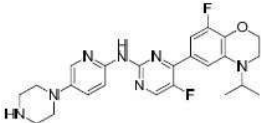
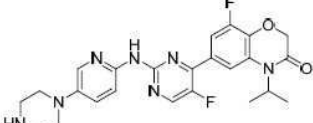
[0210] 또한 본 명세서에 언급된 화합물의 염, 예컨대, 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다. 본 발명은 또한 임의의 거울상이성질체 형태 또는 부분입체이성질체 형태, 및 임의의 호변이성질체, 또는 기재된 화합물의 기타 형태를 비롯한 입체화학 형태 중 임의의 것 또는 모두를 포함한다. 개별적인 거울상이성질체 및 부분입체이성질체

가 본 명세서에서 제공되고, 이들의 대응하는 구조가 용이하게 결정될 수 있는 것이 이해된다.

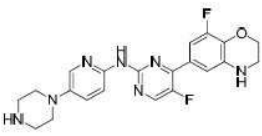
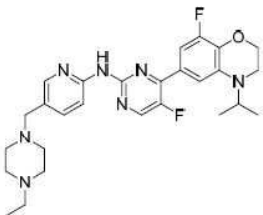
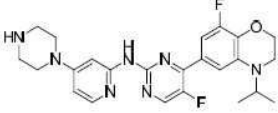
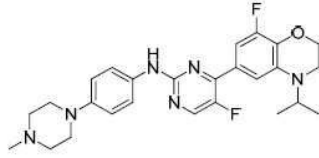
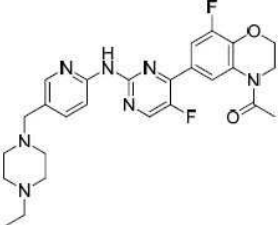
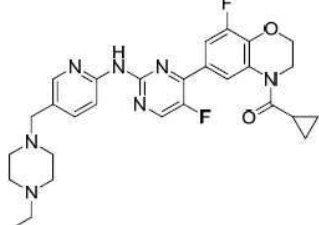
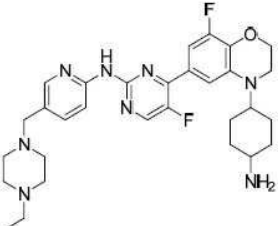
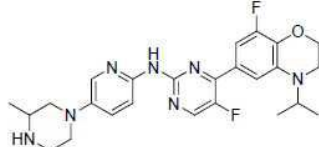
[0211] 본 명세서에 상세히 기재된 바와 같은 화합물은, 일 양상에 있어서, 정제된 형태일 수 있고, 정제된 형태로 화합물을 포함하는 조성물이 본 명세서에 상세히 기재되어 있다. 본 명세서에 상세히 기재된 바와 같은 화합물 또는 이의 염을 포함하는 조성물, 예컨대, 실질적으로 순수한 화합물의 조성물이 제공된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 상세히 기재된 바와 같은 화합물 또는 이의 염을 함유하는 조성물은 실질적으로 순수한 형태이다. 달리 기술되지 않는 한, "실질적으로 순수한"은 35% 이하의 불순물을 함유하는 조성물을 의도하며, 여기서 불순물은 과반량의 조성물을 구성하는 화합물 또는 이의 염 이외의 화합물을 나타낸다. 몇몇 실시형태에 있어서, 실질적으로 순수한 화합물 또는 이의 염의 조성물이 제공되되, 이때 해당 조성물은 25%, 20%, 15%, 10% 또는 5% 이하의 불순물을 함유한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 실질적으로 순수한 화합물 또는 이의 염의 조성물이 제공되는데, 이때 해당 조성물은 3%, 2%, 1% 또는 0.5% 이하의 불순물을 함유한다.

[0212] 대표적인 화합물은 표 1에 열거되어 있다.

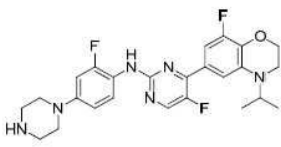
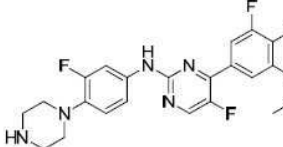
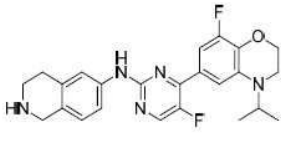
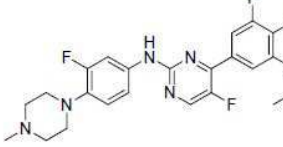
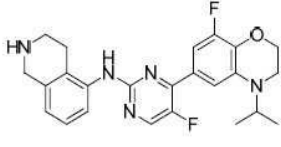
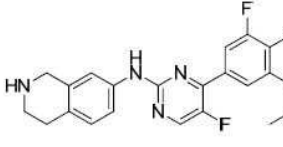
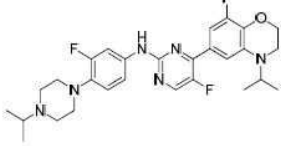
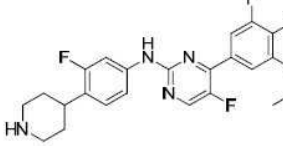
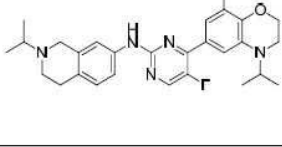
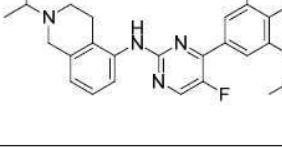
표 1

화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
1		2	

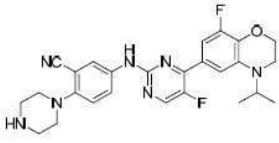
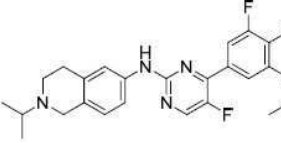
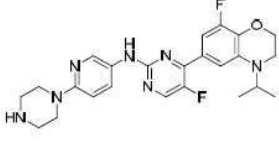
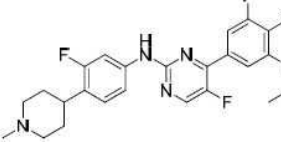
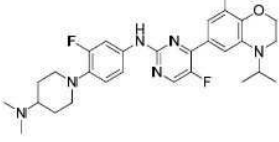
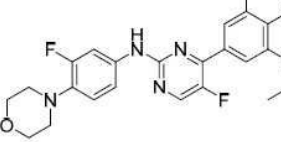
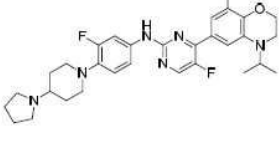
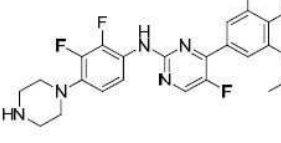
[0213]

3		4	
5		6	
7		8	
9		10	

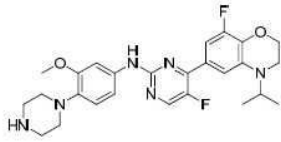
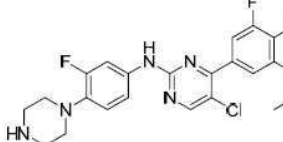
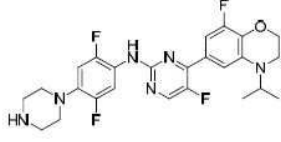
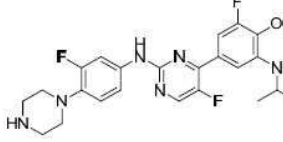
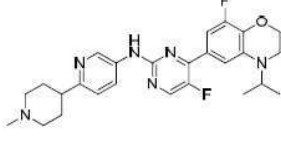
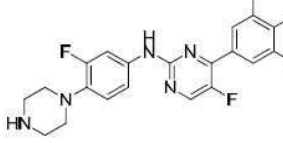
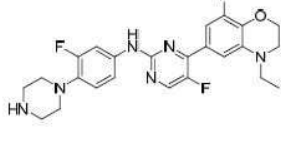
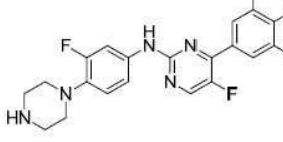
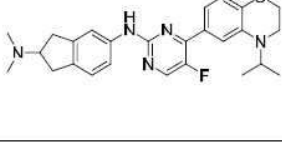
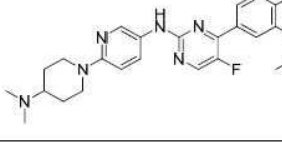
[0214]

11		12	
13		14	
15		16	
17		18	
19		20	

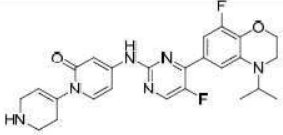
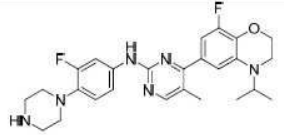
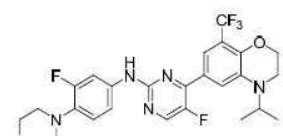
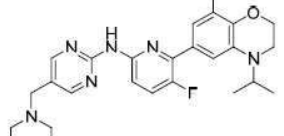
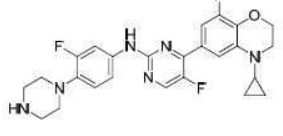
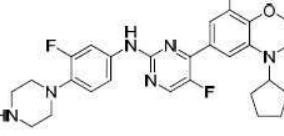
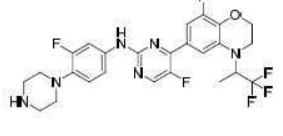
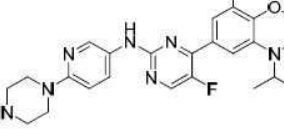
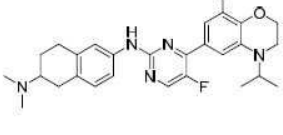
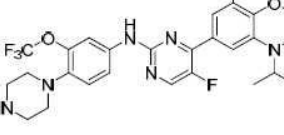
[0215]

21		22	
23		24	
25		26	
27		28	

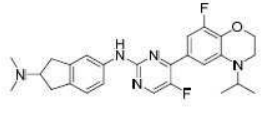
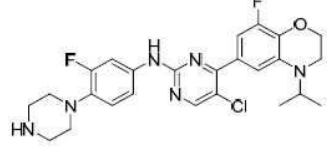
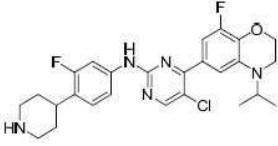
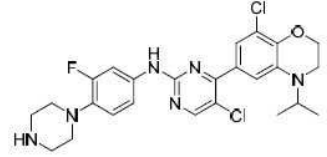
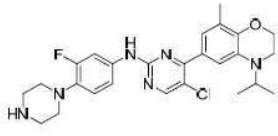
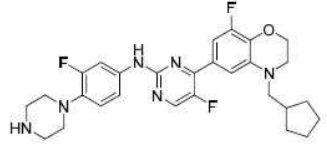
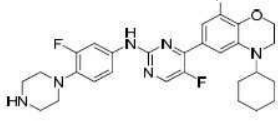
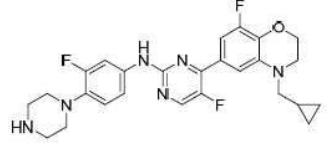
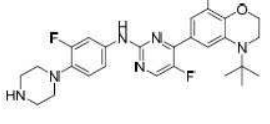

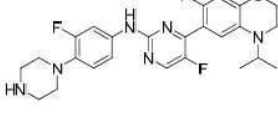
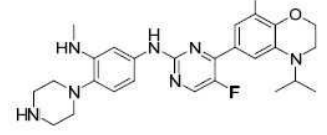
[0216]

29		30	
31		32	
33		34	
35		36	
37		38	

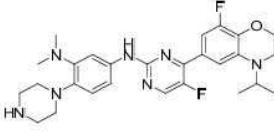
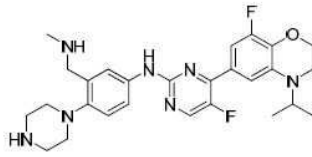
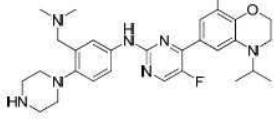
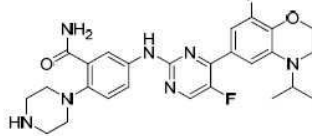
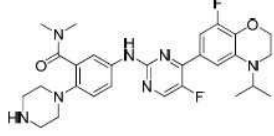
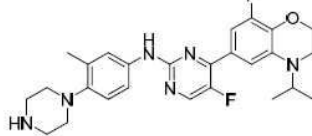
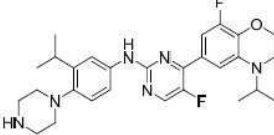
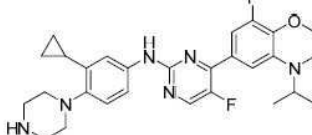
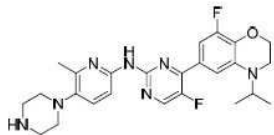
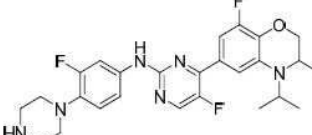
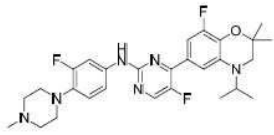
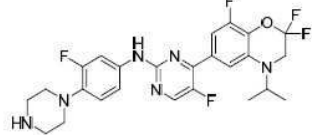
[0217]

39		40	
41		42	
43		44	
45		46	
47		48	

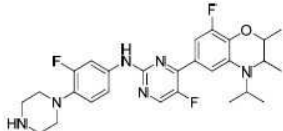
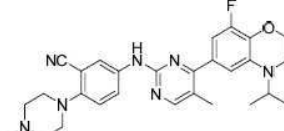
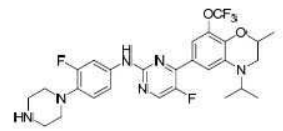
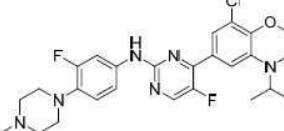
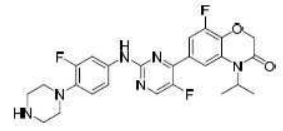
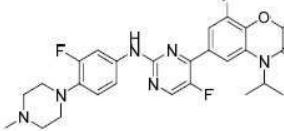
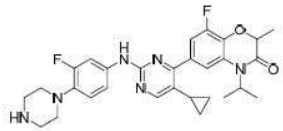
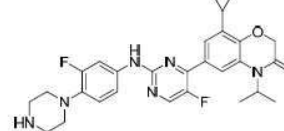
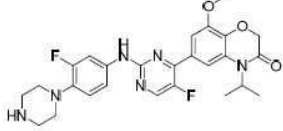
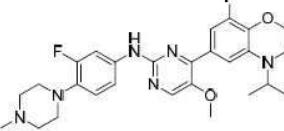
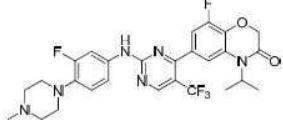
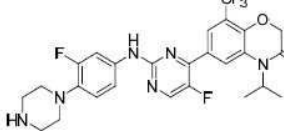
[0218]

49		50	
51		52	
53		54	
55		56	
57		58	
59		60	

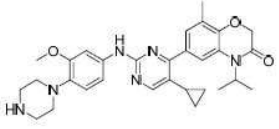
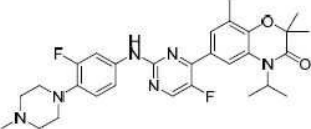
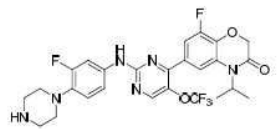
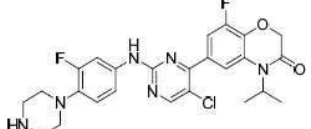
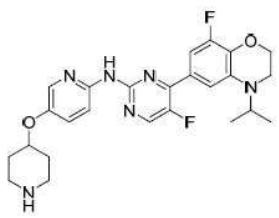
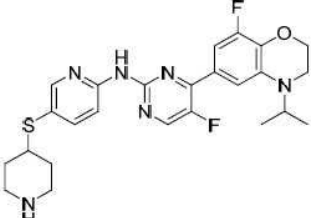
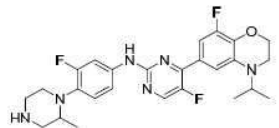
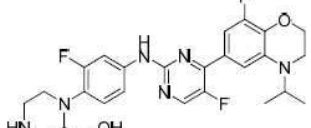
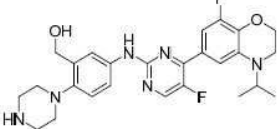
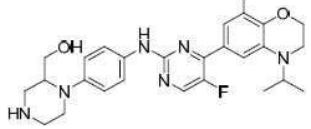
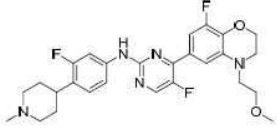
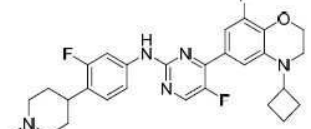
[0219]

61		62	
63		64	
65		66	
67		68	
69		70	
71		72	

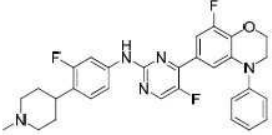
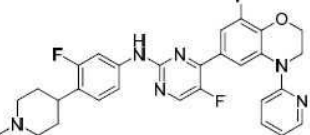
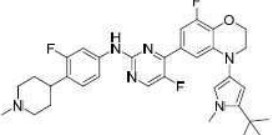
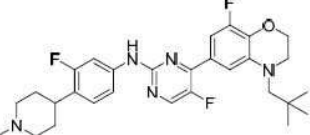
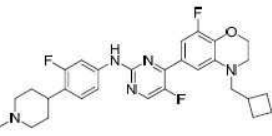
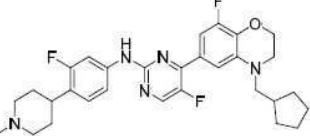
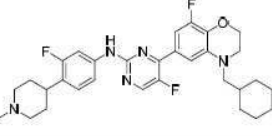
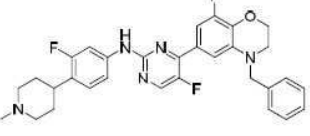
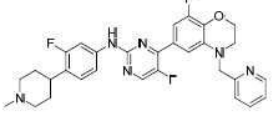
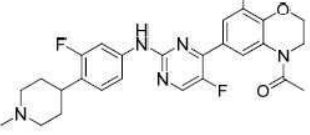
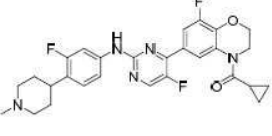
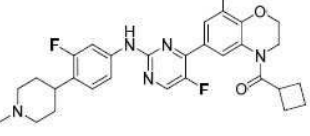
[0220]

73		74	
75		76	
77		78	
79		80	
81		82	
83		84	

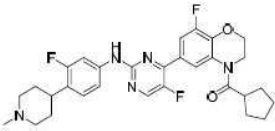
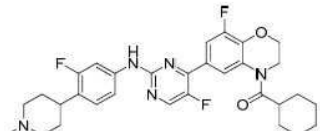
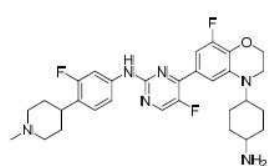
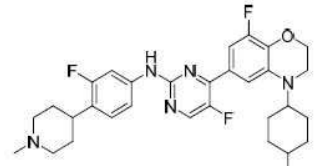
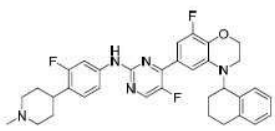
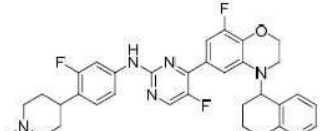
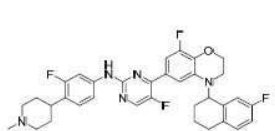
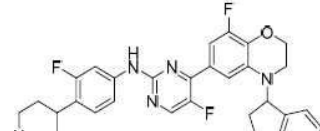
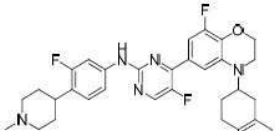
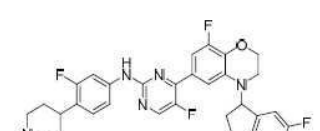
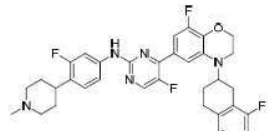
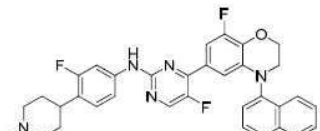
[0221]

85		86	
87		88	
89		90	
91		92	
93		94	
95		96	

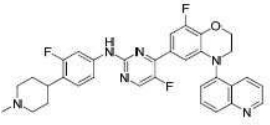
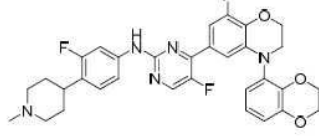
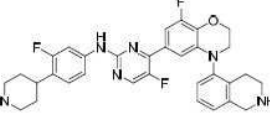
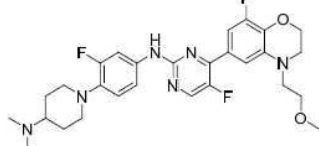
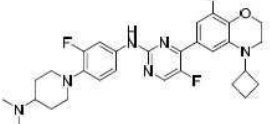
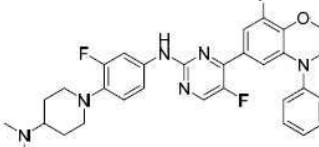
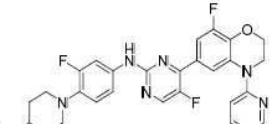
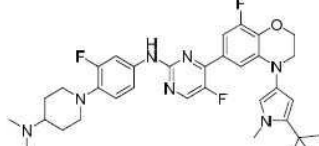
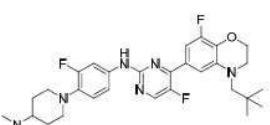
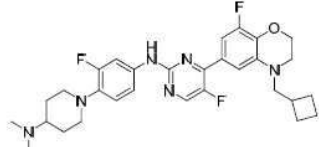
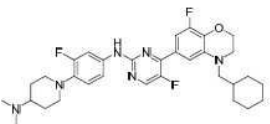
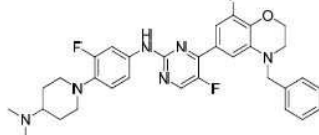
[0222]

97		98	
99		100	
101		102	
103		104	
105		106	
107		108	

[0223]

109		110	
111		112	
113		114	
115		116	
117		118	
119		120	

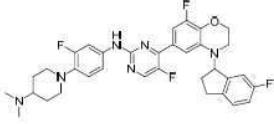
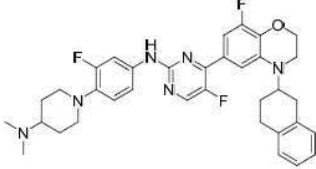
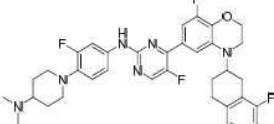
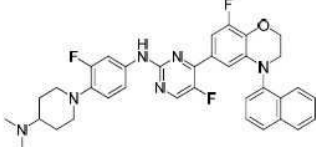
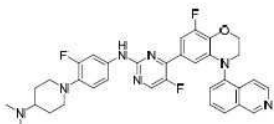
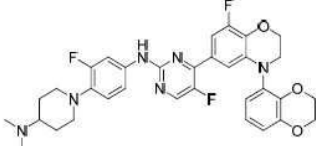
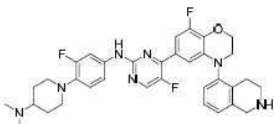
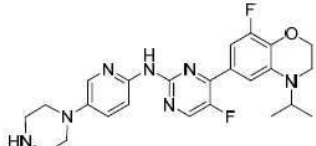
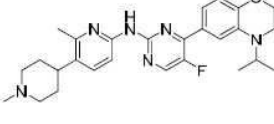
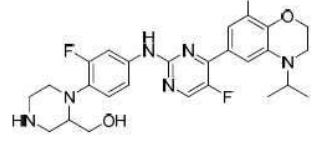
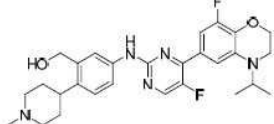
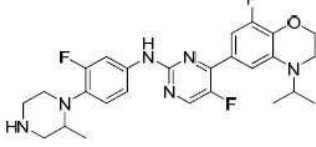
[0224]

121		122	
123		124	
125		126	
127		128	
129		130	
131		132	

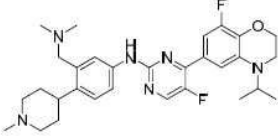
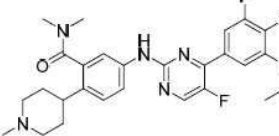
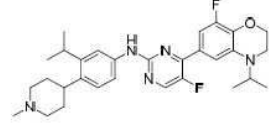
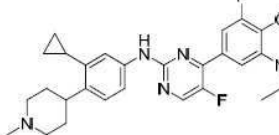
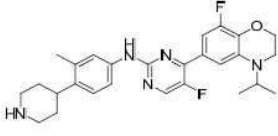
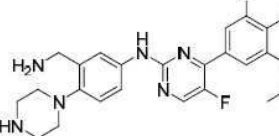
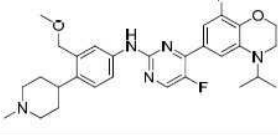
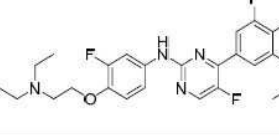
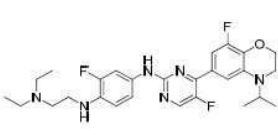
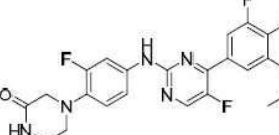
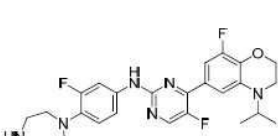
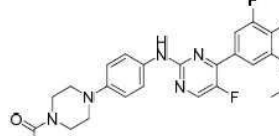
[0225]

133		134	
135		136	
137		138	
139		140	
141		142	
143		144	

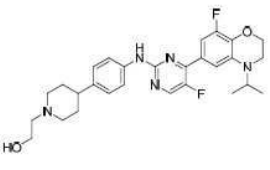
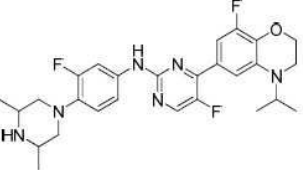
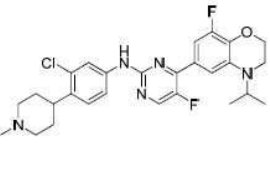
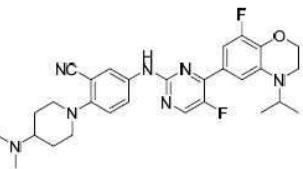
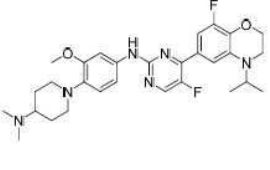
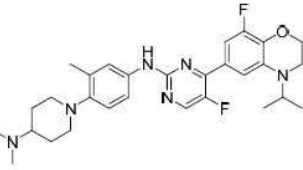
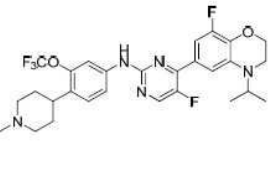

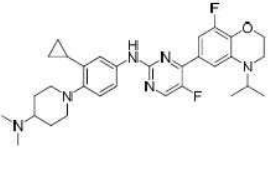
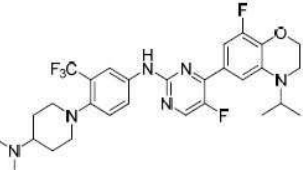
[0226]

145		146	
147		148	
149		150	
151		152	
153		154	
155		156	


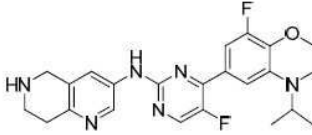
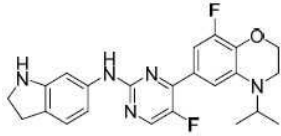
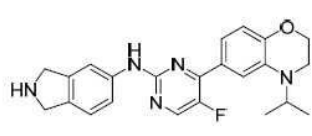
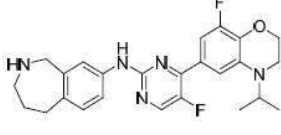
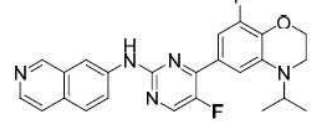
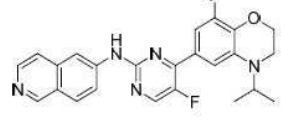
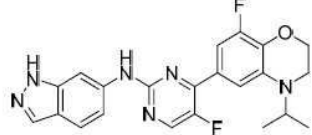
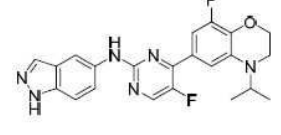
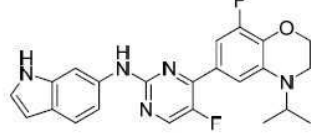
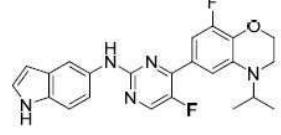
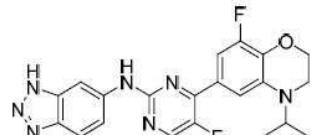
[0227]

157		158	
159		160	
161		162	
163		164	
165		166	
167		168	

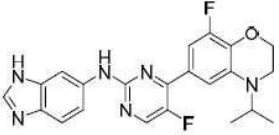
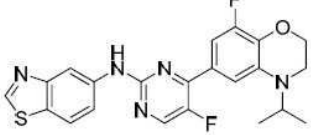
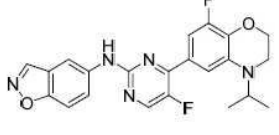
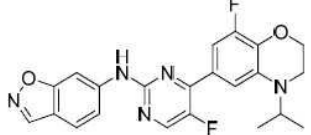
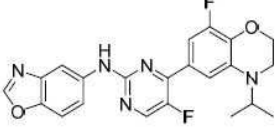
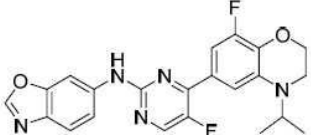
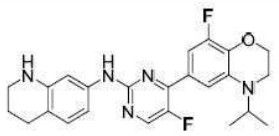
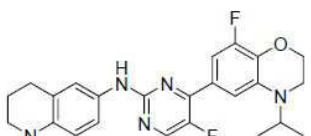
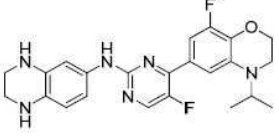
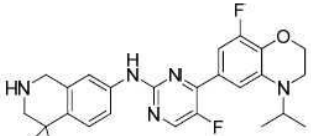
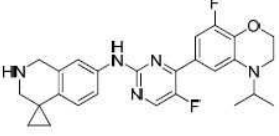
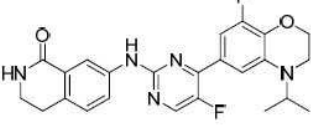
[0228]

169		170	
171		172	
173		174	
175		176	
177		178	

[0229]

179		180	
181		182	
183		184	
185		186	
187		188	
189		190	

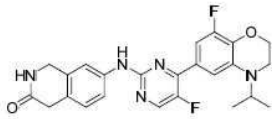
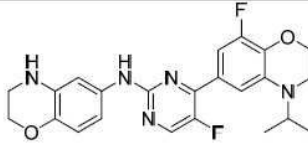
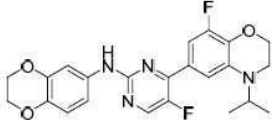
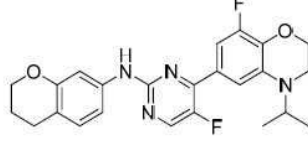
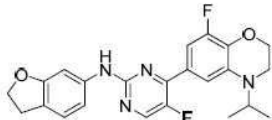
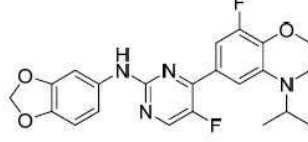
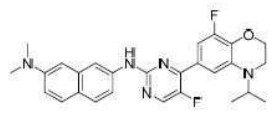
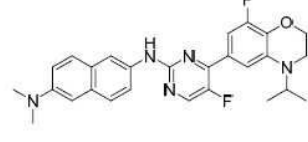
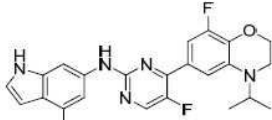
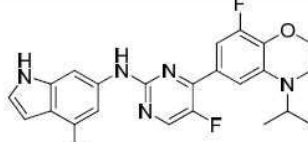
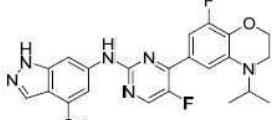
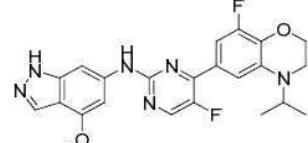
[0230]

191		192	
193		194	
195		196	
197		198	
199		200	
201		202	

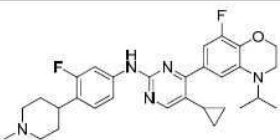
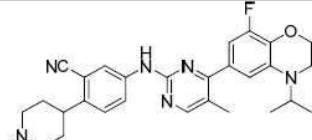
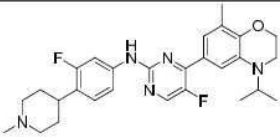
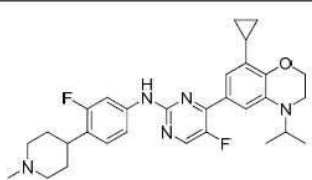
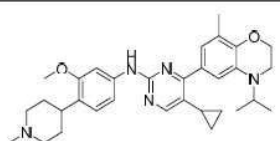
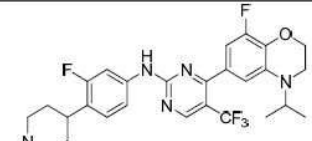
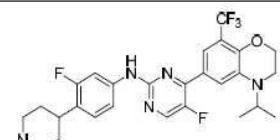
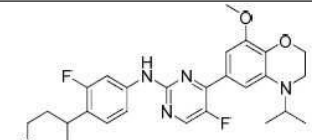
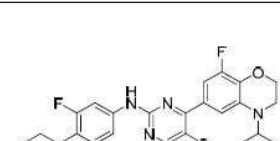
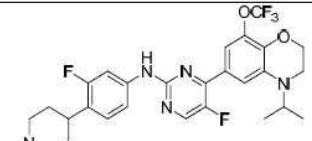
[0231]

203		204	
205		206	
207		208	
209		210	
211		212	
213		214	
215		216	

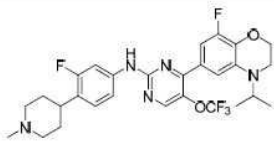
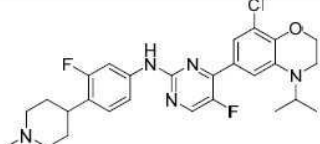
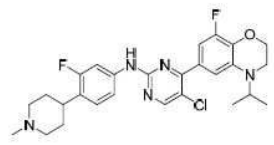
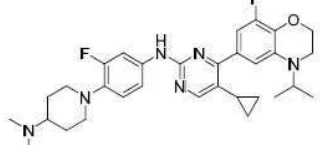
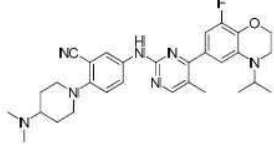
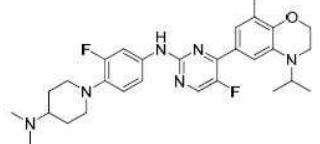
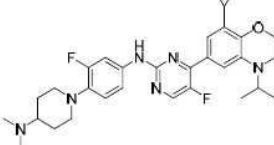
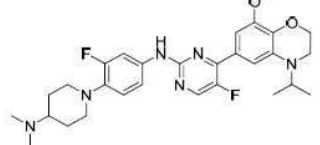
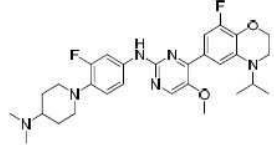
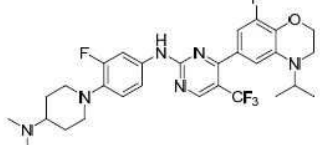
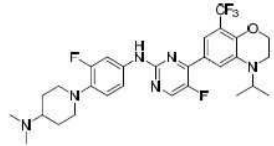
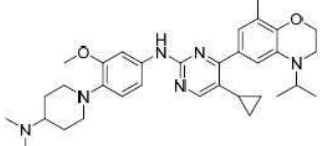
[0232]

217		218	
219		220	
221		222	
223		224	
225		226	
227		228	

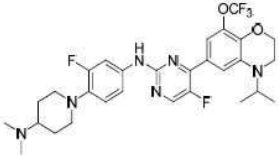
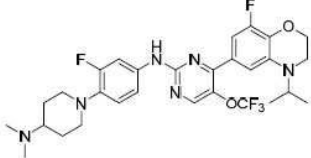
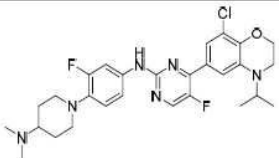

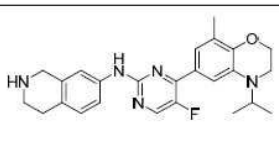
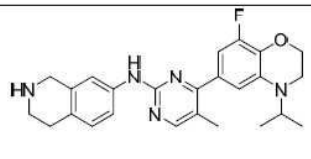
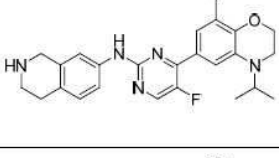
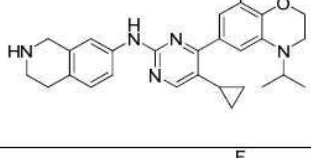
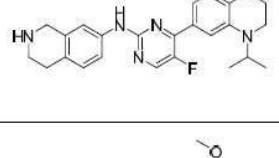
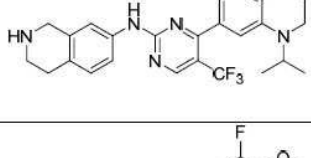
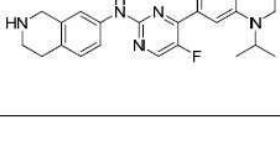
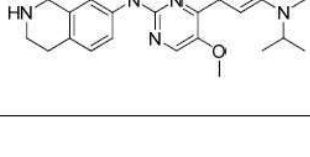
[0233]

229		230	
231		232	
233		234	
235		236	
237		238	

[0234]

239		240	
241		242	
243		244	
245		246	
247		248	
249		250	

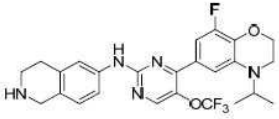
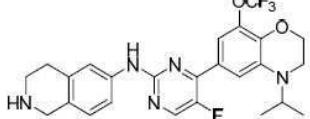
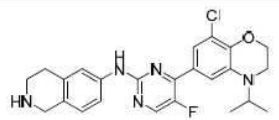
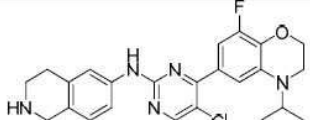
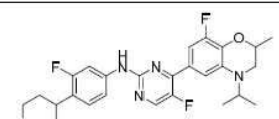
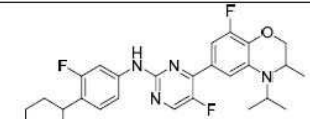
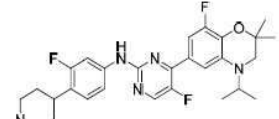
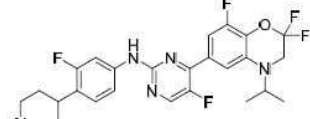
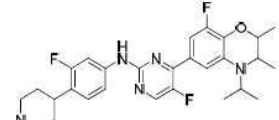
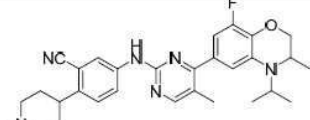
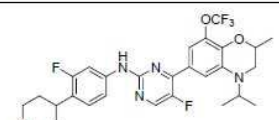
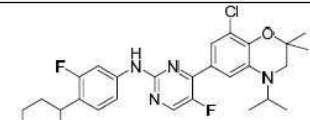
[0235]

251		252	
253		254	
255		256	
257		258	
259		260	
261		262	

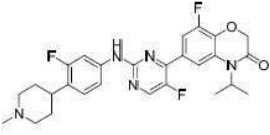
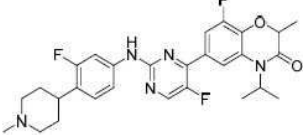
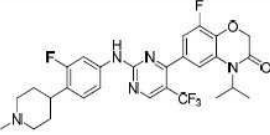
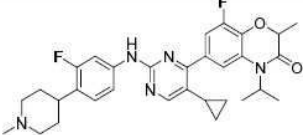
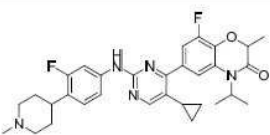
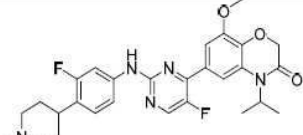
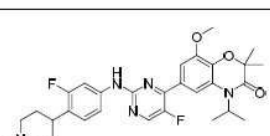
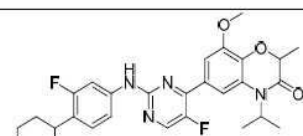
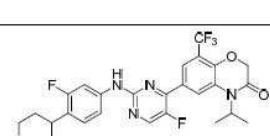
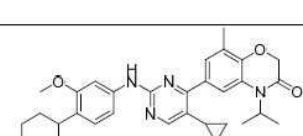
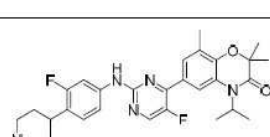
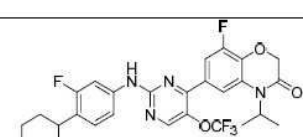
[0236]

263		264	
265		266	
267		268	
269		270	
271		272	
273		274	

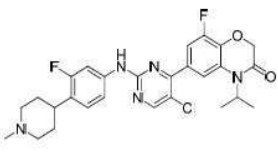
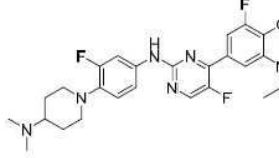
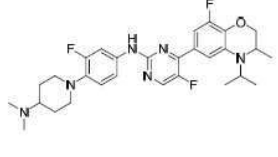
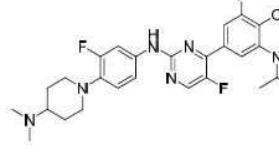
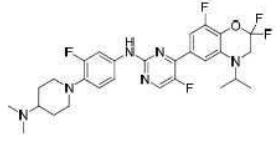
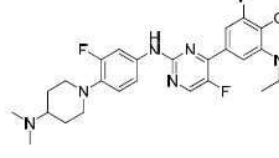
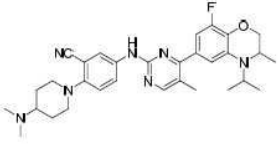
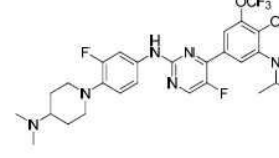
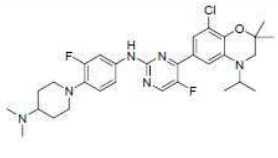
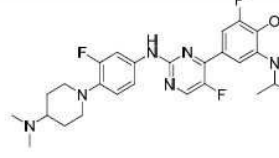
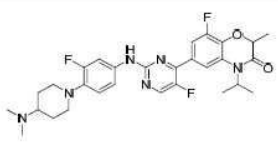
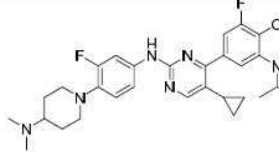
[0237]

275		276	
277		278	
279		280	
281		282	
283		284	
285		286	

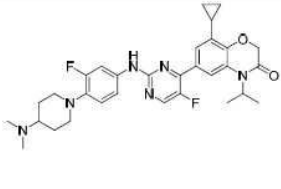
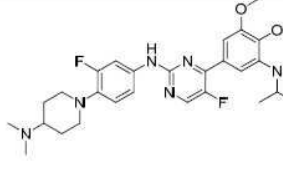
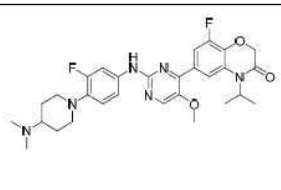
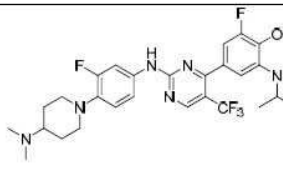
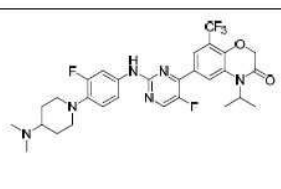
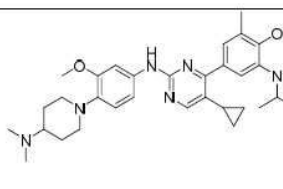
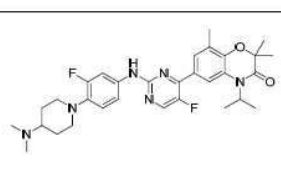
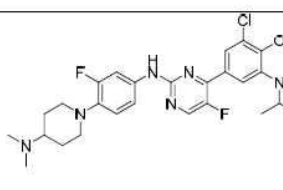
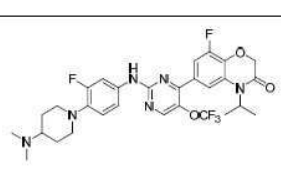
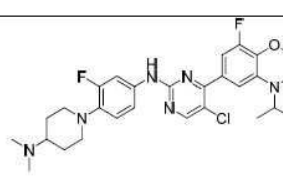
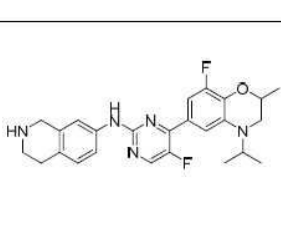
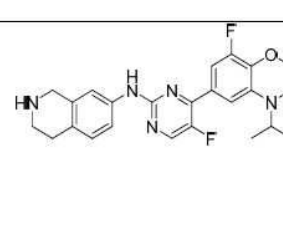
[0238]

287		288	
289		290	
291		292	
293		294	
295		296	
297		298	

[0239]

299		300	
301		302	
303		304	
305		306	
307		308	
309		310	

[0240]

311		312	
313		314	
315		316	
317		318	
319		320	
321		322	

[0241]

323		324	
325		326	
327		328	
329		330	
331		332	
333		334	
335		336	

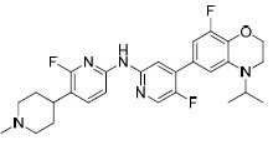
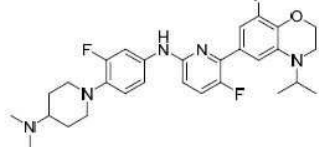
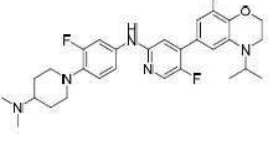
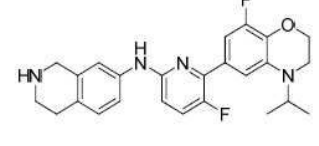
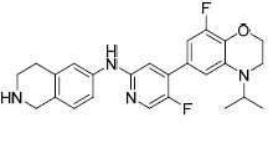
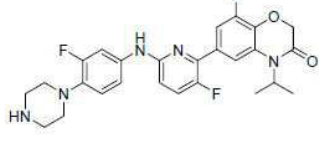
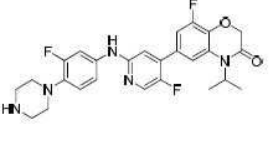
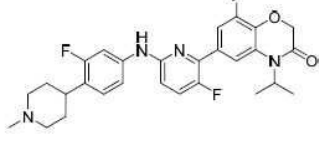
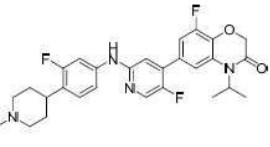
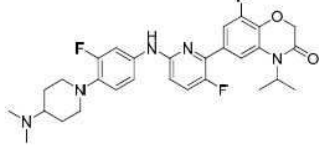
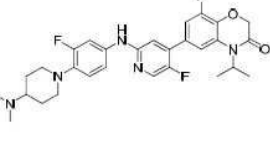
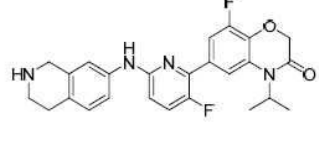
[0242]

337		338	
339		340	
341		342	
343		344	
345		346	
347		348	
349		350	

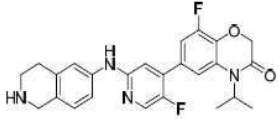
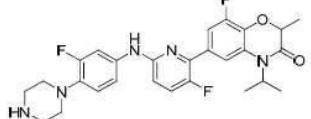
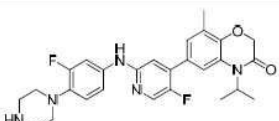
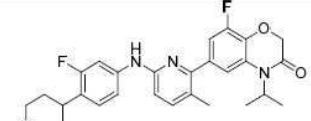
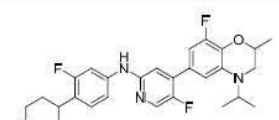
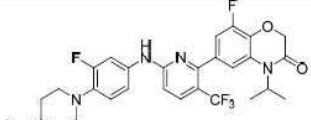
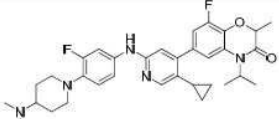
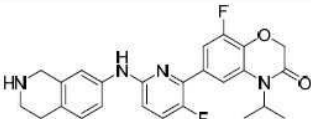
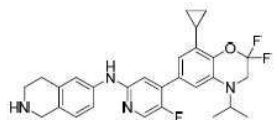
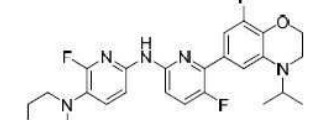
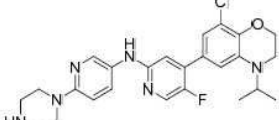
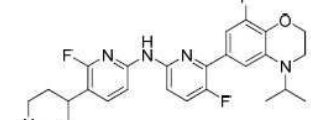
[0243]

351		352	
353		354	
355		356	
357		358	
359		360	
361		362	

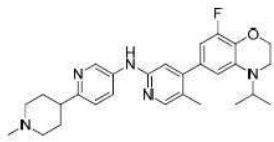
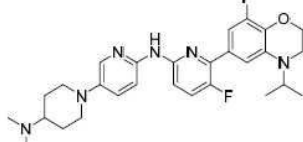
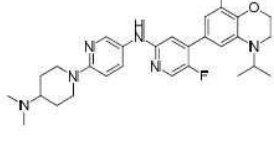
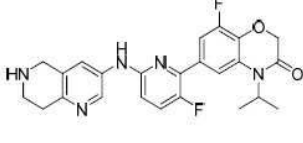

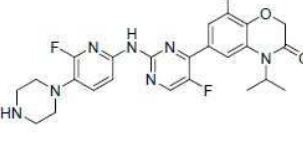
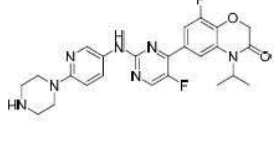
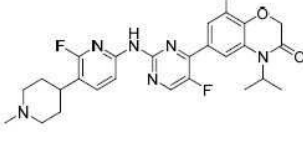
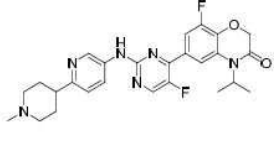
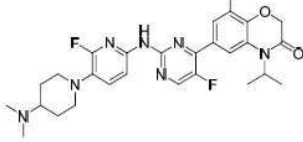
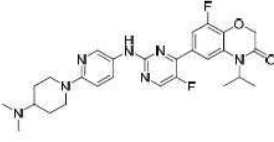
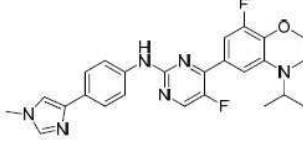
[0244]

363		364	
365		366	
367		368	
369		370	
371		372	
373		374	

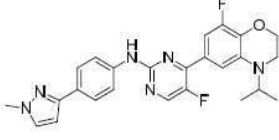
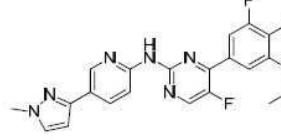
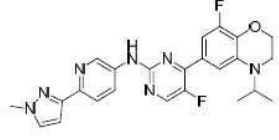
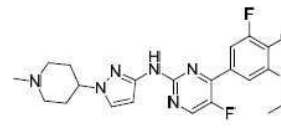
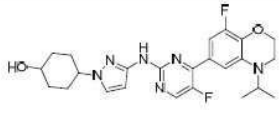
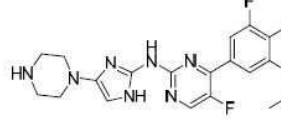
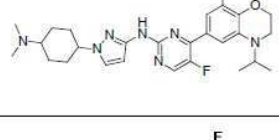
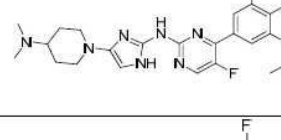
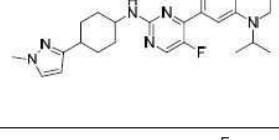
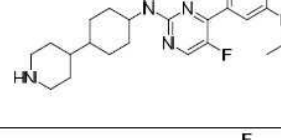
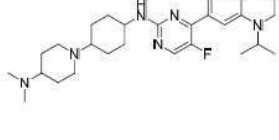
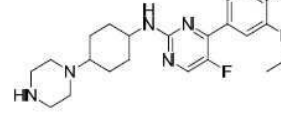
[0245]

375		376	
377		378	
379		380	
381		382	
383		384	
385		386	

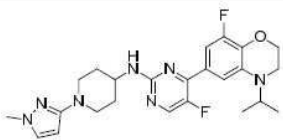
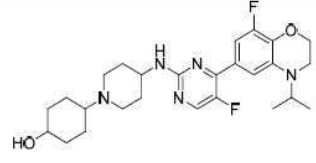
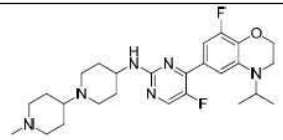
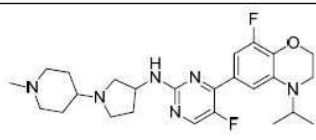
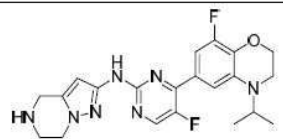
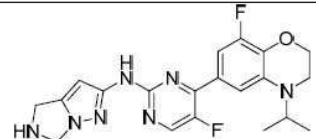
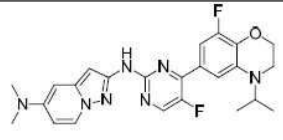
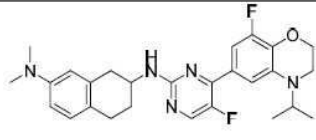
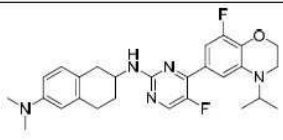
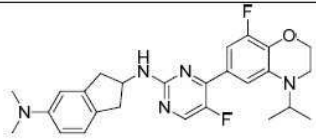
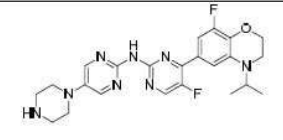
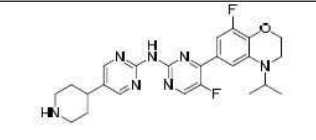
[0246]

387		388	
389		390	
391		392	
393		394	
395		396	
397		398	

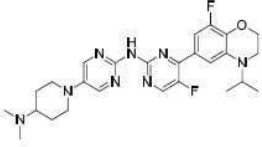
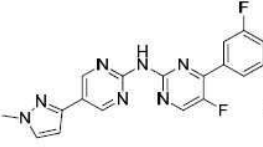
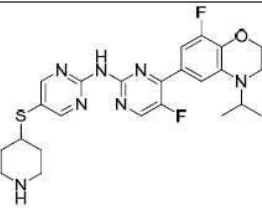
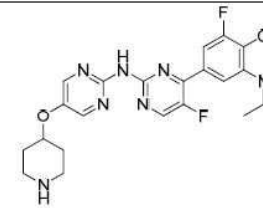
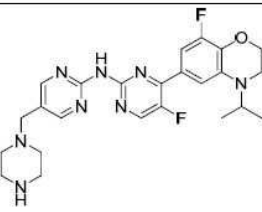
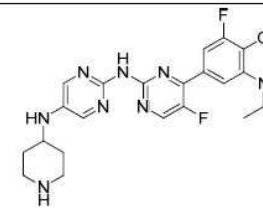
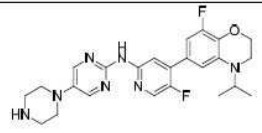
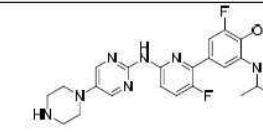
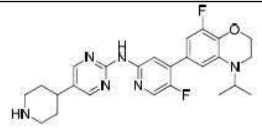
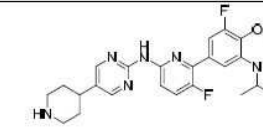
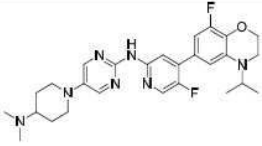
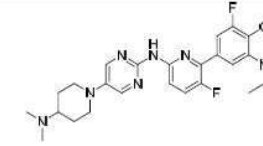
[0247]

399		400	
401		402	
403		404	
405		406	
407		408	
409		410	

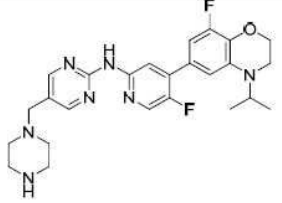
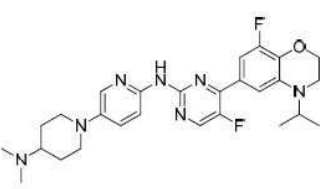
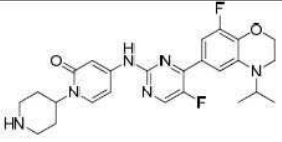
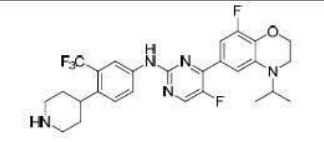
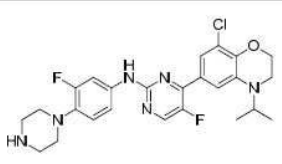
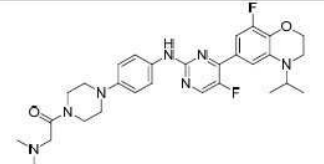
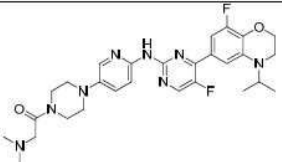
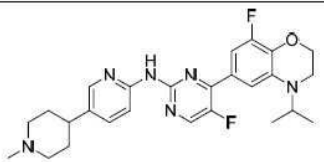
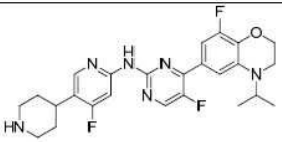
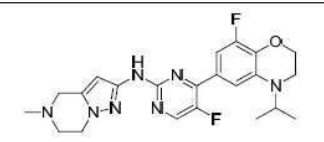
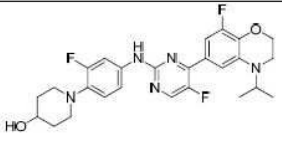
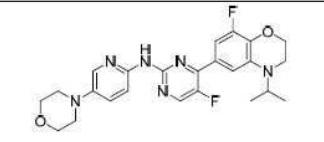
[0248]

411		412	
413		414	
415		416	
417		418	
419		420	
421		422	

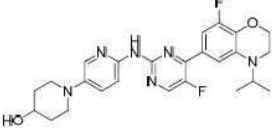
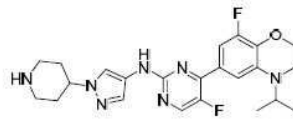
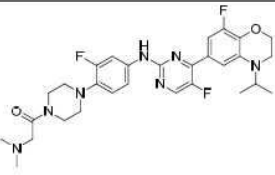
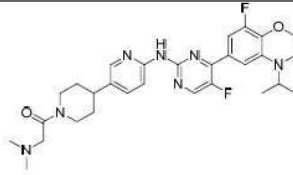
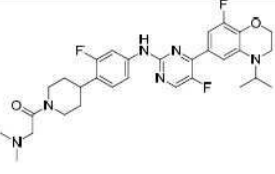
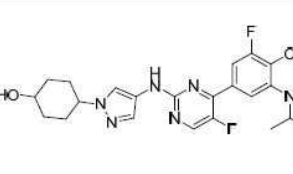
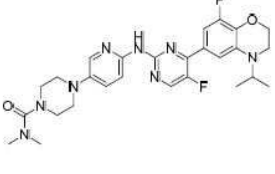
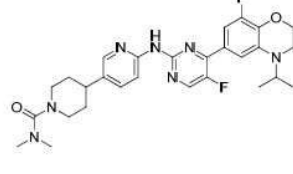
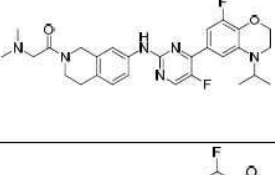
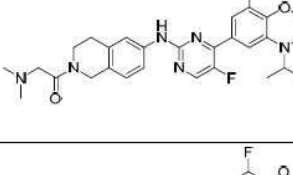
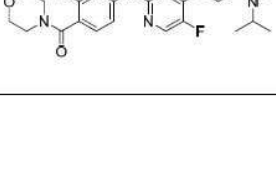
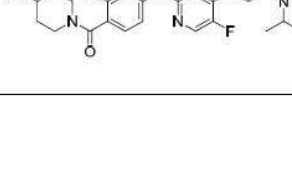
[0249]

423		424	
425		426	
427		428	
429		430	
431		432	
433		434	

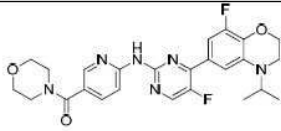
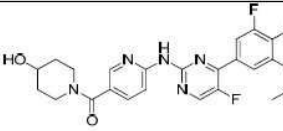
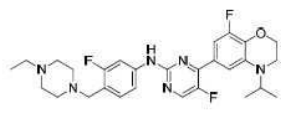
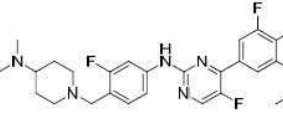
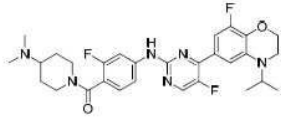
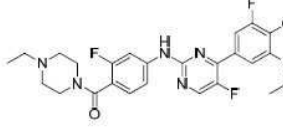
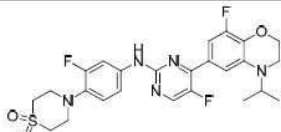
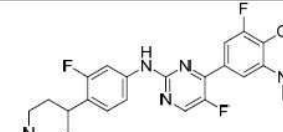
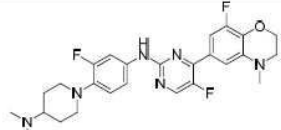
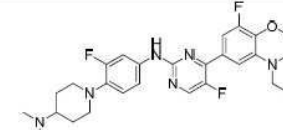
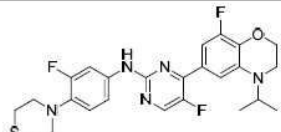
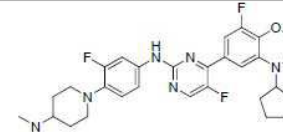
[0250]

435		436	
437		438	
439		440	
441		442	
443		444	
445		446	

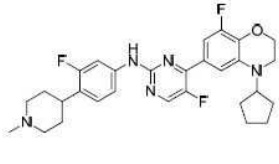
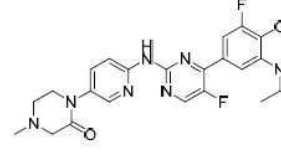
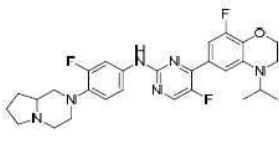
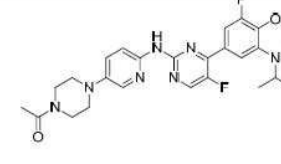
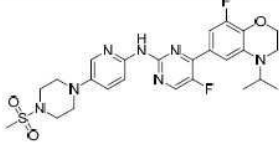
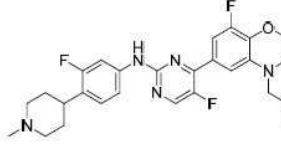
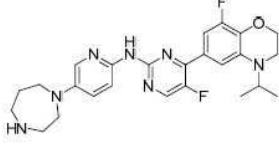
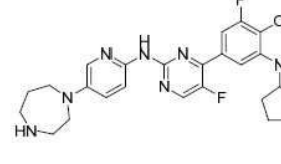
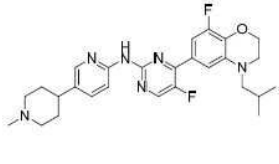
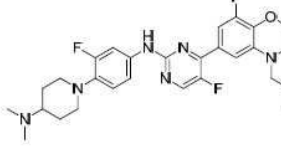
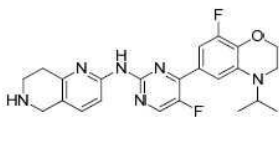
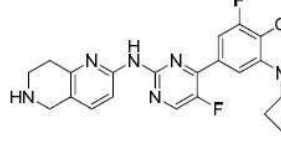
[0251]

447		448	
449		450	
451		452	
453		454	
455		456	
457		458	

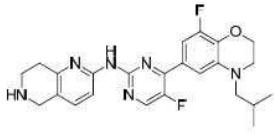
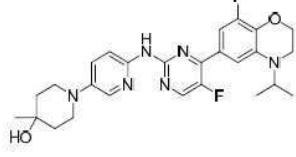
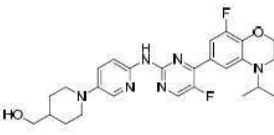
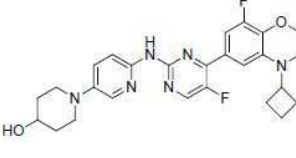
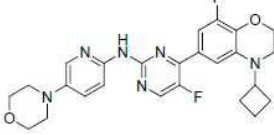
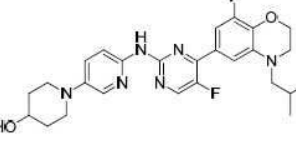
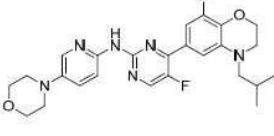
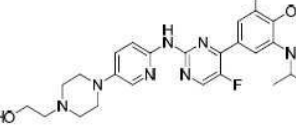
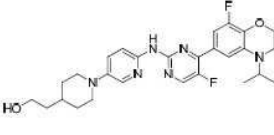
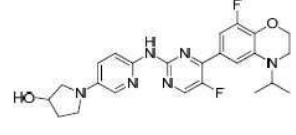
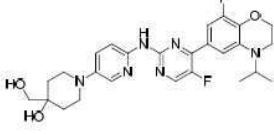
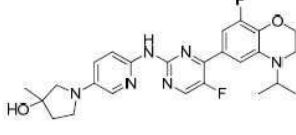
[0252]

459		460	
461		462	
463		464	
465		466	
467		468	
469		470	

[0253]

471		472	
473		474	
475		476	
477		478	
479		480	
481		482	


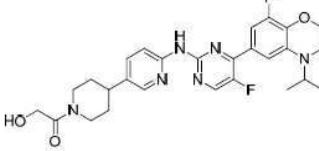
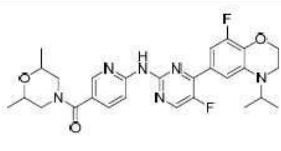
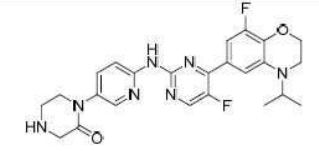
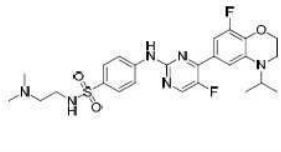
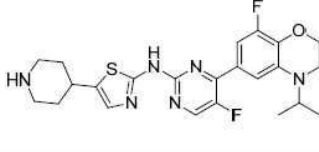
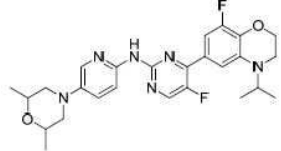
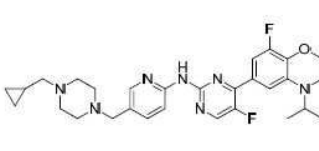
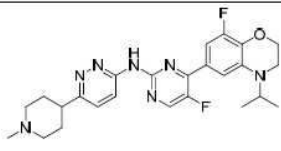
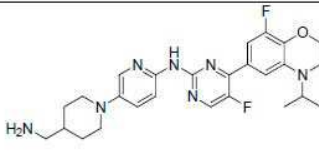
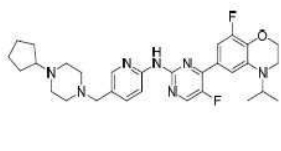
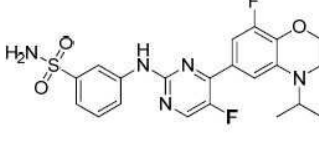
[0254]

483		484	
485		486	
487		488	
489		490	
491		492	
493		494	

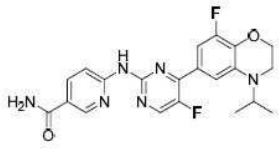
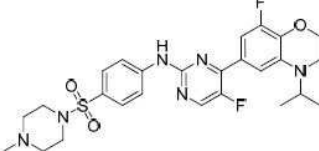
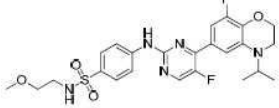
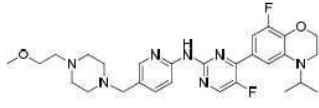
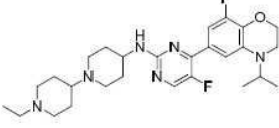
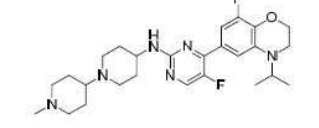
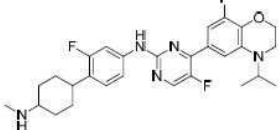
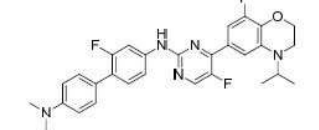
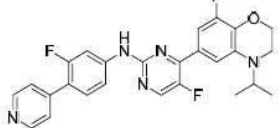
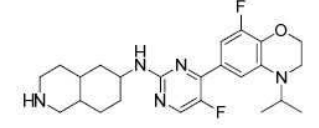
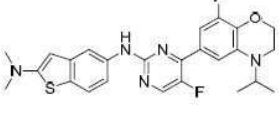
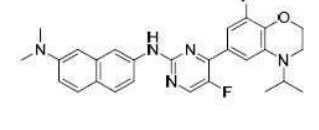
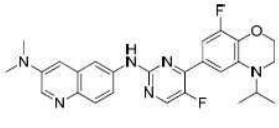
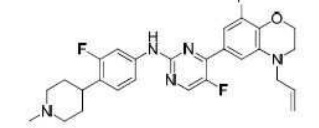
[0255]

495		496	
497		498	
499		500	
501		502	
503		504	
505		506	
507		508	

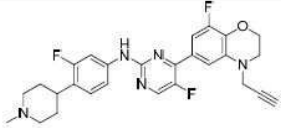
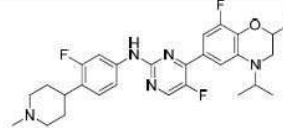
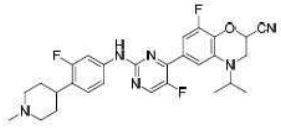
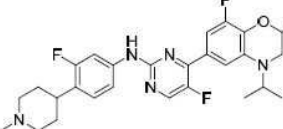
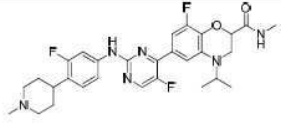
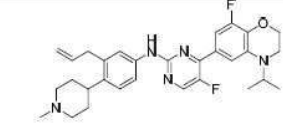
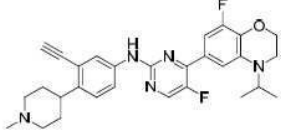
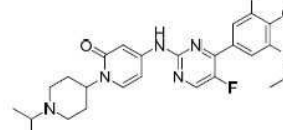
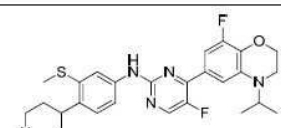
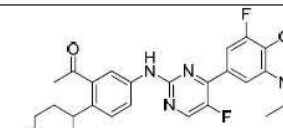
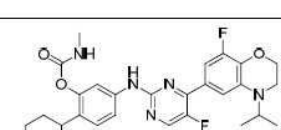
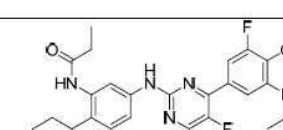
[0256]

509		510	
511		512	
513		514	
515		516	
517		518	
519		520	


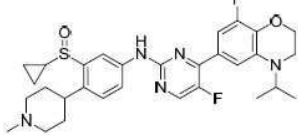
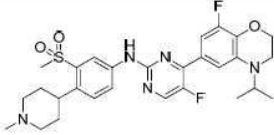
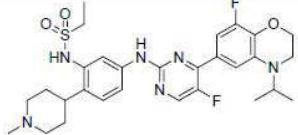
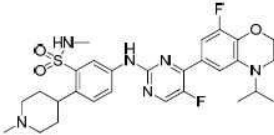
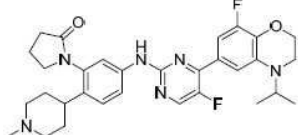
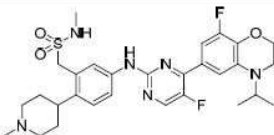
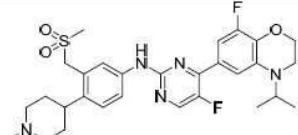
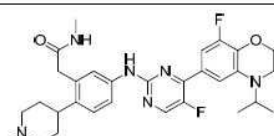
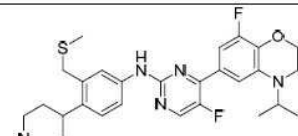
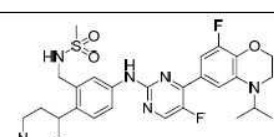
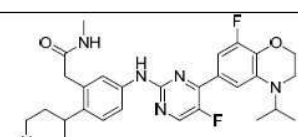
[0257]

521		522	
523		524	
525		526	
527		528	
529		530	
531		532	
533		534	

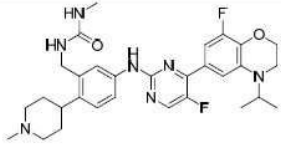
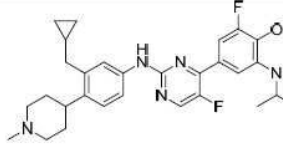
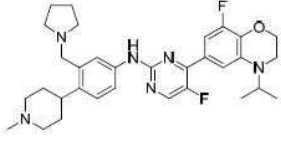
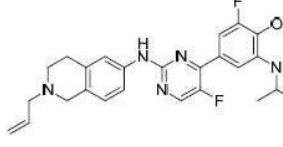
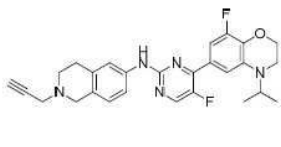
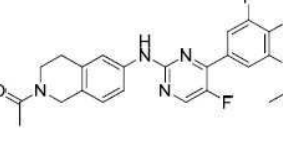
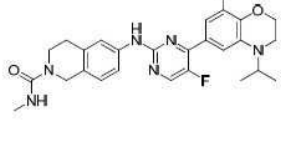
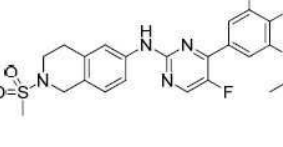
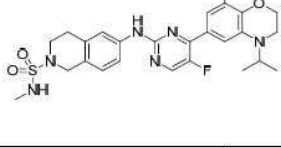
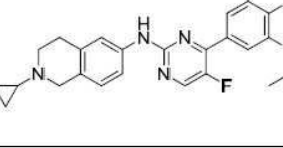
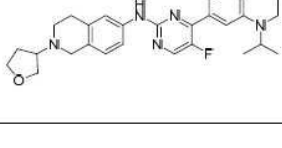
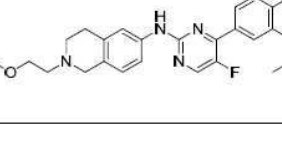
[0258]

535		536	
537		538	
539		540	
541		542	
543		544	
545		546	

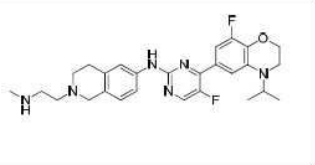
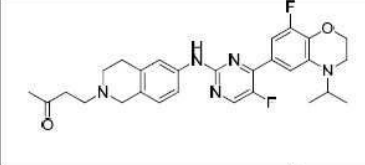
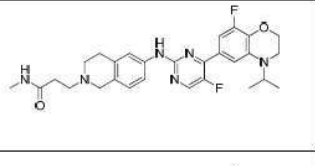
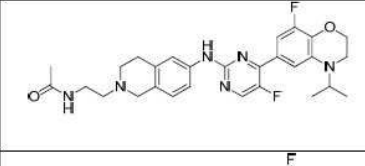
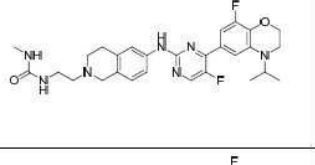
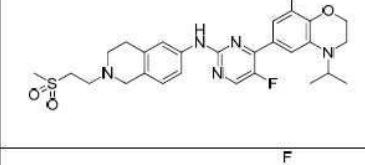
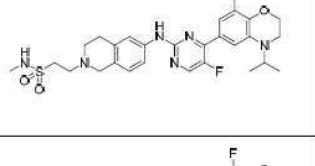
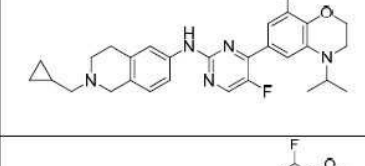
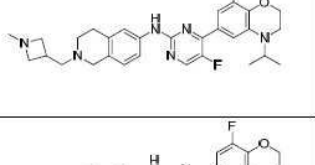
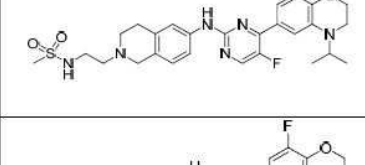
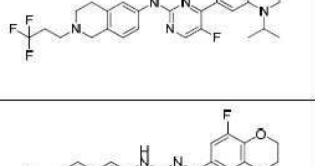
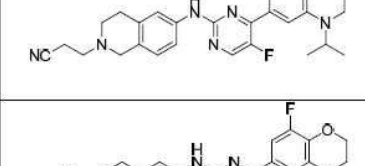
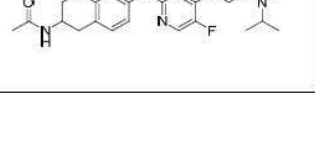
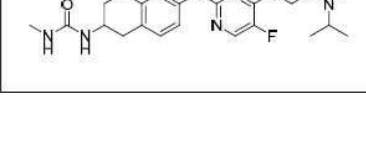
[0259]

547		548	
549		550	
551		552	
553		554	
555		556	
557		558	

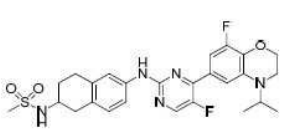
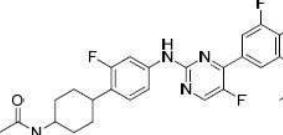
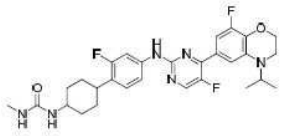
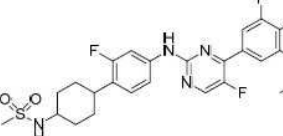
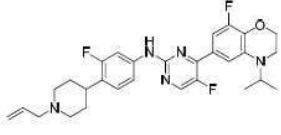
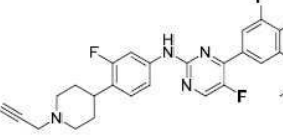
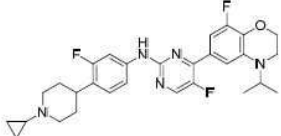
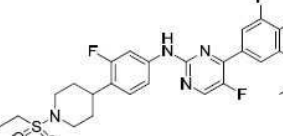
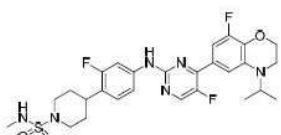
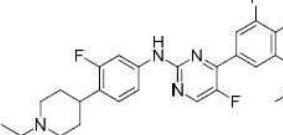
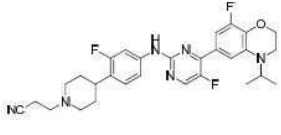
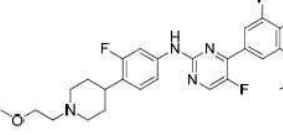
[0260]

559		560	
561		562	
563		564	
565		566	
567		568	
569		570	

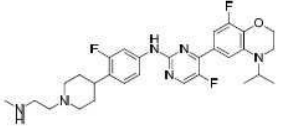
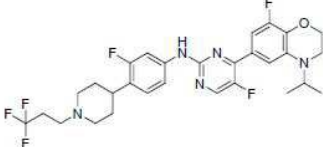
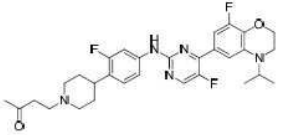
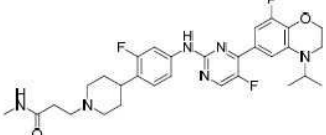
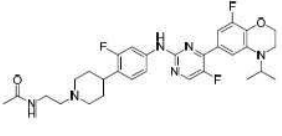
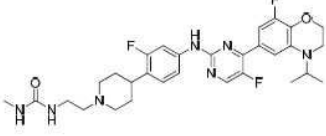
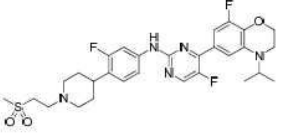
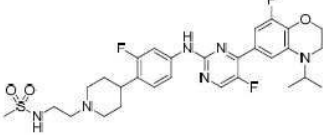
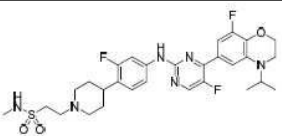
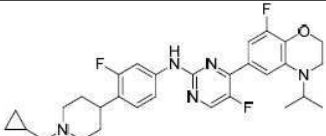
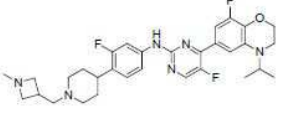
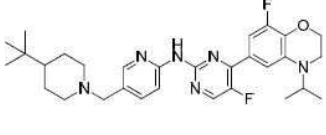
[0261]

571		572	
573		574	
575		576	
577		578	
579		580	
581		582	
583		584	

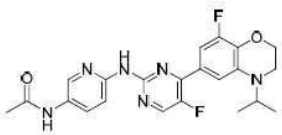
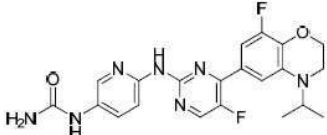
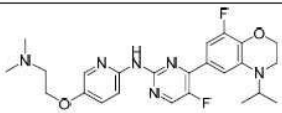
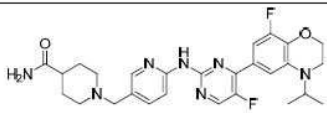
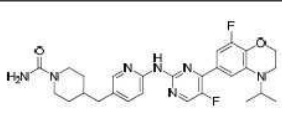
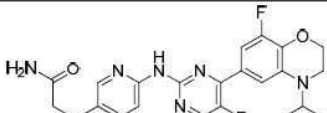
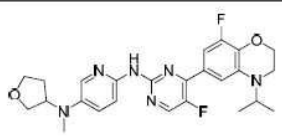
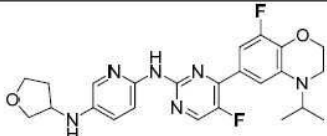
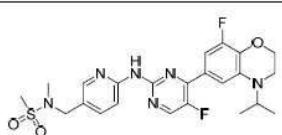
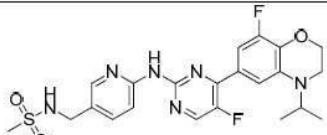
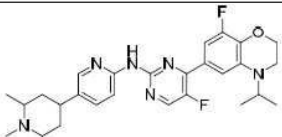
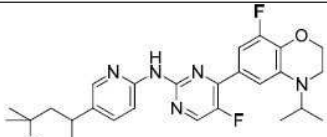
[0262]

585		586	
587		588	
589		590	
591		592	
593		594	
595		596	


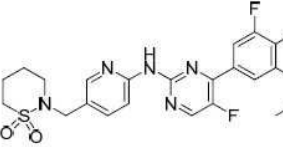
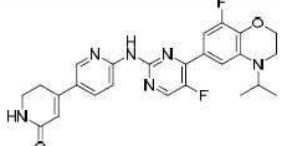
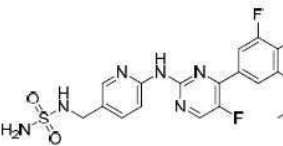
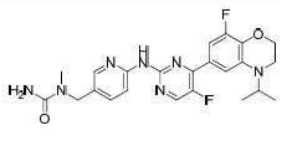
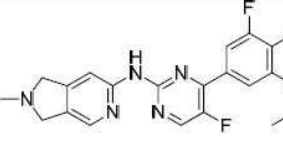
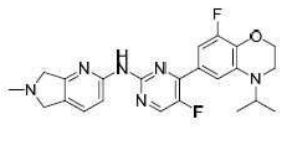
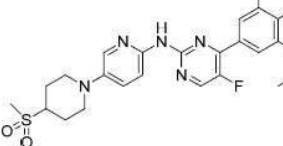
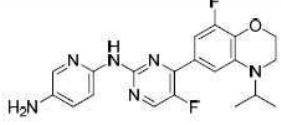
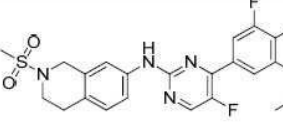
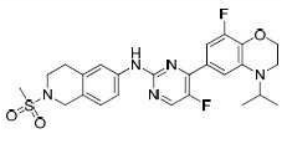
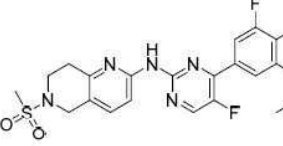
[0263]

597		598	
599		600	
601		602	
603		604	
605		606	
607		608	

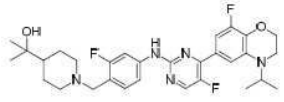
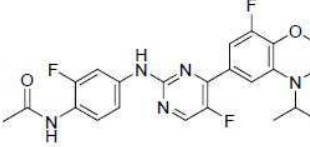
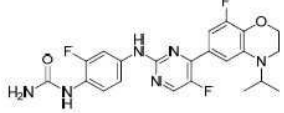
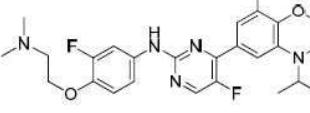
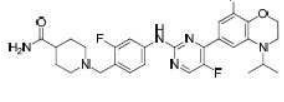
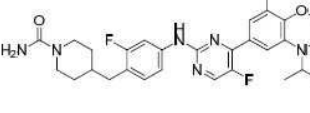
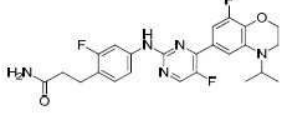
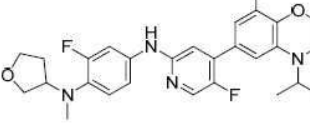
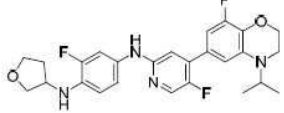
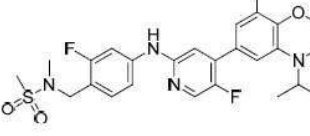
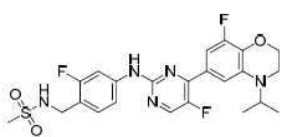
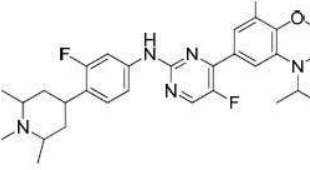
[0264]

609		610	
611		612	
613		614	
615		616	
617		618	
619		620	

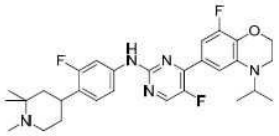
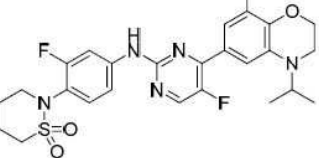
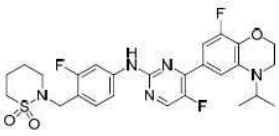
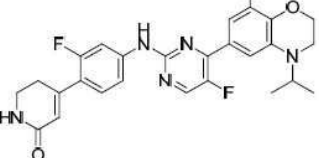
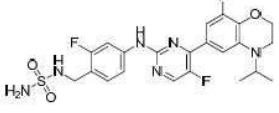
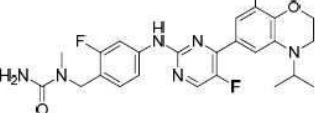
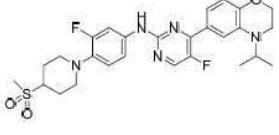
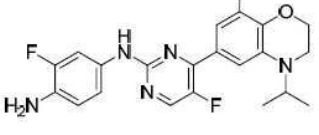
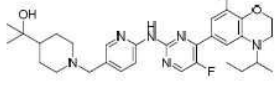
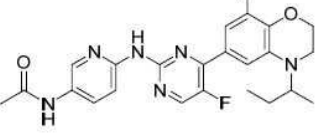
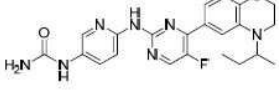
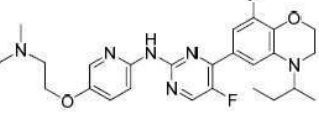
[0265]

621		622	
623		624	
625		626	
627		628	
629		630	
631		632	

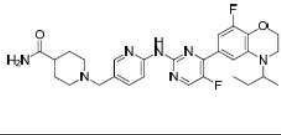
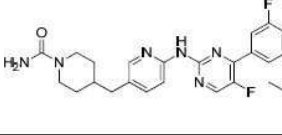
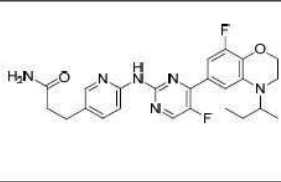
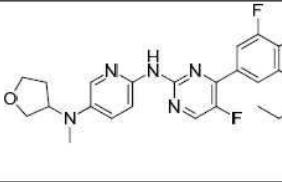
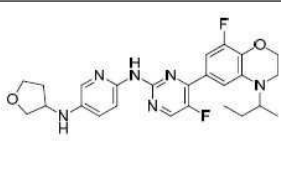
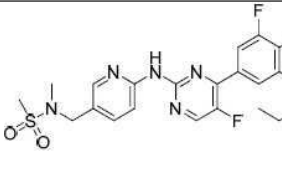
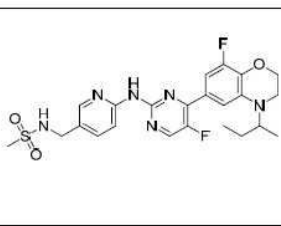
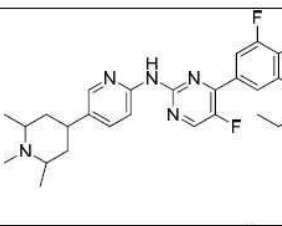
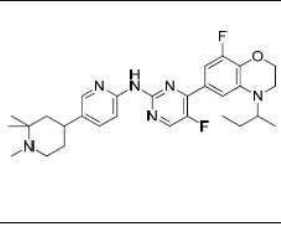
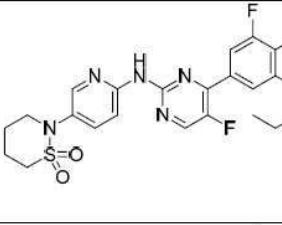
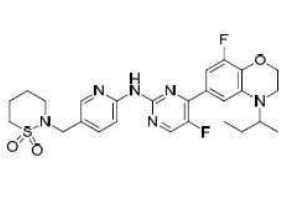
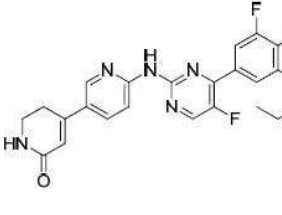
[0266]

633		634	
635		636	
637		638	
639		640	
641		642	
643		644	

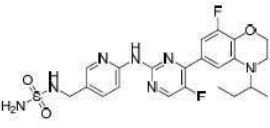
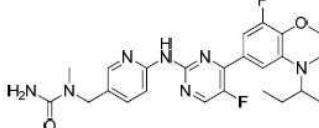
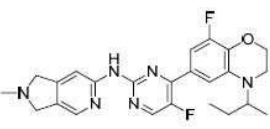
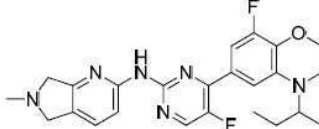
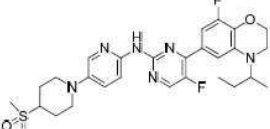
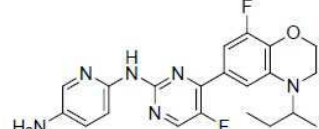
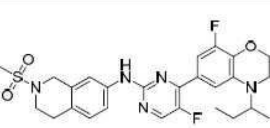
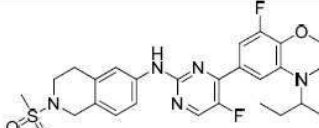
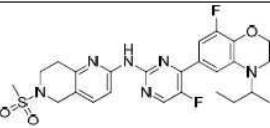
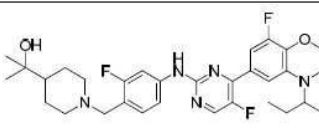
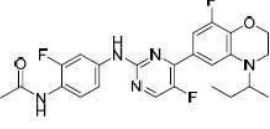
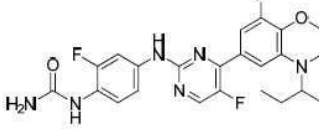
[0267]

645		646	
647		648	
649		650	
651		652	
653		654	
655		656	

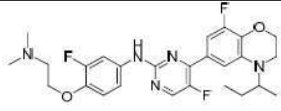
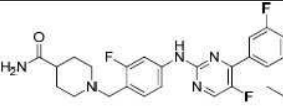
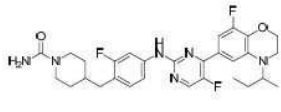
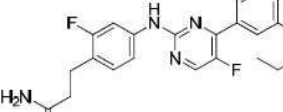
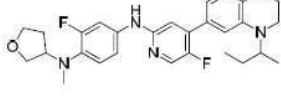
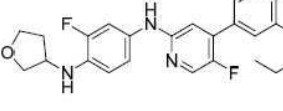
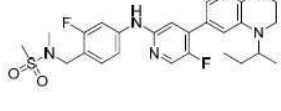
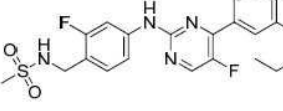
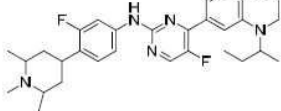
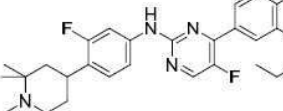
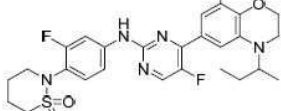
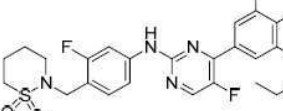
[0268]

657		658	
659		660	
661		662	
663		664	
665		666	
667		668	

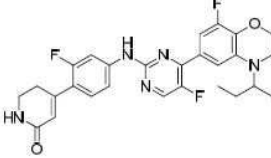
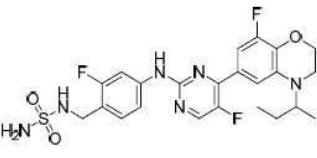
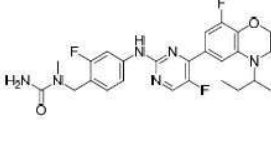
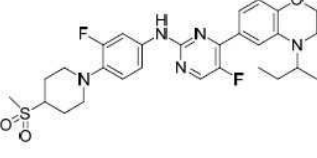
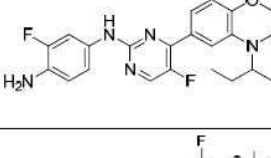
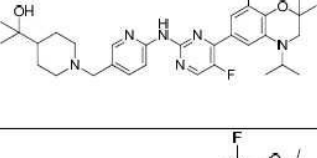
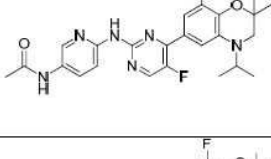
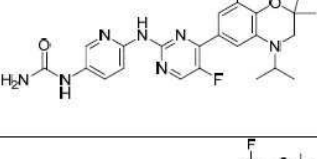
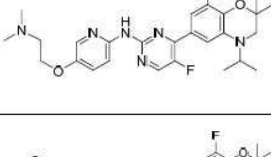
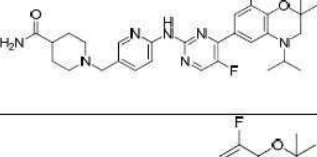
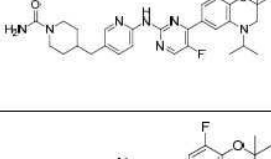
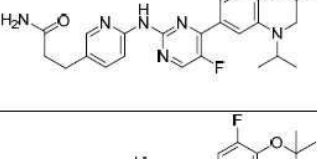
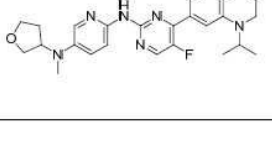
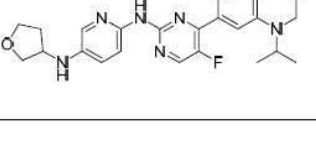
[0269]

669		670	
671		672	
673		674	
675		676	
677		678	
679		680	

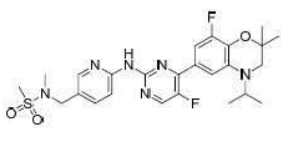
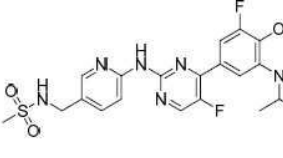
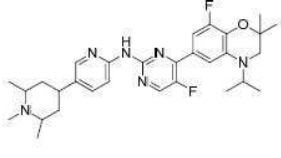
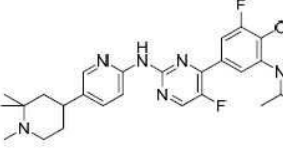
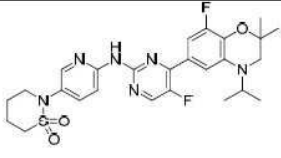
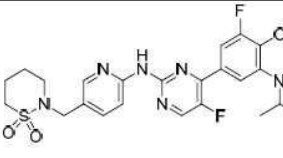
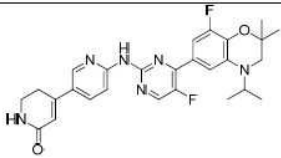
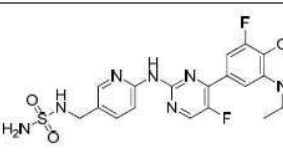
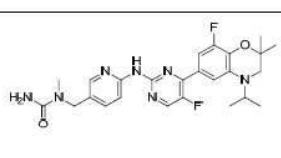
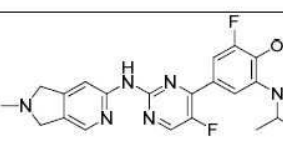
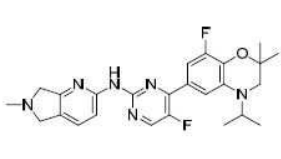
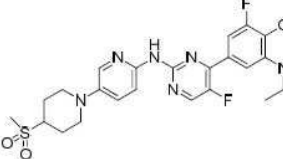
[0270]

681		682	
683		684	
685		686	
687		688	
689		690	
691		692	

[0271]

693		694	
695		696	
697		698	
699		700	
701		702	
703		704	
705		706	

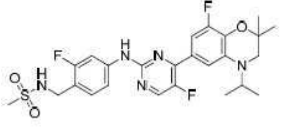
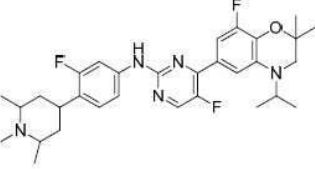
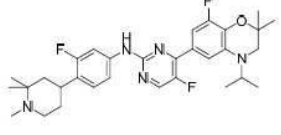
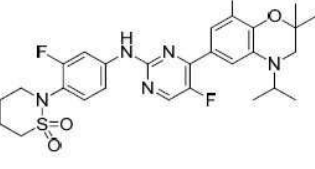
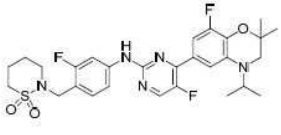
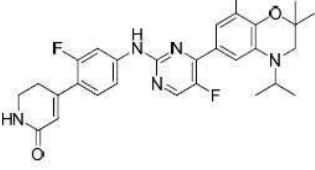
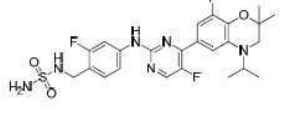
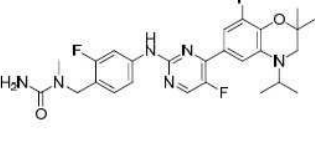
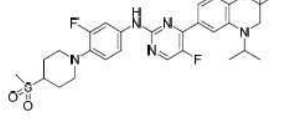
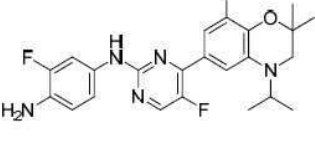
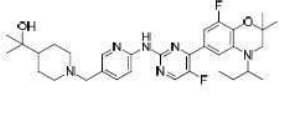
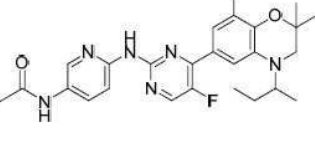
[0272]

707		708	
709		710	
711		712	
713		714	
715		716	
717		718	

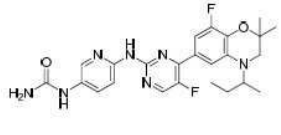
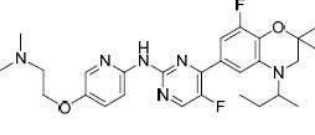
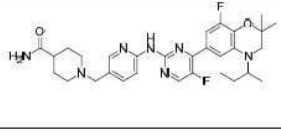
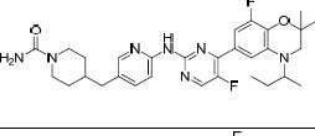
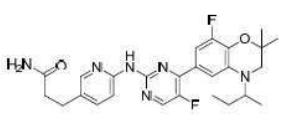
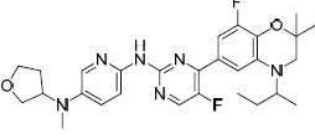
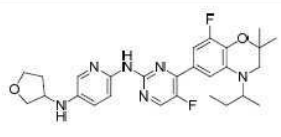
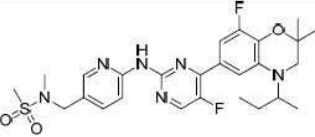
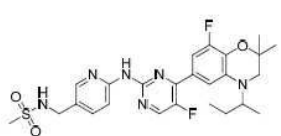
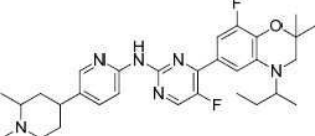
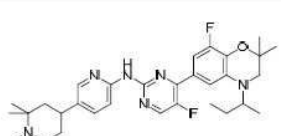
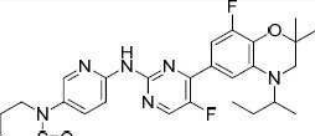
[0273]

719		720	
721		722	
723		724	
725		726	
727		728	
729		730	
731		732	

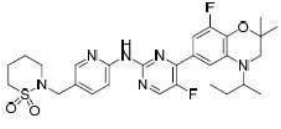
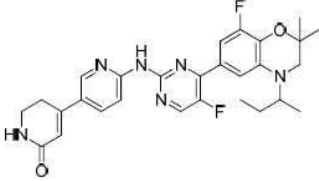
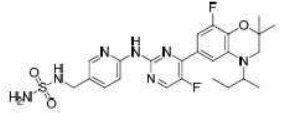
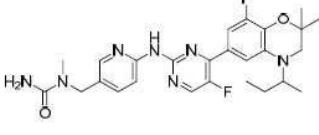
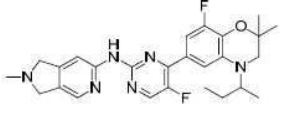
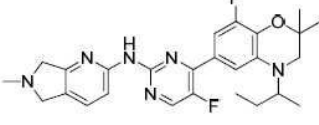
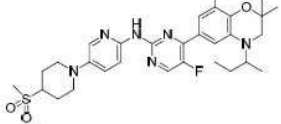
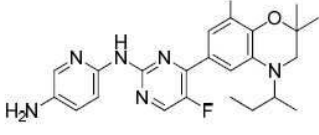
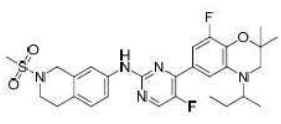
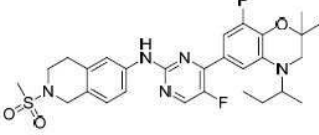
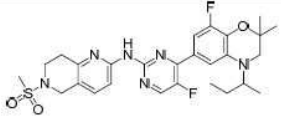
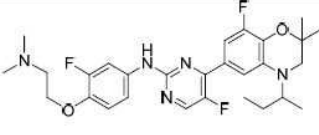
[0274]

733		734	
735		736	
737		738	
739		740	
741		742	
743		744	

[0275]

745		746	
747		748	
749		750	
751		752	
753		754	
755		756	

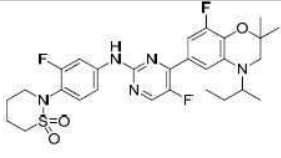
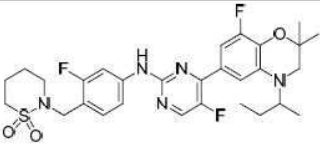
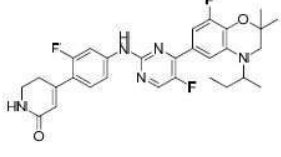
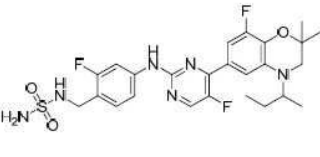
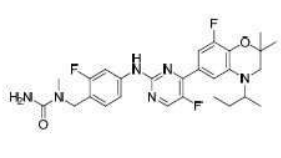
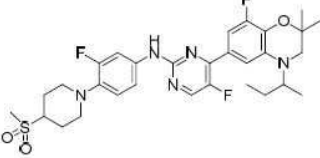
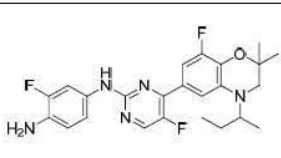
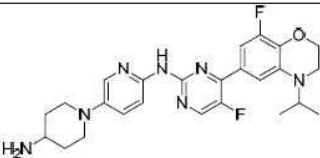
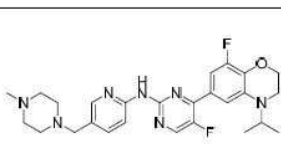
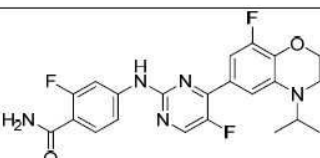
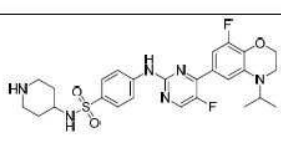
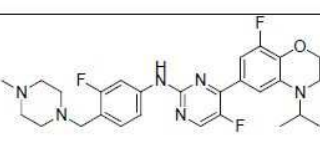
[0276]

757		758	
759		760	
761		762	
763		764	
765		766	
767		768	

[0277]

769		770	
771		772	
773		774	
775		776	
777		778	
779		780	

[0278]

781		782	
783		784	
785		786	
787		788	
789		790	
791		792	

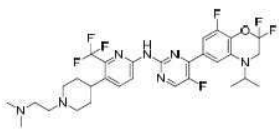
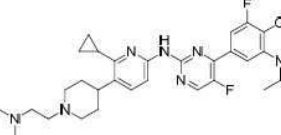
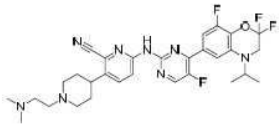
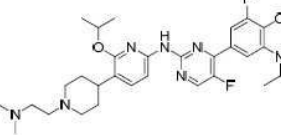
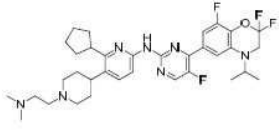
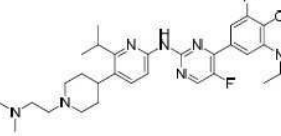
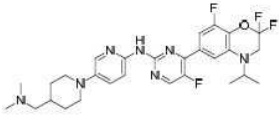
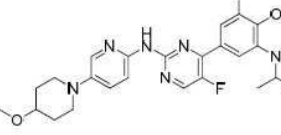
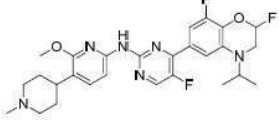
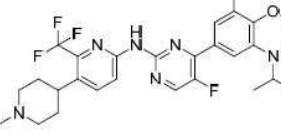
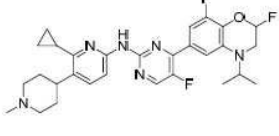
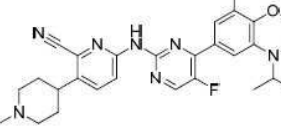
[0279]

793		794	
795		796	
797		798	
799		800	
801		802	
803		804	

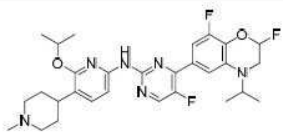
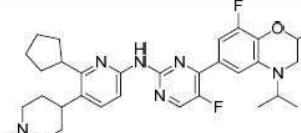
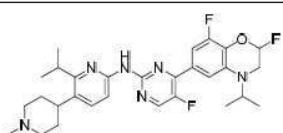
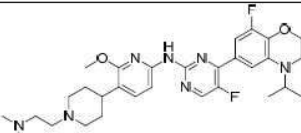
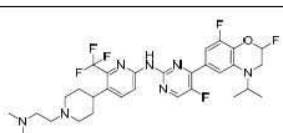
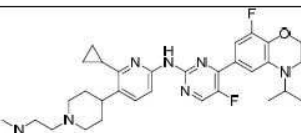
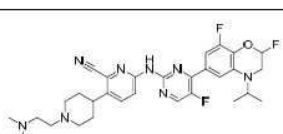
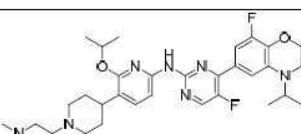
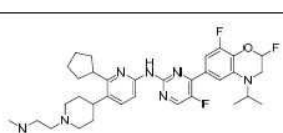
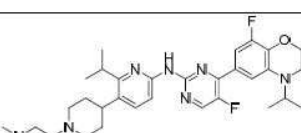
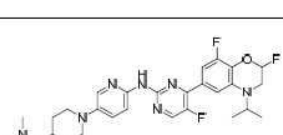
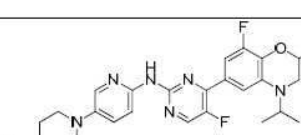
[0280]

805		806	
807		808	
809		810	
811		812	
813		814	
815		816	

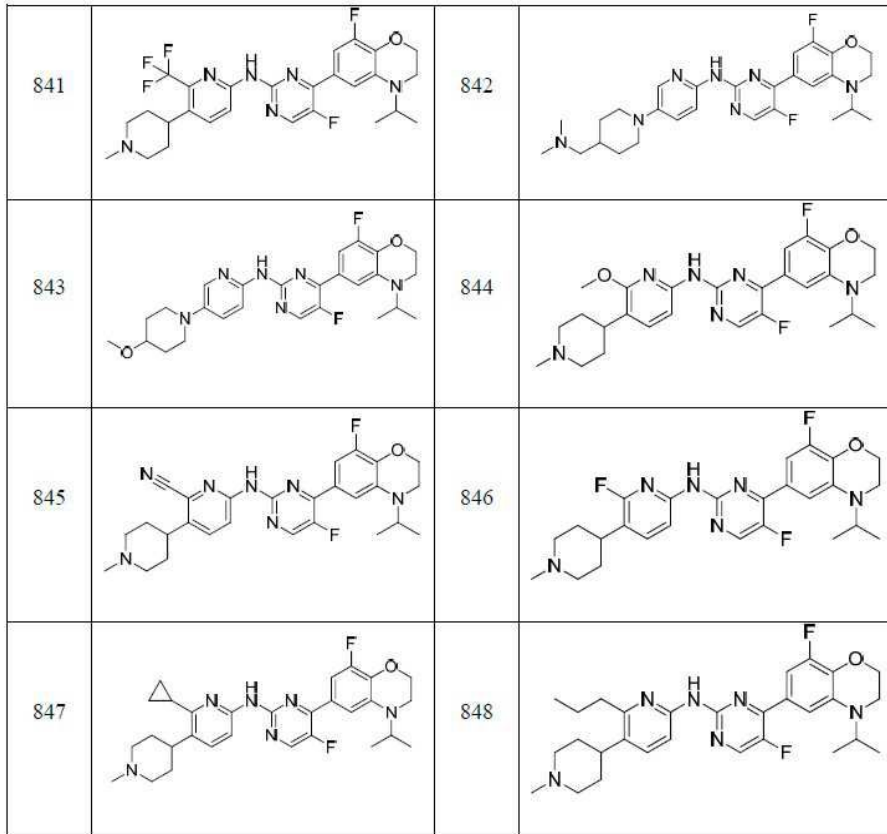
[0281]

817		818	
819		820	
821		822	
823		824	
825		826	
827		828	

[0282]

829		830	
831		832	
833		834	
835		836	
837		838	
839		840	

[0283]



[0284]

[0285]

몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에는 표 1에 기재된 화합물, 또는 이의 호변이성질체, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 염 및 이의 용도가 제공된다.

[0286]

본 명세서에 기재된 실시형태 및 변형예는, 적용 가능한 경우, 본 명세서에 상세히 기재된 임의의 화학식의 화합물에 적합하다.

[0287]

본 개시내용에 따른 중간체 및 최종 화합물을 비롯하여 본 명세서에서 상세히 기재된 화합물의 대표적인 예가 본 명세서에 묘사되어 있다. 일 양상에 있어서, 적용 가능한 경우, 단리되어 개체에 투여될 수 있는 중간체 화합물을 비롯하여, 화합물 중 임의의 것이 본 명세서에 상세히 기재된 방법에서 사용될 수 있음이 이해된다.

[0288]

본 명세서에서 묘사된 화합물은 염이 묘사되지 않았더라도 염으로서 존재할 수 있고, 본 개시내용은 당업자가 잘 이해하는 바와 같이, 본 명세서에 묘사된 화합물의 모든 염 및 용매화물뿐만 아니라, 화합물의 비-염 및 비-용매화물 형태를 포함하는 것이 이해된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 제공된 화합물의 염은 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 하나 이상의 3차 아민 모이어티가 화합물에 존재할 경우, N-옥사이드가 또한 제공되고 기재된다.

[0289]

호변이성질체 형태가 본 명세서에 기재된 화합물 중 임의의 것에 대해서 존재할 수 있는 경우, 호변이성질체 형태의 단지 하나 또는 몇몇이 명확하게 묘사되어 있을 수 있더라도 모든 호변이성질체 형태가 의도된다. 구체적으로 묘사된 호변이성질체 형태는, 본 명세서에 기재된 방법에 따라 사용될 경우 또는 용액 중에 지배적인 형태일 수 있거나 또는 그렇지 않을 수 있다.

[0290]

본 개시내용은 또한 기재된 화합물의 임의의 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 형태를 비롯한, 임의의 또는 모든 입체화학 형태를 포함한다. 구조 또는 명칭은 묘사된 화합물의 모든 가능한 입체이성질체를 포괄하도록 의도된다. 모든 형태의 화합물, 예컨대, 결정질 또는 비-결정질 형태의 화합물이 또한 본 발명에 의해 포괄된다. 본 발명의 화합물을 포함하는 조성물, 예컨대, 이의 특정 입체화학 형태를 포함하는 실질적으로 순수한 화합물의 조성물, 또는 예컨대, 라세미 또는 비-라세미 혼합물에서와 같은 2가지 이상의 입체화학 형태를 포함하는 본 발명의 화합물의 임의의 비율의 혼합물을 포함하는 조성물이 또한 의도된다.

[0291]

본 발명은 또한 본 명세서에서 기재된 화합물의 동위원소-표지된 그리고/또는 동위원소-풍부한 형태를 의도한다. 본 명세서에서의 화합물은 이러한 화합물을 구성하는 원자들 중 하나 이상에서 비자연적 비율의 원자적 동위원소를 함유할 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 화합물은 본 명세서에 기재된 화학식 (I)의 동위원소-

표지된 화합물 또는 이의 변이체와 같이 동위원소-표지되고, 여기서 하나 이상의 원자의 일부가 동일 원자의 동위원소로 대체된다. 본 발명의 화합물에 혼입될 수 있는 예시적인 동위원소는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 황, 염소의 동위원소, 예컨대, ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl 을 포함한다. 소정의 동위원소 표지된 화합물(예컨대, ^3H 및 ^{14}C)은 화합물 또는 기질 조직 분포 연구에서 유용하다. 더 무거운 동위원소, 예컨대, 중수소(^2H)의 혼입은 더 큰 대사 안정성, 예를 들어, 증가된 생체내 반감기 또는 저감된 투여량 요건에 기인하는 소정의 치료적 이점을 제공할 수 있고, 따라서 몇몇 경우에 바람직할 수 있다.

[0292] 본 발명의 동위원소-표지된 화합물은 일반적으로 당업자에게 공지된 표준 방법 및 수법에 의해 또는 대응하는 비-표지된 시약 대신에 적절한 동위원소-표지된 시약을 치환하는 첨부 실시예에 기재된 것들과 유사한 절차에 의해 제조될 수 있다.

[0293] 본 발명은 또한 기재된 임의의 화합물의 임의의 또는 모든 대사산물을 포함한다. 대사산물은, 예컨대, 인간에게 투여 후 생체내에서 생성될 수 있는 바와 같은, 기재된 화합물 중 임의의 것의 생체내 변화에 의해 생성된 임의의 화학종, 화합물의 대사 중간체 및 산물을 포함할 수 있다.

[0294] 적합한 용기 내에 본 명세서에 기재된 화합물 또는 이의 염 또는 용매화물을 포함하는 물품이 제공된다. 용기는 는 바이알, 자(jar), 앰플, 사전 로딩된 시린지, i.v. 백 등일 수 있다.

[0295] 바람직하게는, 본 명세서에 상세히 기재된 화합물은 경구적으로 생체 이용 가능하다. 그러나, 화합물은 또한 비 경구(예컨대, 정맥내) 투여를 위하여 제형화될 수 있다.

[0296] 본 명세서에 기재된 1종 또는 수종의 화합물은 활성 성분으로서의 화합물 또는 화합물들을 당업계에 공지된 약리학적으로 허용 가능한 담체와 조합함으로써 의약의 제조에서 사용될 수 있다. 의약의 치료적 형태에 따라서, 담체는 각종 형태로 있을 수 있다. 하나의 변형예에서, 의약의 제조는, 본 명세서에 개시된 방법의 어느 하나, 예컨대, 암의 치료에서 사용하기 위한 것이다.

[0297] *일반적인 합성 방법*

[0298] 본 발명의 화합물은 이하의 실시예(예컨대, 이하의 실시예에서 제공된 반응식)에서 더욱 구체적으로 이하에 일반적으로 기재된 바와 같은 다수의 공정에 의해 제조될 수 있다. 이하의 공정 설명에서, 묘사된 화학식에서 사용될 경우의 기호는 본 명세서에서의 화학식과 관련하여 위에서 기재된 기를 나타내는 것으로 이해되어야 한다.

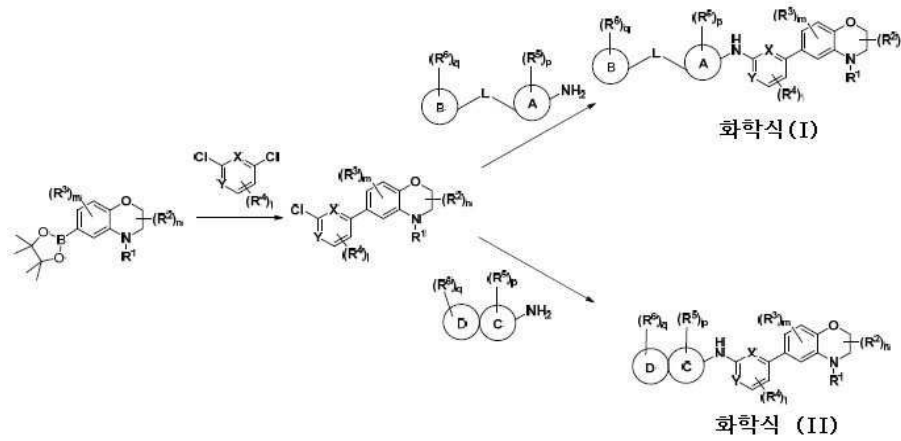
[0299] 화합물의 특정 거울상이성질체를 얻고자 원할 경우, 이것은 거울상이성질체를 분리 또는 분할하기 위하여 임의의 적합한 통상의 절차를 이용해서 거울상이성질체의 대응하는 혼합물로부터 달성될 수 있다. 따라서, 예를 들어, 부분입체이성질체 유도체는 거울상이성질체의 혼합물, 예컨대, 라세미체, 및 적절한 카이럴 화합물의 반응에 의해 제조될 수 있다. 이어서, 부분입체이성질체는, 임의의 통상의 수단에 의해, 예를 들어, 결정화에 의해 분리될 수 있고 목적하는 거울상이성질체를 회수할 수 있다. 또 다른 분할 과정에, 라세미체는 카이럴 고성능 액체 크로마토그래피를 이용해서 분리될 수 있다. 대안적으로, 원하는 경우 특정 거울상이성질체는 기재된 공정들 중 하나에서 적절한 카이럴 중간체를 이용해서 얻어질 수 있다.

[0300] 크로마토그래피, 재결정화 및 기타 통상의 분리 절차는 또한 화합물의 특정 이성질체를 얻길 또는 다르게는 반응 생성물을 정제시키길 원할 경우 중간체 또는 최종 생성물과 사용될 수 있다.

[0301] 본 명세서에서 제공된 화합물 또는 이의 염의 용매화물 및/또는 다형체가 또한 상정된다. 용매화물은, 화학량론적 또는 비-화학량론적 양의 용매를 함유하고, 결정화 과정 동안 종종 형성된다. 용매가 물인 경우 수화물이 형성되고, 또는 용매가 알코올인 경우 알코올레이트가 형성된다. 다형체는 화합물의 동일 원소 조성물의 상이한 결정 패키징 배열을 포함한다. 다형체는 통상 상이한 X-선 회절 패턴, 적외선 스펙트럼, 용점, 밀도, 경도, 결정형상, 광학 특성 및 전기 특성, 안정성, 및/또는 용해도를 갖는다. 각종 인자, 예컨대, 재결정화 용매, 결정화 속도, 및 저장 온도는 단일 결정 형태가 지배적으로 될 수 있다.

[0302] 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물은 반응식 1에 따라서 합성될 수 있다.

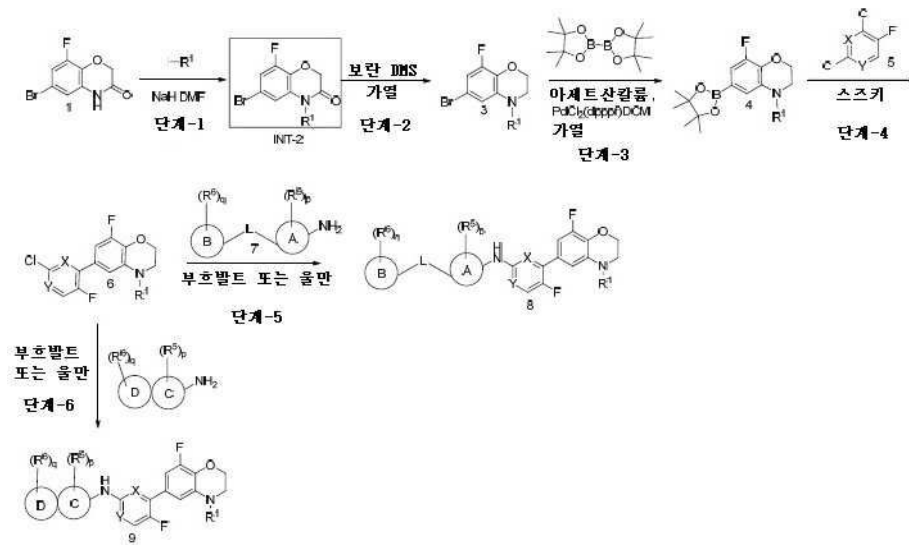
[0303] 반응식 1



[0304]

[0305] 여기서 A, B, C, D, L, X, Y; R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶; l, m, n, p 및 q는 화학식 (J), 화학식 (I), 또는 화학식 (II)에 대해서 기재된 바와 같다.

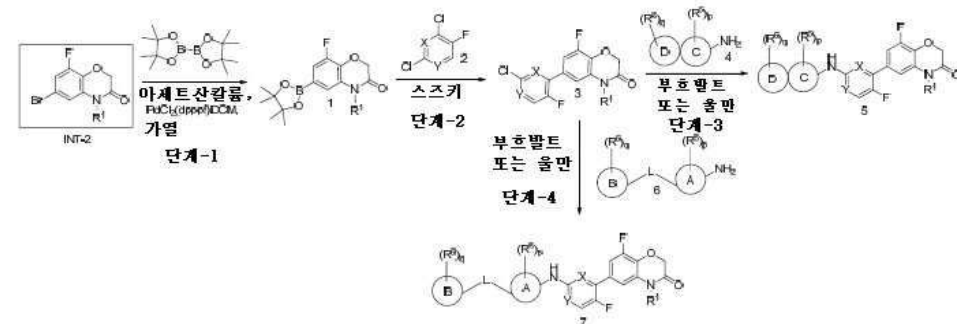
[0306] 반응식 2



[0307]

[0308] 여기서 A, B, C, D, L, X, Y; R¹, R⁵, R⁶; p 및 q는 화학식 (J), 화학식 (I), 또는 화학식 (II)에 대해서 기재된 바와 같다.

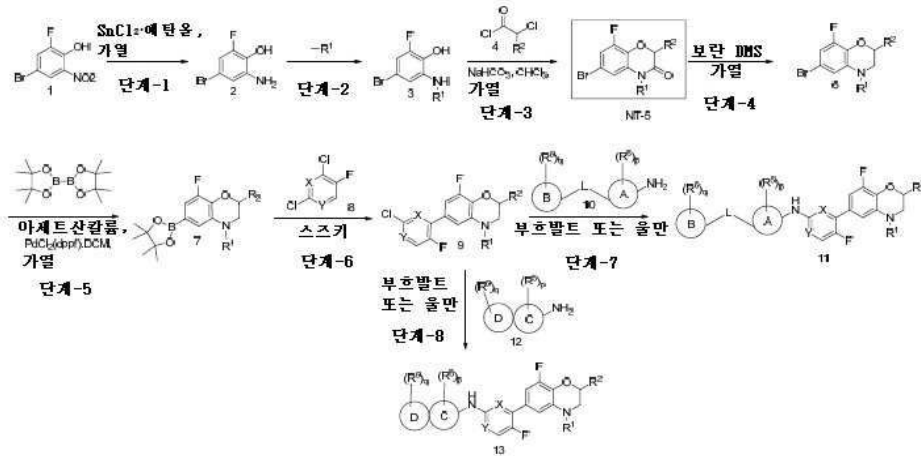
[0309] 반응식 3



[0310]

[0311] 여기서 A, B, C, D, L, X, Y; R¹, R⁵, R⁶; p 및 q는 화학식 (J), 화학식 (I), 또는 화학식 (II)에 대해서 기재된 바와 같다.

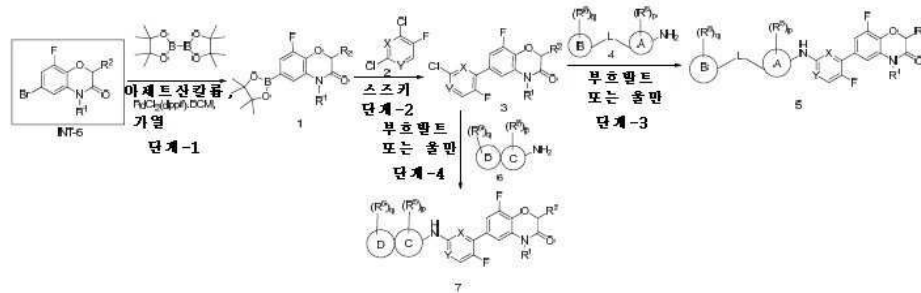
[0312] 반응식 4



[0313]

[0314] 여기서 A, B, C, D, L, X, Y; R¹, R², R⁵, R⁶; p 및 q는 화학식 (J), 화학식 (I), 또는 화학식 (II)에 대해서 기재된 바와 같다.

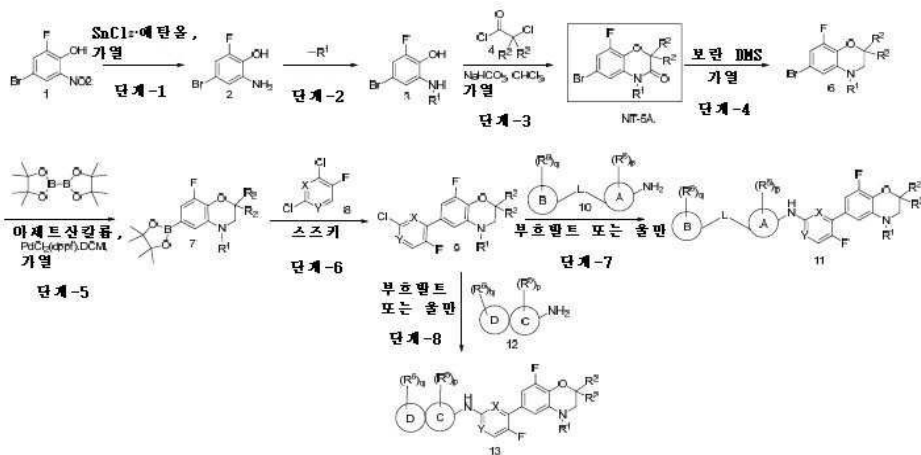
[0315] 반응식 5



[0316]

[0317] 여기서 A, B, C, D, L, X, Y; R¹, R², R⁵, R⁶; p 및 q는 화학식 (J), 화학식 (I), 또는 화학식 (II)에 대해서 기재된 바와 같다.

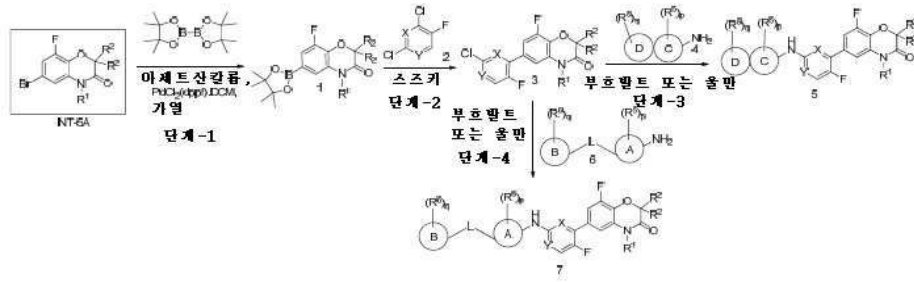
[0318] 반응식 6



[0319]

[0320] 여기서 A, B, C, D, L, X, Y; R¹, R², R⁵, R⁶; p 및 q는 화학식 (J), 화학식 (I), 또는 화학식 (II)에 대해서 기재된 바와 같다.

[0321] 반응식 7



[0322]

[0323] 여기서 A, B, C, D, L, X, Y; R¹, R², R⁵, R⁶; p 및 q는 화학식 (J), 화학식 (I), 또는 화학식 (II)에 대해서 기재된 바와 같다. 특정 예는 이하의 실시예 부문에서 제공된다.

[0324] 약제학적 조성물 및 제형

[0325] 본 명세서에 상세히 기재된 화합물 중 임의의 것의 약제학적 조성물은 본 개시내용에 의해 포괄된다. 따라서, 본 개시내용은 본 명세서에 상세히 기재된 바와 같은 화합물 또는 이의 염 및 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 포함한다. 일 양상에 있어서, 약제학적으로 허용 가능한 염은 산 부가염, 예컨대, 무기 또는 유기 산과 형성된 염이다. 약제학적 조성물은 경구, 흡착, 비경구, 비강, 국소 또는 직장 투여에 적합한 형태, 또는 흡입에 의한 투여에 적합한 형태를 취할 수 있다.

[0326] 본 명세서에 상세히 기재된 바와 같은 화합물은 일 양상에 있어서 정제된 형태일 수 있고, 정제된 형태로 화합물을 포함하는 조성물이 본 명세서에서 상세히 기재된다. 본 명세서에 상세히 기재된 바와 같은 화합물 또는 이의 염을 포함하는 조성물, 예컨대, 실질적으로 순수한 화합물의 조성물이 제공된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 상세히 기재된 바와 같은 화합물 또는 이의 염을 포함하는 조성물은 실질적으로 순수한 형태이다.

[0327] 하나의 변형예에서, 본 명세서에서의 화합물은 개체에 투여하기 위하여 제조된 합성 화합물이다. 다른 변형예에서, 화합물을 실질적으로 순수한 형태로 함유하는 조성물이 제공된다. 다른 변형예에서, 본 개시내용은 본 명세서에 상세히 기재된 화합물 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 포함한다. 다른 변형예에서, 화합물을 투여하는 방법이 제공된다. 정제된 형태, 약제학적 조성물 및 화합물을 투여하는 방법은 본 명세서에 상세히 기재된 임의의 화합물 또는 이의 형태에 적합하다.

[0328] 본 명세서에 상세히 기재된 화합물 또는 이의 염은 경구, 점막(예컨대, 비강, 설하, 질, 흡착 또는 직장), 비경구(예컨대, 근육내, 피하 또는 정맥내), 국소 또는 경피 전달 형태를 비롯하여 임의의 이용 가능한 전달 경로를 위하여 제형화될 수 있다. 화합물 또는 이의 염은, 정제, 당의정(caplet), 캡슐(경질 젤라틴 캡슐 또는 연질 젤라틴 캡슐), 카시에제(cachet), 트로키제(troche), 로젠지(lozenge), 검, 분산제, 좌제, 연고, 스폰지(찜질제), 페이스트, 분말, 드레싱, 크림, 액제, 패치, 에어로졸(예컨대, 비강 스프레이 또는 흡입기), 겔, 현탁제(예컨대, 수성 또는 비수성 액체 현탁제, 수중유 에멀션 또는 유중수 액체 에멀션), 액제 및 엘릭서(elixir)를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 전달 형태를 제공하도록 적합한 담체와 제형화될 수 있다.

[0329] 본 명세서에 기재된 1종 또는 수종의 화합물 또는 이의 염은 활성 성분으로서의 화합물 또는 화합물, 또는 이의 염을 약제학적으로 허용 가능한 담체, 예, 위에서 언급된 것과 배합함으로써 제형, 예컨대, 약제학적 제형의 제조에 이용될 수 있다. 시스템의 치료적 형태(예컨대, 경피 패치 대 경구 정제)에 따라서, 담체는 각종 형태일 수 있다. 또한, 약제학적 제형은 보존제, 가용화제, 안정제, 재습윤제, 유화제(emulgator), 감미제, 염료, 조절제(adjuster), 및 삼투압 조절용 염, 완충액, 코팅제 또는 항산화제를 함유할 수 있다. 화합물을 포함하는 제형은 또한 귀중한 치료 특성을 갖는 기타 물질을 함유할 수 있다. 약제학적 제형은 공지된 약제학적 방법에 의해 제조될 수 있다. 적합한 제형은, 예컨대, 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Philadelphia, PA, 20th ed. (2000)]에서 찾을 수 있으며, 이는 참조에 의해 본 명세서에 편입된다.

[0330] 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물은 일반적으로 허용된 경구 조성물, 예컨대, 정제, 코팅정제, 및 경질 또는 연질 외피 내의 겔 캡슐, 에멀션 또는 현탁제의 형태로 개체에 투여될 수 있다. 이러한 조성물의 제조를 위하여 사용될 수 있는 담체의 예는, 락토스, 옥수수 전분 또는 이의 유도체, 톨크, 스테아레이트 또는 이의 염 등이다. 연질 외피를 갖는 겔 캡슐용의 허용 가능한 담체는, 예를 들어, 식물성 오일, 왁스, 지방, 반고체 및 액체 폴리올 등이다. 또한, 약제학적 제형은 보존제, 가용화제, 안정제, 재습윤제, 유화제, 감미제, 염료, 조절

제, 및 삼투압 조절용 염, 완충액, 코팅제 또는 항산화제를 함유할 수 있다.

- [0331] 본 명세서에 기재된 화합물 중 임의의 것은 기재된 임의의 투여 형태로 정제로 제형화될 수 있고, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물 또는 이의 염은 10mg 정제로서 제형화될 수 있다.
- [0332] 본 명세서에서 제공된 화합물을 포함하는 조성물이 또한 기재된다. 하나의 변형예에서, 조성물은 화합물 또는 이의 염 및 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함한다. 다른 변형예에서, 실질적으로 순수한 화합물의 조성물이 제공된다.
- [0333] *사용 방법*
- [0334] 본 명세서에 상세히 기재된 화합물 및 조성물, 예컨대, 본 명세서에서 제공된 임의의 화학식의 화합물 또는 이의 염 및 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 함유하는 약제학적 조성물은 본 명세서에서 제공된 바와 같은 투여 및 치료 방법에서 사용될 수 있다. 화합물 및 조성물은 시험관내 방법, 예컨대, 스크리닝 목적을 위하여 그리고/또는 품질 제어 검정법을 제어하기 위하여 화합물 또는 조성물을 세포에 투여하는 시험관내 방법에서 사용될 수 있다. 본 명세서에 상세히 기재된 방법의 몇몇 실시형태에 있어서, 방법은 단일요법으로서 본 명세서에 상세히 기재된 화합물, 또는 이의 염의 투여를 포함한다.
- [0335] 본 명세서에서는 개체에서 질환을 치료하는 방법이 제공되되, 해당 방법은, 유효량의 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23)의 화합물 또는 이의 임의의 실시형태, 변형예 또는 양상(총괄하여, 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23)의 화합물) 또는 본 명세서에 상세히 기재된 또는 설명된 본 발명의 화합물 또는 화합물들) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 개체에 투여하는 단계를 포함한다. 또한 본 명세서에서는 개체에서 증식 질환을 치료하는 방법이 제공되되, 유효량의 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 개체에 투여하는 단계를 포함한다. 또한 본 명세서에서는 개체에서 암을 치료하는 방법이 제공되되, 유효량의 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 개체에 투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 화합물은 본 명세서에 기재된 투여량 및/또는 투여 방법에 따라서 개체에 투여된다.
- [0336] 몇몇 실시형태에 있어서, 개체에서의 암은, CDK1, CDK2, CDK4, CDK6 및 CDK9 중 하나 이상의 과활성도를 초래하는 유전자 결실, 돌연변이, 또는 프로모터 과메틸화, 또는 기타 유전적 사건에 의해 사이클린을 암호화하는 유전자의 또는 CDK를 암호화하는 유전자의 하나 이상의 돌연변이 또는 증폭 또는 과발현 또는 내인성 INK4 저해제의 손실을 갖는다. 몇몇 실시형태에 있어서, 개체에서의 암은, CDK4/6 및 CDK1, CDK2 및 CDK9 중 하나 이상의 과활성도를 초래하는 유전자 결실, 돌연변이, 또는 프로모터 과메틸화, 또는 기타 유전적 사건에 의해 사이클린을 암호화하는 유전자의 또는 CDK를 암호화하는 유전자의 하나 이상의 돌연변이 또는 증폭 또는 과발현 또는 내인성 INK4 저해제의 손실을 갖는다.
- [0337] 몇몇 실시형태에 있어서, 개체에서 암을 치료하는 방법이 제공되되, 해당 방법은, (a) (i) 암에서의 망막모세포종(retinoblastoma: *Rb*) 단백질의 인산화의 존재, 또는 (ii) 암에서의 CDK4 또는 CDK6의 돌연변이 또는 증폭 또는 과발현의 존재에 기초하여 치료를 위한 개체를 선택하는 단계, 및 유효량의 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 개체에 투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 암은 인산화된 *Rb*의 발현을 위하여 검정된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 암은 CDK4 또는 CDK6의 발현을 위하여 검정된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 암의 *CDK4* 또는 *CDK6* 유전자는 하나 이상의 돌연변이 또는 증폭을 검출하기 위하여 시퀀싱된다. 몇몇 실시형태에 있어서, *CDK4* 또는 *CDK6* 유전자는 암을 생검하고 생검된 암으로부터 *CDK4* 또는 *CDK6* 유전자를 시퀀싱함으로써 시퀀싱된다. 몇몇 실시형태에 있어서, *CDK4* 또는 *CDK6* 유전자는 개체로부터 순환-종양 DNA(ctDNA)를 시퀀싱함으로써 시퀀싱된다.
- [0338] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 질환의 치료용 의약의 제조에서의 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23)의 화합물 또는 임의의 실시형태를 사용하는 방법이 제공된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 암 치료용 의약의 제조에서의 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23)의 화합물 또는 임의의 실시형태를 사용하는 방법이 제공된다.
- [0339] 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지

(I-C23)의 화합물 또는 이의 염은 증식 질환, 예컨대, 본 명세서에 기재된 바와 같은 암을 가진 개체를 치료하는데 사용된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 개체는 증식 질환, 예컨대, 암을 발병할 위험에 있다. 이들 실시형태 중 몇몇에 있어서, 개체는 하나 이상의 위험 인자에 기초하여 암을 발병할 위험이 있는 것으로 결정된다. 이들 실시형태 중 몇몇에 있어서, 위험 인자는 암과 연관된 가족력 및/또는 유전자이다.

[0340] 본 발명의 화합물 또는 이의 염은 각종 질환 및 장애를 치료하는데 효과적인 것으로 여겨진다. 예를 들어, 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 조성물은 증식 질환, 예컨대, 암을 치료하는데 사용될 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서 암은 고형 종양이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 암은 성인 및 소아 종양학, 점액성 및 원형세포 암종, 국부 진행 종양, 전이성 암, 유잉 육종을 비롯한 인간 연조직 육종, 암전이, 예컨대, 림프 전이, 특히 두경부의 평편세포 암종, 식도 평편세포 암종, 구강 암종, 혈구 악성종양, 예컨대, 다발성 골수종, 백혈병, 예컨대, 급성 림프구성 백혈병, 급성 비림프구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수구성 백혈병 및 모발세포 백혈병, 삼출 림프종(체강 기반 림프종), 흉선 림프종, 피부 T 세포 림프종, 호지킨 림프종, 비호지킨 림프종, 부신피질의 암, ACTH-생산 종양, 폐암, 예컨대, 소세포 암종 및 비소세포 암, 유방암, 예컨대, 소세포 암종 및 유관암종, 위장 암, 예컨대, 위암, 결장암, 결장직장암, 결장직장 신생물과 연관된 용종, 췌장암, 간암, 비노기과 암, 예컨대, 방광암, 예컨대, 원발성 표재성 방광 종양, 방광의 침습성 전이세포 암종, 및 근육-침습성 방광암, 전립선암, 여성 생식기관의 악성종양, 예컨대, 난소 암종, 원발성 복막 상피 신생물, 자궁경부 암종, 자궁내막암, 질암, 외음부암, 자궁암 및 난소 여포에서의 고형 종양, 고환암 및 음경암을 비롯한 남성 생식기관의 악성 종양, 신장암, 예컨대, 신장세포 암종, 뇌암, 예컨대, 내인성 뇌 종양, 신경아세포종, 성상세포 뇌 종양, 신경교종, 중추신경계의 전이성 종양 세포 침습, 골암, 예컨대, 골종 및 골육종, 피부암, 예컨대, 흑색종, 인간 피부 각질세포의 종양 진행, 평편세포 암, 갑상선 암, 망막모세포종, 신경아세포종, 복막 삼출물, 악성 흉막 삼출, 증피종, 빌름스 종양, 담낭암, 영양모세포 신생물, 혈관주위세포종, 및 카포시 육종 중 임의의 것이다.

[0341] 몇몇 실시형태에 있어서, 암은 분자 특징에 의해 정의된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 암은 에스트로겐 수용체-양성 유방암이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 유방암은 삼중 음성 유방암이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 암은 KRAS-돌연변이체 비소세포 폐암이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 암은 사이클린 D1 과발현을 초래하는 CCND1과 연관된 전좌에 의해 정의된 맨틀세포 림프종이다.

[0342] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 기재된 화합물 및 조성물은 세포(예컨대, 암세포)에서 G₁-S 세포 주기를 유발한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 암세포는 본 명세서에 기재된 암 유형 중 어느 하나로부터의 암세포이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 저지된 세포는 세포자멸사의 상태에 진입한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 저지된 세포는 노화 상태에 진입한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 세포에서 G₁-S 관문 저지(checkpoint arrest)를 초래하는 방법이 제공되되, 해당 방법은 유효량의 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23)의 화합물 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 세포에 투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, G₁-S 세포 주기 저지는 세포 집단에서 약 40% 이상, 약 50% 이상, 약 60% 이상, 약 70% 이상, 약 80% 이상, 약 85% 이상, 약 90% 이상, 약 95% 이상, 약 96% 이상, 약 97% 이상, 약 98% 이상, 또는 약 99% 이상의 세포에서 일어난다. 몇몇 실시형태에 있어서, G₁-S 세포 주기 저지는 세포 집단에서 최대 약 99%, 최대 약 98%, 최대 약 97%, 최대 약 96%, 최대 약 95%, 최대 약 90%, 최대 약 85%, 또는 최대 약 80%의 세포에서 일어난다.

[0343] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 세포에 노화를 유도하는 방법이 제공되되, 해당 방법은 유효량의 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 세포에 투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 노화는 세포 집단에서 약 40% 이상, 약 50% 이상, 약 60% 이상, 약 70% 이상, 약 80% 이상, 약 85% 이상, 약 90% 이상, 약 95% 이상, 약 96% 이상, 약 97% 이상, 약 98% 이상, 또는 약 99% 이상의 세포에서 유도된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 노화는 세포 집단에서 최대 약 99%, 최대 약 98%, 최대 약 97%, 최대 약 96%, 최대 약 95%, 최대 약 90%, 최대 약 85%, 또는 최대 약 80%의 세포에서 유도된다.

[0344] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 세포에서 세포자멸사를 유도하는 방법이 제공되되, 해당 방법은 유효량의 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 세포에 투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 세포자멸사는 세포 집단에서 약 40% 이상, 약 50% 이상, 약 60% 이상, 약 70% 이상, 약 80% 이상, 약 85% 이상, 약 90% 이상, 약 95% 이상, 약 96% 이상, 약 97% 이상, 약 98% 이상, 또는 약 99% 이상의 세포에서 유도된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 세포자멸사는 세포 집단에서 최대 약 99%, 최대 약 98%, 최대 약 97%, 최대 약 96%, 최대 약

95%, 최대 약 90%, 최대 약 85%, 또는 최대 약 80%의 세포에서 유발된다.

[0345] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 세포에서 CDK4 또는 CDK6을 저해하는 방법이 제공되며, 해당 방법은 유효량의 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23)의 화합물 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 세포에 투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, CDK4 또는 CDK6은 약 10% 이상, 약 20% 이상, 약 30% 이상, 약 40% 이상, 약 50% 이상, 약 60% 이상, 약 70% 이상, 약 75% 이상, 약 80% 이상, 약 90% 이상, 약 95% 이상, 약 96% 이상, 약 97% 이상, 약 98% 이상, 또는 약 99% 이상 저해된다. 몇몇 실시형태에 있어서, CDK4 또는 CDK6은 최대 약 99%, 최대 약 98%, 최대 약 97%, 최대 약 96%, 최대 약 95%, 최대 약 90%, 최대 약 85%, 최대 약 80%, 최대 약 70%, 또는 최대 약 60% 저해된다. 몇몇 실시형태에 있어서, CDK4 또는 CDK6의 활성도는 키나제 검정법에 따라서 측정된다.

[0346] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 세포에서 CDK1, CDK2, CDK4, CDK6 및 CDK9 중 하나 이상을 저해하는 방법이 제공되며, 해당 방법은, 유효량의 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23)의 화합물 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 세포에 투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, CDK1, CDK2, CDK4, CDK6 및 CDK9 중 하나 이상은 약 10% 이상, 약 20% 이상, 약 30% 이상, 약 40% 이상, 약 50% 이상, 약 60% 이상, 약 70% 이상, 약 75% 이상, 약 80% 이상, 약 90% 이상, 약 95% 이상, 약 96% 이상, 약 97% 이상, 약 98% 이상, 또는 약 99% 이상 저해된다. 몇몇 실시형태에 있어서, CDK1, CDK2, CDK4, CDK6 및 CDK9 중 하나 이상은 최대 약 99%, 최대 약 98%, 최대 약 97%, 최대 약 96%, 최대 약 95%, 최대 약 90%, 최대 약 85%, 최대 약 80%, 최대 약 70%, 또는 최대 약 60% 저해된다. 몇몇 실시형태에 있어서, CDK1, CDK2, CDK4, CDK6 및 CDK9 중 하나 이상의 활성도는 키나제 검정법에 따라서 측정된다.

[0347] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 CDK4 또는 CDK6를 저해하는 방법이 제공되며, 해당 방법은 CDK4 또는 CDK6을 유효량의 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23)의 화합물 이의 약제학적으로 허용 가능한 염과 접촉시키는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 1 μ M 미만, 900nM 미만, 800nM 미만, 700nM 미만, 600nM 미만, 500nM 미만, 400nM 미만, 300nM 미만, 200nM 미만, 100nM 미만, 50nM 미만, 10nM 미만, 5nM 미만, 1nM 미만 또는 0.5nM 미만의 IC₅₀으로 CDK4 또는 CDK6에 결합한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 0.1nM 내지 1nM, 1nM 내지 5nM, 5nM 내지 10nM, 10nM 내지 50nM, 50nM 내지 100nM, 100nM 내지 200nM, 200nM 내지 300nM, 300nM 내지 400nM, 400nM 내지 500nM, 500nM 내지 600nM, 600nM 내지 700nM, 700nM 내지 800nM, 800nM 내지 900nM, 또는 900nM 내지 1 μ M의 IC₅₀으로 CDK4 또는 CDK6에 결합한다. 몇몇 실시형태에 있어서, IC₅₀은 키나제 검정법에 따라서 측정된다. 몇몇 실시형태에 있어서, IC₅₀은 세포 증식 검정법에 따라서 측정된다.

[0348] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 CDK1, CDK2, CDK4, CDK6 및 CDK9 중 하나 이상을 저해하는 방법이 제공되며, 해당 방법은 CDK1, CDK2, CDK4, CDK6 및 CDK9 중 하나 이상을 유효량의 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23)의 화합물 이의 약제학적으로 허용 가능한 염과 접촉시키는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23)의 화합물 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 CDK1, CDK2, CDK4, CDK6 및 CDK9 중 하나 이상에 1 μ M 미만, 900nM 미만, 800nM 미만, 700nM 미만, 600nM 미만, 500nM 미만, 400nM 미만, 300nM 미만, 200nM 미만, 100nM 미만, 50nM 미만, 10nM 미만, 5nM 미만, 1nM 미만 또는 0.5nM 미만의 IC₅₀으로 결합한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 CDK1, CDK2, CDK4, CDK6 및 CDK9 중 하나 이상에 0.1nM 내지 1nM, 1nM 내지 5nM, 5nM 내지 10nM, 10nM 내지 50nM, 50nM 내지 100nM, 100nM 내지 200nM, 200nM 내지 300nM, 300nM 내지 400nM, 400nM 내지 500nM, 500nM 내지 600nM, 600nM 내지 700nM, 700nM 내지 800nM, 800nM 내지 900nM, 또는 900nM 내지 1 μ M의 IC₅₀으로 결합한다. 몇몇 실시형태에 있어서, IC₅₀은 키나제 검정법에 따라서 측정된다. 몇몇 실시형태에 있어서, IC₅₀은 세포 증식 검정법에 따라서 측정된다.

[0349] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 개체에서 CDK4/6을 조절하는 방법이 제공되며, 해당 방법은 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23)의 화합물 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 염을 개체에게 투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 개체에 CDK4 및 CDK6을 조절하는 방법이 제공되며, 해당 방법은, 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II),

(I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23)의 화합물 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 염을 개체에게 투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 개체에서 CDK4/6 및 CDK1, CDK2 및 CDK9 중 하나 이상을 조절하는 방법이 제공되되, 해당 방법은, 본 명세서에 상세히 기재된 화합물, 또는 이의 염을 개체에게 투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 개체에서 CDK4 및 CDK 6 및 CDK1, CDK2 및 CDK9 중 하나 이상을 조절하는 방법이 제공되되, 본 명세서에 상세히 기재된 화합물, 또는 이의 염을 개체에게 투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23)의 화합물 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 CDK4/6 중 하나 이상에 1 μ M 미만, 900nM 미만, 800nM 미만, 700nM 미만, 600nM 미만, 500nM 미만, 400nM 미만, 300nM 미만, 200nM 미만, 100nM 미만, 50nM 미만, 10nM 미만, 5nM 미만, 1nM 미만 또는 0.5nM 미만의 IC₅₀으로 결합한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23)의 화합물 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 CDK4 및 CDK6 중 하나 이상에 1 μ M 미만, 900nM 미만, 800nM 미만, 700nM 미만, 600nM 미만, 500nM 미만, 400nM 미만, 300nM 미만, 200nM 미만, 100nM 미만, 50nM 미만, 10nM 미만, 5nM 미만, 1nM 미만 또는 0.5nM 미만의 IC₅₀으로 결합한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 CDK1, CDK2, CDK4, CDK6 및 CDK9 중 하나 이상에 0.1nM 내지 1nM, 1nM 내지 5nM, 5nM 내지 10nM, 10nM 내지 50nM, 50nM 내지 100nM, 100nM 내지 200nM, 200nM 내지 300nM, 300nM 내지 400nM, 400nM 내지 500nM, 500nM 내지 600nM, 600nM 내지 700nM, 700nM 내지 800nM, 800nM 내지 900nM, 또는 900nM 내지 1 μ M의 IC₅₀으로 결합한다. 몇몇 실시형태에 있어서, IC₅₀은 키나제 검정법에 따라서 측정된다. 몇몇 실시형태에 있어서, IC₅₀은 세포 증식 검정법에 따라서 측정된다.

[0350] 일 실시형태에 있어서, 화합물 또는 이의 염은, 항원을 제시하도록 종양 세포의 기능적 용량을 증대시킴으로써 또는 증식을 억제함으로써 면역 억제성 T_{Reg} 집단을 저감시킴으로써 항종양 면역력을 증대시킬 수 있다.

[0351] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 세포의 증식을 저해하는 방법이 제공되되, 해당 방법은, 유효량의 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23)의 화합물 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 세포와 접촉시키는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 5 μ M 미만, 2 μ M, 1 μ M 미만, 900nM 미만, 800nM 미만, 700nM 미만, 600nM 미만, 500nM 미만, 400nM 미만, 300nM 미만, 200nM 미만, 100nM 미만, 또는 50nM 미만의 EC₅₀으로 세포의 증식을 저해하는데 유효하다. 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23)의 화합물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염은 10nM 내지 20nM, 20nM 내지 50nM, 50nM 내지 100nM, 100nM 내지 500nM, 500nM 내지 1 μ M, 1 μ M 내지 2 μ M, 또는 2 μ M 내지 5 μ M의 EC₅₀으로 세포의 증식을 저해하는데 유효하다. 몇몇 실시형태에 있어서, EC₅₀은 세포 증식 검정법에 따라서 측정된다.

[0352] **조합 요법**

[0353] 본 명세서에서 제공되는 바와 같이, 본 명세서에 개시된 화합물 또는 이의 염은 면역계에 영향을 미칠 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물 또는 이의 염은 기타 항암제 또는 면역요법제와 조합하여 사용될 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 개체에서 질환을 치료하는 방법이 제공되되, 해당 방법은 유효량의 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23)의 화합물, 또는 이의 염의 실시형태, 변형예 또는 양상(총괄하여, 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23)의 화합물 또는 본 발명의 화합물 또는 본 명세서에 상세히 기재되거나 또는 설명된 화합물) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 추가의 치료제를 개체에게 투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 제2 치료제는 암 면역요법제 또는 내분비 요법제 또는 화학요법제이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 질환은 암과 같은 증식 질환이다.

[0354] 몇몇 실시형태에 있어서, 추가의 치료제는 암 면역요법제이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 추가의 치료제는 면역 조절제이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 추가의 치료제는 관문 단백질(예를 들어 면역 관문 저해제)를 표적으로 한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 추가의 치료제는 종양에 대한 면역 반응을 자극, 증대 또는 향상시키는데 유효하다.

[0355] 다른 양상에 있어서, 본 명세서에서는 질환, 예컨대, 암에 대한 조합 요법이 제공된다. 몇몇 실시형태에

있어서, 개체에서 질환을 치료하는 방법이 제공되되, 해당 방법은, 방사선 요법과 조합하여, 유효량의 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23), 또는 이의 임의의 실시형태, 변형에 또는 양상(총괄하여, 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23)의 화합물 또는 본 발명의 화합물 또는 본 명세서에 상세히 기재되거나 또는 설명된 화합물) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.

[0356] 몇몇 실시형태에 있어서, 개체에서 질환을 치료하는 방법이 제공되되, 해당 방법은 (a) 유효량의 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23)의 화합물 또는 이의 임의의 실시형태, 변형에 또는 양상(총괄하여, 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23)) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계, 및 (b) 유효량의 내분비 요법제를 투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 내분비 요법은 항에스트로겐 요법. 몇몇 실시형태에 있어서, 내분비 요법제는 선택적 에스트로겐 수용체 분해제(selective estrogen receptor degrader: SERD, 예컨대, 풀베스트란트(fulvestrant))이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 내분비 요법제는 아로마타제 저해제(aromatase inhibitor)(예컨대, 레트로졸(letrozole))이다. 몇몇 실시형태에 있어서, CDK4/6 저해제와 내분비 요법제의 조합은 G1-S 세포-주기 저지의 증대를 초래한다. 몇몇 실시형태에 있어서, CDK4/6 저해제와 내분비 요법제의 조합은 노화 상태로의 증대된 진입을 초래한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 내분비 요법제와 공동 투여 전에, 후에 또는 동시에 투여된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 내분비 요법제보다 1시간 이상(예컨대, 2시간 이상, 4시간 이상, 8시간 이상, 12시간 이상, 24시간 이상 또는 48시간 이상) 전 또는 후에 투여된다.

[0357] 몇몇 실시형태에 있어서, 개체에서 질환을 치료하는 방법이 제공되되, 해당 방법은 (a) 유효량의 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23), 또는 이의 임의의 실시형태, 변형에 또는 양상(총괄하여, 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23)) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계, 및 (b) 유효량의 제2 화학요법제를 투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 화학요법제는 또 다른 키나제 저해제이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 제2 화학요법제와 공동 투여 전에, 후에 또는 동시에 투여된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 제2 화학요법제보다 1시간 이상(예컨대, 2시간 이상, 4시간 이상, 8시간 이상, 12시간 이상, 24시간 이상 또는 48시간 이상) 전 또는 후에 투여된다.

[0358] 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염과 사용될 수 있는 화학요법제의 예는 DNA-표적화제, DNA 알킬화제(예컨대, 사이클로포스파마이드, 메클로레타민(mechlorethamine), 클로람부실(chlorambucil), 멜팔란(melphalan), 다카바진(dacarbazine) 또는 나이트로소우레아(nitrosourea)), 국소이성질화효소 저해제(topoisomerase inhibitor)(예컨대, 국소이성질화효소 I 저해제(예컨대, 이리노테칸(irinotecan) 또는 토포테칸(topotecan)) 또는 국소이성질화효소 II 저해제(예컨대, 에토포사이드(etoposide) 또는 테니포사이드(teniposide))), 안트라사이클린(예컨대, 다우노루비신(daunorubicin), 독소루비신(doxorubicin), 에피루비신(epirubicin), 이다루비신(idarubicin), 미톡산트론(mitoxantrone) 또는 발루비신(valrubicin)), 히스톤 데아세틸라제 저해제(예컨대, 보리노스탁(vorinostat) 또는 로미덱신(romidepsin)), 브로모도메인 저해제, 기타 후성적 저해제(epigenetic inhibitor), 탁산(예컨대, 파클리탁셀 또는 도세탁셀), 키나제 저해제(예컨대, 보르테조미(bortezomib), 에를로티닙(erlotinib), 게피티닙(gefitinib), 이마티닙(imatinib), 베무라페닙(vemurafenib), 비스모데깅(vismodegib), 이브루티닙(ibrutinib)), 항-혈관형성 저해제, 뉴클레오타이드 유사체 또는 전구체 유사체(예컨대, 아자시티딘(azacitidine), 아자티오프린(azathioprine), 카페시타빈(capecitabine), 시타라빈(cytarabine), 독시플루리딘(doxifluridine), 5-플루오로우라실, 겐시타빈(gemcitabine), 하이드록시우레아(hydroxyurea), 머캅토프린(mercaptopurine), 메토크세이트(methotrexate) 또는 티오구아닌(tioguanine)), 또는 백금계 화학요법제(예컨대, 시스플라틴(cisplatin), 카보플라틴(carboplatin) 또는 옥살리플라틴(oxaliplatin)), 페메트렉세드(pemetrexed), 또는 이들의 조합물을 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 개체에서 질환을 치료하는 방법이 제공되되, 해당 방법은 (a) 유효량의 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23), 또는 이의 임의의 실시형태, 변형에 또는 양상(총괄하여, 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는

단계, 및 (b) 유효량의 키나제 저해제(예컨대, 보르테조미, 에를로티닙, 게피티닙, 이마티닙, 베무라페닙, 비스모데닙, 또는 이브루티닙)를 투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 키나제 저해제와 공동 투여 전에, 후에 또는 동시에 투여된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 키나제 저해제보다 1시간 이상(예컨대, 2시간 이상, 4시간 이상, 8시간 이상, 12시간 이상, 24시간 이상 또는 48시간 이상) 전 또는 후에 투여된다.

[0359] 몇몇 실시형태에 있어서, 개체에서 질환을 치료하는 방법이 제공되되, 해당 방법은 (a) 유효량의 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23), 또는 이의 임의의 실시형태, 변형에 또는 양상(총괄하여, 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23)) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계, 및 (b) 유효량의 DNA 손상제를 투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 DNA 손상제와 공동 투여 전에, 후에 또는 동시에 투여된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 DNA 손상제보다 1시간 이상(예컨대, 2시간 이상, 4시간 이상, 8시간 이상, 12시간 이상, 24시간 이상 또는 48시간 이상) 전 또는 후에 투여된다.

[0360] 몇몇 실시형태에 있어서, 개체에서 질환을 치료하는 방법이 제공되되, 해당 방법은 (a) 유효량의 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23)), 또는 이의 임의의 실시형태, 변형에 또는 양상(총괄하여, 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23)) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계, 및 (b) 유효량의 DNA 알킬화제(예컨대, 사이클로포스포마이드, 메클로레타민, 클로람부실, 펠팔란, 다카바진 또는 나이트로스오유레아)를 투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 DNA 알킬화제와 공동 투여 전에, 후에 또는 동시에 투여된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 DNA 알킬화제보다 1시간 이상(예컨대, 2시간 이상, 4시간 이상, 8시간 이상, 12시간 이상, 24시간 이상 또는 48시간 이상) 전 또는 후에 투여된다.

[0361] 몇몇 실시형태에 있어서, 개체에서 질환을 치료하는 방법이 제공되되, 해당 방법은 (a) 유효량의 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23), 또는 이의 임의의 실시형태, 변형에 또는 양상(총괄하여, 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23)) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계, 및 (b) 유효량의 국소이성질화효소 저해제(예컨대, 국소이성질화효소 I 저해제(예컨대, 이리노테칸 또는 토토포칸) 또는 국소이성질화효소 II 저해제(예컨대, 에토포사이드 또는 테니포사이드))를 투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 국소이성질화효소 저해제와 공동 투여 전에, 후에 또는 동시에 투여된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 국소이성질화효소 저해제보다 1시간 이상(예컨대, 2시간 이상, 4시간 이상, 8시간 이상, 12시간 이상, 24시간 이상 또는 48시간 이상) 전 또는 후에 투여된다.

[0362] 몇몇 실시형태에 있어서, 개체에서 질환을 치료하는 방법이 제공되되, 해당 방법은 (a) 유효량의 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23), 또는 이의 임의의 실시형태, 변형에 또는 양상(총괄하여, 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23)) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계, 및 (b) 유효량의 안트라사이클린(예컨대, 다투노루비신, 독소루비신, 에피루비신, 이다루비신, 미톡산트론, 또는 발루비신)을 투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 안트라사이클린과 공동 투여 전에, 후에 또는 동시에 투여된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 안트라사이클린보다 1시간 이상(예컨대, 2시간 이상, 4시간 이상, 8시간 이상, 12시간 이상, 24시간 이상 또는 48시간 이상) 전 또는 후에 투여된다.

[0363] 몇몇 실시형태에 있어서, 개체에서 질환을 치료하는 방법이 제공되되, 해당 방법은 (a) 유효량의 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23), 또는 이의 임의의 실시형태, 변

형에 또는 양상(총괄하여, 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23)) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계, 및 (b) 유효량의 히스톤 데아세틸라제 저해제(예컨대, 보리노스탁 또는 로미덱신)를 투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 I 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 히스톤 데아세틸라제 저해제와 공동 투여 전에, 후에 또는 동시에 투여된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 히스톤 데아세틸라제 저해제 전 또는 후 1 시간 이상(예컨대, 2시간 이상, 4시간 이상, 8시간 이상, 12시간 이상, 24시간 이상 또는 48시간 이상) 투여된다.

[0364] 몇몇 실시형태에 있어서, 개체에서 질환을 치료하는 방법이 제공되되, 해당 방법은 (a) 유효량의 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23), 또는 이의 임의의 실시형태, 변형에 또는 양상(총괄하여, 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23)) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계, 및 (b) 유효량의 타산(예컨대, 과클리타셀 또는 도세탁셀)을 투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 타산과 공동 투여 전에, 후에 또는 동시에 투여된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 타산 전 또는 후 1시간 이상(예컨대, 2시간 이상, 4시간 이상, 8시간 이상, 12시간 이상, 24시간 이상 또는 48시간 이상) 투여된다.

[0365] 몇몇 실시형태에 있어서, 개체에서 질환을 치료하는 방법이 제공되되, 해당 방법은 (a) 유효량의 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23), 또는 이의 임의의 실시형태, 변형에 또는 양상(총괄하여, 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23)) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계, 및 (b) 유효량의 뉴클레오타이드 유사체 또는 전구체 유사체(예컨대, 아자시티딘, 아자티오프린, 카페시타빈, 시타라빈, 독시플루리딘, 5-플루오로우라실, 겐시타빈, 하이드록시우레아, 머캅토피린, 메토트렉세이트, 또는 티오구아닌)를 투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 뉴클레오타이드 유사체 또는 전구체 유사체보다 1시간 이상(예컨대, 2시간 이상, 4시간 이상, 8시간 이상, 12시간 이상, 24시간 이상 또는 48시간 이상) 전 또는 후에 투여된다.

[0366] 몇몇 실시형태에 있어서, 개체에서 질환을 치료하는 방법이 제공되되, 해당 방법은 (a) 유효량의 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23), 또는 이의 임의의 실시형태, 변형에 또는 양상(총괄하여, 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23)) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계, 및 (b) 유효량의 백금계 화학요법제(예컨대, 시스플라틴, 카보플라틴 또는 옥살리플라틴)를 투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 백금-기반 화학요법제와 공동 투여 전에, 후에 또는 동시에 투여된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 백금-기반 화학요법제보다 1시간 이상(예컨대, 2시간 이상, 4시간 이상, 8시간 이상, 12시간 이상, 24시간 이상 또는 48시간 이상) 전 또는 후에 투여된다.

[0367] 몇몇 실시형태에 있어서, 개체에서 질환을 치료하는 방법이 제공되되, 해당 방법은 (a) 유효량의 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23), 또는 이의 임의의 실시형태, 변형에 또는 양상(총괄하여, 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23)) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계, 및 (b) 유효량의 페메트렉세드를 투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 페메트렉세드와 공동 투여 전에, 후에 또는 동시에 투여된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 페메트렉세드보다 1시간 이상(예컨대, 2시간 이상, 4시간 이상, 8시간 이상, 12시간 이상, 24시간 이상 또는 48시간 이상) 전 또는 후에 투여된다.

[0368] 몇몇 실시형태에 있어서, 개체에서 질환을 치료하는 방법이 제공되되, 해당 방법은 (a) 유효량의 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23), 또는 이의 임의의 실시형태, 변

형에 또는 양성(총괄하여, 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23)) 또는 이의 억제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계, 및 (b) 유효량의 브루톤 타이로신 키나제 (Bruton's tyrosine kinase: BTK) 저해제를 투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23) 또는 이의 억제학적으로 허용 가능한 염은 BTK 저해제와 공동 투여 전에, 후에 또는 동시에 투여된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23) 또는 이의 억제학적으로 허용 가능한 염은 BTK 저해제보다 1시간 이상(예컨대, 2시간 이상, 4시간 이상, 8시간 이상, 12시간 이상, 24시간 이상 또는 48시간 이상) 전 또는 후에 투여된다.

[0369] 몇몇 실시형태에 있어서, 개체에서 질환을 치료하는 방법이 제공되되, 해당 방법은 (a) 유효량의 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23), 또는 이의 임의의 실시형태, 변형에 또는 양성(총괄하여, 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23)) 또는 이의 억제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계, 및 (b) 유효량의 PI3K 또는 Akt 저해제를 투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23) 또는 이의 억제학적으로 허용 가능한 염은 PI3K 또는 Akt 저해제와 공동 투여 전에, 후에 또는 동시에 투여된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23) 또는 이의 억제학적으로 허용 가능한 염은 PI3K 또는 Akt 저해제보다 1시간 이상(예컨대, 2시간 이상, 4시간 이상, 8시간 이상, 12시간 이상, 24시간 이상 또는 48시간 이상) 전 또는 후에 투여된다.

[0370] 몇몇 실시형태에 있어서, 개체에서 질환을 치료하는 방법이 제공되되, 해당 방법은 (a) 유효량의 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23)), 또는 이의 임의의 실시형태, 변형에 또는 양성(총괄하여, 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23)) 또는 이의 억제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계, 및 (b) 유효량의 DNA 손상 복구(DNA damage repair: DDR) 경로 저해제를 투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23) 또는 이의 억제학적으로 허용 가능한 염은 DDR 경로 저해제와 공동 투여 전에, 후에 또는 동시에 투여된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23) 또는 이의 억제학적으로 허용 가능한 염은 DDR 경로 저해제보다 1시간 이상(예컨대, 2시간 이상, 4시간 이상, 8시간 이상, 12시간 이상, 24시간 이상 또는 48시간 이상) 전 또는 후에 투여된다. DDR 경로의 저해제의 예는 폴리(ADP-리보스) 중합효소(PARP) 저해제(예컨대, 올라파립(olaparib), 루카파립(rucaparib), 니라파립(niraparib) 또는 탈라조파립(talazoparib)), 모세혈관 확장성 운동 실조 변이(ataxia telangiectasia mutated: ATM) 단백질 저해제, 모세혈관 확장성 운동 실조 및 Rad3-관련 (ATR) 단백질 저해제, 관문 키나제 1(Chk1) 저해제, 또는 이들의 조합물을 포함한다.

[0371] 몇몇 실시형태에 있어서, 개체에서 질환을 치료하는 방법이 제공되되, 해당 방법은 (a) 유효량의 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23), 또는 이의 임의의 실시형태, 변형에 또는 양성(총괄하여, 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23)) 또는 이의 억제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계, 및 (b) 유효량의 PARP 저해제(예컨대, 올라파립, 루카파립, 니라파립, 또는 탈라조파립)를 투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23) 또는 이의 억제학적으로 허용 가능한 염은 PARP 저해제와 공동 투여 전에, 후에 또는 동시에 투여된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23) 또는 이의 억제학적으로 허용 가능한 염은 PARP 저해제보다 1시간 이상(예컨대, 2시간 이상, 4시간 이상, 8시간 이상, 12시간 이상, 24시간 이상 또는 48시간 이상) 전 또는 후에 투여된다.

[0372] 몇몇 실시형태에 있어서, 개체에서 질환을 치료하는 방법이 제공되되, 해당 방법은 (a) 유효량의 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23)), 또는 이의 임의의 실시형태, 변형에 또는 양성(총괄하여, 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23)) 또는 이의 억제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계, 및 (b) 유효량의 ATM 단백질 저해제를 투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23) 또는 이의 억제학적으로 허용 가능한 염은 ATM 단백질 저해제와 공동 투여 전에, 후에 또는 동시에 투여된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23) 또는 이의 억제학적으로 허용 가능한 염은 ATM 단백질 저해제보다 1시간 이상

(예컨대, 2시간 이상, 4시간 이상, 8시간 이상, 12시간 이상, 24시간 이상 또는 48시간 이상) 전 또는 후에 투여된다.

[0373] 몇몇 실시형태에 있어서, 개체에서 질환을 치료하는 방법이 제공되되, 해당 방법은 (a) 유효량의 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23), 또는 이의 임의의 실시형태, 변형예 또는 양상(총괄하여, 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23)) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계, 및 (b) 유효량의 ATR 단백질 저해제를 투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 ATR 단백질 저해제와 공동 투여 전에, 후에 또는 동시에 투여된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 ATR 단백질 저해제보다 1시간 이상(예컨대, 2시간 이상, 4시간 이상, 8시간 이상, 12시간 이상, 24시간 이상 또는 48시간 이상) 전 또는 후에 투여된다.

[0374] 몇몇 실시형태에 있어서, 개체에서 질환을 치료하는 방법이 제공되되, 해당 방법은 (a) 유효량의 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23), 또는 이의 임의의 실시형태, 변형예 또는 양상(총괄하여, 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23)) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계, 및 (b) 유효량의 Chk1 저해제를 투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 Chk1 저해제와 공동 투여 전에, 후에 또는 동시에 투여된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 Chk1 저해제보다 1시간 이상(예컨대, 2시간 이상, 4시간 이상, 8시간 이상, 12시간 이상, 24시간 이상 또는 48시간 이상) 전 또는 후에 투여된다.

[0375] 몇몇 실시형태에 있어서, 개체에서 질환을 치료하는 방법이 제공되되, 해당 방법은 (a) 유효량의 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23), 또는 이의 임의의 실시형태, 변형예 또는 양상(총괄하여, 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23)) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계, 및 (b) 유효량의 추가의 CDK4/6 저해제를 투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 추가의 CDK4/6 저해제와 공동 투여 전에, 후에 또는 동시에 투여된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 추가의 CDK4/6 저해제보다 1시간 이상(예컨대, 2시간 이상, 4시간 이상, 8시간 이상, 12시간 이상, 24시간 이상 또는 48시간 이상) 전 또는 후에 투여된다.

[0376] 또 다른 양상에 있어서, 본 명세서에서는 조합 요법(혹은 병용 요법)이 제공되되, 여기서 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23)의 화합물, 또는 이의 염은, 면역 반응을 촉진시키는데 유효한 1종 이상의 제제와 공동 투여(개별적 또는 동시 일 수 있음)됨으로써, 대상체에서 면역 반응을 더욱 증대, 자극 또는 상향조절시킨다. 예를 들어, 대상체에서 면역 반응을 자극시키는 방법이 제공되되, 해당 방법은 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23)의 화합물, 또는 이의 염 및 1종 이상의 면역조절 항체, 예컨대, 항-PD-1 항체, 항-PD-L1 항체 및/또는 항-CTLA-4 항체를 대상체에게 투여하는 단계를 포함함으로써, 면역 반응이 대상체에서 자극되어, 예를 들어, 종양 성장을 저해시키게 한다. 일 실시형태에 있어서, 대상체에게는 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23)의 화합물 또는 이의 염 및 항-PD-1 항체가 투여된다. 또 다른 실시형태에 있어서, 대상체에게는 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23)의 화합물, 또는 이의 염 및 항-PD-L1 항체가 투여된다. 또 다른 실시형태에 있어서, 대상체에게는 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23)의 화합물 또는 이의 염 및 항-CTLA-4 항체가 투여된다. 또 다른 실시형태에 있어서, 면역조절 항체(예컨대, 항-PD-1, 항-PD-L1 및/또는 항-CTLA-4 항체)는 인간 항체이다. 대안적으로, 면역조절 항체는, 예를 들어, (예컨대, 마우스 항-PD-1, 항-PD-L1 및/또는 항-CTLA-4 항체로부터 제조된) 키메라 또는 인간화된 항체일 수 있다.

[0377] 일 실시형태에 있어서, 본 개시내용은 증식 질환(예컨대, 암)을 치료하는 방법을 제공하되, 해당 방법은 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23)의 화합물, 또는 이의 염 및 항-PD-1 항체를 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 추가의 실시형태에 있어서, 화학식 (J), 화학식 (I), 화

학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23)의 화합물 또는 이의 염은 하위 치료적 용량으로 투여되거나, 항-PD-1 항체는 하위 치료적 용량으로 투여되거나, 또는 둘 다 하위 치료적 용량으로 투여된다. 또 다른 실시형태에 있어서, 본 개시내용은 면역조절제에 의한 과증식 질환의 치료와 연관된 부작용을 변화시키기 위한 방법을 제공하되, 해당 방법은 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23)의 화합물, 또는 이의 염 및 하위 치료적 용량의 항-PD-1 항체를 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 소정의 실시형태에 있어서, 대상체는 인간이다. 소정의 실시형태에 있어서, 항-PD-1 항체는 인간 서열 단클론성 항체이다.

[0378] 일 실시형태에 있어서, 본 발명은 과증식 질환(예컨대, 암)을 치료하는 방법을 제공하되, 해당 방법은, 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23)의 화합물, 또는 이의 염 및 항-PD-L1 항체를 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 추가의 실시형태에 있어서, 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23)의 화합물 또는 이의 염은 하위 치료적 용량으로 투여되거나, 항-PD-L1 항체는 하위 치료적 용량으로 투여되거나, 또는 둘 다 하위 치료적 용량으로 투여된다. 또 다른 실시형태에 있어서, 본 발명은 면역조절제에 의한 과증식 질환의 치료와 연관된 부작용을 변화시키기 위한 방법을 제공하되, 해당 방법은 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23)의 화합물, 또는 이의 염 및 하위 치료적 용량의 항-PD-L1 항체를 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 소정의 실시형태에 있어서, 대상체는 인간이다. 소정의 실시형태에 있어서, 항-PD-L1 항체는 인간 서열 단클론성 항체이다.

[0379] 소정의 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 치료제의 조합물은 약제학적으로 허용 가능한 담체 중 단일 조성물로서 동시에 투여될 수 있거나, 또는 약제학적으로 허용 가능한 담체 중 별개의 조성물로서 동시에 투여될 수 있다. 또 다른 실시형태에 있어서, 치료제의 조합물은 순차적으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 항-CTLA-4 항체 및 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23)의 화합물, 또는 이의 염은 순차적으로 투여될 수 있으며, 예컨대, 항-CTLA-4 항체가 첫 번째로 투여되고 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23)의 화합물, 또는 이의 염이 두 번째로 투여되거나, 또는 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23)의 화합물, 또는 이의 염이 첫 번째로 투여되고 항-CTLA-4 항체가 두 번째로 투여된다. 부가적으로 또는 대안적으로, 항-PD-1 항체 및 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23)의 화합물, 또는 이의 염은 순차적으로 투여될 수 있는데, 예컨대, 항-PD-1 항체가 첫 번째로 투여되고 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23)의 화합물, 또는 이의 염이 두 번째로 투여되거나, 또는 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23)의 화합물, 또는 이의 염이 첫 번째로 투여되고 항-PD-1 항체가 두 번째로 투여된다. 부가적으로 또는 대안적으로, 항-PD-L1 항체 및 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23)의 화합물, 또는 이의 염은 순차적으로 투여될 수 있는데, 예컨대, 항-PD-L1 항체가 첫 번째로 투여되고 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23)의 화합물, 또는 이의 염이 두 번째로 투여되거나, 또는 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23)의 화합물, 또는 이의 염이 첫 번째로 투여되고 항-PD-L1 항체가 두 번째로 투여된다.

[0380] 또한, 조합 요법의 1회 초과 용량이 순차로 투여된다면, 순차적 투여의 순서는 각 투여 시점에서 역전되거나 동일 순서로 유지될 수 있고, 순차적 투여는 동시 투여 또는 이들의 임의의 조합과 조합될 수 있다.

[0381] 선택적으로, 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23)의 화합물, 또는 이의 염의 조합은 면역원성 제제, 예컨대, 암 세포, 정제된 종양 항원(재조합 단백질, 펩타이드 및 탄수화물 분자를 포함), 세포, 및 면역 자극 사이토카인을 암호화하는 유전자가 형질주입된 세포와 더욱 조합될 수 있다.

[0382] 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23)의 화합물, 또는 이의 염은 또한 표준 암치료와 추가로 조합될 수 있다. 예를 들어, 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23)의 화합물, 또는 이의 염은 화학치료 요법과 효과적으로 조합될 수 있다. 이들 경우에, 본 개시내용의 조합물이 투여된 기타 화학요법 시약의 용량을 저감시키는 것이 가능하다. 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23)의 화합물, 또는 이의 염과의 다른 조합 요법은 방사선 조사, 수술, 또는 호르몬 박탈을 포함한다. 혈관신생 저해제는 또한 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23)의 화합물, 또는 이의 염과

조합될 수 있다. 혈관신생의 저해는 종양 세포사를 초래하는데, 이는 숙주 항원 제시 경로에 공급된 종양 항원의 공급원일 수 있다.

[0383] 다른 예에서, 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23)의 화합물, 또는 이의 염은 항-신생물 항체와 함께 사용될 수 있다. 예로써 그리고 이론에 의해 얽매이길 원치 않지만, 항암 항체 또는 독소에 접합된 항암 항체에 의한 치료는 암 세포사(예컨대, 종양 세포)를 초래할 수 있는데, 이는 CTLA-4, PD-1, PD-L1 또는 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23)의 화합물, 또는 이의 염에 의해 매개된 면역 반응을 강화시킬 것이다. 예시적인 실시형태에 있어서, 과증식 질환(예컨대, 암 종양)의 치료는 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23)의 화합물 또는 이의 염 및 항-CTLA-4 및/또는 항-PD-1 및/또는 항-PD-L1 항체와 동시에 또는 순차적으로 조합하여 항암 항체를 포함할 수 있고, 이는 숙주에 의한 항-종양 면역 반응을 강화시킬 수 있다. 숙주 면역 반응을 활성화시키는데 사용될 수 있는 기타 항체는 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23)의 화합물 또는 이의 염과 조합하여 더욱 사용될 수 있다.

[0384] 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23)의 화합물, 또는 이의 염은 항-CD73 요법, 예컨대, 항-CD73 항체와 조합될 수 있다.

[0385] 더욱 추가의 실시형태에 있어서, 화학식 (J), 화학식 (I), 화학식 (II), (I-A), (I-B1) 내지 (I-B12), (I-C1) 내지 (I-C23)의 화합물, 또는 이의 염은 또 다른 CDK4 또는 CDK6 저해제 또는 다른 CDK 저해제와 조합하여 투여된다.

[0386] 투약 및 투여 방법

[0387] 개체(예컨대, 인간)에게 투여되는 화합물의 투여량은 특정 화합물 또는 이의 염, 투여 방법 및 특정 질환, 예컨대, 치료 중인 암의 종류 및 병기에 따라 달라질 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 화합물 또는 이의 염의 양은 치료적 유효량이다.

[0388] 유효량의 화합물은 일 양상에 있어서 약 0.01 내지 약 100 mg/kg의 투여량일 수 있다. 본 발명의 화합물의 유효량 및 투여량은 통상의 방법, 예컨대, 모델링, 용량 증량, 또는 임상 시험, 통상의 인자의 고려, 예컨대, 투여 또는 약물 전달 모드 또는 경로, 제제의 약동학, 치료될 질환의 중증도 및 과정, 대상체의 건강 상태, 병태 및 체중에 의해 확인될 수 있다. 예시적인 투여량은 약 하루 약 0.7mg 내지 7g, 또는 하루 약 7mg 내지 350mg, 또는 하루 약 350mg 내지 1.75g, 또는 하루 약 1.75 내지 7g의 범위 내이다.

[0389] 본 명세서에서 제공된 방법 중 임의의 것은 일 양상에 있어서 유효량의 본 명세서에서 제공된 화합물 또는 이의 염 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 함유하는 약제학적 조성물을 개체에게 투여하는 단계를 포함할 수 있다.

[0390] 본 발명의 화합물 또는 조성물은 목적하는 시간 기간 또는 지속 기간, 예컨대, 적어도 약 1개월, 적어도 약 2개월, 적어도 약 3개월, 적어도 약 6개월, 또는 적어도 약 12개월 또는 그 이상 동안 효과적인 투약 요법에 따라서 개체에게 투여될 수 있고, 이러한 기간은 몇몇 변형예에서 개체의 삶의 지속 기간 동안일 수 있다. 하나의 변형예에서, 화합물은 매일 또는 간헐적 스케줄로 투여된다. 화합물은 일정 시간 기간에 걸쳐서 개체에게 연속해서(예컨대, 적어도 하루 한번) 투여될 수 있다. 투약 빈도는 또한 하루 1회 미만, 예컨대, 주 1회 투약일 수 있다. 투약 빈도는 하루 1회 초과, 예컨대, 하루 2회 또는 3회일 수 있다. 투약 빈도는 또한 '휴약기'를 포함하여 간헐적일 수 있다(예컨대, 7일 동안 하루 1회 투약 후에 7일 동안 투약하지 않는 것을 임의의 14일의 시간 기간, 예컨대, 약 2개월, 약 4개월, 약 6개월 또는 그 이상 동안 반복해서 행함). 임의의 투약 빈도는 본 명세서에 기재된 임의의 투여량과 함께 본 명세서에 기재된 임의의 화합물을 이용할 수 있다.

[0391] 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 염은, 예컨대, 정맥내, 근육내, 피하, 경구 및 경피를 비롯한 각종 경로를 통해서 개체에게 투여될 수 있다. 본 명세서에서 제공되는 화합물은 '메트로놈 요법(metronomic therapy)'이라 알려진 낮은 투약량으로 또는 화합물을 단독으로 또는 1종 이상의 추가의 약물과 조합하여 이용하는 유지 요법(maintenance therapy)의 일부로서 빈번하게 투여될 수 있다. 메트로놈 요법 또는 유지 요법은 본 명세서에서 제공되는 화합물의 주기적인 투여를 포함할 수 있다. 메트로놈 요법 또는 유지 요법은 본 명세서에서 제공되는 화합물의 종양내 투여를 포함할 수 있다.

[0392] 일 양상에 있어서, 본 발명은 개체(예컨대, 인간)에게 유효량의 화합물 또는 이의 염을 비경구적으로 투여함으로써 개체에서 암을 치료하는 방법을 제공한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 투여 경로는 정맥내, 동맥내, 근육내

또는 피하이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 투여 경로는 경구이다. 또 다른 실시형태에 있어서, 투여 경로는 경피이다.

[0393] 본 발명은 또한 암의 개시 및/또는 발병을 치료, 예방 및/또는 지연시키는데 및 본 명세서에 기재된 기타 방법에서 사용하기 위한 본 명세서에 기재된 바와 같은 조성물(약제학적 조성물 포함)을 제공한다. 소정의 실시형태에 있어서, 조성물은 단위 투여 형태로 존재하는 약제학적 제형을 포함한다.

[0394] 또한, 본 개시내용의 화합물 또는 이의 염, 조성물, 및 본 명세서에 기재된 방법에서 사용하기 위한 적합한 패키징으로 본 명세서에 기재된 단위 투여량을 포함하는 제조 물품이 제공된다. 적합한 패키징은 당업계에 공지되어 있고, 예를 들어, 바이알, 베셀(vessel), 앰플, 병, 자, 가요성 패키징 등을 포함한다. 제조 물품은 추가로 멸균 및/또는 밀봉될 수 있다.

[0395] 키트

[0396] 본 개시내용은 또한 본 발명의 방법을 수행하기 위한 키트를 제공하며, 해당 키트는 1종 이상의 본 명세서에서 기재된 화합물 또는 본 명세서에서 기재된 화합물을 포함하는 조성물을 포함한다. 키트는 본 명세서에 개시된 화합물 중 어느 것인가를 이용할 수 있다. 하나의 변형예에서, 키트는 본 명세서에서 기재된 화합물 또는 이의 염을 이용한다. 키트는 본 명세서에 기재된 용도 중 임의의 하나 이상을 위하여 사용될 수 있고, 따라서 암의 치료용의 설명서를 포함할 수 있다.

[0397] 키트는 일반적으로 적합한 패키징을 포함한다. 키트는 본 명세서에서 기재된 임의의 화합물을 포함하는 하나 이상의 용기를 포함할 수 있다. 각 성분(하나 초과 성분)은 별개의 용기에 패키징될 수 있거나 몇몇 성분은 교차-반응성 및 저장 수명이 허용되는 하나의 용기에 조합될 수 있다.

[0398] 키트는 단위 투여 형태, 벌크 패키지(예컨대, 다회 용량 패키지) 또는 소단위 용량일 수 있다. 예를 들어, 연장된 기간, 예컨대, 1주, 2주, 3주, 4주, 6주, 8주, 3개월, 4개월, 5개월, 7개월, 8개월, 9개월, 또는 그 이상 중 어느 하나 동안 개체의 유효한 치료를 제공하도록 본 명세서에 개시된 바와 같은 화합물의 충분한 투여량 및/또는 본 명세서에 상세히 기재된 질환을 위하여 유용한 제2 약제학적 활성 화합물을 함유하는 키트가 제공될 수 있다. 키트는 또한 다회 단위 용량의 화합물 및 사용 설명서를 포함할 수 있고, 약국(예컨대, 병원 약국 및 컴파운드 약국)에서 사용 및 저장하는데 충분한 양으로 패키징될 수 있다.

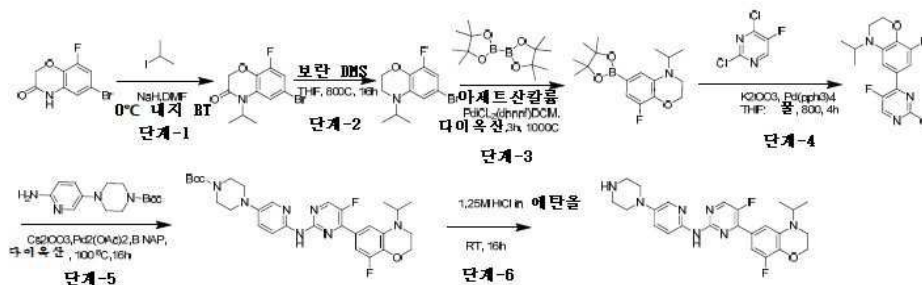
[0399] 키트는, 일반적으로 기록된 설명서인 한 세트의 설명서를 선택적으로 포함할 수 있지만, 본 발명의 방법의 요소(들)의 사용과 관련된 설명서를 포함하는 전자 기억 매체(예컨대, 자기 디스켓 또는 광디스크)가 또한 허용 가능하다. 키트에 포함된 설명서는 일반적으로 성분 및 이의 개체에의 투여에 대한 정보를 포함한다.

[0400] 본 발명은, 제한의 의미가 아니라 예시로서 제공되는 이하의 실시예를 참조하여 더욱 이해될 수 있다.

[0401] 실시예

[0402] 합성 실시예

[0403] 실시예-1: 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(5-(피페라진-1-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민(화합물 1)의 합성:



[0404] 단계-1: 6-브로모-8-플루오로-4-아이소프로필-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온의 합성: DMF(70ml) 중 6-브로모-8-플루오로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(7000mg, 28.56 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, NaH(60%)(2282mg, 57.12 mmol, 2 당량)를 0°C에서 첨가하고, 실온(RT)에서 30분 동안 교반하고 나서, 2-아이오도프로판(5.6ml, 57.12 mmol, 2 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 80°C까지 3시간 동안 가열하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 반응 혼합물을 RT까지 냉각시키고, 빙랭수(100ml)로 반응 중지시키

고, EtOAc(150ml×3)로 추출하였다. 유기층을 물(150ml) 및 염수 용액(150ml)로 세척하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질의 화합물을 얻었으며, 이것을 정상 콤비-플래시(combi-flash)에 의해 정제시켜 6-브로모-8-플루오로-4-아이소프로필-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(2400mg, 29%)을 회백색 고체 화합물로서 얻었다.

[0406] LCMS288 [M+H]⁺

[0407] 단계-2: 6-브로모-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진의 합성: THF(14ml) 중 6-브로모-8-플루오로-4-아이소프로필-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(1400mg, 4.87 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, BH₃.DMS(9.7ml, 7.66 mmol, 4 당량)를 적가 방식으로 0℃에서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 80℃까지 16 시간 동안 가열하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 NaHCO₃의 포화 용액(100ml)으로 반응 중지시키고, EtOAc(100ml×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 물(100ml) 및 염수 용액(100ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 6-브로모-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(1200mg, 90%)을 황색 점성 화합물로서 얻었다.

[0408] LCMS274 [M+H]⁺

[0409] 단계-3: 8-플루오로-4-아이소프로필-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진의 합성: 다이옥산(12ml) 중 6-브로모-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(1200mg, 4.39 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란(1340mg, 5.27 mmol, 1.2 당량) 및 아세트산칼륨(1291mg, 13.17 mmol, 3 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 15분 동안 퍼지시켰다. Pd(dppf).DCM(179mg, 0.219 mmol, 0.5 당량)의 첨가 후에, 재차 질소로 5분 동안 퍼지시켰다. 이 반응 혼합물을 100℃까지 4시간 동안 가열하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(30ml)로 희석시키고, EtOAc(100ml×2)로 추출하였다. 유기층을 염수(100ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 8-플루오로-4-아이소프로필-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(1000mg, 69%)을 암갈색 점성 화합물로서 얻었다.

[0410] LCMS322.1 [M+H]⁺

[0411] 단계-4: 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진의 합성: THF:물(1:1, 16ml) 중 2,4-다이클로로-5-플루오로피리미딘(500mg, 3.01 mmol, 1 당량) 및 8-플루오로-4-아이소프로필-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(970.1mg, 3.01 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에 탄산칼륨(831mg, 6.02 mmol, 2 당량) 및 Pd(PPh₃)₄(174mg, 0.15 mmol, 0.05 당량)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 80℃까지 4시간 동안 가열하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(30ml)로 희석시키고, EtOAc(100ml×2)로 추출하고, 유기층을 물(100ml) 및 염수 용액(100ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질의 화합물을 얻었으며, 이것을 정상 콤비-플래시에 의해 정제시켜 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(800mg, 82%)을 황색 고체 화합물로서 얻었다.

[0412] LCMS326 [M+H]⁺

[0413] 단계-5: tert-부틸 4-(6-(5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일아미노)피리딘-3-일)피페라진-1-카복실레이트의 합성: 다이옥산(10ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(300mg, 0.923 mmol, 1 당량)의 용액에, tert-부틸 4-(6-아미노피리딘-3-일)피페라진-1-카복실레이트(282.3mg, 1.015 mmol, 1.1 당량) 및 탄산세슘(451.4mg, 1.384 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30분 동안 통기시키고 나서, 아세트산팔라듐(4.2mg, 0.018 mmol, 0.02 당량) 및 BINAP(23mg, 0.036 mmol, 0.04 당량)을 첨가하고, 재차 질소를 5분 동안 퍼지시켰다. 얻어진 반응 혼합물을 100℃까지 16시간 동안 가열하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 EtOAc(25ml)로 희석시켰다. 관찰된 고체를 여과시키고, EtOAc(20ml)로 세척하여 tert-부틸 4-(6-(5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다

이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일아미노)피리딘-3-일)피페라진-1-카복실레이트(190mg, 36%)를 녹색 고체 화합물로서 얻었다.

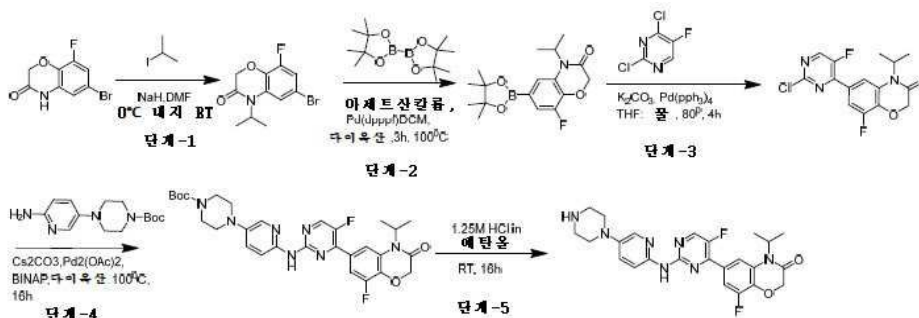
[0414] LCMS 568.3 [M+H]⁺

[0415] 단계-6: 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(5-(피페라진-1-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민의 합성: tert-부틸 4-(6-(5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일아미노)피리딘-3-일)피페라진-1-카복실레이트(190 mg, 0.335 mmol, 1 당량)를 에탄올 중 1.25M HCl(5ml)에 장입하고, 얻어진 반응 혼합물을 RT에서 16시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 진공하 농축시켜 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(5-(피페라진-1-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민(180mg, 100%)을 담황색 고체 화합물로서 얻었다.

[0416] LCMS468.2 [M+H]⁺

[0417] ¹HNMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.04 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 8.67 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.77 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.19 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.36 - 4.21 (s, 2H), 4.17 - 4.07 (m, 1H), 3.38 (t, J = 5.1 Hz, 4H), 3.32 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 3.26 (s, 4H), 1.19 (d, J = 6.5 Hz, 6H).

[0418] 실시예-2: 8-플루오로-6-(5-플루오로-2-(5-(피페라진-1-일)피리딘-2-일아미노)피리미딘-4-일)-4-아이소프로필-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 2)의 합성:



[0419]

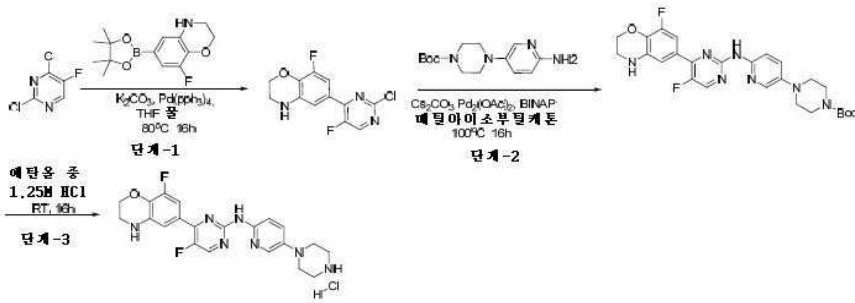
[0420] 단계-1: 6-브로모-8-플루오로-4-아이소프로필-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온의 합성: DMF(70ml) 중 6-브로모-8-플루오로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(7000mg, 28.56 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, NaH(60%)(2282mg, 57.12 mmol, 2 당량)를 0°C에서 첨가하고, RT에서 30분 동안 교반하고 나서, 2-아이오도프로판(5.6ml, 57.12 mmol, 2 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 80°C까지 3시간 동안 가열하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(100ml)로 희석시키고, EtOAc(150ml×3)로 추출하였다. 유기층을 물(150ml), 염수 용액(150ml)로 세척하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질의 화합물을 얻었으며, 이것을 정상 콤비-플래시에 의해 정제시켜 6-브로모-8-플루오로-4-아이소프로필-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(2400mg, 29%)을 회백색 고체 화합물로서 얻었다.

[0421] LCMS288 [M+H]⁺

[0422] 단계-2: 8-플루오로-4-아이소프로필-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온의 합성: 다이옥산 중 6-브로모-8-플루오로-4-아이소프로필-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(1000mg, 3.48 mmol, 1 당량) 및 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란(1062mg, 4.18 mmol, 1.2 당량)의 교반된 용액에 아세트산칼륨(1023mg, 10.44 mmol, 3 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 15분 동안 퍼지시켰다. Pd(dppf) DCM(142mg, 0.174 mmol, 0.05 당량)의 첨가 후에, 재차 질소로 5분 동안 퍼지시켰다. 이 반응 혼합물을 100°C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(30ml)로 희석시키고, EtOAc(100ml×2)로 추출하였다. 유기층을 염수(100ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 8-플루오로-4-아이소프로필-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(95

0mg, 76%)을 암갈색 점성 화합물로서 얻었다.

- [0423] LCMS336.1 [M+H]⁺
- [0424] 단계-3: 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소프로필-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온의 합성: THF:물(1:1)(16ml) 중 2,4-다이클로로-5-플루오로피리미딘(450mg, 2.71 mmol, 1 당량), 8-플루오로-4-아이소프로필-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(908.4mg, 2.71 mmol, 1 당량), 탄산칼륨(748mg, 5.42 mmol, 2 당량)의 교반된 용액에, (8:8ml) Pd(PPh₃)₄(157mg, 0.135 mmol, 0.05 당량)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 80℃까지 4시간 동안 가열하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(30ml)로 희석시키고, EtOAc(100ml×2)로 추출하였다. 유기층을 물(100ml) 및 염수 용액(100ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질의 화합물을 얻었으며, 이것을 정상 콤비플래시에 의해 정제시켜 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소프로필-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(270mg, 29%)을 백색 고체 화합물로서 얻었다.
- [0425] LCMS340 [M+H]⁺
- [0426] 단계-4: tert-부틸 4-(6-(5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3-옥소-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일아미노)피리딘-3-일)피페라진-1-카복실레이트의 합성: 다이옥산(10ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소프로필-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(240mg, 0.707 mmol, 1 당량)의 용액에, tert-부틸 4-(6-아미노피리딘-3-일)피페라진-1-카복실레이트(217mg, 0.778 mmol, 1.1 당량) 및 탄산세슘(346mg, 1.06 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30분 동안 통기시키고 나서, 아세트산팔라듐(3.2mg, 0.014 mmol, 0.02 당량) 및 BINAP(17.6mg, 0.028 mmol, 0.04 당량)를 첨가하고, 재차 질소로 5분 동안 퍼지시켰다. 얻어진 반응 혼합물을 100℃까지 16시간 동안 가열하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 EtOAc(25ml)로 희석시켰다. 관찰된 고체를 여과시키고, EtOAc(20ml)로 세척하여, tert-부틸 4-(6-(5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3-옥소-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일아미노)피리딘-3-일)피페라진-1-카복실레이트(125mg, 30%)를 황색 고체 화합물로서 얻었다.
- [0427] LCMS 582.3 [M+H]⁺
- [0428] 단계-5: 8-플루오로-6-(5-플루오로-2-(5-(피페라진-1-일)피리딘-2-일아미노)피리미딘-4-일)-4-아이소프로필-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온의 합성: tert-부틸 4-(6-(5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3-옥소-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일아미노)피리딘-3-일)피페라진-1-카복실레이트(125mg, 0.215 mmol, 1 당량)를 에탄올 중 1.25M HCl(5ml)에 취하고, 얻어진 반응 혼합물을 RT에서 16시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 진공하 농축시켜 8-플루오로-6-(5-플루오로-2-(5-(피페라진-1-일) 피리딘-2-일아미노) 피리미딘-4-일)-4-아이소프로필-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(120mg, 100%)을 황색 고체 화합물로서 얻었다.
- [0429] LCMS482.2 [M+H]⁺
- [0430] ¹HNMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.97 (s, 2H), 8.72 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.66 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 4.83 - 4.81 (M, 1H), 4.78 - 4.76 (s, 2H), 3.36 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 3.26 (q, J = 4.4 Hz, 4H), 1.51 (d, J = 7.0 Hz, 6H).
- [0431] 실시예-3: 5-플루오로-4-(8-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(5-(피페라진-1-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민(화합물 3)의 합성:



[0432]

[0433]

단계-1: 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진의 합성: THF:물(1:1, 40ml) 중 2,4-다이클로로-5-플루오로피리미딘(4000mg, 24.09 mmol, 1 당량), 8-플루오로-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(6722mg, 24.09 mmol, 1 당량), 탄산칼륨(6649mg, 48.18 mmol, 2 당량), Pd(PPh₃)₄(1391mg, 1.2 mmol, 0.05 당량)의 교반된 용액에 주입하였다. 이 반응 혼합물을 80℃까지 16시간 동안 가열하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링 하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(100ml)로 희석시키고, EtOAc(150ml×3)로 추출하였다. 유기층을 물(150ml), 염수 용액(150ml)로 세척하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질의 화합물을 얻었으며, 이것을 정상 콤비-플라시에 의해 정제시켜 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(3400mg, 50%)을 갈색 고체 화합물로서 얻었다.

[0434]

LCMS284 [M+H]⁺

[0435]

단계-2: tert-부틸 4-(6-(5-플루오로-4-(8-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일아미노)피리딘-3-일)피페라진-1-카복실레이트의 합성: 메틸 아이소부틸 케톤(6ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(200mg, 0.706 mmol, 1 당량)의 용액에, tert-부틸 4-(6-아미노피리딘-3-일)피페라진-1-카복실레이트(216mg, 0.776 mmol, 1.1 당량) 및 탄산세슘(345mg, 1.059 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30분 동안 통기시키고 나서, 아세트산팔라듐(3.1mg, 0.014 mmol, 0.02 당량) 및 BINAP(18mg, 0.028 mmol, 0.04 당량)을 첨가하고, 재차 질소로 5분 동안 퍼지시켰다. 얻어진 반응 혼합물을 100℃까지 16시간 동안 가열하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링 하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(25ml)로 희석시키고, EtOAc(50ml×3)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질의 화합물을 얻었으며, 이것을 역상 HPLC에 의해 정제시켜 tert-부틸 4-(6-(5-플루오로-4-(8-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일아미노)피리딘-3-일)피페라진-1-카복실레이트(90mg, 25%)를 황색 고체 화합물로서 얻었다.

[0436]

LCMS 526 [M+H]⁺

[0437]

단계-3: 5-플루오로-4-(8-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(5-(피페라진-1-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민의 합성: tert-부틸 4-(6-(5-플루오로-4-(8-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일아미노)피리딘-3-일)피페라진-1-카복실레이트(90mg, 0.133 mmol, 1 당량)를 에탄올 중 1.25M HCl(5ml)에 장입하고, 얻어진 반응 혼합물을 RT에서 16시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링 하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 진공하 농축시켜 5-플루오로-4-(8-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(5-(피페라진-1-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민(70mg, 97%)을 담황색 고체 화합물로서 얻었다.

[0438]

LCMS426 [M+H]⁺

[0439]

¹HNMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.65 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.25 (dd, J = 9.7, 2.6 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 4.33 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 3.56 - 3.49 (m, 4H), 3.48 - 3.41 (m, 4H), 1.29 (t, J = 3.2 Hz, 2H).

[0440]

실시예-4: N-(5-((4-에틸피페라진-1-일)메틸) 피리딘-2-일)-5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-아민(화합물 4)의 합성:

피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(800mg, 82%)을 황색 고체 화합물로서 얻었다.

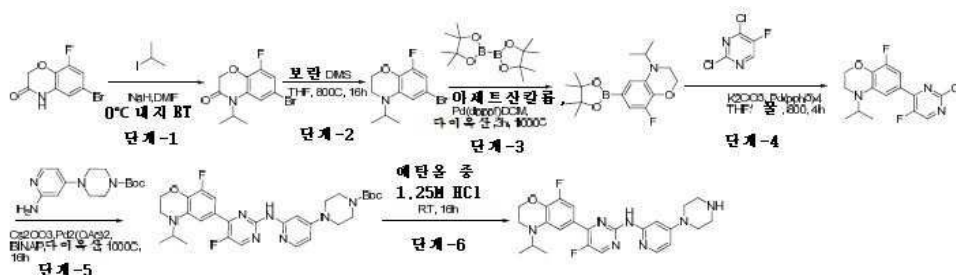
[0449] LCMS 326 [M+H]⁺

[0450] 단계-5: N-(5-((4-에틸피페라진-1-일)메틸) 피리딘-2-일)-5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-아민의 합성: 다이옥산(10ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(200mg, 0.676 mmol, 1 당량)의 용액에, 5-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-아민(149mg, 1.015 mmol, 1.1 당량) 및 탄산세슘(301mg, 0.923 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30분 동안 통기시키고 나서, 아세트산팔라듐(3mg, 0.012 mmol, 0.02 당량) 및 BINAP(15.3mg, 0.024 mmol, 0.04 당량)를 첨가하고, 재차 질소로 5분 동안 퍼지시켰다. 얻어진 반응 혼합물을 100℃까지 16시간 동안 가열하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(25ml)로 희석시키고, EtOAc(100ml)로 추출하고, 유기층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 역상 HPLC에 의해 정제시켜 N-(5-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일)-5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-아민(35mg)을 황색 고체 화합물로서 얻었다.

[0451] LCMS 510.1 [M+H]⁺

[0452] ¹HNMR(400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.45 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.30 - 7.22 (m, 1H), 4.33 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 4.23 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.35 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 2.85 (s, 2H), 2.66 - 2.59 (m, 8H), 1.27 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.15 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0453] 실시예-5: 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(4-(피페라진-1-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민(화합물 5)의 합성:



[0454] 단계-1: 6-브로모-8-플루오로-4-아이소프로필-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온의 합성: DMF(70ml) 중 6-브로모-8-플루오로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(7000mg, 28.56 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, NaH(60%)(2282mg, 57.12 mmol, 2 당량)를 0℃에서 첨가하고, RT에서 30분 동안 교반하고 나서, 2-아이오도프로판(5.6ml, 57.12 mmol, 2 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 80℃까지 3시간 동안 가열하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 반응 혼합물을 RT까지 냉각시키고, 빙랭수(100ml)로 반응 중지시키고, EtOAc(150ml×3)로 추출하고, 유기층을 물(150ml) 및 염수 용액(150ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질의 화합물을 얻었으며, 이것을 정상 콤비-플래시에 의해 정제시켜 6-브로모-8-플루오로-4-아이소프로필-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(2400mg, 29%)을 회백색 고체 화합물로서 얻었다.

[0456] LCMS 288 [M+H]⁺

[0457] 단계-2: 6-브로모-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진의 합성: THF(14ml) 중 6-브로모-8-플루오로-4-아이소프로필-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(1400mg, 4.87 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, BH₃.DMS(9.7ml, 7.66 mmol, 4 당량)를 0℃에서 적가 방식으로 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 80℃까지 16시간 동안 가열하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 NaHCO₃의 포화 용액(100ml)으로 반응 중지시키고, EtOAc(100ml×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 물(100ml) 및

염수 용액(100ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 6-브로모-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(1200mg, 90%)을 황색 점성 화합물로서 얻었다.

[0458] LCMS 274 [M+H]⁺

[0459] 단계-3: 8-플루오로-4-아이소프로필-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진의 합성: 다이옥산(12ml) 중 6-브로모-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(1200mg, 4.39 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란(1340mg, 5.27 mmol, 1.2 당량) 및 아세트산칼륨(1291mg, 13.17 mmol, 3 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 15분 동안 통기시켰다. Pd(dppf) DCM(179mg, 0.219 mmol, 0.5 당량)의 첨가 후에, 재차 질소로 5분 동안 퍼지시켰다. 이 반응 혼합물을 100℃까지 4시간 동안 가열하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(30ml)로 희석시키고, EtOAc(100ml×2)로 추출하고, 유기층을 염수(100ml)로 세척하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 8-플루오로-4-아이소프로필-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(1000mg, 69%)을 암갈색 점성 화합물로서 얻었다.

[0460] LCMS 322.1 [M+H]⁺

[0461] 단계-4: 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진의 합성: THF:물(1:1, 16ml) 중 2,4-다이클로로-5-플루오로피리미딘(500mg, 3.01 mmol, 1 당량) 및 8-플루오로-4-아이소프로필-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(970.1mg, 3.01 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에 탄산칼륨(831mg, 6.02 mmol, 2 당량) 및 Pd(PPh₃)₄(174mg, 0.15 mmol, 0.05 당량)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 80℃까지 4시간 동안 가열하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(30ml)로 희석시키고, EtOAc(100ml×2)로 추출하고, 유기층을 물(100ml) 및 염수 용액(100ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질의 화합물을 얻었으며, 이것을 정상 콤비-플라시에 의해 정제시켜 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(800mg, 82%)을 황색 고체 화합물로서 얻었다.

[0462] LCMS 326 [M+H]⁺

[0463] 단계-5: tert-부틸 4-(2-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-4-일)피페라진-1-카복실레이트의 합성: 다이옥산(10ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(150mg, 0.461 mmol, 1 당량)의 용액에, tert-부틸 4-(2-아미노피리딘-4-일)피페라진-1-카복실레이트(141mg, 0.507 mmol, 1.1 당량) 및 탄산세슘(225.4mg, 0.691 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30분 동안 통기시키고 나서, 아세트산팔라듐(2mg, 0.009 mmol, 0.02 당량) 및 BINAP(12mg, 0.018 mmol, 0.04 당량)를 첨가하고, 재차 질소로 5분 동안 퍼지시켰다. 얻어진 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 EtOAc(25ml)로 희석시켰다. 관찰된 고체를 여과시키고, EtOAc(20ml)로 세척하여 tert-부틸 4-(2-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-4-일)피페라진-1-카복실레이트(140mg, 53%)를 황색 고체 화합물로서 얻었다.

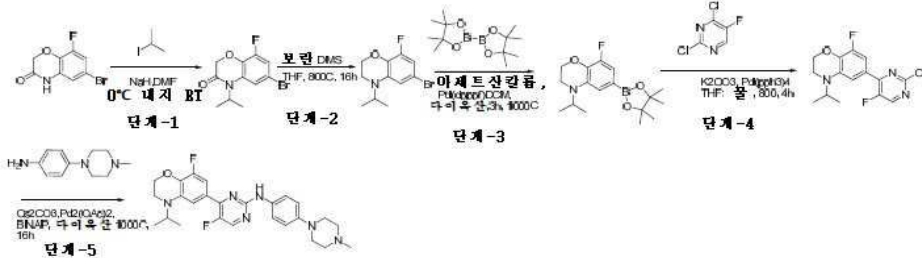
[0464] LCMS568.3 [M+H]⁺

[0465] 단계-6: 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(4-(피페라진-1-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민의 합성: tert-부틸 4-(2-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-4-일)피페라진-1-카복실레이트(140mg, 0.246 mmol, 1 당량)를 에탄올 중 1.25M HCl(5ml)에 장입하고, 얻어진 반응 혼합물을 RT에서 16시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 진공하 농축시켜 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(4-(피페라진-1-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민(110mg, 83%)을 황색 고체 화합물로서 얻었다.

[0466] LCMS 468.2 [M+H]⁺

[0467] ¹HNMR(400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.61 (d, J = 3.95 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 7.24 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.31 (d, J = 11.40 Hz, 1H), 6.95 - 7.03 (m, 1H), 6.66 (d, J = 2.19 Hz, 1H), 4.31 - 4.37 (m, 2H), 4.22 (m, 1H), 3.92 (s, 4H), 3.42 (s, 4H), 3.37 - 3.50 (m, 2H), 1.22 - 1.33 (d, 6H).

[0468] 실시예-6: 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)피리미딘-2-아민(화합물 6)의 합성:



[0469]

[0470] 단계-1: 6-브로모-8-플루오로-4-아이소프로필-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온의 합성: DMF(70ml) 중 6-브로모-8-플루오로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(7000mg, 28.56 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, NaH(60%)(2282mg, 57.12 mmol, 2 당량)를 0°C에서 첨가하고, RT에서 30분 동안 교반하고 나서, 2-아이오도프로판(5.6ml, 57.12 mmol, 2 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 80°C까지 3시간 동안 가열하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 반응 혼합물을 RT까지 냉각시키고, 빙랭수(100ml)로 반응 중지시키고, EtOAc(150ml×3)로 추출하고, 유기층을 물(150ml) 및 염수 용액(150ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질의 화합물을 얻었으며, 이것을 정상 콤비-플래시에 의해 정제시켜 6-브로모-8-플루오로-4-아이소프로필-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(2400mg, 29%)을 희백색 고체 화합물로서 얻었다.

[0471] LCMS 288 [M+H]⁺

[0472] 단계-2: 6-브로모-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진의 합성: THF(14ml) 중 6-브로모-8-플루오로-4-아이소프로필-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(1400mg, 4.87 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, BH₃.DMS(9.7ml, 7.66 mmol, 4 당량)를 0°C에서 적가 방식으로 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 80°C까지 16 시간 동안 가열하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 NaHCO₃의 포화 용액(100ml)으로 반응 중지시키고, EtOAc(100ml×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 물(100ml) 및 염수 용액(100ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 6-브로모-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(1200mg, 90%)을 황색 점성 화합물로서 얻었다.

[0473] LCMS 274 [M+H]⁺

[0474] 단계-3: 8-플루오로-4-아이소프로필-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진의 합성: 다이옥산(12ml) 중 6-브로모-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(1200mg, 4.39 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란(1340mg, 5.27 mmol, 1.2 당량) 및 아세트산칼륨(1291mg, 13.17 mmol, 3 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 15분 동안 통기시켰다. Pd(dppf) DCM(179mg, 0.219 mmol, 0.5 당량)의 첨가 후, 재차 질소로 5분 동안 퍼지시켰다. 이 반응 혼합물을 100°C까지 4시간 동안 가열하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(30ml)로 희석시키고, EtOAc(100ml×2)로 추출하고, 유기층을 염수(100ml)로 세척하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 8-플루오로-4-아이소프로필-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(1000mg, 69%)을 암갈색 점성 화합물로서 얻었다.

[0475] LCMS 322.1 [M+H]⁺

[0476] **단계-4: 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진의 합성:** THF:물(1:1, 16ml) 중 2,4-다이클로로-5-플루오로피리미딘(500mg, 3.01 mmol, 1 당량) 및 8-플루오로-4-아이소프로필-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(970.1mg, 3.01 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에 탄산칼륨(831mg, 6.02 mmol, 2 당량) 및 Pd(PPh₃)₄(174mg, 0.15 mmol, 0.05 당량)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 80℃까지 4시간 동안 가열하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(30ml)로 희석시키고, EtOAc(100ml×2)로 추출하고, 유기층을 물(100ml) 및 염수 용액(100ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질의 화합물을 얻었으며, 이것을 정상 콤비-플래시에 의해 정제시켜 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(800mg, 82%)을 황색 고체 화합물로서 얻었다.

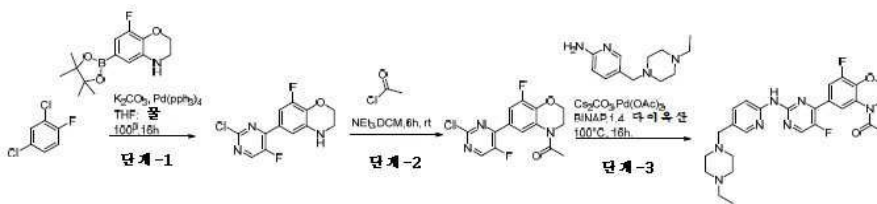
[0477] LCMS 326 [M+H]⁺

[0478] **단계-5: 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)피리미딘-2-아민의 합성:** 다이옥산(10ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(150mg, 0.461 mmol, 1 당량)의 용액에, 4-(4-메틸피페라진-1-일)아닐린 (97mg, 0.507 mmol, 1.1 당량) 및 탄산세슘(225.4mg, 0.691 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30분 동안 통기시키고 나서, 아세트산팔라듐(2mg, 0.009 mmol, 0.02 당량) 및 BINAP(12mg, 0.018 mmol, 0.04 당량)을 첨가하고, 재차 질소로 5분 동안 퍼지시켰다. 얻어진 반응 혼합물을 100℃까지 16시간 동안 가열하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 EtOAc(25ml)로 희석시켰다. 관찰된 고체를 여과시키고, EtOAc(20ml)로 세척하여 조질의 화합물을 얻었으며, 이것을 역상 HPLC에 의해 정제시켜 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)피리미딘-2-아민(100mg, 45%)을 황색 고체 화합물로서 제공하였다.

[0479] LCMS 481.2 [M+H]⁺

[0480] ¹HNMR(400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.40 (d, J = 3.95 Hz, 1H), 7.44 - 7.59 (m, J = 8.77 Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.12 (d, J = 11.62 Hz, 1H), 6.74 - 6.90 (m, J = 8.99 Hz, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.03 - 4.12 (m, 1H), 3.25 (s, 2H), 3.03 (s, 4H), 2.44 (s, 4H), 2.18 (s, 3H), 1.14 (d, J = 6.36 Hz, 6H).

[0481] **실시예-7: 1-(6-(2-((5-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)피리미딘-2-일)아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-2,3-다이하이드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)에탄-1-온(화합물 7)의 합성:**



[0482]

[0483] **단계-1: 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진의 합성:** 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(9243mg, 33.12 mmol, 1.1 당량), 2,4-다이클로로-5-플루오로피리미딘(5.0g, 30.12 mmol, 1.0 당량), 탄산칼륨(8.3g, 60.24 mmol, 2 당량), Pd(PPh₃)₄(1.74g, 1.50 mmol, 0.05 당량) 및 THF:물(1:1= 40ml)을 주입하였다. 이 반응 혼합물을 80℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(100ml)로 희석시키고, EtOAc(100ml×2)로 추출하고, 유기층을 물(200ml), 염수 용액(200ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 감압하에 농축시켜 조질의 화합물을 얻었으며, 이것을 에터 및 펜탄 세척에 의해 정제시키고, 재결정하여 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(4000mg)을 황색 고체 화합물로서 얻었다.

[0484] LCMS 284 [M+H]⁺

[0485] **단계-2:** 1-(6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-2,3-다이하이드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)에탄-1-온의 합성: DCM(20ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(300mg, 1.06 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, 트리아틸 아민(0.37ml, 2.65 mmol, 2.5 당량)을 0°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 RT에서 교반하고 나서, 염화아세틸(124mg, 1.59mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 RT에서 16시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(50ml)로 희석시키고, EtOAc(50ml×3)로 추출하고, 유기층을 NaHCO₃(100ml), 염수 용액(100ml)으로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 감압하에 농축시켜 조질의 화합물을 얻었으며, 이것을 에터 및 펜탄 중에서의 재결정에 의해 정제시켜 1-(6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-2,3-다이하이드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)에탄-1-온(200mg)을 희백색 고체 화합물로서 얻었다.

[0486] LCMS 326 [M+H]⁺

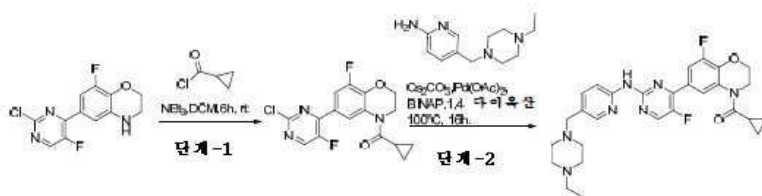
[0487] **단계-3:** 1-(6-(2-((5-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일)아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-2,3-다이하이드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)에탄-1-온의 합성: 다이옥산(10ml) 중 1-(6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-2,3-다이하이드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)에탄-1-온(200mg, 0.676 mmol, 1 당량)의 용액에, 5-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-아민(162mg, 0.738 mmol, 1.1 당량) 및 탄산세슘(299mg, 0.918 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30분 동안 통기시키고 나서, 아세트산팔라듐(6.8mg, 0.030 mmol, 0.05 당량) 및 BINAP(19.12mg, 0.030 mmol, 0.05 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(50ml)로 희석시키고, EtOAc(50ml×2)로 추출하고, 유기층을 NaHCO₃(100ml), 염수 용액(50ml×3)으로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 감압하에 농축시켜 조질의 화합물을 얻었으며, 이것을 역상 콤비-플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-(6-(2-((5-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일)아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-2,3-다이하이드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)에탄-1-온(50mg, 97.84%)을 황색 고체 화합물로서 얻었다.

[0488] LCMS 510.1 [M+H]⁺

[0489] ¹HNMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.96 (s, 1H), 8.66 (d, J = 3.95 Hz, 1H), 8.12 - 8.28 (m, 2H), 7.62 - 7.77 (m, 2H), 4.34 - 4.54 (m, 2H), 3.92 - 4.03 (m, 1H), 3.43 (s, 2H), 2.21 - 2.44 (m, 7H), 0.97 (t, J = 7.24 Hz, 2H) 21 - 2.44 (m, 10H), 0.97 (t, J = 7.24 Hz, 3H).

[0490] **실시예-8:**

사이클로프로필(6-(2-((5-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일)아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-2,3-다이하이드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)메탄온(화합물 8)의 합성:



[0491]

[0492] **단계-1:** (6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-2,3-다이하이드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)(사이클로프로필)메탄온의 합성: DCM(10ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(300mg, 1.06 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, 트리아틸 아민(0.37ml, 2.65 mmol, 2.5 당량)을 0°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 RT에서 30분 동안 교반하고 나서, 사이클로프로판카보닐 클로라이드(165mg, 1.59 mmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 RT에서 16시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(50ml)로 희석시키고, EtOAc(50ml×3)로 추출하고, 유기층을 NaHCO₃(100ml), 염수 용액(100ml)으로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 감압하에 농축시켜 조질의 화합물을 얻었으며, 이것을 에터 및 펜탄 중에서 재결정에 의해 정제시켜 (6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-2,3-다이하이드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)(사이클로프로필)메탄온(300mg)을 희백색 고체 화합물로서 제공하였다.

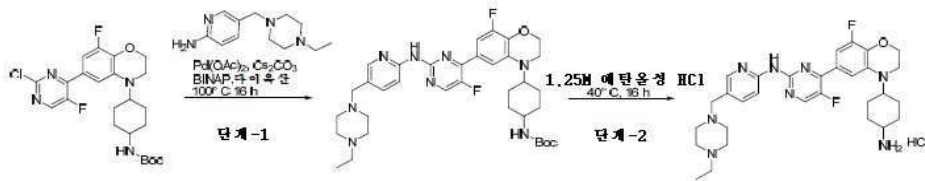
[0493] LCMS 352 [M+H]⁺

[0494] 단계-2: 사이클로프로필(6-(2-((5-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일)아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-2,3-다이하이드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)메탄온의 합성: 다이옥산(10ml) 중 (6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-2,3-다이하이드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)(사이클로프로필)메탄온(200mg, 0.676 mmol, 1 당량)의 용액에, 5-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-아민(162mg, 0.738 mmol, 1.1 당량) 및 탄산세슘(299mg, 0.918 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30분 동안 통기시키고, 아세트산팔라듐(6.8mg, 0.030 mmol, 0.05 당량) 및 BINAP(19.12mg, 0.030 mmol, 0.05 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(50ml)로 희석시키고, EtOAc(50ml×2)로 추출하고, 유기층을 NaHCO₃(100ml), 염수 용액(50ml×3)으로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 감압하에 농축시켜 조질의 화합물을 얻었으며, 이것을 역상 콤비-플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 사이클로프로필(6-(2-((5-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일)아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-2,3-다이하이드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)메탄온(80mg)을 황색 고체 화합물로서 얻었다.

[0495] LCMS 536 [M+H]⁺

[0496] ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.98 (s, 1H), 8.66 (d, J = 3.95 Hz, 1H), 8.43 (br. s., 1H), 8.11 - 8.27 (m, 2H), 7.63 - 7.80 (m, 2H), 4.47 (t, J = 4.17 Hz, 2H), 4.09 (br. s., 2H), 3.42 (s, 3H), 2.38 (br. s., 3H), 2.24 - 2.35 (m, 4H), 2.11 - 2.24 (m, 5H), 0.94 - 1.06 (m, 3H), 0.89 (dd, J = 3.73, 6.80 Hz, 2H).

[0497] 실시예-9: 4-(4-(4-아미노사이클로헥실)-8-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(5-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일)-5-플루오로피리미딘-2-아민(화합물 9)의 합성:



[0498]

[0499] 단계-1: tert-부틸 (4-(6-(2-((5-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일)아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-2,3-다이하이드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)사이클로헥실)카바메이트의 합성: 다이옥산(4ml) 중 4-(4-((tert-부톡시카보닐)아미노)사이클로헥실)-6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일(100mg, 0.31 mmol, 1 당량)의 용액에, 5-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-아민(82mg, 0.34 mmol, 1.1 당량) 및 탄산세슘(151mg, 0.47 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 반응물을 10분 동안 질소 퍼지에 의해 탈기시켰다. 10분 후에, BINAP(6.5mg, 0.0123 mmol, 0.04 당량) 및 Pd(OAc)₂(1.4mg, 0.0062 mmol, 0.02 당량)를 첨가하고 나서, 질소 퍼지를 10분 동안 행하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 반응물을 물(5ml)로 희석시키고, EtOAc(3x10ml)로 추출하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄를 통과시키고, 여과시키고, 유기층을 감압하에 농축시켜 200mg의 조질의 목적하는 생성물을 제공하였다. 조질의 화합물을 콤비-플래시 및 추가의 HPLC에 의해 정제시켜 30mg의 tert-부틸 (4-(6-(2-((5-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일)아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-2,3-다이하이드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)사이클로헥실)카바메이트를 제공하였다.

[0500] LCMS665 [M+H]⁺

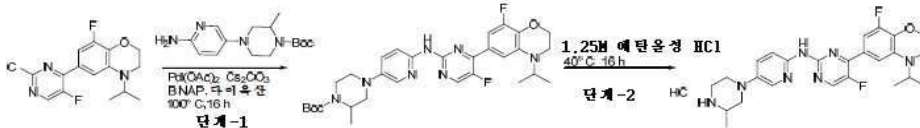
[0501] 단계-2: 4-(4-(4-아미노사이클로헥실)-8-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(5-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일)-5-플루오로피리미딘-2-아민의 합성: 1.25M 에탄올성 HCl(ethanolic HCl)(3 ml) 중 tert-부틸 (4-(6-(2-((5-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일)아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-2,3-다이하이드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)사이클로헥실)카바메이트(20mg)의 용액에. 얻어진 반응 혼합물을 40℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 고체 생성물을 여과시키고, 다이에틸 에터로 세척하고, 감압하에 건조시켜 10mg의 4-(4-(4-아미노사이클로헥실)-8-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(5-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일)-5-플루오로

피리미딘-2-아민 염산염을 제공하였다.

[0502] LCMS 565 [M+H]⁺

[0503] ¹H NMR(400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.73 (s, 1H), 8.65 - 8.42 (m, 2H), 7.69 (t, J = 13.2 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.38 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 25.9 Hz, 4H), 3.96 - 3.36 (m, 14H), 3.20 (d, J = 18.4 Hz, 5H), 2.18 (s, 2H), 2.03 - 1.88 (m, 5H), 1.76 (s, 7H), 1.45 - 1.22 (m, 6H), 1.21 (s, 4H), 0.89 (dd, J = 16.3, 7.6 Hz, 2H).

[0504] 실시예-10: 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(5-(3-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민(화합물 10)의 합성:



[0505]

[0506] 단계-1: tert-부틸 4-(6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)-2-메틸피페라진-1-카복실레이트의 합성: 다이옥산(5ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(100mg, 0.31 mmol, 1 당량)의 용액에, tert-부틸 4-(6-아미노피리딘-3-일)-2-메틸피페라진-1-카복실레이트(98mg, 0.34 mmol, 1.1 당량) 및 탄산세슘(151mg, 0.47 mmol, 1.5 당량)를 첨가하였다. 반응물을 10분 동안 질소 퍼지에 의해 탈기시켰다. 10분 후에, BINAP(7.7mg, 0.0123 mmol, 0.04 당량) 및 Pd(OAc)₂(1.4mg, 0.0062 mmol, 0.02 당량)를 첨가하고 나서, 질소 퍼지를 10분 동안 행하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100°C에서 28시간 동안 교반하였다. 반응은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 반응물을 물(5ml)로 희석시키고, EtOAc(3×10ml)로 추출하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄를 통과시키고, 여과시키고, 유기층을 감압하에 농축시켜 200mg의 조질의 목적하는 생성물을 제공하였다. 조질의 화합물을 콤비-플래시 및 추가의 HPLC에 의해 정제시켜 50mg의 tert-부틸 4-(6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)-2-메틸피페라진-1-카복실레이트를 제공하였다.

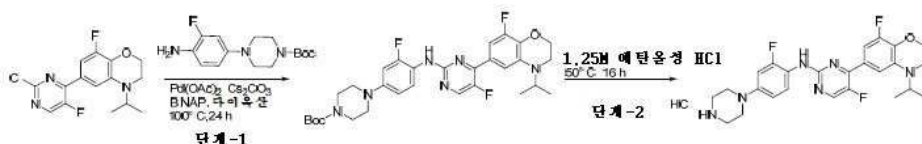
[0507] LCMS 582 [M+H]⁺

[0508] 단계-2: 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(5-(3-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민의 합성: 1.25M 에탄올성 HCl(3ml) 중 tert-부틸 4-(6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)-2-메틸피페라진-1-카복실레이트(50mg)의 용액에. 얻어진 반응 혼합물을 RT에서 16시간 동안 교반하였다. 반응은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 고체 생성물을 여과시키고, 역상 HPLC에 의해 정제시켜 13 mg의 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(5-(3-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민 염산염을 제공하였다.

[0509] LCMS 482 [M+H]⁺

[0510] ¹H NMR(400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.40 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.04 - 7.98 (m, 1H), 7.50 (q, J = 4.2, 3.5 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.36 - 4.29 (m, 2H), 4.21 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 3.62 (t, J = 13.8 Hz, 2H), 3.39 - 3.33 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.21 - 3.13 (m, 1H), 2.88 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 2.59 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 1.94 (s, 4H), 1.27 (dd, J = 10.9, 6.4 Hz, 12H), 0.90 (s, 1H).

[0511] 실시예-11: 5-플루오로-N-(2-플루오로-4-(피페라진-1-일)페닐)-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-아민(화합물 11)의 합성:



[0512]

[0513] 단계-1: tert-부틸 4-(3-플루오로-4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-카복실레이트의 합성: 다이옥산(4ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(100mg, 0.31 mmol, 1 당량)의 용액에, tert-부틸 4-(4-아미노-3-플루오로페닐)피페라진-1-카복실레이트(101mg, 0.34 mmol, 1.1 당량) 및 탄산세슘(151mg, 0.47 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 반응물을 10분 동안 질소 퍼지에 의해 탈기시켰다. 10분 후에, BINAP(7.7mg, 0.0123 mmol, 0.04 당량) 및 Pd(OAc)₂(1.4mg, 0.0062 mmol, 0.02 당량)를 첨가하고 나서, 질소 퍼지를 10분 동안 행하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100℃에서 24시간 동안 교반하였다. 반응은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 반응물을 물(5ml)로 희석시키고, EtOAc(20ml X 3)로 추출하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄를 통과시키고, 여과시키고, 유기층을 감압하에 농축시켜 조질의 목적하는 생성물을 제공하였다. 조질의 화합물을 역상 HPLC에 의해 정제시켜 75mg의 tert-부틸 4-(3-플루오로-4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-카복실레이트를 제공하였다.

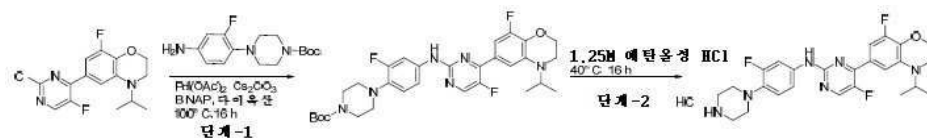
[0514] LCMS 585 [M+H]⁺

[0515] 단계-2: 5-플루오로-N-(2-플루오로-4-(피페라진-1-일)페닐)-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-아민의 합성: 1.25M 에탄올성 HCl(3ml) 중 tert-부틸 4-(3-플루오로-4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-카복실레이트(75mg)의 용액에. 얻어진 반응 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 고체 생성물을 여과시키고, 감압하에 건조시켜 71mg의 5-플루오로-N-(2-플루오로-4-(피페라진-1-일)페닐)-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-아민 염산염을 제공하였다.

[0516] LCMS 485 [M+H]⁺

[0517] ¹H NMR(400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.40 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.30 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.02 - 6.89 (m, 2H), 4.37 - 4.30 (m, 2H), 4.10 (h, J = 5.6 Hz, 1H), 3.50 (s, 4H), 3.39 (s, 3H), 1.22 (d, J = 6.1 Hz, 6H).

[0518] 실시예-12: 5-플루오로-N-(3-플루오로-4-(피페라진-1-일)페닐)-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-아민 염산염(화합물 12)의 합성:



[0519]

[0520] 단계-1: tert-부틸 4-(2-플루오로-4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-카복실레이트의 합성: 다이옥산(4ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(100mg, 0.31 mmol, 1 당량)의 용액에, tert-부틸 4-(4-아미노-2-플루오로페닐)피페라진-1-카복실레이트(82mg, 0.34 mmol, 1.1 당량) 및 탄산세슘(151mg, 0.47 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 반응물을 10분 동안 질소 퍼지에 의해 탈기시켰다. 10분 후에, BINAP(6.5mg, 0.0123 mmol, 0.04 당량) 및 Pd(OAc)₂(1.4mg, 0.0062 mmol, 0.02 당량)를 첨가하고 나서, 질소 퍼지를 10분 동안 행하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 반응물을 물(5ml)로 희석시키고, EtOAc(10ml X 3)로 추출하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄를 통과시키고, 여과시키고, 유기층을 감압하에 농축시켜 200mg의 조질의 목적하는 생성물을 제공하였다. 조질의 화합물을 콤비-플래시 및 추가의 HPLC에 의해 정제시켜 30mg의 tert-부틸 4-(2-플루오로-4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-카복실레이트를 제공하였다.

[0521] LCMS 585 [M+H]⁺

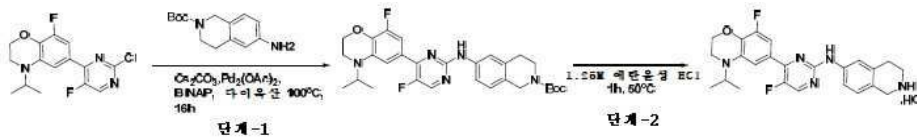
[0522] 단계-2: 5-플루오로-N-(3-플루오로-4-(피페라진-1-일)페닐)-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-

2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-아민 염산염의 합성: 1.25M 에탄올성 HCl(3ml) 중 tert-부틸 4-(2-플루오로-4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-카복실레이트(20mg)의 용액에. 얻어진 반응 혼합물을 40℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 고체 생성물을 여과시키고, 다이에틸 에터로 세척하고, 감압하에 건조시켜 10mg의 5-플루오로-N-(3-플루오로-4-(피페라진-1-일)페닐)-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-아민 염산염을 제공하였다.

[0523] LCMS 485 [M+H]⁺

[0524] ¹H NMR(400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.38 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 14.9, 2.5 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.36 - 7.29 (m, 1H), 7.29 - 7.23 (m, 1H), 7.07 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 4.37 - 4.19 (m, 3H), 3.44 - 3.25 (m, 10H), 2.68 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 1.55 (s, 2H), 1.32 - 1.27 (m, 3H), 1.26 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 0.88 (dd, J = 12.7, 6.8 Hz, 2H).

[0525] 실시예-13: N-(5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-아민(화합물 13)의 합성:



[0526]

[0527] 단계-1: tert-부틸 6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-카복실레이트의 합성: 다이옥산(10ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(200mg, 0.61 mmol, 1 당량)의 용액에, tert-부틸 6-아미노-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-카복실레이트(168mg, 0.67 mmol, 1.1 당량) 및 탄산세슘(298mg, 0.91 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30 분 동안 탈기시키고 나서, 아세트산팔라듐(3mg, 0.01 mmol, 0.02 당량) 및 BINAP(15mg, 0.02 mmol, 0.04 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(30ml)로 희석시키고, EtOAc(100ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 정상 콤비 플래시에 의해 정제시켜 tert-부틸 6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-카복실레이트(80mg, 24%)를 황색 고체 화합물로서 얻었다.

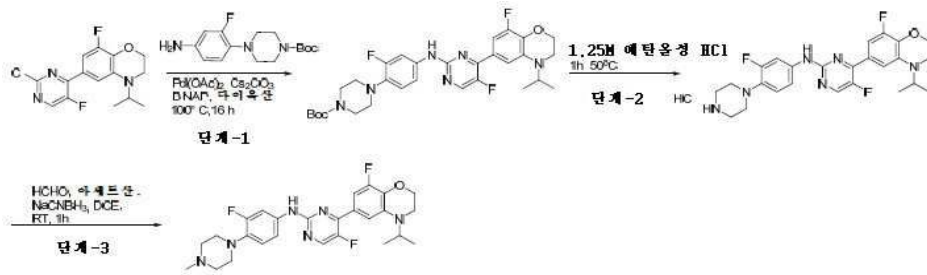
[0528] LCMS538.4[M+H]⁺

[0529] 단계-2: N-(5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-아민의 합성: 에탄올 중 1.25M HCl(5ml) 중 tert-부틸 6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-카복실레이트(90mg, 0.11 mmol, 1 당량)의 용액을 1시간 동안 50℃에서 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 용매를 감압하에 제거하여 N-(5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-아민(40mg, 91%)을 벽돌색 고체 화합물로서 얻었다.

[0530] LCMS 438.4 [M+H]⁺

[0531] ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.75 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.58 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.68 - 7.59 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.15 (dd, J = 15.4, 10.0 Hz, 2H), 4.30 (t, J = 4.2 Hz, 2H), 4.16 (dt, J = 25.2, 5.7 Hz, 3H), 3.33 (dt, J = 17.4, 4.3 Hz, 4H), 2.98 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 1.19 (d, J = 6.5 Hz, 6H).

[0532] 실시예-14: 5-플루오로-N-(3-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4] 옥사진-6-일) 피리미딘-2-아민(화합물 14)의 합성:



[0533]

[0534]

단계-1: tert-부틸 4-(2-플루오로-4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-카복실레이트의 합성: 다이옥산(10ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(300mg, 0.92 mmol, 1 당량)의 용액에, tert-부틸 4-(4-아미노-2-플루오로페닐)피페라진-1-카복실레이트(300mg, 1.01 mmol, 1.1 당량) 및 탄산세슘(450mg, 1.38 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30분 동안 탈기시키고 나서, 아세트산팔라듐(4mg, 0.01 mmol, 0.02 당량) 및 BINAP(23mg, 0.03 mmol, 0.04 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(30ml)로 희석시키고, EtOAc(100ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 정상 콤비 플래시에 의해 정제시켜 tert-부틸 4-(2-플루오로-4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-카복실레이트(95mg, 18%)를 황색 고체 화합물로서 얻었다.

[0535]

LCMS584 [M+H]⁺

[0536]

단계-2: 5-플루오로-N-(3-플루오로-4-(피페라진-1-일)페닐)-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-아민의 합성: 에탄올 중 1.25M HCl(5ml) 중 tert-부틸 4-(2-플루오로-4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-카복실레이트(85mg, 0.15 mmol, 1 당량)의 용액을 50°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 용매를 감압하에 제거하여 5-플루오로-N-(3-플루오로-4-(피페라진-1-일)페닐)-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-아민(80mg, 95%)을 오렌지색 고체 화합물로서 얻었다.

[0537]

LCMS484 [M+H]⁺

[0538]

단계-3: 5-플루오로-N-(3-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-아민의 합성: DCE(5ml) 중 5-플루오로-N-(3-플루오로-4-(피페라진-1-일)페닐)-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-아민(80mg, 0.15 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, 수중 HCHO(0.02ml, 0.46 mmol, 3 당량), 아세트산(0.05ml, 0.75 mmol, 5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 0°C까지 냉각시켰다. NaCNBH₃(29mg, 0.46 mmol, 3 당량)를 상기 혼합물에 첨가하고, 온도를 RT로 상승시켰다. 이 반응 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(25ml)로 희석시키고, EtOAc(50ml×2)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 역상 HPLC에 의해 정제시켜 5-플루오로-N-(3-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-아민(15mg, 19%)을 황색 고체 화합물로서 제공하였다. LCMS 499 [M+H]⁺

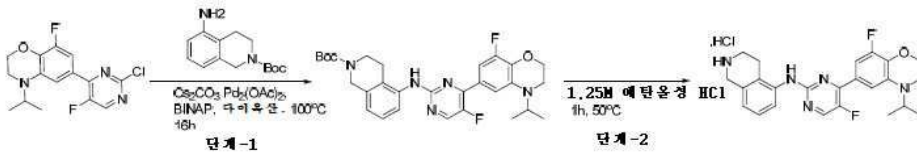
[0539]

¹HNMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.78 (s, 1H), 8.57 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 15.2, 2.5 Hz, 1H), 7.45 - 7.35 (m, 2H), 7.16 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 4.30 (t, J = 4.1 Hz, 2H), 4.15 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 3.13 - 2.95 (m, 10H), 2.63 (s, 3H), 1.19 (d, J = 6.4 Hz, 6H).

[0540]

실시예-15: N-(5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미

단-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-5-아민(화합물 15)의 합성:



[0541]

[0542]

단계-1: tert-부틸 5-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-카복실레이트의 합성: 다이옥산(10ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(200mg, 0.61 mmol, 1 당량)의 용액에, tert-부틸 5-아미노-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-카복실레이트(168mg, 0.67 mmol, 1.1 당량) 및 탄산세슘(298mg, 0.91 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30 분 동안 탈기시키고 나서, 아세트산팔라듐(3mg, 0.01 mmol, 0.02 당량) 및 BINAP(15mg, 0.02 mmol, 0.04 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(30ml)로 희석시키고, EtOAc(100ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 정상 콤비 플래시에 의해 정제시켜 tert-부틸 5-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-카복실레이트(120mg, 36%)를 황색 고체 화합물로서 얻었다.

[0543]

LCMS 538.4 [M+H]⁺

[0544]

단계-2: N-(5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-5-아민의 합성: 에탄올 중 1.25M HCl(5ml) 중 tert-부틸 5-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-카복실레이트(70mg, 0.13 mmol, 1 당량)의 용액을 50°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 용매를 감압하에 제거하여 N-(5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-5-아민(55mg, 89%)을 벽돌색 고체 화합물로서 얻었다.

[0545]

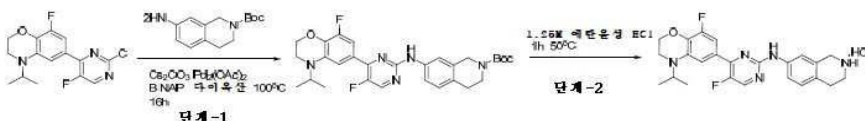
LCMS 438.4 [M+H]⁺

[0546]

¹HNMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.45 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.48 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.59(d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.25 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 28.2, 9.6 Hz, 2H), 4.27 (q, *J* = 5.3, 4.6 Hz, 4H), 4.04 (h, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.31 (dt, *J* = 24.7, 4.6 Hz, 4H), 2.97 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 1.15 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H).

[0547]

실시예-16: N-(5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-아민(화합물 16)의 합성:



[0548]

[0549]

단계-1: tert-부틸 7-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-카복실레이트의 합성: 다이옥산(10ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(200mg, 0.61 mmol, 1 당량)의 용액에, tert-부틸 7-아미노-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-카복실레이트(168mg, 0.67 mmol, 1.1 당량) 및 탄산세슘(298mg, 0.91 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30 분 동안 탈기시키고 나서, 아세트산팔라듐(3mg, 0.01 mmol, 0.02 당량) 및 BINAP(15mg, 0.02 mmol, 0.04 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(30ml)로 희석시키고, EtOAc(100ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이

것을 정상 콤비 플래시에 의해 정제시켜 tert-부틸 7-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-카복실레이트(100mg, 30%)를 황색 고체 화합물로서 얻었다.

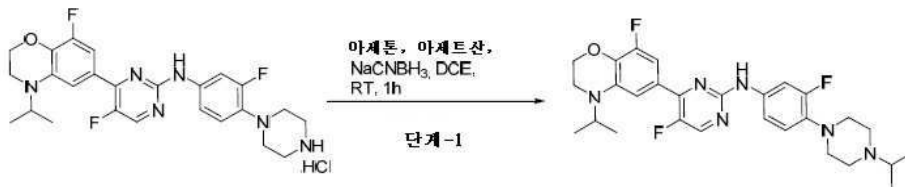
[0550] LCMS 538.4 [M+H]⁺

[0551] 단계-2: N-(5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-아민의 합성: 에탄올 중 1.25M HCl(5ml) 중 tert-부틸 7-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-카복실레이트(90mg, 0.11 mmol, 1 당량)의 용액을 50°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 용매를 감압하에 제거하여 N-(5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-아민(80mg, 79%)을 벽돌색 고체 화합물로서 얻었다.

[0552] LCMS 438.4 [M+H]⁺

[0553] ¹HNMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.75 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.58 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.68 - 7.59 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.15 (dd, J = 15.4, 10.0 Hz, 2H), 4.30 (t, J = 4.2 Hz, 4H), 4.16 (dt, J = 25.2, 5.7 Hz, 1H), 3.33 (dt, J = 17.4, 4.3 Hz, 4H), 2.98 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 1.19 (d, J = 6.5 Hz, 6H).

[0554] 실시예-17: 5-플루오로-N-(3-플루오로-4-(4-아이소프로필피페라진-1-일)페닐)-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-아민(화합물 17)의 합성:



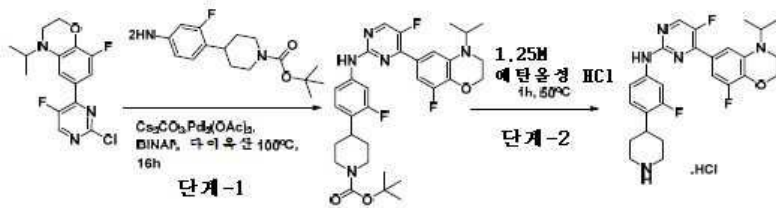
[0555]

[0556] 단계-1: 5-플루오로-N-(3-플루오로-4-(4-아이소프로필피페라진-1-일)페닐)-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-아민의 합성: DCE(5ml) 중 5-플루오로-N-(3-플루오로-4-(피페라진-1-일)페닐)-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-아민(30mg, 0.06 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, 아세톤(0.01ml, 0.18 mmol, 3 당량), 아세트산(0.01ml, 0.3 mmol, 5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 0°C까지 냉각시켰다. NaCNBH₃(11mg, 0.18 mmol, 3 당량)를 상기 혼합물에 첨가하고, 온도를 RT로 상승시켰다. 이 반응 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(25ml)로 희석시키고, EtOAc(50ml×2)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 역상 HPLC에 의해 정제시켜 5-플루오로-N-(3-플루오로-4-(4-아이소프로필피페라진-1-일)페닐)-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-아민(5mg, 15%)을 황색 고체 화합물로서 제공하였다.

[0557] LCMS 527 [M+H]⁺

[0558] ¹HNMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.71 (s, 1H), 8.56 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 15.4, 2.5 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 4.30 (t, J = 4.4Hz, 2H), 4.13 (dp, J = 15.2, 5.9, 5.3 Hz, 1H), 3.18 - 3.04 (m, 2H), 2.94 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 2.58 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.08 (s, 1H), 1.18 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 1.00 (d, J = 6.5 Hz, 6H).

[0559] 실시예-18: 5-플루오로-N-(3-플루오로-4-(피페리딘-4-일)페닐)-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4] 옥사진-6-일) 피리미딘-2-아민(화합물 18)의 합성:



[0560]

[0561]

단계-1: tert-부틸 4-(2-플루오로-4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)페닐)피페리딘-1-카복실레이트의 합성: 다이옥산(10ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(150mg, 0.46 mmol, 1 당량)의 용액에, tert-부틸 4-(4-아미노-2-플루오로페닐)피페리딘-1-카복실레이트(148mg, 0.50 mmol, 1.1 당량) 및 탄산세슘(225mg, 0.69 mmol, 1.5 당량)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30분 동안 탈기시키고 나서, 아세트산팔라듐(3mg, 0.009 mmol, 0.02 당량) 및 BINAP(12mg, 0.018 mmol, 0.04 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 정상 콤비 플래시에 의해 정제시켜 tert-부틸 4-(2-플루오로-4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)페닐)피페리딘-1-카복실레이트(80mg, 30%)를 황색 고체 화합물로서 얻었다.

[0562]

LCMS: 584[M+H]⁺

[0563]

단계-2: 5-플루오로-N-(3-플루오로-4-(피페리딘-4-일)페닐)-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4] 옥사진-6-일) 피리미딘-2-아민의 합성: 에탄올 중 1.25M HCl(5ml) 중 tert-부틸 4-(2-플루오로-4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)페닐)피페리딘-1-카복실레이트(50mg, 0.08 mmol, 1 당량)의 용액을 1시간 동안 50°C에서 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 용매를 감압하에 제거하여 5-플루오로-N-(3-플루오로-4-(피페리딘-4-일)페닐)-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4] 옥사진-6-일)피리미딘-2-아민(34mg, 83%)을 벽돌색 고체 화합물로서 얻었다.

[0564]

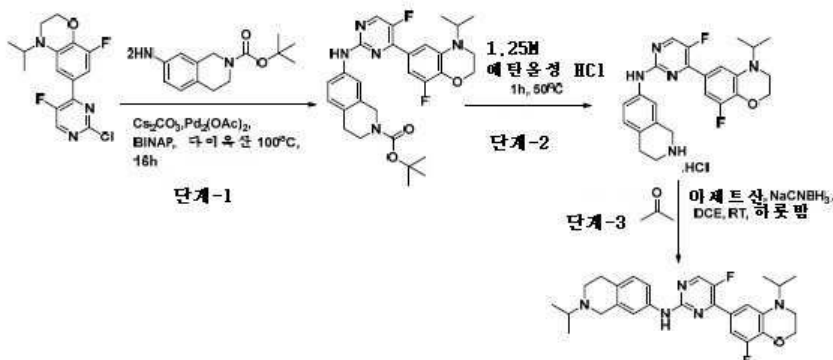
LCMS: 484 [M+H]⁺

[0565]

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.93 (s, 1H), 8.84 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 8.62 (dd, J = 15.0, 7.6 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 13.6, 2.4 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.16 (dd, J = 11.0, 5.6 Hz, 2H), 4.30 (t, J = 4.1 Hz, 2H), 4.17 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 3.40 - 3.28 (m, 4H), 3.13 - 2.96 (m, 3H), 1.88 (h, J = 4.0 Hz, 4H), 1.19 (d, J = 6.5 Hz, 6H).

[0566]

실시예-19: N-(5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)-2-아이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-아민(화합물 19)의 합성:



[0567]

[0568]

단계-1: tert-부틸 7-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-카복실레이트의 합성: 다이옥산(10ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(200mg,

0.61 mmol, 1 당량)의 용액에, tert-부틸 7-아미노-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-카복실레이트(168mg, 0.67 mmol, 1.1 당량) 및 탄산세슘(298mg, 0.91 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30 분 동안 탈기시키고 나서, 아세트산팔라듐(3mg, 0.01 mmol, 0.02 당량) 및 BINAP(15mg, 0.02 mmol, 0.04 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 정상 콤비 플래시에 의해 정제시켜 tert-부틸 7-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-카복실레이트(100mg, 30%)를 황색 고체 화합물로서 얻었다.

[0569] LCMS: 538.4[M+H]⁺

[0570] 단계-2: N-(5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-아민의 합성: 에탄올 중 1.25M HCl(5ml) 중 tert-부틸 7-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-카복실레이트(40mg, 0.07 mmol, 1 당량)의 용액을 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 용매를 감압하에 제거하여 N-(5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-아민(30mg, 94%)을 벽돌색 고체 화합물로서 얻었다.

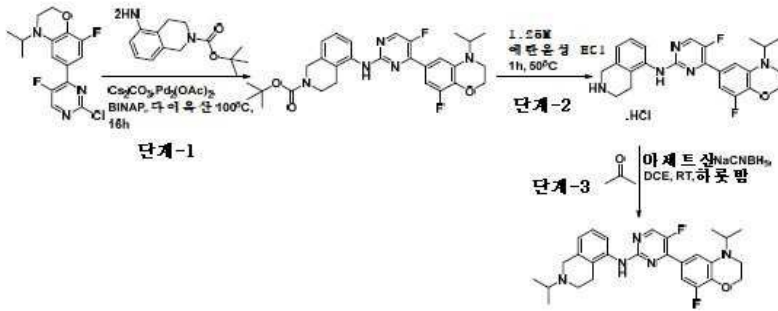
[0571] LCMS: 438.4 [M+H]⁺

[0572] 단계-3: N-(5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)-2-아이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-아민의 합성: DCE(5ml) 중 N-(5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-아민(50mg, 0.1 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, 아세톤(0.02ml, 0.3mmol, 3 당량), 아세트산(0.03ml, 0.5 mmol, 5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 0℃까지 냉각시켰다. NaCNBH₃(19mg, 0.3 mmol, 3 당량)를 상기 혼합물에 첨가하고, 온도를 RT로 상승시켰다. 이 반응 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(25ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(50ml×2)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 역상 HPLC에 의해 정제시켜 N-(5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)-2-아이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-아민(10mg, 20%)을 황색 고체 화합물로서 제공하였다.

[0573] LCMS: 480 [M+H]⁺

[0574] ¹HNMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.57 (s, 1H), 8.54 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.44 - 7.37 (m, 2H), 7.16 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.29 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 4.12 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.30 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 2.84 (dq, J = 14.6, 8.1, 7.3 Hz, 1H), 2.72 (t, J = 5.5Hz, 2H), 2.67 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 1.18 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 1.05 (d, J = 6.5 Hz, 6H).

[0575] 실시예-20: N-(5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)-2-아이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-5-아민(화합물 20)의 합성:



[0576]

[0577]

단계-1: tert-부틸 5-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-카복실레이트의 합성: 다이옥산(10ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(200mg, 0.61 mmol, 1 당량)의 용액에, tert-부틸 5-아미노-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-카복실레이트(168mg, 0.67 mmol, 1.1 당량) 및 탄산세슘(298mg, 0.91 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30 분 동안 탈기시키고, 아세트산팔라듐(3mg, 0.01 mmol, 0.02 당량) 및 BINAP(15mg, 0.02 mmol, 0.04 당량)를 첨가 하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링 하였다. 반응 완료 후, 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 정상 콤비 플래시에 의해 정제시켜 tert-부틸 5-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-카복실레이트(120mg, 36%)를 황색 고체 화합물로서 얻었다.

[0578]

LCMS: 538.4 [M+H]⁺

[0579]

단계-2 N-(5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-5-아민의 합성: 에탄올 중 1.25M HCl(5ml) 중 tert-부틸 5-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-카복실레이트(50mg, 0.09 mmol, 1 당량)의 용액을 50℃에서 1시간 동안 교 반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 용매를 감압하에 제거하여 N-(5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-5-아민(35mg, 88%)을 벽돌색 고체 화합물로서 얻었다.

[0580]

LCMS: 438.4 [M+H]⁺

[0581]

단계-3: N-(5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)-2-아이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-5-아민의 합성: DCE(5ml) 중 N-(5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-5-아민(50mg, 0.1 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, 아세트(0.02ml, 0.3mmol, 3 당량), 아세트산(0.03ml, 0.5 mmol, 5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 0℃까지 냉각시켰다. NaCNBH₃(19mg, 0.3 mmol, 3 당량)를 상기 혼합물에 첨가하고, 온도를 RT로 상승시켰다. 이 반응 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(25ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(50ml×2)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 역상 HPLC에 의해 정제시켜 N-(5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)-2-아이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-5-아민(15mg, 30%)을 황색 고체 화합물로서 제공하였다.

[0582]

LCMS: 480 [M+H]⁺

[0583]

¹HNMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.78 (s, 1H), 8.46 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.38 - 7.29 (m, 2H), 7.13 - 7.06(m, 2H), 6.89 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.27 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 4.03 - 3.97 (m, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.26 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 2.86 - 2.79 (m, 1H), 2.69 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.65 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 1.11

(d, $J = 6.5$ Hz, 6H), 1.04 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H).

[0584] 실시예-21: 5-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4] 옥사진-6-일) 피리미딘-2-일) 아미노)-2-(피페라진-1-일) 벤조나이트릴(화합물 21)의 합성:

[0585]

[0586] 단계-1: tert-부틸 4-(2-시아노-4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-카복실레이트의 합성: 다이옥산(10ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(150mg, 0.46 mmol, 1 당량)의 용액에, tert-부틸 4-(4-아미노-2-시아노페닐)피페라진-1-카복실레이트(168mg, 0.67 mmol, 1.1 당량) 및 탄산세슘(225mg, 0.69 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30분 동안 탈기시키고 나서, 아세트산팔라듐(2mg, 0.009 mmol, 0.02 당량) 및 BINAP(12mg, 0.018 mmol, 0.04 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 정상 콤비 플래시에 의해 정제시켜 tert-부틸 4-(2-시아노-4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-카복실레이트(100mg, 37%)를 황색 고체 화합물로서 얻었다.

[0587] LCMS: 592 [M+H]⁺

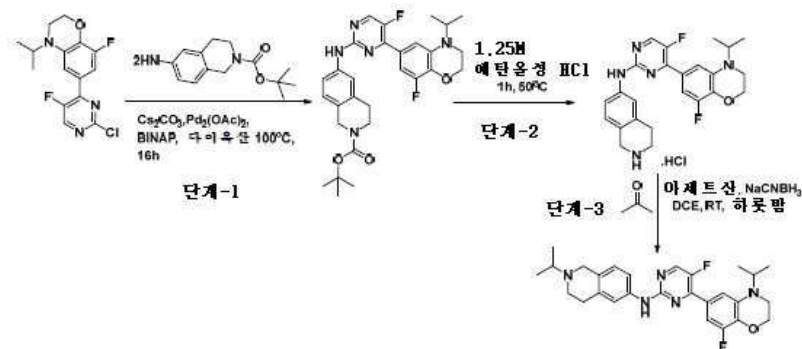
[0588] 단계-2: 5-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4] 옥사진-6-일) 피리미딘-2-일) 아미노)-2-(피페라진-1-일) 벤조나이트릴의 합성: 에탄올 중 1.25M HCl(5ml) 중 tert-부틸 4-(2-시아노-4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-카복실레이트(100mg, 0.16 mmol, 1 당량)의 용액을 50°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 용매를 감압하에 제거하여 5-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)-2-(피페라진-1-일)벤조나이트릴(80mg, 97%)을 벽돌색 화합물로서 얻었다.

[0589] LCMS: 492 [M+H]⁺

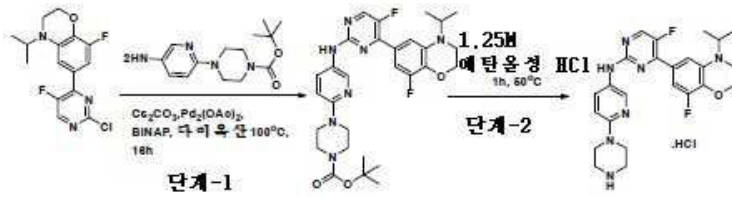
[0590] ¹HNMR: (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 9.95 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.61 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.91 (dd, $J = 9.1, 2.6$ Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 4.29 (t, $J = 3.9$ Hz, 2H), 4.12 (p, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.28 (d, $J = 17.2$ Hz, 10H), 1.18 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H).

[0591] 실시예-22: N-(5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)-2-아이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-아민(화합물 22)의 합성:

[0592]



- [0593] 단계-1: tert-부틸 6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-카복실레이트의 합성: 다이옥산(10ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(200mg, 0.61 mmol, 1 당량)의 용액에, tert-부틸 6-아미노-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-카복실레이트(168mg, 0.67 mmol, 1.1 당량) 및 탄산세슘(298mg, 0.91 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30 분 동안 탈기시키고 나서, 아세트산팔라듐(3mg, 0.01 mmol, 0.02 당량) 및 BINAP(15mg, 0.02 mmol, 0.04 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 정상 콤비-플래시에 의해 정제시켜 tert-부틸 6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-카복실레이트(80mg, 24%)를 황색 고체 화합물로서 얻었다.
- [0594] LCMS: 538.4[M+H]⁺
- [0595] 단계-2: N-(5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-아민의 합성: 에탄올 중 1.25M HCl(5ml) 중 tert-부틸 6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-카복실레이트(30mg, 0.05 mmol, 1 당량)의 용액을 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 용매를 감압하에 제거하여 N-(5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-아민(22mg, 92%)을 벽돌색 고체 화합물로서 얻었다.
- [0596] LCMS: 439.4 [M+H]⁺
- [0597] 단계-3: N-(5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)-2-아이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-아민의 합성: DCE(5ml) 중 N-(5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-아민(50mg, 0.1 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, 아세톤(0.02ml, 0.3mmol, 3 당량), 아세트산(0.03ml, 0.5 mmol, 5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 0℃까지 냉각시켰다. NaCNBH₃(19mg, 0.3 mmol, 3 당량)를 상기 혼합물에 첨가하고, 온도를 RT로 상승시켰다. 이 반응 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(25ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(50ml×2)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 역상 HPLC에 의해 정제시켜 N-(5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)-2-아이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-아민(10mg, 20%)을 황색 고체 화합물로서 제공하였다.
- [0598] LCMS: 480 [M+H]⁺
- [0599] ¹HNMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.57 (s, 1H), 8.55 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.41(s, 1H), 7.16 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.30 (t, *J* = 4.3 Hz, 2H), 4.13 (p, *J* = 6.5, 6.0Hz, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.33 - 3.24 (m, 2H), 2.84 (p, *J* = 6.5 Hz, 1H), 2.75 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.67 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 1.18 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H), 1.05 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H).
- [0600] 실시예-23: 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)피리미딘-2-아민(화합물 23)의 합성:



[0601]

[0602]

단계-1: tert-부틸 4-(5-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-2-일)피페라진-1-카복실레이트의 합성: 다이옥산(10ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(100mg, 0.3 mmol, 1 당량)의 용액에, tert-부틸 4-(5-아미노피리딘-2-일)피페라진-1-카복실레이트(94mg, 0.33 mmol, 1.1 당량) 및 탄산세슘(147mg, 0.45 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30분 동안 탈기시키고 나서, 아세트산팔라듐(2mg, 0.006 mmol, 0.02 당량) 및 BINAP(8mg, 0.012 mmol, 0.04 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 정상 콤비 플래시에 의해 정제시켜 tert-부틸 4-(5-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-2-일)피페라진-1-카복실레이트(50mg, 29%)를 황색 고체 화합물로서 얻었다.

[0603]

LCMS: 568 [M+H]⁺

[0604]

단계-2: 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)피리미딘-2-아민의 합성: 에탄올 중 1.25M HCl(5ml) 중 tert-부틸 4-(5-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-2-일)피페라진-1-카복실레이트(50mg, 0.08 mmol, 1 당량)의 용액을 50°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 용매를 감압하에 제거하여 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)피리미딘-2-아민(40mg, 91%)을 황색 고체 화합물로서 얻었다.

[0605]

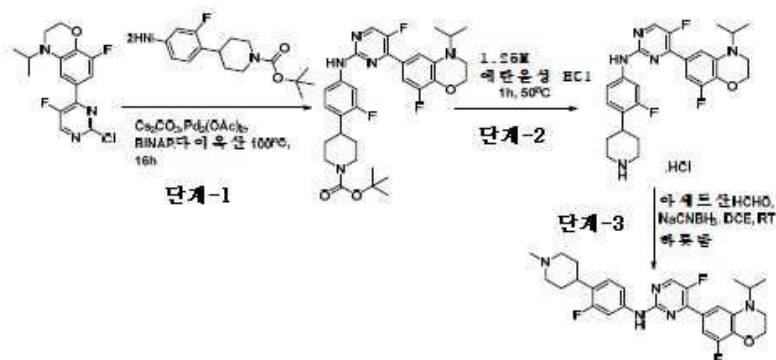
LCMS: 468 [M+H]⁺

[0606]

¹HNMR: (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 9.67 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.57 (dd, *J* = 9.2, 3.3 Hz, 2H), 8.01 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.17 - 7.10 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.29 (t, *J* = 4.3 Hz, 2H), 4.11 (p, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.71 (d, *J* = 6.0 Hz, 4H), 3.30 (t, *J* = 4.4 Hz, 2H), 3.21 (d, *J* = 5.4 Hz, 4H), 1.17 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H).

[0607]

실시예-24: 5-플루오로-N-(3-플루오로-4-(1-메틸피페리딘-4-일)페닐)-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-아민(화합물 24)의 합성:



[0608]

[0609]

단계-1: tert-부틸 4-(2-플루오로-4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)페닐)피페리딘-1-카복실레이트의 합성: 다이옥산(10ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(150mg,

0.46 mmol, 1 당량)의 용액에, tert-부틸 4-(4-아미노-2-플루오로페닐)피페리딘-1-카복실레이트(148mg, 0.50 mmol, 1.1 당량) 및 탄산세슘(225mg, 0.69 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30분 동안 탈기시키고 나서, 아세트산팔라듐(3mg, 0.009 mmol, 0.02 당량) 및 BINAP(12mg, 0.018 mmol, 0.04 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 정상 콤비 플래시에 의해 정제시켜 tert-부틸 4-(2-플루오로-4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)페닐)피페리딘-1-카복실레이트(200mg, 74%)를 황색 고체 화합물로서 얻었다.

[0610] LCMS: 584[M+H]⁺

[0611] 단계-2: 5-플루오로-N-(3-플루오로-4-(피페리딘-4-일)페닐)-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4] 옥사진-6-일) 피리미딘-2-아민의 합성: 에탄올 중 1.25M HCl(5ml) 중 tert-부틸 4-(2-플루오로-4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)페닐)피페리딘-1-카복실레이트(200mg, 0.34 mmol, 1 당량)의 용액을 50°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 용매를 감압하에 제거하여 5-플루오로-N-(3-플루오로-4-(피페리딘-4-일)페닐)-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4] 옥사진-6-일)피리미딘-2-아민(150mg, 90%)을 황색 고체 화합물로서 얻었다.

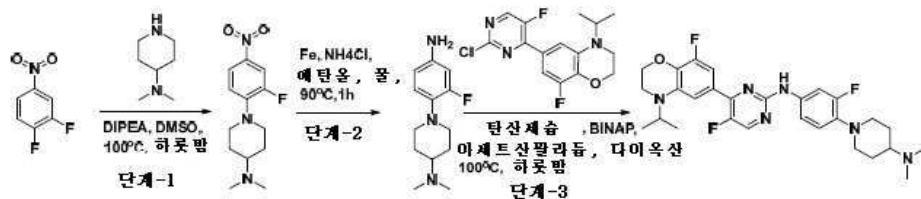
[0612] LCMS: 484 [M+H]⁺

[0613] 단계-3: 5-플루오로-N-(3-플루오로-4-(1-메틸피페리딘-4-일)페닐)-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-아민의 합성: DCE(5ml) 중 5-플루오로-N-(3-플루오로-4-(피페리딘-4-일)페닐)-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4] 옥사진-6-일)피리미딘-2-아민(100mg, 0.2 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, 폼알데하이드(수중 40%)(0.02ml, 0.61 mmol, 3 당량), 아세트산(0.05ml, 1.0 mmol, 5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 0°C까지 냉각시켰다. NaCNBH₃(38mg, 0.61 mmol, 3 당량)를 상기 혼합물에 첨가하고, 온도를 RT로 상승시켰다. 이 반응 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(25ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(50ml×2)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 역상 HPLC에 의해 정제시켜 5-플루오로-N-(3-플루오로-4-(1-메틸피페리딘-4-일)페닐)-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-아민(15mg, 15%)을 황색 고체 화합물로서 제공하였다.

[0614] LCMS: 498 [M+H]⁺

[0615] ¹HNMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.88 (s, 1H), 8.60 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.75 (dd, J = 13.7, 2.2 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.40 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.24 - 7.13 (m, 2H), 4.30 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 4.17 (p, J = 6.5 Hz, 1H), 3.31 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 2.87 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 2.40 (s, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.98 (td, J = 10.9, 4.4 Hz, 2H), 1.69 (dd, J = 12.0, 8.3 Hz, 4H), 1.18 (d, J = 6.5 Hz, 6H).

[0616] 실시예-25: N-(4-(4-(다이메틸아미노)피페리딘-1-일)-3-플루오로페닐)-5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-아민(화합물 25)의 합성:



[0617]

[0618] 단계-1: 합성 1-(2-플루오로-4-나이트로페닐)-N,N-다이메틸피페리딘-4-아민의 합성: DMSO(10ml) 중 1,2-다이플

루오로-4-나이트로벤젠(400mg, 2.5 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, DIPEA(1.7ml, 10 mmol, 4 당량) 및 N,N-다이메틸피페리딘-4-아민(556mg, 2.76 mmol, 1.1 당량)을 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 혼합물을 빙수(10ml)로 희석시키고, 관찰된 고체를 여과시키고, 진공하에 건조시켜 1-(2-플루오로-4-나이트로페닐)-N,N-다이메틸피페리딘-4-아민(600mg, 89%)을 황색 고체 화합물로서 얻었다.

[0619] LCMS: 268 [M+H]⁺

[0620] **단계-2: 1-(4-아미노-2-플루오로페닐)-N,N-다이메틸피페리딘-4-아민의 합성:** 에탄올(8ml), 물(2ml) 중 1-(2-플루오로-4-나이트로페닐)-N,N-다이메틸피페리딘-4-아민(500mg, 1.87 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, 철 분말(iron powder)(315mg, 5.61 mmol, 3 당량) 및 염화암모늄(202mg, 3.74 mmol, 2 당량)을 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 90℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 혼합물을 물(30ml)로 희석시키고, EtOAc(100ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수(50ml)로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 1-(4-아미노-2-플루오로페닐)-N,N-다이메틸피페리딘-4-아민(400mg, 90%)을 암갈색 고체 화합물로서 얻었다.

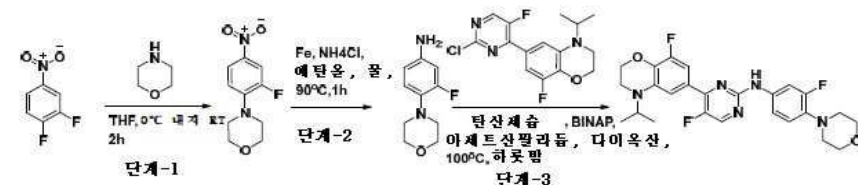
[0621] LCMS: 238 [M+H]⁺

[0622] **단계-3: N-(4-(4-(다이메틸아미노)피페리딘-1-일)-3-플루오로페닐)-5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-아민의 합성:** 다이옥산(10ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(100mg, 0.3 mmol, 1 당량)의 용액에, 1-(4-아미노-2-플루오로페닐)-N,N-다이메틸피페리딘-4-아민(78mg, 0.33 mmol, 1.1 당량) 및 탄산세슘(147mg, 0.45 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30분 동안 탈기시키고 나서, 아세트산팔라듐(2mg, 0.006 mmol, 0.02 당량) 및 BINAP(8mg, 0.012 mmol, 0.04 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 역상 HPLC에 의해 정제시켜 N-(4-(4-(다이메틸아미노)피페리딘-1-일)-3-플루오로페닐)-5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-아민(20mg, 12%)을 황색 고체 화합물로서 얻었다.

[0623] LCMS: 527 [M+H]⁺

[0624] ¹HNMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.74 (s, 1H), 8.57 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.72 (dd, J = 15.3, 2.5 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.36 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 4.30 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 4.16 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 3.30 (dd, J = 9.6, 5.2 Hz, 4H), 2.63 - 2.54 (m, 2H), 2.22 (s, 7H), 1.84 (dd, J = 12.7, 3.6 Hz, 2H), 1.54 (tt, J = 13.3, 6.7 Hz, 2H), 1.18 (d, J = 6.5 Hz, 6H).

[0625] **실시예-26: 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(3-플루오로-4-몰폴리노페닐)피리미딘-2-아민(화합물 26)의 합성:**



[0626] **단계-1: 합성 4-(2-플루오로-4-나이트로페닐) 몰폴린의 합성:**

[0628] THF(15ml) 중 몰폴린(2.5ml, 28 mmol, 4.5 당량)의 교반된 용액에, 1,2-다이플루오로-4-나이트로벤젠(1000mg, 6.28 mmol, 1 당량)을 0℃에서 첨가하였다. 온도를 RT로 상승시키고, 이 혼합물을 T에서 2시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 혼합물을 물(100ml)로 희석시키고, EtOAc(200ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수(50ml)로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서

건조시키고, 감압하에 농축시켜 4-(2-플루오로-4-나이트로페닐) 몰폴린(1000mg, 70%)을 황색 고체 화합물로서 얻었다.

[0629] LCMS: 227 [M+H]⁺

[0630] 단계-2: 3-플루오로-4-몰폴리노아닐린의 합성:

[0631] 에탄올(8ml), 물(2ml) 중 4-(2-플루오로-4-나이트로페닐) 몰폴린(400mg, 1.76 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, 철 분말(297mg, 5.3 mmol, 3 당량) 및 염화암모늄(190mg, 3.52 mmol, 2 당량)을 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 90°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 혼합물을 물(30ml)로 희석시키고, EtOAc(100ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수(50ml)로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 정상 콤비 플래시에 의해 정제시켜 3-플루오로-4-몰폴리노아닐린(240mg, 69%)을 암갈색 고체 화합물로서 얻었다.

[0632] LCMS: 197 [M+H]⁺

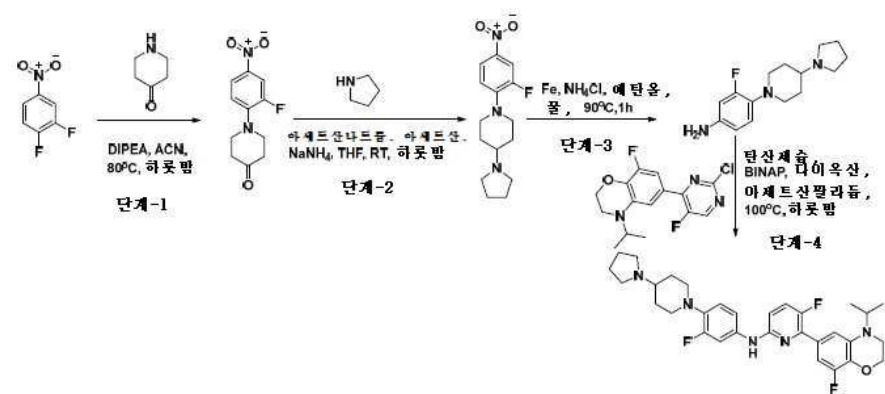
[0633] 단계-3: 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(3-플루오로-4-몰폴리노페닐)피리미딘-2-아민의 합성:

[0634] 다이옥산(10ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(100mg, 0.3 mmol, 1 당량)의 용액에, 3-플루오로-4-몰폴리노아닐린(66mg, 0.33 mmol, 1.1 당량) 및 탄산세슘(147mg, 0.45 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30분 동안 탈기시키고 나서, 아세트산팔라듐(2mg, 0.006 mmol, 0.02 당량) 및 BINAP(8mg, 0.012 mmol, 0.04 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 역상 HPLC에 의해 정제시켜 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(3-플루오로-4-몰폴리노페닐)피리미딘-2-아민(20mg, 13%)을 황색 고체 화합물로서 얻었다.

[0635] LCMS: 486 [M+H]⁺

[0636] ¹HNMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.75 (s, 1H), 8.56 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 15.5, 2.5 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.41 - 7.35 (m, 1H), 7.20 - 7.12 (m, 1H), 6.98 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 4.30 (t, J = 4.2 Hz, 2H), 4.15 (p, J = 7.7, 7.1 Hz, 1H), 3.74 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.30 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 2.94 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 1.18 (d, J = 6.5 Hz, 6H).

[0637] 실시예-27: 5-플루오로-N-(3-플루오로-4-(4-(피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일)페닐)-6-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-아민 (화합물 27)의 합성:



[0638]

[0639] 단계-1: 1-(2-플루오로-4-나이트로페닐) 피페리딘-4-온의 합성

[0640] ACN(30ml) 중 1,2-다이플루오로-4-나이트로벤젠(3000mg, 18.8 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, DIPEA(6.6ml, 37.6 mmol, 2 당량) 및 피페리딘-4-온(2906mg, 18.8 mmol, 1 당량)을 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 80°C에서

하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 혼합물을 EtOAc(200ml)로 희석시키고, 10% HCl(100ml) 및 염수(100ml)로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 1-(2-플루오로-4-나이트로페닐) 피페리딘-4-온(4200mg, 94%)을 황색 고체 화합물로서 얻었다.

[0641] LCMS: 239 [M+H]⁺

[0642] 단계-2: 합성 1-(2-플루오로-4-나이트로페닐)-4-(피롤리딘-1-일)피페리딘:

[0643] THF(20ml) 중 1-(2-플루오로-4-나이트로페닐) 피페리딘-4-온(2000mg, 8.4 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, 피롤리딘(1ml, 11.76 mmol, 1.4 당량), 나트륨 아세테이트(1033mg, 12.6 mmol, 1.5 당량) 및 아세트산(1ml)을 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 나트륨 보로하이드라이드(570mg, 15 mmol, 1.5 당량)를 상기 혼합물에 첨가하고, 얻어진 반응 혼합물을 RT에서 하룻밤 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 혼합물을 물(100ml)로 희석시키고, EtOAc(100ml×2)로 추출하였다. 유기층을 물(100ml) 및 염수(100ml)로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 1-(2-플루오로-4-나이트로페닐)-4-(피롤리딘-1-일)피페리딘(2000mg, 81%)을 황색 고체 화합물로서 얻었다.

[0644] LCMS: 294 [M+H]⁺

[0645] 단계-3: 3-플루오로-4-(4-(피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일)아닐린의 합성:

[0646] 에탄올(10ml), 물(3ml) 중 1-(2-플루오로-4-나이트로페닐)-4-(피롤리딘-1-일)피페리딘(1000mg, 3.4 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, 철 분말(573mg, 10.2 mmol, 3 당량) 및 염화암모늄(367mg, 6.8 mmol, 2 당량)을 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 90℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 혼합물을 물(50ml)로 희석시키고, EtOAc(100ml×2)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수(50ml)로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 3-플루오로-4-(4-(피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일)아닐린(700mg, 78%)을 암갈색 고체 화합물로서 얻었다.

[0647] LCMS: 264 [M+H]⁺

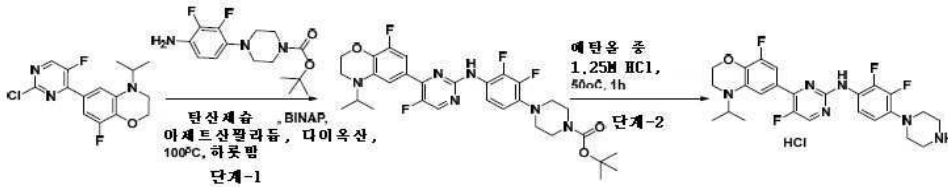
[0648] 단계-4: 합성 5-플루오로-N-(3-플루오로-4-(4-(피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일)페닐)-6-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리딘-2-아민의 합성:

[0649] 다이옥산(10ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(100mg, 0.3 mmol, 1 당량)의 용액에 3-플루오로-4-(4-(피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일)아닐린(87mg, 0.33 mmol, 1.1 당량) 및 탄산세슘(147mg, 0.45 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30분 동안 탈기시키고 나서, 아세트산팔라듐(2mg, 0.006 mmol, 0.02 당량) 및 BINAP(8mg, 0.012 mmol, 0.04 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 역상 HPLC에 의해 정제시켜 5-플루오로-N-(3-플루오로-4-(4-(피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일)페닐)-6-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리딘-2-아민(40mg, 24%)을 황색 고체 화합물로서 얻었다.

[0650] LCMS: 553.5 [M+H]⁺

[0651] ¹HNMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.71 (s, 1H), 8.56 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 15.3Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 6.97 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 4.33 - 4.26 (m, 2H), 4.15 (dq, *J* = 14.0, 7.5, 6.9 Hz, 1H), 3.33 - 3.21 (m, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.56 (d, *J* = 5.1 Hz, 4H), 2.12 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 1.98 - 1.90 (m, 2H), 1.69 (t, *J* = 5.1 Hz, 4H), 1.56 (q, *J* = 10.8, 9.4 Hz, 2H), 1.18 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H).

[0652] 실시예-28: N-(2,3-다이플루오로-4-(피페라진-1-일)페닐)-5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-아민(화합물 28)의 합성:



[0653]

[0654] 단계-1: 합성 tert-부틸 4-(2,3-다이플루오로-4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-카복실레이트의 합성

[0655] 다이옥산(10ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(100mg, 0.3 mmol, 1 당량)의 용액에, tert-부틸 4-(4-아미노-2,3-다이플루오로페닐)피페라진-1-카복실레이트(103mg, 0.33 mmol, 1.1 당량) 및 탄산세슘(147mg, 0.45 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30분 동안 탈기시키고 나서, 아세트산팔라듐(2mg, 0.006 mmol, 0.02 당량) 및 BINAP(8mg, 0.012 mmol, 0.04 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 역상 HPLC에 의해 정제시켜 tert-부틸 4-(2,3-다이플루오로-4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-카복실레이트(90mg, 48%)를 황색 고체 화합물로서 얻었다.

[0656] LCMS: 603 [M+H]⁺

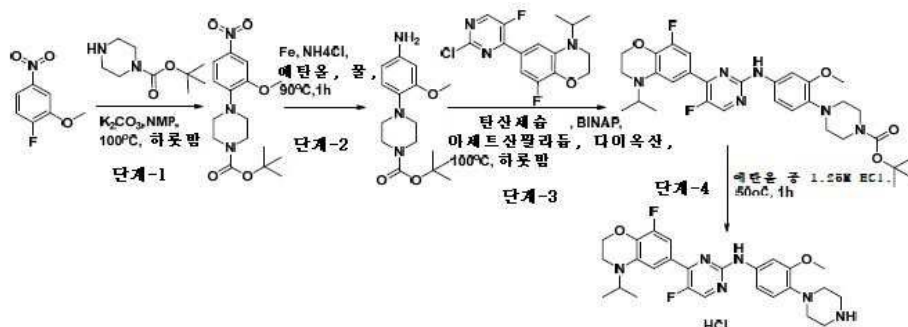
[0657] 단계-2: N-(2,3-다이플루오로-4-(피페라진-1-일)페닐)-5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-아민의 합성:

[0658] 에탄올 중 1.25M HCl(5ml) 중 tert-부틸 4-(2,3-다이플루오로-4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-카복실레이트(90mg, 0.14 mmol, 1 당량)의 용액을 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 용매를 감압하에 제거하여 N-(2,3-다이플루오로-4-(피페라진-1-일)페닐)-5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-아민(60mg, 75%)을 갈색 고체 화합물로서 얻었다.

[0659] LCMS: 503 [M+H]⁺

[0660] ¹HNMR:(400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.35 (s, 1H), 8.88 (d, J = 19.7 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.33(d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 6.90 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 4.31 - 4.23 (m, 2H), 4.03 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 3.26 (q, J = 6.4, 5.7 Hz, 10H), 1.15 (d, J = 6.4 Hz, 6H).

[0661] 실시예-29: 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(3-메톡시-4-(피페라진-1-일)페닐)피리미딘-2-아민(화합물 29)의 합성:



[0662]

[0663] 단계-1: 합성 tert-부틸 4-(2-메톡시-4-나이트로페닐) 피페라진-1-카복실레이트의 합성:

[0664] NMP(15ml) 중 1-플루오로-2-메톡시-4-나이트로벤젠(1000mg, 5.8 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, K₂CO₃(1601mg, 11.6 mmol, 2 당량) 및 tert-부틸 피페라진-1-카복실레이트(1632mg, 8.77 mmol, 1.5 당량)를 첨가하였다. 얻어진

반응 혼합물을 100℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 혼합물을 물(50ml)로 희석시키고, EtOAc(100ml×2)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수(50ml)로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 tert-부틸 4-(2-메톡시-4-나이트로페닐) 피페라진-1-카복실레이트(1200mg, 61%)를 암갈색 고체 화합물로서 얻었다.

[0665] LCMS: 338 [M+H]⁺

[0666] 단계-2: tert-부틸 4-(4-아미노-2-메톡시페닐) 피페라진-1-카복실레이트의 합성:

[0667] 에탄올(8ml), 물(2ml) 중 tert-부틸 4-(2-메톡시-4-나이트로페닐) 피페라진-1-카복실레이트(400mg, 1.18 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, 철 분말(297mg, 3.56 mmol, 3 당량) 및 염화암모늄(190mg, 2.36mmol, 2 당량)을 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 90℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 혼합물을 물(30ml)로 희석시키고, EtOAc(100ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수(50ml)로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 정상 콤비 플래시에 의해 정제시켜 tert-부틸 4-(4-아미노-2-메톡시페닐)피페라진-1-카복실레이트(250mg, 69%)를 암갈색 고체 화합물로서 얻었다.

[0668] LCMS: 308 [M+H]⁺

[0669] 단계-3: tert-부틸 4-(4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)-2-메톡시페닐)피페라진-1-카복실레이트의 합성:

[0670] 다이옥산(10ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(100mg, 0.3 mmol, 1 당량)의 용액에, tert-부틸 4-(4-아미노-2-메톡시페닐)피페라진-1-카복실레이트(101mg, 0.33 mmol, 1.1 당량) 및 탄산세슘(147mg, 0.45 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30분 동안 탈기시키고 나서, 아세트산팔라듐(2mg, 0.006 mmol, 0.02 당량) 및 BINAP(8mg, 0.012 mmol, 0.04 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 역상 HPLC에 의해 정제시켜 tert-부틸 4-(4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)-2-메톡시페닐)피페라진-1-카복실레이트(40mg, 22%)를 황색 고체 화합물로서 얻었다.

[0671] LCMS: 597 [M+H]⁺

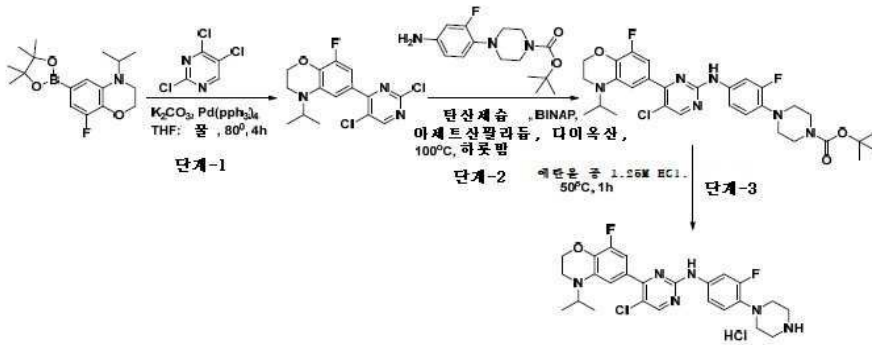
[0672] 단계-4: 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(3-메톡시-4-(피페라진-1-일)페닐)피리미딘-2-아민의 합성:

[0673] 에탄올 중 1.25M HCl(5ml) 중 tert-부틸 4-(4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)-2-메톡시페닐)피페라진-1-카복실레이트(40mg, 0.06 mmol, 1 당량)의 용액을 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 용매를 감압하에 제거하여 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(3-메톡시-4-(피페라진-1-일)페닐)피리미딘-2-아민(20mg, 56%)을 갈색 고체 화합물로서 얻었다.

[0674] LCMS: 497 [M+H]⁺

[0675] ¹HNMR : (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 9.59 (s, 1H), 9.00 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.55 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 7.46(d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.37 - 7.25 (m, 1H), 7.19 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.34 - 4.25 (m, 2H), 4.12 (p, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.79 (s, 4H), 3.34 - 3.27 (m, 2H), 3.27 - 3.17 (m, 4H), 3.13 (t, *J* = 4.6 Hz, 3H), 1.18 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H).

[0676] 실시예-30: 5-클로로-N-(3-플루오로-4-(피페라진-1-일)페닐)-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-아민(화합물 30)의 합성:



[0677]

[0678] 단계-1: 6-(2,5-다이클로로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진의 합성:

[0679] THF:물(1:1= 10ml) 중 2,4,5-트라이클로로피리미딘(300mg, 1.64 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, 8-플루오로-4-아이소프로필-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(52.9mg, 1.64 mmol, 1 당량), 탄산칼륨(453mg, 3.28 mmol, 2 당량) 및 Pd(PPh₃)₄(95mg, 0.08 mmol, 0.05 당량)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 80°C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml×2)로 추출하였다. 유기층을 물(100ml) 및 염수 용액(100ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질의 화합물을 얻었으며, 이것을 정상 콤비-플래시에 의해 정제시켜 6-(2,5-다이클로로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(350mg, 62%)을 황색 고체로서 제공하였다.

[0680] LCMS: 342 [M+H]⁺

[0681] 단계-2: 합성 tert-부틸 4-(4-((5-클로로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)-2-플루오로페닐)피페라진-1-카복실레이트의 합성:

[0682] 다이옥산(10ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(100mg, 0.3 mmol, 1 당량)의 용액에, tert-부틸 4-(4-아미노-2,3-다이플루오로페닐)피페라진-1-카복실레이트(103mg, 0.33 mmol, 1.1 당량) 및 탄산세슘(147mg, 0.45 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30분 동안 탈기시키고 나서, 아세트산팔라듐(2mg, 0.006 mmol, 0.02 당량) 및 BINAP(8mg, 0.012 mmol, 0.04 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 역상 HPLC에 의해 정제시켜 tert-부틸 4-(4-((5-클로로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)-2-플루오로페닐)피페라진-1-카복실레이트(70mg, 40%)를 황색 고체 화합물로서 얻었다.

[0683] LCMS: 601 [M+H]⁺

[0684] 단계-3: 5-클로로-N-(3-플루오로-4-(피페라진-1-일)페닐)-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-아민의 합성:

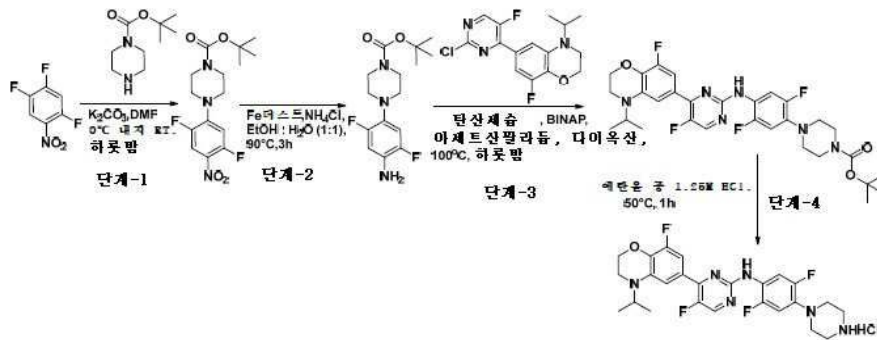
[0685] 에탄올 중 1.25M HCl(5ml) 중 tert-부틸 4-(4-((5-클로로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)-2-플루오로페닐)피페라진-1-카복실레이트(70mg, 0.11 mmol, 1 당량)의 용액을 50°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 용매를 감압하에 제거하여 5-클로로-N-(3-플루오로-4-(피페라진-1-일)페닐)-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-아민(50mg, 79%)을 벽돌색 고체 화합물로서 얻었다.

[0686] LCMS: 501 [M+H]⁺

[0687] ¹HNMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.97 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.78 (dd, J = 15.2, 2.5 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.04 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 11.2 Hz,

1H), 4.32- 4.25 (m, 2H), 4.09 (s, 1H), 3.34 - 3.27 (m, 2H), 3.27 - 3.19 (m, 4H), 3.16 (dd, $J = 6.9, 3.4$ Hz, 4H), 1.17(d, $J = 6.5$ Hz, 6H).

[0688] 실시예-31: *N*-(2,5-다이플루오로-4-(피페라진-1-일)페닐)-5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-아민(화합물 31)의 합성:



[0689]

[0690] 단계-1: *tert*-부틸 4-(2,5-다이플루오로-4-나이트로페닐)피페라진-1-카복실레이트의 합성:

[0691] DMF(10ml) 중 1,2,4-트라이플루오로-5-나이트로벤젠(500mg, 2.85 mmol, 1 당량) 및 K_2CO_3 (432mg, 3.13 mmol, 1.1 당량)의 용액에, DMF(5ml) 중 *tert*-부틸 피페라진-1-카복실레이트(526mg, 2.85 mmol, 1 당량)의 용액을 0°C에서 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 0°C에서 15분 동안, 이어서 RT에서 하룻밤 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 석출된 염을 여과에 의해 제거하고, 여과액을 에틸 아세테이트(50ml)로 희석시켰다. 유기층을 냉수(30ml×3) 및 염수 용액(30ml)로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 *tert*-부틸 4-(2,5-다이플루오로-4-나이트로페닐)피페라진-1-카복실레이트(950mg, 97.3%)를 황색 고체 화합물로서 얻었다.

[0692] LCMS: 344.2 [M+H]⁺

[0693] 단계-2: *tert*-부틸 4-(4-아미노-2,5-다이플루오로페닐)피페라진-1-카복실레이트의 합성:

[0694] 에탄올:물(1:1)(20ml) 중 *tert*-부틸 4-(2,5-다이플루오로-4-나이트로페닐)피페라진-1-카복실레이트(200mg, 0.538 mmol, 1 당량)의 용액에, NH_4Cl (63mg, 1.66 mmol, 2 당량) 및 Fe 더스트(Fe dust)(98mg, 1.166 mmol, 3 당량)를 RT에서 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 90°C에서 3시간 동안 환류시켰다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 반응 혼합물을 셀라이트 베드를 통해서 여과시키고, 여과액을 건조될 때까지 농축시켰다. 얻어진 잔사를 EtOAc(50ml)에 용해시키고, 유기층을 물(30ml) 및 염수 용액(30ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 칼럼 크로마토그래피(헥산 중 20% EtOAc로 용리)에 의해 정제시켜 *tert*-부틸 4-(4-아미노-2,5-다이플루오로페닐)피페라진-1-카복실레이트(130mg, 71.4%)를 갈색 고체 화합물로서 얻었다.

[0695] LCMS:314.4 [M+H]⁺

[0696] 단계-3: *tert*-부틸 4-(2,5-다이플루오로-4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-카복실레이트의 합성:

[0697] 다이옥산(10ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(100mg, 0.31 mmol, 1 당량)의 용액에, *tert*-부틸 4-(4-아미노-2,5-다이플루오로페닐)피페라진-1-카복실레이트(106mg, 0.34 mmol, 1.1 당량) 및 탄산세슘(150mg, 0.46 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30분 동안 탈기시키고 나서, 아세트산팔라듐(2mg, 0.006 mmol, 0.02 당량) 및 BINAP(8mg, 0.012 mmol, 0.04 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 역상 HPLC에 의해 정제시켜 *tert*-부틸 4-(2,5-다이플루오로-4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-카복실레이트(50mg, 27%)를 황색 고체 화합물로서 얻었다.

[0698] LCMS:603.5 [M+H]⁺

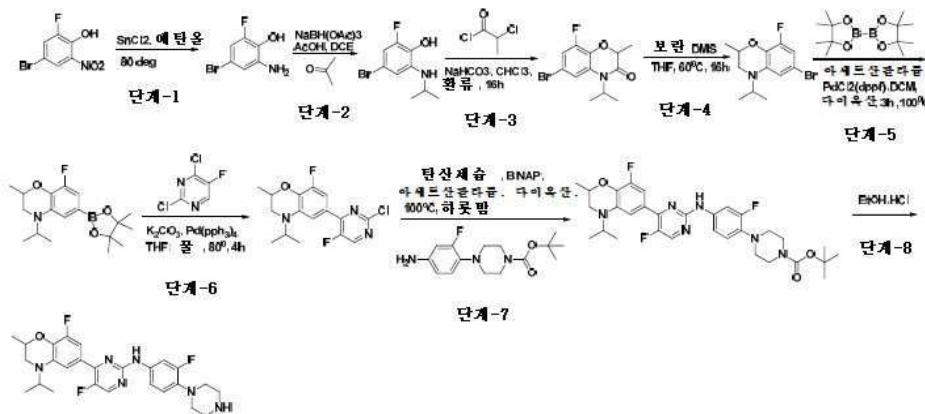
[0699] 단계-4: N-(2,5-다이플루오로-4-(피페라진-1-일)페닐)-5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-아민의 합성:

[0700] 에탄올 중 1.25M HCl(5ml) 중 tert-부틸 4-(2,5-다이플루오로-4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-카복실레이트(50mg, 0.083 mmol, 1 당량)의 용액을 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 용매를 감압하에 제거하여 N-(2,5-다이플루오로-4-(피페라진-1-일)페닐)-5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-아민(30mg, 72.11%)을 적색 고체 화합물로서 얻었다.

[0701] LCMS:503.4 [M+H]⁺

[0702] ¹HNMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.24 (br. s., 2H), 8.53 (d, J = 3.51 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 7.45, 13.59 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.98 - 7.20 (m, 2H), 4.26 (br. s., 2H), 4.04 (br. s., 1H), 3.22 (d, J = 7.89 Hz, 10H), 1.09 - 1.25 (m, 6H).

[0703] 실시예-32: 5-플루오로-N-(3-플루오로-4-(피페라진-1-일)페닐)-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-2-메틸-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-아민(화합물 32)의 합성:



[0704]

[0705] 단계-1: 2-아미노-4-브로모-6-플루오로페놀의 합성:

[0706] 에탄올(400ml) 중 4-브로모-2-플루오로-6-나이트로페놀(15g, 63.55 mmol, 1 당량)의 교반된 현탁액에, 염화제1주석 일수화물(60g, 317.8 mmol, 5 당량)을 실온에서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 환류시켰다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 반응물을 농축시키고, 이 반응물을 빙랭수(500ml)에 붓고, 3N NaOH 용액으로 최대 pH 10까지 염기성화시키고, 에틸 아세테이트(350ml×3)로 추출하고, 유기층을 물(150ml) 및 염수 용액(150ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 2-아미노-4-브로모-6-플루오로페놀(11g)을 제공하였다.

[0707] LCMS:207 [M+H]⁺, 209 [M+2H]⁺

[0708] 단계-2: 4-브로모-2-플루오로-6-(아이소프로필아미노)페놀의 합성:

[0709] 1,2 다이클로로에탄(10ml) 중 2-아미노-4-브로모-6-플루오로페놀(500mg, 2.4 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, 아세톤(211.1mg, 4.8 mmol, 2 당량)을 첨가하고 나서, 아세트산(540mg, 12 mmol, 5 당량)을 0℃에서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이것에 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(1010mg, 4.8 mmol, 2 당량)를 0℃에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(40ml)로 반응 중지시키고, 에틸 아세테이트(40ml×2)로 추출하였다. 합한 유기층을 물(15ml) 및 염수 용액(15ml)로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 4-브로모-2-플루오로-6-(아이소프로필아미노)페놀(480mg)을 제공하였다.

[0710] LCMS:248 [M+H]⁺, 250 [M+2H]⁺

- [0711] **단계-3: 6-브로모-8-플루오로-4-아이소프로필-2-메틸-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온의 합성:**
- [0712] 클로로폼(40ml) 중 4-브로모-2-플루오로-6-(아이소프로필아미노)페놀(2g, 8.1 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, NaHCO₃(3.4g, 40.5 mmol, 5 당량)를 0℃에서 첨가하고 나서, 벤질 트리아틸 염화암모늄(1.84g, 8.1 mmol, 1 당량)을 0℃에서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 0℃에서 5분 동안 교반하였다. 이것에 염화 2-클로로프로파노일(1.02g, 8.1mmol, 1 당량)을 0℃에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 0℃에서 1시간 동안, 이어서 60℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 포화 Na₂CO₃ 용액(100ml)으로 반응 중지시키고, DCM(100ml×2)으로 추출하였다. 합한 유기층을 물(15ml) 및 염수 용액(15ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 6-브로모-8-플루오로-4-아이소프로필-2-메틸-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(1.5g)을 제공하였다.
- [0713] LCMS: 302 [M+H]⁺, 304 [M+2H]⁺
- [0714] **단계-4: 6-브로모-8-플루오로-4-아이소프로필-2-메틸-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진의 합성:**
- [0715] THF(14ml) 중 6-브로모-8-플루오로-4-아이소프로필-2-메틸-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(1000mg, 3.32 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, BH₃.DMS(1ml, 13.3 mmol, 4 당량)를 0℃에서 적가 방식으로 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 50℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(50ml)로 반응 중지시키고, 에틸 아세테이트(100ml×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 6-브로모-8-플루오로-4-아이소프로필-2-메틸-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(700mg)을 제공하였다.
- [0716] LCMS: 288 [M+H]⁺, 290 [M+2H]⁺
- [0717] **단계-5: 8-플루오로-4-아이소프로필-2-메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진: 합성:** 다이옥산(4ml) 중 6-브로모-8-플루오로-4-아이소프로필-2-메틸-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(200mg, 0.7 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란(194mg, 0.76 mmol, 1.1 당량) 및 아세트산칼륨(100mg, 1.05 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 15분 동안 통기시켰다. PdCl₂(dppf) DCM(24 mg, 0.034 mmol, 0.05 당량)의 첨가 후, 재차 질소로 5분 동안 퍼지시켰다. 이 반응 혼합물을 100℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(20ml×2)로 추출하고 유기층을 염수(20ml)로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시키고 콤비플래시에 의해 정제시켜 8-플루오로-4-아이소프로필-2-메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(170 mg)을 제공하였다.
- [0718] LCMS: 336 [M+H]⁺
- [0719] **단계-6: 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소프로필-2-메틸-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진의 합성:**
- [0720] THF:물(1:1, 20ml) 중 2,4-다이클로로-5-플루오로피리미딘(0.75g, 4.5 mmol, 1 당량) 및 8-플루오로-4-아이소프로필-2-메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(1.5 g, 4.5 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에 탄산칼륨(0.93g, 6.75 mmol, 1.5 당량) 및 Pd(PPh₃)₄(0.259g, 0.226 mmol, 0.05 당량)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 80℃까지 4시간 동안 가열하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml×2)로 추출하고, 유기층을 물(100ml) 및 염수 용액(100ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질의 화합물을 얻었으며, 이것을 정상 콤비-플래시에 의해 정제시켜 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소프로필-2-메틸-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(0.8g)을 황색 고체 화합물로서 제공하였다.
- [0721] LCMS: 340 [M+H]⁺
- [0722] **단계-7: tert-부틸 4-(2-플루오로-4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-2-메틸-3,4-다이하이드로-**

2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-카복실레이트의 합성:

[0723] 다이옥산(3ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소프로필-2-메틸-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(60mg, 0.18 mmol, 1 당량)의 용액에, tert-부틸 4-(4-아미노-2-플루오로페닐)피페라진-1-카복실레이트(57mg, 0.19 mmol, 1.1 당량) 및 탄산세슘(88mg, 0.27 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 10분 동안 통기시키고, 아세트산팔라듐(4mg, 0.02 mmol, 0.1 당량) 및 BINAP(22mg, 0.036 mmol, 0.2 당량)를 첨가하고, 재차 질소로 5분 동안 퍼지시켰다. 얻어진 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(10ml)로 희석시키고, EtOAc(15ml)로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질의 화합물을 얻었으며, 이것을 역상 HPLC에 의해 정제시켜 tert-부틸 4-(2-플루오로-4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-2-메틸-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-카복실레이트(50mg)를 제공하였다.

[0724] LCMS: 599 [M+H]⁺

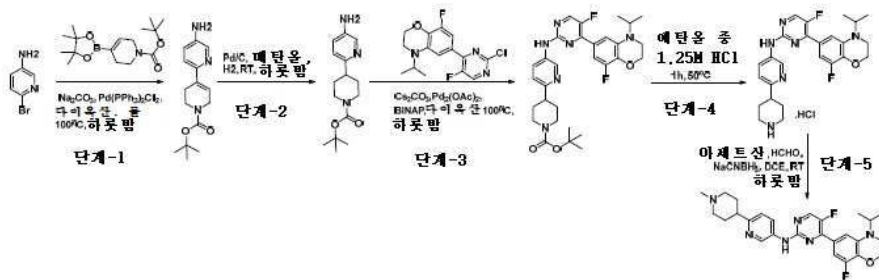
단계-8: 5-플루오로-N-(3-플루오로-4-(피페라진-1-일)페닐)-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-2-메틸-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-아민의 합성:

[0726] tert-부틸 4-(2-플루오로-4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-2-메틸-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-카복실레이트(50mg, 0.083 mmol, 1 당량)를 에탄올 중 1.25M HCl(4ml)에 장입하고, 얻어진 반응 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 진공하 농축시켜 5-플루오로-N-(3-플루오로-4-(피페라진-1-일)페닐)-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-2-메틸-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-아민(20mg)을 HCl염으로서 얻었다.

[0727] LCMS: 499 [M+H]⁺

[0728] ¹HNMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.82 (s, 1H), 9.03 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.58 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.81(dd, J = 15.3, 2.4 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 4.29 (p, J = 7.5 Hz, 1H), 4.16 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 3.45 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.27 - 3.21 (m, 4H), 3.16 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 2.88 (dd, J = 12.7, 7.5 Hz, 1H), 1.36 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.21 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.15 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

[0729] 실시예-33: 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(6-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-3-일)피리미딘-2-아민(화합물 33)의 합성:



단계-1: tert-부틸 5-아미노-3',6'-다이하이드로-[2,4'-바이피리딘]-1'(2'H)-카복실레이트의 합성: 다이옥산(15 ml) 중 6-브로모피리딘-3-아민(1000mg, 5.8 mmol, 1 당량)의 용액에, tert-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,6-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트(1797mg, 5.8 mmol, 1 당량) 및 탄산나트륨(1844mg, 17.4 mmol, 3 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30분 동안 탈기시키고 나서, Pd(PPh₃)₂Cl₂(204mg, 0.29 mmol, 0.05 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml×2)로 추출하였다. 유기층을 물(100ml) 및 염수 용액(100ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 정상 콤팩트 플래시에 의해 정제시켜 tert-부틸 5-아미노-3',6'-다이하이드로-[2,4'-바이피리딘]-1'(2'H)-카복실레이트(900mg, 56%)를

황색 오일 화합물로서 얻었다.

[0732] LCMS:276 [M+H]⁺

[0733] 단계-2: tert-부틸 4-(5-아미노피리딘-2-일)피페리딘-1-카복실레이트의 합성: 메탄올(10ml) 중 tert-부틸 5-아미노-3',6'-다이하이드로-[2,4'-바이피리딘]-1'(2'H)-카복실레이트(900mg, 3.2 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, Pd/C(20% w/w)(180mg)를 H₂ atm 하에 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 RT에서 하룻밤 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 혼합물을 셀라이트 베드를 통과시키고, 여과액을 감압하에 농축시켜 tert-부틸 4-(5-아미노피리딘-2-일)피페리딘-1-카복실레이트(800mg, 88%)를 투명한 오일 화합물로서 얻었다.

[0734] LCMS:278 [M+H]⁺

[0735] 단계-3: tert-부틸 4-(5-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-2-일)피페리딘-1-카복실레이트의 합성: 다이옥산(10ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(150mg, 0.46 mmol, 1 당량)의 용액에, tert-부틸 4-(5-아미노피리딘-2-일)피페리딘-1-카복실레이트(141mg, 0.50 mmol, 1.1 당량) 및 탄산세슘(225mg, 0.69 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30분 동안 탈기시키고 나서, 아세트산팔라듐(2mg, 0.009 mmol, 0.02 당량) 및 BINAP(12mg, 0.018 mmol, 0.04 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 정상 콤비 플래시에 의해 정제시켜 tert-부틸 4-(5-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-2-일)피페리딘-1-카복실레이트(60mg, 23%)를 황색 고체 화합물로서 얻었다.

[0736] LCMS:567 [M+H]⁺

[0737] 단계-4: 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(6-(피페리딘-4-일)피리딘-3-일)피리미딘-2-아민의 합성: 에탄올 중 1.25M HCl(5ml) 중 tert-부틸 4-(5-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-2-일)피페리딘-1-카복실레이트(60mg, 0.1 mmol, 1 당량)의 용액을 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 용매를 감압하에 제거하여 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(6-(피페리딘-4-일)피리딘-3-일)피리미딘-2-아민(50 mg, 94%)을 황색 고체 화합물로서 얻었다.

[0738] LCMS:467 [M+H]⁺

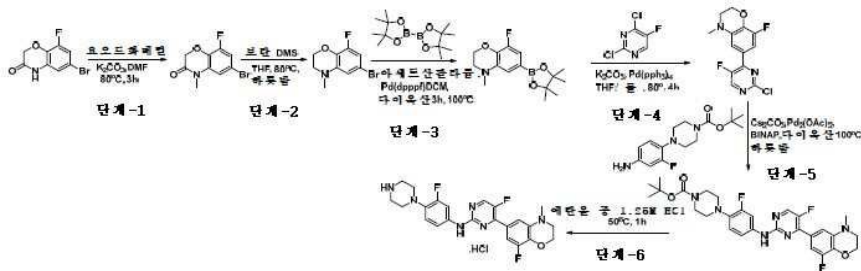
[0739] 단계-5: 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(6-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-3-일)피리미딘-2-아민의 합성: DCE(5ml) 중 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(6-(피페리딘-4-일)피리딘-3-일)피리미딘-2-아민(50mg, 0.09 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, 폼알데하이드(수중 40%)(0.01ml, 0.29 mmol, 3 당량), 아세트산(0.02ml, 0.45 mmol, 5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 0℃까지 냉각시켰다. NaCNBH₃(18mg, 0.29 mmol, 3 당량)를 상기 혼합물에 첨가하고, 온도를 RT로 상승시켰다. 이 반응 혼합물을 RT에서 하룻밤 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(25 ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(50ml×2)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 역상 HPLC에 의해 정제시켜 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(6-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-3-일)피리미딘-2-아민(7mg, 15%)을 황색 고체 화합물로서 제공하였다.

[0740] LCMS:481 [M+H]⁺

[0741] ¹HNMR: (400MHz, DMSO-d₆) 9.79 (s, 1 H), 8.84 (br. s., 1 H), 8.57 (d, J = 3.9 Hz, 1 H), 8.05 (d, J = 6.1 Hz, 1 H), 7.44 (br. s., 1 H), 7.27 - 7.01 (m, 2 H), 4.30 (br. s., 2 H), 4.17 - 4.02 (m, 1 H), 3.30

(br. s., 3 H), 2.88 (d, $J = 11.0$ Hz, 2 H), 2.21 (s, 3 H), 2.00 (br. s., 2 H), 1.88 - 1.59 (m, 4H), 1.19 (d, $J = 6.6$ Hz, 6 H).

[0742] 실시예-34: 5-플루오로-N-(3-플루오로-4-(피페라진-1-일)페닐)-4-(8-플루오로-4-메틸-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-아민(화합물 34)의 합성:



[0743]

[0744] 단계-1: 6-브로모-8-플루오로-4-아이소프로필-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온의 합성: DMF(10ml) 중 6-브로모-8-플루오로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(700mg, 2.85 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, K₂CO₃(789mg, 5.71 mmol, 2 당량) 및 요오드화메틸(0.4ml, 5.71 mmol, 2 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 80°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(50ml)로 희석시키고, 관찰된 고체를 여과시키고 진공하에 건조시켜 6-브로모-8-플루오로-4-메틸-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(700mg, 95%)을 회백색 고체 화합물로서 얻었다.

[0745] LCMS: 260 [M+H]⁺

[0746] 단계-2: 6-브로모-8-플루오로-4-메틸-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진의 합성: THF(15ml) 중 6-브로모-8-플루오로-4-메틸-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(700mg, 2.7 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, BH₃.DMS(1ml, 10.8 mmol, 4 당량)를 0°C에서 적가 방식으로 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 80°C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 NaHCO₃의 포화 용액(100ml)으로 반응 중지시키고, 에틸 아세테이트(100ml×2)로 추출하였다. 유기층을 물(100ml)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 6-브로모-8-플루오로-4-메틸-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(650mg, 98%)을 황색 점성 화합물로서 얻었다.

[0747] LCMS: 246 [M+H]⁺

[0748] 단계-3; 8-플루오로-4-메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진의 합성: 6-브로모-8-플루오로-4-메틸-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(650mg, 2.65 mmol, 1 당량), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란(809mg, 3.18 mmol, 1.2 당량), 아세트산칼륨(779mg, 7.95 mmol, 3 당량) 및 다이옥산(10ml)을 25ml 유리병에 주입하였다. 반응 혼합물을 질소 가스로 15분 동안 퍼지시키고, Pd(dppf)Cl₂.DCM(108mg, 0.13 mmol, 0.05 당량)을 상기 혼합물에 첨가하고, 이 반응 혼합물을 100°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml×2)로 추출하였다. 유기층을 염수(50ml) 및 물(50ml)로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 8-플루오로-4-메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(700mg, 90%)을 암갈색 점성 화합물로서 얻었다.

[0749] LCMS: 294 [M+H]⁺

[0750] 단계-4: 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-메틸-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진의 합성: THF:물(5 ml: 5ml) 중 2,4-다이클로로-5-플루오로피리미딘(400mg, 2.19 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에 8-플루오로-4-메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(642mg, 2.19 mmol, 1 당량), 탄산칼륨(607mg, 4.39 mmol, 2 당량) 및 Pd(PPh₃)₄(127mg, 0.1 mmol, 0.05 당량)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 80°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml×2)로 추출하였다. 유기

층을 물(100ml) 및 염수(100ml)로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질의 화합물을 얻었으며, 이것을 정상 콤비-플래시에 의해 정제시켜 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-메틸-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(360mg, 55%)을 황색 고체 화합물로서 얻었다.

[0751] LCMS: 298 [M+H]⁺

[0752] 단계-5: tert-부틸 4-(2-플루오로-4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-메틸-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-카복실레이트의 합성: 다이옥산(10ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-메틸-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(100mg, 0.33 mmol, 1 당량)의 용액에, tert-부틸 4-(4-아미노-2-플루오로페닐)피페라진-1-카복실레이트(109mg, 0.37 mmol, 1.1 당량) 및 탄산 세슘(161mg, 0.49 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30분 동안 퍼지시키고 나서, 아세트산팔라듐(2mg, 0.006 mmol, 0.02 당량) 및 BINAP(8mg, 0.013 mmol, 0.04 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수(50ml)로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질의 화합물을 얻었으며, 이것을 역상 HPLC에 의해 정제시켜 tert-부틸 4-(2-플루오로-4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-메틸-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-카복실레이트(70mg, 70%)를 황색 고체 화합물로서 얻었다.

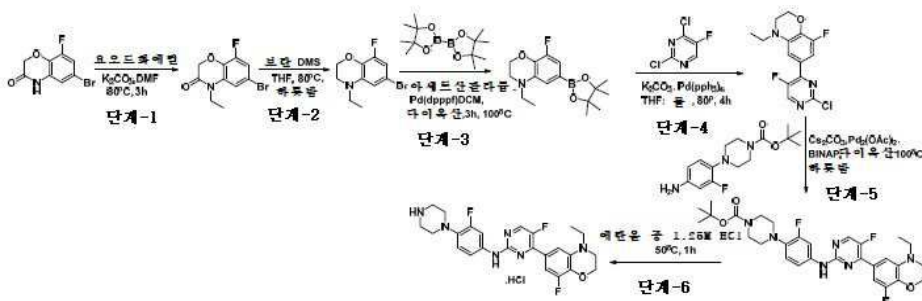
[0753] LCMS: 557[M+H]⁺

[0754] 단계-6: 5-플루오로-N-(3-플루오로-4-(피페라진-1-일)페닐)-4-(8-플루오로-4-메틸-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-아민의 합성: tert-부틸 4-(2-플루오로-4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-메틸-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-카복실레이트(70mg, 0.12 mmol, 1 당량)를 에탄올 중 1.25M HCl(5ml)에 장입하고, 얻어진 반응 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 동결건조기하에서 건조시켜 5-플루오로-N-(3-플루오로-4-(피페라진-1-일)페닐)-4-(8-플루오로-4-메틸-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-아민(45mg, 73%)을 벽돌색 고체 화합물로서 얻었다.

[0755] LCMS: 457[M+H]⁺

[0756] ¹HNMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.83 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.58 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 15.5, 2.5 Hz, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.26 - 7.17 (m, 1H), 7.06 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 4.37 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 3.37 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 3.26 - 3.14 (m, 8H), 2.96 (s, 3H).

[0757] 실시예-35: 4-(4-에틸-8-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-5-플루오로-N-(3-플루오로-4-(피페라진-1-일)페닐)피리미딘-2-아민(화합물 35)의 합성:



[0758]

[0759] 단계-1: 6- 6-브로모-4-에틸-8-플루오로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온의 합성: DMF(10ml) 중 6-브로모-8-플루오로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(700mg, 2.85 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, K₂CO₃(789mg, 5.71 mmol, 2 당량) 및 요오드화에틸(0.5ml, 5.71 mmol, 2 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(50ml)로 희석시키고, 관찰된 고체를 여과시키고 진공하에 건조시켜 6-브로모-4-에틸-8-플루오로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-

온(700mg, 90%)을 회백색 고체 화합물로서 얻었다.

[0760] LCMS:274 [M+H]⁺

[0761] 단계-2: 6-브로모-4-에틸-8-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진의 합성: THF(10ml) 중 6-브로모-4-에틸-8-플루오로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(700mg, 2.7 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, BH₃.DMS(1ml, 10.8 mmol, 4 당량)를 0℃에서 적가 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 80℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 NaHCO₃의 포화 용액(100ml)으로 반응 중지시키고, 에틸 아세테이트(100ml×2)로 추출하였다. 유기층을 물(100ml)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 6-브로모-4-에틸-8-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(600 mg, 90%)을 투명한 오일 화합물로서 얻었다.

[0762] LCMS:260 [M+H]⁺

[0763] 단계-3: 4-에틸-8-플루오로-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진의 합성: 6-브로모-4-에틸-8-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(600mg, 2.31 mmol, 1 당량), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란(706mg, 2.77 mmol, 1.2 당량), 아세트산칼륨(679mg, 6.93 mmol, 3 당량) 및 다이옥산(15ml)을 25ml 유리병에 주입하였다. 반응 혼합물을 질소 가스로 15분 동안 퍼지시키고, Pd(dppf)Cl₂.DCM(94mg, 0.11 mmol, 0.05 당량)을 상기 혼합물에 첨가하고, 이 반응 혼합물을 100℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml×2)로 추출하였다. 유기층을 염수(50ml) 및 물(50ml)로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 4-에틸-8-플루오로-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(700mg, 90%)을 암갈색 점성 화합물로서 얻었다.

[0764] LCMS:308 [M+H]⁺

[0765] 단계-4: 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-4-에틸-8-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진의 합성: THF:물(1:1= 10ml) 중 2,4-다이클로로-5-플루오로피리미딘(300mg, 1.8 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에 4-에틸-8-플루오로-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(555mg, 1.8 mmol, 1 당량), 탄산칼륨(499mg, 3.6 mmol, 2 당량) 및 Pd(PPh₃)₄(104mg, 0.09 mmol, 0.05 당량)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml×2)로 추출하였다. 유기층을 물(100ml) 및 염수(100ml)로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질의 화합물을 얻었으며, 이것을 정상 콤비-플래시에 의해 정제시켜 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-4-에틸-8-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(150mg, 27%)을 황색 고체 화합물로서 얻었다.

[0766] LCMS:312 [M+H]⁺

[0767] 단계-5: tert-부틸 4-(4-((4-에틸-8-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-5-플루오로피리미딘-2-일)아미노)-2-플루오로페닐)피페라진-1-카복실레이트의 합성: 다이옥산(10ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-4-에틸-8-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(100mg, 0.32 mmol, 1 당량)의 용액에, tert-부틸 4-(4-아미노-2-플루오로페닐)피페라진-1-카복실레이트(104mg, 0.35 mmol, 1.1 당량) 및 탄산세슘(157mg, 0.48mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30분 동안 퍼지시키고 나서, 아세트산팔라듐(2mg, 0.006 mmol, 0.02 당량) 및 BINAP(8mg, 0.013 mmol, 0.04 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수(50ml)로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질의 화합물을 얻었으며, 이것을 역상 HPLC에 의해 정제시켜 tert-부틸 4-(4-((4-에틸-8-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-5-플루오로피리미딘-2-일)아미노)-2-플루오로페닐)피페라진-1-카복실레이트(60mg, 33%)를 황색 고체 화합물로서 얻었다.

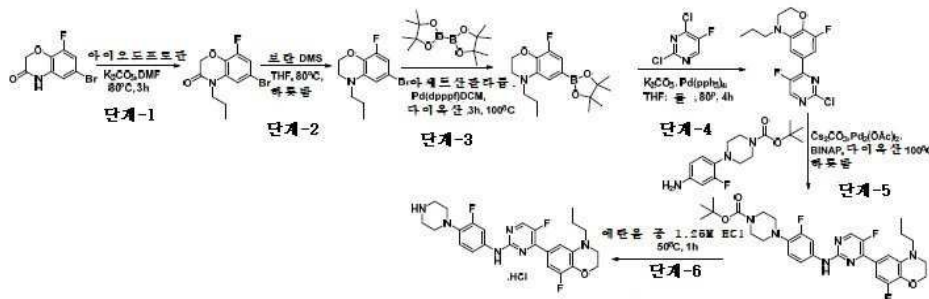
[0768] LCMS:571[M+H]⁺

[0769] 단계-6: 4-(4-에틸-8-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-5-플루오로-N-(3-플루오로-4-(피페라진-1-일)페닐)피리미딘-2-아민의 합성: tert-부틸 4-(4-((4-에틸-8-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-5-플루오로피리미딘-2-일)아미노)-2-플루오로페닐)피페라진-1-카복실레이트(60mg, 0.1 mmol, 1 당량)를 에탄올 중 1.25M HCl(5ml)에 장입하고, 얻어진 반응 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 동결건조기하에서 건조시켜 4-(4-에틸-8-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-5-플루오로-N-(3-플루오로-4-(피페라진-1-일)페닐)피리미딘-2-아민(40mg, 75%)을 벽돌색 고체 화합물로서 얻었다.

[0770] LCMS: 471[M+H]⁺

[0771] ¹HNMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.81 (s, 1H), 9.19 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 15.1, 2.4 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 11.6, 9.1 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.19 - 7.00 (m, 2H), 4.32 (t, J=4.1 Hz, 2H), 3.49 - 3.37 (m, 4H), 3.26 - 3.13 (m, 8H), 1.13 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

[0772] 실시예-36: 5-플루오로-N-(3-플루오로-4-(피페라진-1-일)페닐)-4-(8-플루오로-4-프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-아민(화합물 36)의 합성:



[0773]

[0774] 단계-1: 6-브로모-8-플루오로-4-프로필-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온의 합성: DMF(10ml) 중 6-브로모-8-플루오로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(700mg, 2.85 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, K₂CO₃(789mg, 5.71 mmol, 2 당량) 및 아이오도프로판(0.6ml, 5.71 mmol, 2 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(50ml)로 희석시키고, 관찰된 고체를 여과시키고 진공하에 건조시켜 6-브로모-8-플루오로-4-프로필-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(750mg, 92%)을 희백색 고체 화합물로서 얻었다.

[0775] LCMS:288 [M+H]⁺

[0776] 단계-2: 6-브로모-8-플루오로-4-프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진의 합성: THF(10ml) 중 6-브로모-8-플루오로-4-프로필-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(750mg, 2.6 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, BH₃.DMS(1 ml, 10.4 mmol, 4 당량)를 0℃에서 적가 방식으로 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 80℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 NaHCO₃의 포화 용액(100ml)으로 반응 중지시키고, 에틸 아세테이트(100ml×2)로 추출하였다. 유기층을 물(100ml)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 6-브로모-8-플루오로-4-프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(650mg, 91%)을 투명한 오일 화합물로서 얻었다.

[0777] LCMS:274 [M+H]⁺

[0778] 단계-3: 8-플루오로-4-프로필-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진의 합성: 6-브로모-8-플루오로-4-프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(650mg, 2.31 mmol, 1 당량), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란(725mg, 2.85 mmol, 1.2 당량), 아세트산칼륨(676mg, 6.93 mmol, 3 당량) 및 다이옥산(15ml)을 25ml 유리병에 주입하였다. 반응 혼합물을 질소 가스로 15분 동안 퍼지시키고, Pd(dppf)Cl₂.DCM(94mg, 0.11 mmol, 0.05 당량)을 상기 혼합물에 첨가하고, 이 반응 혼합물을 100℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml×2)로 추출하였다. 유기층을 염수(50ml) 및 물(50ml)로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압

하에 농축시켜 8-플루오로-4-프로필-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(650mg, 85%)을 암갈색 점성 화합물로서 얻었다.

[0779] LCMS:322.1 [M+H]⁺

[0780] 단계-4: 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진의 합성: THF:물(1:1= 10ml) 중 2,4-다이클로로-5-플루오로피리미딘(300mg, 1.8 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에 8-플루오로-4-프로필-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(580mg, 1.8 mmol, 1 당량), 탄산칼륨(499mg, 3.6 mmol, 2 당량) 및 Pd(PPh₃)₄(104mg, 0.09 mmol, 0.05 당량)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml×2)로 추출하였다. 유기층을 물(100ml) 및 염수(100ml)로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질의 화합물을 얻었으며, 이것을 정상 콤비-플래시에 의해 정제시켜 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(200mg, 34%)을 황색 고체 화합물로서 얻었다.

[0781] LCMS:326 [M+H]⁺

[0782] 단계-5: tert-부틸 4-(2-플루오로-4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-카복실레이트의 합성: 다이옥산(10ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(100mg, 0.32 mmol, 1 당량)의 용액에, tert-부틸 4-(4-아미노-2-플루오로페닐)피페라진-1-카복실레이트(100mg, 0.33 mmol, 1.1 당량) 및 탄산세슘(147mg, 0.45 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30분 동안 퍼지시키고 나서, 아세트산팔라듐(2mg, 0.006 mmol, 0.02 당량) 및 BINAP(8mg, 0.013 mmol, 0.04 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수(50ml)로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질의 화합물을 얻었으며, 이것을 역상 HPLC에 의해 정제시켜 tert-부틸 4-(2-플루오로-4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-카복실레이트(50mg, 28%)를 황색 고체 화합물로서 얻었다.

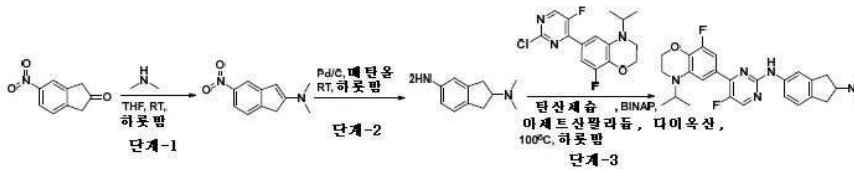
[0783] LCMS:585[M+H]⁺

[0784] 단계-6: 5-플루오로-N-(3-플루오로-4-(피페라진-1-일)페닐)-4-(8-플루오로-4-프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-아민의 합성: tert-부틸 4-(2-플루오로-4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-카복실레이트(50mg, 0.08 mmol, 1 당량)를 에탄올 중 1.25M HCl(5ml)에 장입하고, 얻어진 반응 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 동결건조기하에서 건조시켜 5-플루오로-N-(3-플루오로-4-(피페라진-1-일)페닐)-4-(8-플루오로-4-프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-아민(35mg, 78%)을 벽돌색 고체 화합물로서 얻었다.

[0785] LCMS: 485[M+H]⁺

[0786] ¹HNMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.82 (s, 1H), 9.30 - 9.23 (m, 1H), 8.58 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 15.3, 2.4 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.14 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 9.4Hz, 1H), 4.30 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 3.43 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 3.31 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.26 - 3.13 (m, 8H), 1.61 (h, J = 7.4 Hz, 2H), 0.89 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

[0787] 실시예-37: ⁵N-(5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)-²N,²N-다이메틸-2,3-다이하이드로-1H-인덴-2,5-다이아민(화합물 37)의 합성:



[0788]

[0789] **단계-1: 합성 N,N-다이메틸-5-나이트로-1H-인덴-2-아민의 합성:** THF(15ml) 중 5-나이트로-1,3-다이하이드로-2H-인덴-2-온(1000mg, 5.64 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, 다이메틸아민(THF 중 2M)(5.6ml, 11.2 mmol, 2 당량)을 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 RT에서 하룻밤 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 혼합물을 병수(50ml)로 희석시키고, EtOAc(100ml×2)로 추출하였다. 유기층을 물(100ml) 및 염수(100ml)로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 N,N-다이메틸-5-나이트로-1H-인덴-2-아민(800mg, 69%)을 갈색 결정 고체 화합물로서 얻었다.

[0790] LCMS:205 [M+H]⁺

[0791] **단계-2: N2,N2-다이메틸-2,3-다이하이드로-1H-인덴-2,5-다이아민의 합성:** 메탄올(10ml) 중 N,N-다이메틸-5-나이트로-1H-인덴-2-아민(800mg, 3.9 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, Pd/C(20% w/w)(160mg)를 H₂ atm 하에 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 RT에서 하룻밤 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 혼합물을 셀라이트 베드를 통과시키고, 여과액을 감압하에 농축시켜 N2,N2-다이메틸-2,3-다이하이드로-1H-인덴-2,5-다이아민(600mg, 87%)을 암갈색 고체 화합물로서 얻었다.

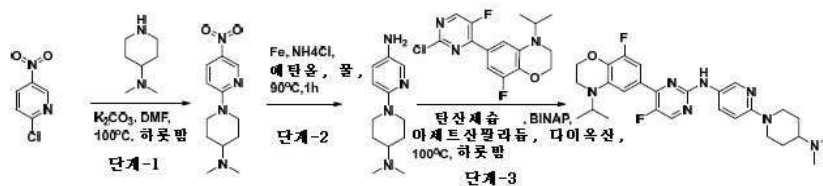
[0792] LCMS:177 [M+H]⁺

[0793] **단계-3: N5-(5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)-N2,N2-다이메틸-2,3-다이하이드로-1H-인덴-2,5-다이아민의 합성:** 다이옥산(10ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(100mg, 0.3 mmol, 1 당량)의 용액에, N2,N2-다이메틸-2,3-다이하이드로-1H-인덴-2,5-다이아민(58mg, 0.33 mmol, 1.1 당량) 및 탄산세슘(147mg, 0.45 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30분 동안 탈기시키고 나서, 아세트산팔라듐(2mg, 0.006 mmol, 0.02 당량) 및 BINAP(8mg, 0.012 mmol, 0.04 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100°C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 역상 HPLC에 의해 정제시켜 N5-(5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)-N2,N2-다이메틸-2,3-다이하이드로-1H-인덴-2,5-다이아민(5mg, 4%)을 갈색 고체 화합물로서 얻었다.

[0794] LCMS:466 [M+H]⁺

[0795] ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.57 (s, 1H), 8.53 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 8.43 - 8.32 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.15 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.33 - 4.21 (m, 2H), 4.13 (dt, J = 13.1, 7.3 Hz, 1H), 3.34 - 3.27 (m, 3H), 2.95 (h, J = 6.7, 5.6 Hz, 2H), 2.73 (td, J = 14.5, 13.6, 6.1 Hz, 2H), 2.20 (s, 6H), 1.19 (d, J = 6.5 Hz, 6H).

[0796] **실시예-38: N-(6-(4-(다이메틸아미노)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)-5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-아민 (화합물 38)의 합성:**



[0797]

[0798] **단계-1: 합성 N,N-다이메틸-1-(5-나이트로피리딘-2-일)피페리딘-4-아민의 합성:** DMF(10ml) 중 2-클로로-5-나이트로피리딘(500mg, 3.16 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, K₂CO₃(654mg, 4.74 mmol, 1.5 당량) 및 N,N-다이메틸피

페리딘-4-아민(405mg, 3.16 mmol, 1 당량)을 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 혼합물을 빙수(50ml)로 희석시키고, 관찰된 고체를 여과시키고, 진공하에 건조시켜 N,N-다이메틸-1-(5-나이트로피리딘-2-일)피페리딘-4-아민(700mg, 89%)을 황색 고체 화합물로서 얻었다.

[0799] LCMS:251 [M+H]⁺

[0800] 단계-2: 6-(4-(다이메틸아미노)피페리딘-1-일) 피리딘-3-아민의 합성: 에탄올(9ml), 물(3ml) 중 N,N-다이메틸-1-(5-나이트로피리딘-2-일)피페리딘-4-아민(500mg, 2 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, 철 분말(336mg, 6 mmol, 3 당량) 및 염화암모늄(216mg, 4 mmol, 2 당량)을 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 90℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 혼합물을 셀라이트 베드를 통과시키고, 여과액을 감압하에 농축시켜 6-(4-(다이메틸아미노)피페리딘-1-일) 피리딘-3-아민(400mg, 91%)을 암갈색 점성 화합물로서 얻었다.

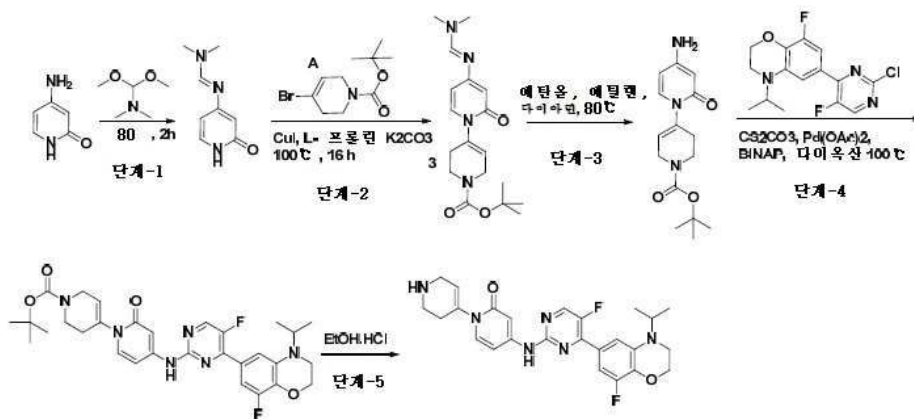
[0801] LCMS:221 [M+H]⁺

[0802] 단계-3: N-(6-(4-(다이메틸아미노)피페리딘-1-일) 피리딘-3-일)-5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-아민의 합성: 다이옥산(10ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로 피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(100mg, 0.3 mmol, 1 당량)의 용액에, 6-(4-(다이메틸아미노)피페리딘-1-일)피리딘-3-아민(73mg, 0.33 mmol, 1.1 당량) 및 탄산세슘(147mg, 0.45 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30분 동안 탈기시키고 나서, 아세트산팔라듐(2mg, 0.006 mmol, 0.02 당량) 및 BINAP(8mg, 0.012 mmol, 0.04 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 역상 HPLC에 의해 정제시켜 N-(6-(4-(다이메틸아미노)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)-5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-아민(3mg, 2%)을 황색 고체 화합물로서 얻었다.

[0803] LCMS:510 [M+H]⁺

[0804] ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.37 (s, 1 H), 8.48 (d, J=4.4 Hz, 2 H), 8.32 (br. S., 1 H), 7.79 (dd, J=9.0, 2.4 Hz, 1 H), 7.42 (br. S., 1 H), 7.13 (d, J=11.0 Hz, 1 H), 6.82 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 4.29 (br. S., 2 H), 4.22 (d, J=12.3 Hz, 2 H), 4.04 - 4.14 (m, 1 H), 3.29 (br. S., 2 H), 2.74 (t, J=11.6 Hz, 2 H), 2.34 (d, J=12.7 Hz, 1 H), 2.22 (s, 6 H), 1.82 (d, J=11.0 Hz, 2 H), 1.38 (d, J=9.2 Hz, 2 H), 1.05 - 1.23 (m, 6 H).

[0805] 실시예-39: 4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)-1',2',3',6'-테트라하이드로-2H-[1,4'-바이피리딘]-2-온(화합물 39)의 합성:



[0806]

[0807] 단계-1: (E/Z)-N,N-다이메틸-N'-(2-옥소-1,2-다이하이드로피리딘-4-일)폼이미드아마이드의 합성: 4-아미노피리딘-2(1H)-온(200mg, 1.8 mmol, 1 당량)을 1,1-다이메톡시-N,N-다이메틸메탄아민(4ml)에 장입하고, 얻어진 반응 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응

혼합물을 진공하 농축시켜 (E/Z)-N,N-다이메틸-N'-(2-옥소-1,2-다이하이드로피리딘-4-일)폼이מיד아마이드(220 mg)를 제공하였다.

[0808] LCMS: 166 [M+H]⁺

[0809] 단계-2: tert-부틸 (E/Z)-4-(4-(((다이메틸아미노)메틸렌)아미노)-2-옥소피리딘-1(2H)-일)피페리딘-1-카복실레이트의 합성: DMF(10ml) 중 (E/Z)-N,N-다이메틸-N'-(2-옥소-1,2-다이하이드로피리딘-4-일)폼이מיד아마이드(500 mg, 3 mmol, 1 당량)의 용액에, tert-부틸 4-브로모-3,6-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트(730mg, 4.5 mmol, 1.5 당량)를 첨가하고 나서, 탄산칼륨(700mg, 5.1 mmol, 1.7 당량), CuI(57mg, 0.3 mmol, 0.1 당량), L-프롤린(68mg, 0.6 mmol, 0.2 당량)을 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(30ml)로 희석시키고, EtOAc(50ml)로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질의 화합물을 얻었으며, 이것을 HCl염을 만들어 정제시켜서 tert-부틸 (E)-4-(4-(((다이메틸아미노)메틸렌)아미노)-2-옥소피리딘-1(2H)-일)피페리딘-1-카복실레이트(150mg)를 얻었다. LCMS: 347 [M+H]⁺

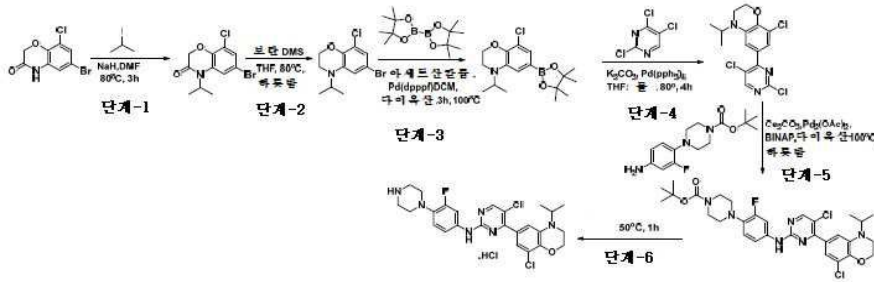
[0810] 단계-3: 합성 tert-부틸 4-아미노-2-옥소-3',6'-다이하이드로-2H-[1,4'-바이피리딘]-1'(2'H)-카복실레이트의 합성: 에탄올(5ml) 중 tert-부틸 (E)-4-(4-(((다이메틸아미노)메틸렌)아미노)-2-옥소피리딘-1(2H)-일)피페리딘-1-카복실레이트(135mg, 0.4 mmol, 1 당량)의 용액에, 에틸렌 다이아민(35mg, 0.6 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 농축시키고, 물(10ml)로 희석하였고, EtOAc(10ml)로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 tert-부틸 4-아미노-2-옥소-3',6'-다이하이드로-2H-[1,4'-바이피리딘]-1'(2'H)-카복실레이트(98mg)를 얻었다. LCMS: 292 [M+H]⁺

[0811] 단계-4: tert-부틸 4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)-2-옥소-3',6'-다이하이드로-2H-[1,4'-바이피리딘]-1'(2'H)-카복실레이트의 합성: 다이옥산(3ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소프로필-2-메틸-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(100mg, 0.3 mmol, 1 당량)의 용액에, tert-부틸 4-아미노-2-옥소-3',6'-다이하이드로-2H-[1,4'-바이피리딘]-1'(2'H)-카복실레이트(98mg, 0.33 mmol, 1.1 당량) 및 탄산세슘(146mg, 0.45 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 10분 동안 통기시키고 나서, 아세트산팔라듐(6mg, 0.03 mmol, 0.1 당량) 및 BINAP(37mg, 0.06 mmol, 0.2 당량)를 첨가하고, 재차 질소로 5분 동안 퍼지시켰다. 얻어진 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(10ml)로 희석하였고, EtOAc(15ml)로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질의 화합물을 얻었으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용되었다. 100mg의 tert-부틸 4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)-2-옥소-3',6'-다이하이드로-2H-[1,4'-바이피리딘]-1'(2'H)-카복실레이트가 조질물로서 얻어졌다. LCMS: 581 [M+H]⁺

[0812] 단계-5: 4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)-1',2',3',6'-테트라하이드로-2H-[1,4'-바이피리딘]-2-온의 합성: tert-부틸 4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)-2-옥소-3',6'-다이하이드로-2H-[1,4'-바이피리딘]-1'(2'H)-카복실레이트(100mg, 0.17 mmol, 1 당량)를 에탄올 중 1.25M HCl(4ml)에 장입하고, 얻어진 반응 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 진공중 농축시키고, 역상 HPLC에 의해 정제시켜 4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)-1',2',3',6'-테트라하이드로-2H-[1,4'-바이피리딘]-2-온(4mg)을 제공하였다. LCMS: 481 [M+H]⁺

[0813] ¹HNMR: (400MHz, 메탄올-d₄) δ 8.50 (d, J = 3.9 Hz, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.41 - 7.34 (m, 1 H), 7.26 (br. s., 1 H), 6.73 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 5.95 (br. s., 1 H), 4.58 (br. s., 1 H), 4.41 - 4.19 (m, 2 H), 3.81 (br. s., 1 H), 3.48 (br. s., 1 H), 3.41 (d, J = 6.6 Hz, 1 H), 2.69 (br. s., 1 H), 1.39 - 1.12 (m, 3 H).

[0814] 실시예-40: 5-클로로-4-(8-클로로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(3-플루오로-4-(피페라진-1-일)페닐)피리미딘-2-아민(화합물 52)의 합성



[0815] 단계-1: 6-브로모-8-클로로-4-아이소프로필-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온의 합성: DMF(20ml) 중 6-브로모-8-클로로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(2000mg, 7.6 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, NaH(610mg, 15.2 mmol, 2 당량) 및 요오드화아이소프로필(1.5ml, 15.2 mmol, 2 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(100 ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml×2)로 추출하였다. 유기층을 염수(100ml) 및 물(100ml)로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 6-브로모-8-클로로-4-아이소프로필-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(700mg, 95%)을 희백색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 260 [M+H]⁺

[0817] 단계-2: 6-브로모-8-클로로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진의 합성: THF(15ml) 중 6-브로모-8-클로로-4-아이소프로필-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(650mg, 2.1 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, BH₃.DMS(THF 중 2M)(4ml, 8.5 mmol, 4 당량)를 0℃에서 적가 방식으로 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 80℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 NaHCO₃의 포화 용액(50ml)으로 반응 중지시키고, 에틸 아세테이트(100ml×2)로 추출하였다. 유기층을 물(100 ml)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 6-브로모-8-클로로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(550mg, 89%)을 투명한 오일 화합물로서 얻었다. LCMS: 290 [M+H]⁺

[0818] 단계-3: 8-클로로-4-아이소프로필-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진의 합성: 6-브로모-8-클로로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(550mg, 1.9 mmol, 1 당량), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란(725mg, 2.8 mmol, 1.5 당량), 아세트산칼륨(466mg, 4.7 mmol, 2.5 당량) 및 다이옥산(10ml)을 25ml 유리병에 주입하였다. 반응 혼합물을 질소 가스로 15분 동안 퍼지시키고, Pd(dppf)Cl₂.DCM(78mg, 0.09 mmol, 0.05 당량)을 상기 혼합물에 첨가하고, 이 반응 혼합물을 100℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml×2)로 추출하였다. 유기층을 염수(100ml) 및 물(100ml)로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 8-클로로-4-아이소프로필-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(600mg, 94%)을 암갈색 점성 화합물로서 얻었다. LCMS: 338 [M+H]⁺

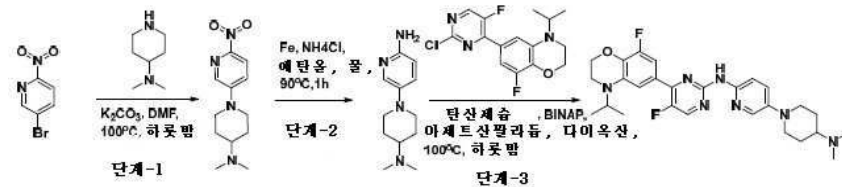
[0819] 단계-4: 8-클로로-6-(2,5-다이클로로피리미딘-4-일)-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진의 합성: THF:물(1:1= 10ml) 중 2,4,5-트라이클로로피리미딘(160mg, 0.87 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에 8-클로로-4-아이소프로필-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(296mg, 0.87 mmol, 1 당량), 탄산칼륨(240mg, 1.74 mmol, 2 당량) 및 Pd(PPh₃)₄(50mg, 0.04 mmol, 0.05 당량)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml×2)로 추출하였다. 유기층을 물(100ml) 및 염수(100ml)로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조절의 화합물을 얻었으며, 이것을 정상 콤비-플라시에 의해 정제시켜 8-클로로-6-(2,5-다이클로로피리미딘-4-일)-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(300mg, 80%)을 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 358 [M+H]⁺

[0820] 단계-5: tert-부틸 4-(4-((5-클로로-4-(8-클로로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)-2-플루오로페닐)피페라진-1-카복실레이트의 합성: 다이옥산(10ml) 중 8-클로로-6-

(2,5-다이클로로피리미딘-4-일)-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(100mg, 0.28 mmol, 1 당량)의 용액에, tert-부틸 4-(4-아미노-2-플루오로페닐)피페라진-1-카복실레이트(91mg, 0.3mmol, 1.1 당량) 및 탄산세슘(137mg, 0.42 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30분 동안 퍼지시키고 나서, 아세트산팔라듐(1.2mg, 0.005 mmol, 0.02 당량) 및 BINAP(7mg, 0.011 mmol, 0.04 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100°C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50 ml) 및 염수(50ml)로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질의 화합물을 얻었으며, 이것을 역상 HPLC에 의해 정제시켜 tert-부틸 4-(4-((5-클로로-4-(8-클로로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)-2-플루오로페닐)피페라진-1-카복실레이트(30mg, 16%)를 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 617 [M+H]⁺

[0821] **단계-6: 5-클로로-4-(8-클로로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(3-플루오로-4-(피페라진-1-일)페닐)피리미딘-2-아민의 합성:** tert-부틸 4-(4-((5-클로로-4-(8-클로로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)-2-플루오로페닐)피페라진-1-카복실레이트(30mg, 0.04 mmol, 1 당량)를 에탄올 중 1.25M HCl(5ml)에 장입하고, 얻어진 반응 혼합물을 50°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 동결건조기하에서 건조시켜 5-클로로-4-(8-클로로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(3-플루오로-4-(피페라진-1-일)페닐)피리미딘-2-아민(25mg, 93%)을 오렌지색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 517 [M+H]⁺; ¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 9.97 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.79 (dd, *J* = 15.3, 2.5 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J* = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.16 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.04 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.33 (t, *J* = 4.2 Hz, 2H), 4.11 (p, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.30 (t, *J* = 4.1 Hz, 2H), 3.24 (s, 4H), 3.15 (t, *J* = 4.9 Hz, 4H), 1.17 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H).

[0822] **실시예-41: N-(5-(4-(다이메틸아미노)피페리딘-1-일) 피리딘-2-일)-5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-아민(화합물 436)의 합성.**



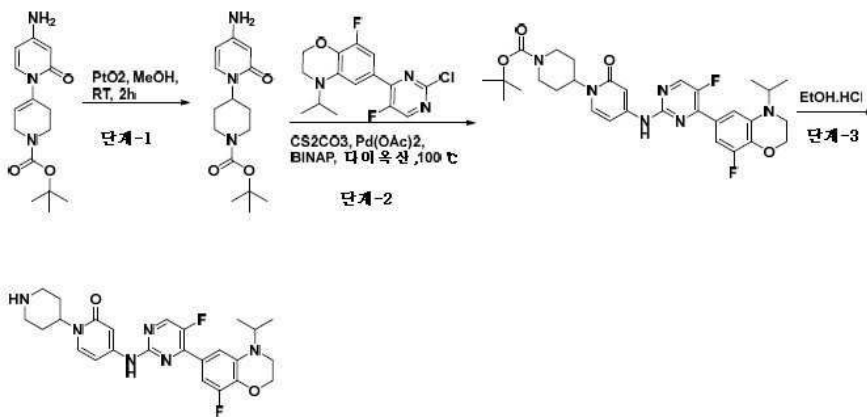
[0823] **단계-1: 합성 N,N-다이메틸-1-(6-나이트로피리딘-3-일)피페리딘-4-아민의 합성:** DMF(10ml) 중 5-브로모-2-나이트로피리딘(500mg, 2.47 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, K₂CO₃(683mg, 4.95 mmol, 2 당량) 및 N,N-다이메틸피페리딘-4-아민(316mg, 2.47 mmol, 1 당량)을 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100°C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 혼합물을 빙수(50ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 N,N-다이메틸-1-(6-나이트로피리딘-3-일)피페리딘-4-아민(500mg, 81%)을 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 251 [M+H]⁺

[0825] **단계-2: 5-(4-(다이메틸아미노)피페리딘-1-일) 피리딘-2-아민의 합성:** 에탄올(7ml), 물(3ml) 중 N,N-다이메틸-1-(6-나이트로피리딘-3-일)피페리딘-4-아민(500mg, 2 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, 철 분말(336mg, 6 mmol, 3 당량) 및 염화암모늄(216mg, 4 mmol, 2 당량)을 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 90°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 혼합물을 셀라이트 베드를 통과시키고, 여과액을 감압하에 농축시켜 5-(4-(다이메틸아미노)피페리딘-1-일) 피리딘-2-아민(350mg, 80%)을 암갈색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 221 [M+H]⁺

[0826] **단계-3: N-(5-(4-(다이메틸아미노)피페리딘-1-일) 피리딘-2-일)-5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-아민의 합성:** 다이옥산(10ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(100mg, 0.3 mmol, 1 당량)의 용액에, 5-(4-(다이메틸아미노)피페리딘-1-일) 피리딘-2-아민(73mg, 0.33 mmol, 1.1 당량) 및 탄산세슘(147mg, 0.45 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30분 동안 탈기시키고

나서, 아세트산팔라듐(2mg, 0.006 mmol, 0.02 당량) 및 BINAP(8mg, 0.012 mmol, 0.04 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 역상 HPLC에 의해 정제시켜 N-(5-(4-(다이메틸아미노)피페리딘-1-일)피리딘-2-일)-5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-아민(12mg, 8%)을 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 510 [M+H]⁺; ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.64 (s, 1H), 8.55 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.04 - 7.96 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.38 (dd, J = 9.1, 3.1 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.30 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 4.15(p, J = 6.6 Hz, 1H), 3.64 (dd, J = 12.3, 4.4 Hz, 2H), 3.34 - 3.27 (m, 3H), 2.72 - 2.61 (m, 2H), 2.19 (s, 6H), 1.89 - 1.80 (m, 2H), 1.50 (qd, J = 12.1, 3.8 Hz, 2H), 1.19 (d, J = 6.5 Hz, 6H).

[0827] 실시예-42: 4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)-1-(피페리딘-4-일)피리딘-2(1H)-온(화합물 437)의 합성:



[0828] 단계-1: tert-부틸 4-(4-아미노-옥소피리딘-1(2H)-일)피페리딘-1-카복실레이트의 합성: 메탄올(4ml) 중 tert-부틸 4-아미노-2-옥소-3',6'-다이하이드로-2H-[1,4'-바이피리딘]-1'(2'H)-카복실레이트(95mg, 0.33 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, 산화백금(25mg, 0.11 mmol, 0.3 당량)을 RT에서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 RT에서 2시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물은 셀라이트 베드를 통과시켰다. 여과액을 농축시켜 tert-부틸 4-(4-아미노-2-옥소피리딘-1(2H)-일)피페리딘-1-카복실레이트(90mg)를 회백색 고체 화합물로서 제공하였다. LCMS: 294 [M+H]⁺

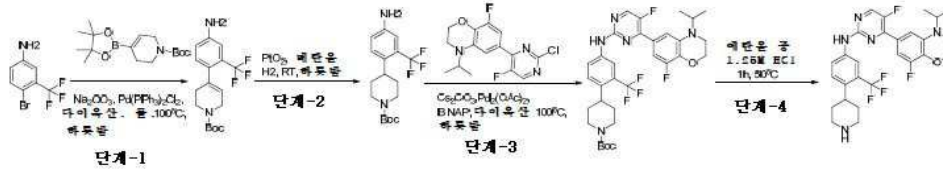
[0830] 단계-2: tert-부틸 4-(4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)-2-옥소피리딘-1(2H)-일)피페리딘-1-카복실레이트의 합성: 다이옥산(3ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소프로필-2-메틸-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(70mg, 0.21 mmol, 1 당량)의 용액에, 4-(4-아미노-2-옥소피리딘-1(2H)-일)피페리딘-1-카복실레이트(68mg, 0.23 mmol, 1.1 당량) 및 탄산세슘(102mg, 0.31 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 10분 동안 통기시키고 나서, 아세트산팔라듐(5mg, 0.03 mmol, 0.1 당량) 및 BINAP(26mg, 0.06 mmol, 0.2 당량)를 첨가하고, 재차 질소로 5분 동안 퍼지시켰다. 얻어진 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(10ml)로 희석하였고, EtOAc(15ml)로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질의 화합물을 얻었으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용되었다. 140mg의 tert-부틸 4-(4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)-2-옥소피리딘-1(2H)-일)피페리딘-1-카복실레이트가 조질물로서 얻어졌다. LCMS: 583 [M+H]⁺

[0831] 단계-3: 4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)-1-(피페리딘-4-일)피리딘-2(1H)-온의 합성: 에탄올 중 1.25M HCl(5ml) 중 tert-부틸 4-(4-((5-클로로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)-2-플루오로피리딘-1-카복실레이트(70mg, 0.11 mmol, 1 당량)의 용액 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 용매를 감압하에 제거하고, 조질물을

역상 HPLC에 의해 정제시켜 4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)-1-(피페리딘-4-일)피리딘-2(1H)-온(16mg)을 희백색 고체 화합물로서 얻었다.

LCMS: 483 [M+H]⁺; **¹HNMR** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.98 (s, 1H), 8.68 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 8.35 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 7.52 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.17 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.49 (dd, *J* = 7.8, 2.5 Hz, 1H), 4.75 - 4.66 (m, 1H), 4.31 (t, *J* = 4.3 Hz, 2H), 4.21 (p, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.31 (t, *J* = 4.4 Hz, 3H), 3.19 - 3.06 (m, 3H), 2.44 (s, 1H), 1.68 (d, *J* = 8.2 Hz, 4H), 1.24 (d, *J* = 4.0 Hz, 0H), 1.19 (d, *J* = 6.5 Hz, 7H).

[0832] 실시예-43: 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(4-(피페리딘-4-일)-3-(트라이플루오로메틸)페닐)피리미딘-2-아민(화합물 438)의 합성.



[0833]

[0834] 단계-1: tert-부틸 4-(4-아미노-2-(트라이플루오로메틸) 페닐)-3,6-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트의 합성: 다이옥산(15ml) 중 4-브로모-3-(트라이플루오로메틸)아닐린 (1000mg, 4.18 mmol, 1 당량)의 용액에, tert-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,6-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트(1292mg, 4.18 mmol, 1 당량) 및 탄산나트륨(1053mg, 12.5 mmol, 3 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30분 동안 탈기시키고 나서, Pd(PPh₃)₂Cl₂(242mg, 0.2 mmol, 0.05 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100°C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 반응 혼합물을 물(50ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml×2)로 추출하였다. 유기층을 물(100ml) 및 염수 용액(100ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 정상 콤비 플래시에 의해 정제시켜 tert-부틸 4-(4-아미노-2-(트라이플루오로메틸) 페닐)-3,6-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트(1200mg, 87%)를 갈색 고체 화합물로서 얻었다. **LCMS:** 373 [M+H]⁺

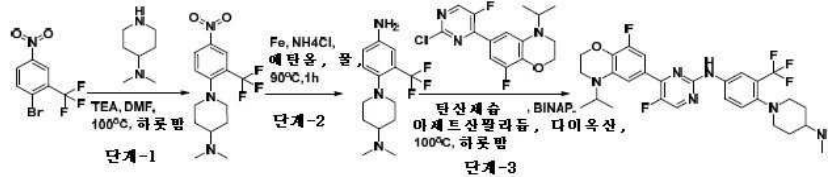
[0835] 단계-2: tert-부틸 4-(4-아미노-2-(트라이플루오로메틸) 페닐) 피페리딘-1-카복실레이트의 합성: 메탄올(5ml) 중 tert-부틸 4-(4-아미노-2-(트라이플루오로메틸) 페닐)-3,6-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트(500mg, 1.34 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, PtO₂(20% w/w)(100mg)를 H₂ atm 하에 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 RT에서 하룻밤 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 혼합물을 셀라이트 베드를 통과시키고, 여과액을 감압하에 농축시켜 tert-부틸 4-(4-아미노-2-(트라이플루오로메틸) 페닐) 피페리딘-1-카복실레이트(400mg, 87%)를 투명한 오일 화합물로서 얻었다. **LCMS:** 345 [M+H]⁺

[0836] 단계-3: tert-부틸 4-(4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)-2-(트라이플루오로메틸)페닐)피페리딘-1-카복실레이트의 합성: 다이옥산(10ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(100mg, 0.3 mmol, 1 당량)의 용액에, tert-부틸 4-(4-아미노-2-(트라이플루오로메틸) 페닐) 피페리딘-1-카복실레이트(114mg, 0.33 mmol, 1.1 당량) 및 탄산세슘(147mg, 0.47 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30분 동안 탈기시키고 나서, 아세트산팔라듐(2mg, 0.006 mmol, 0.02 당량) 및 BINAP(8mg, 0.012 mmol, 0.04 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100°C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 정상 콤비 플래시에 의해 정제시켜 tert-부틸 4-(4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)-2-(트라이플루오로메틸)페닐)피페리딘-1-카복실레이트(100mg, 51%)를 황색 고체 화합물로서 얻었다. **LCMS:** 634 [M+H]⁺

[0837] 단계-4: 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(4-(피페리딘-4-일)-3-(트라이플루오로메틸)페닐)피리미딘-2-아민의 합성: 에탄올 중 1.25M HCl(5ml) 중 tert-부틸 4-(4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)-2-(트라이플루오로메틸)페닐)피페리딘-1-카복실레이트(100mg, 0.15 mmol, 1 당량)의 용액을 50°C에서 1

시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 용매를 감압하에 제거하여 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(4-(피페리딘-4-일)-3-(트라이플루오로메틸)페닐)피리미딘-2-아민(10mg, 12%)을 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 534 [M+H]⁺; ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.04 (s, 1H), 8.63 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.54 - 8.40 (m, 1H), 8.25 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.05 - 7.97 (m, 1H), 7.42 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.18 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.30(t, J = 4.2 Hz, 2H), 4.12 (h, J = 6.6 Hz, 1H), 3.37 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.14 - 3.00 (m, 3H), 1.98 - 1.78 (m, 4H), 1.18 (d, J = 6.5 Hz, 6H).

[0838] 실시예-44: N-(4-(4-(다이메틸아미노)피페리딘-1-일)-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-아민(화합물 178)의 합성.



[0839]

[0840] 단계-1: 합성 N,N-다이메틸-1-(4-나이트로-2-(트라이플루오로메틸) 페닐) 피페리딘-4-아민의 합성: DMF(10ml) 중 1-브로모-4-나이트로-2-(트라이플루오로메틸) 벤젠(500mg, 1.85 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, TEA(0.5ml) 및 N,N-다이메틸피페리딘-4-아민(237mg, 1.85 mmol, 1 당량)을 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100°C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml×2)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 N,N-다이메틸-1-(4-나이트로-2-(트라이플루오로메틸) 페닐) 피페리딘-4-아민(500mg, 85%)을 황색 점성 화합물로서 얻었다. LCMS: 318 [M+H]⁺

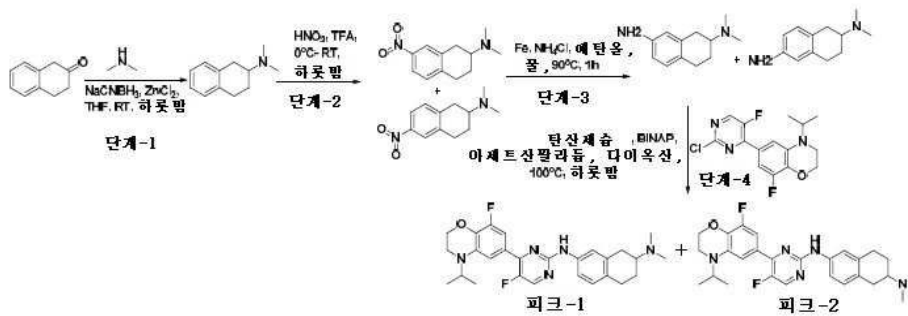
[0841]

단계-2: 1-(4-아미노-2-(트라이플루오로메틸) 페닐)-N,N-다이메틸피페리딘-4-아민의 합성: 에탄올(7ml), 물(3ml) 중 N,N-다이메틸-1-(4-나이트로-2-(트라이플루오로메틸) 페닐) 피페리딘-4-아민(500mg, 1.5 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, 철 분말(265mg, 4.7 mmol, 3 당량) 및 염화암모늄(162mg, 3 mmol, 2 당량)을 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 90°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 혼합물을 셀라이트 베드를 통과시키고, 여과액을 감압하에 농축시켜 1-(4-아미노-2-(트라이플루오로메틸) 페닐)-N,N-다이메틸피페리딘-4-아민(400mg, 88%)을 암갈색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 288 [M+H]⁺

[0842]

단계-3: N-(4-(4-(다이메틸아미노)피페리딘-1-일)-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-아민의 합성: 다이옥산(10ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(100mg, 0.3 mmol, 1 당량)의 용액에, 1-(4-아미노-2-(트라이플루오로메틸) 페닐)-N,N-다이메틸피페리딘-4-아민(95mg, 0.33 mmol, 1.1 당량) 및 탄산세슘(147mg, 0.45 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30분 동안 탈기시키고 나서, 아세트산팔라듐(2mg, 0.006 mmol, 0.02 당량) 및 BINAP(8mg, 0.012 mmol, 0.04 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100°C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 역상 HPLC에 의해 정제시켜 N-(4-(4-(다이메틸아미노)피페리딘-1-일)-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-아민(40mg, 23%)을 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 577 [M+H]⁺ ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.92 (s, 1H), 8.60 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.97- 7.90 (m, 1H), 7.46 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.17 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.30 (t, J = 4.2 Hz, 2H), 4.12 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 3.63 - 3.55 (m, 1H), 3.30 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.93 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 2.72 (t, J = 11.1 Hz, 2H), 2.23 (s, 7H), 1.82 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.58 - 1.43 (m, 2H), 1.17 (d, J = 6.5 Hz, 6H).

[0843] 실시예-45: N7-(5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)-N2,N2-다이메틸-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2,7-다이아민(피크-1)(화합물 206) 및 실시예-46: N6-(5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)-N2,N2-다이메틸-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2,6-다이아민(피크-2)(화합물 47)의 합성



[0844] 단계-1: N,N-다이메틸-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-아민의 합성: THF(50ml) 중 3,4-다이하이드로나프탈렌-2(1H)-온(5000mg, 34.2 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, NaCNBH₃(2155mg, 34.2 mmol, 1 당량), ZnCl₂(2326mg, 17.1 mmol, 0.5 당량) 및 다이메틸아민(TFH 중 2M)(17ml, 34.2 mmol, 1 당량)을 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 RT에서 하룻밤 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 용매를 감압하에 제거하고, 상기 잔사에 1N HCl(100ml)을 첨가하였다. 산성 용액을 에틸 아세테이트(100ml×2)로 세척하고, 이어서 수성 5M NaOH 용액(50ml)으로 알칼리성으로 만들고, EtOAc(100ml×3)로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 N,N-다이메틸-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-아민(950mg, 15%)을 황색 오일 화합물로서 얻었다. LCMS: 176 [M+H]⁺

[0845] 단계-2: N,N-다이메틸-7-나이트로-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-아민 및 N,N-다이메틸-6-나이트로-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-아민의 합성: THF(5ml) 중 N,N-다이메틸-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-아민(950mg, 5.4 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, HNO₃(0.9ml, 21.7 mmol, 4 당량)를 0°C에서 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 RT에서 하룻밤 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 혼합물을 빙수(20ml)로 희석시키고, 이어서 수성 5M NaOH 용액(10ml)로 알칼리성으로 만들고 EtOAc(100ml×2)로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 N,N-다이메틸-7-나이트로-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-아민과 N,N-다이메틸-6-나이트로-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-아민(700mg, 58%)의 혼합물을 황색 오일 화합물로서 얻었다. LCMS: 221 [M+H]⁺

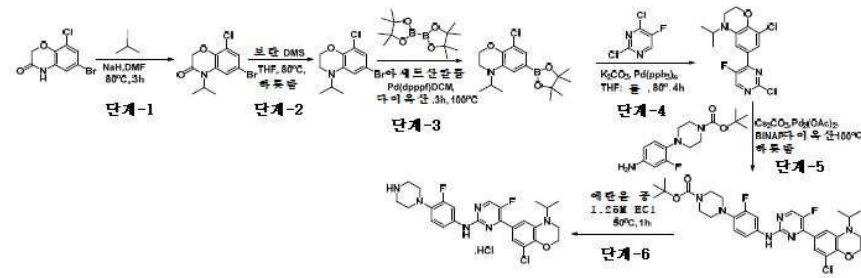
[0846] 단계-3: N2,N2-다이메틸-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2,7-다이아민 및 N2,N2-다이메틸-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2,6-다이아민의 합성: 에탄올(9ml), 물(3ml) 중 N,N-다이메틸-7-나이트로-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-아민 및 N,N-다이메틸-6-나이트로-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-아민(500mg, 1.87 mmol, 1 당량)의 혼합물의 교반된 용액에, 철 분말(535mg, 9.5 mmol, 3 당량) 및 염화암모늄(335mg, 6.2 mmol, 2 당량)을 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 90°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 셀라이트 베드를 통과시키고, 여과액을 감압하에 농축시켜 N2,N2-다이메틸-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2,7-다이아민과 N2,N2-다이메틸-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2,6-다이아민(550mg, 91%)의 혼합물을 갈색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 191 [M+H]⁺

[0847] 단계-4: N7-(5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)-N2,N2-다이메틸-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2,7-다이아민 및 N6-(5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)-N2,N2-다이메틸-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2,6-다이아민의 합성: 다이옥산(10ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(150mg, 0.46 mmol, 1 당량)의 용액에, N2,N2-다이메틸-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2,7-다이아민과 N2,N2-다이메틸-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2,6-다이아민(97mg, 0.5 mmol, 1.1 당량)의 혼합물을 첨가하고 나서, 탄산세슘(225mg, 0.69 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30분 동안 탈기시키고 나서, 아세트산팔라듐(2mg, 0.009 mmol, 0.02 당량) 및 BINAP(11mg, 0.018 mmol, 0.04 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트

(100ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 역상 HPLC에 의해 정제시켜 N7-(5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)-N2,N2-다이메틸-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2,7-다이아민 및 N6-(5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)-N2,N2-다이메틸-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2,6-다이아민(5mg 및 15mg, 9%)으로서의 두 피크를 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 480 [M+H]⁺; 피크-1: ¹HNMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ 9.86 (br. s., 1 H), 8.46 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J=7.5 Hz, 1 H), 7.32 (s, 1H), 7.17 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.10 (d, J=12.3 Hz, 1 H), 6.98 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 4.27 (br. s., 2 H), 4.01 (p, J = 6.5 Hz, 1H), 3.51 (br. s., 2 H), 3.16 (d, J=11.0 Hz, 1 H), 2.90 - 3.05 (m, 2 H), 2.82 (d, J = 4.1 Hz, 6H), 2.28 (br. s., 1 H), 1.93 (br. s., 1 H), 1.71 (d, J=6.6 Hz, 1 H), 1.49 (br. s., 1 H), 1.14 ppm (t, J=7.0 Hz, 6 H).

[0849] 피크-2: ¹HNMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ 9.61 (br. s., 1 H), 8.55 (d, J=3.5 Hz, 1 H), 7.50 - 7.63 (m, 1 H), 7.47 (br. s., 1 H), 7.39 (d, J=6.6 Hz, 1 H), 7.17 (d, J=11.4 Hz, 1 H), 6.93 - 7.05 (m, 1 H), 4.29 (d, J=3.5 Hz, 2 H), 4.07 - 4.20 (m, 1 H), 3.51 (br. s., 2 H), 2.97 (br. s., 1 H), 2.85 (br. s., 2 H), 2.69 (d, J=11.8 Hz, 6 H), 2.17 (d, J=7.5 Hz, 1 H), 1.91 (br. s., 1 H), 1.72 (br. s., 1 H), 1.49 (br. s., 1 H), 1.19 ppm (d, J=6.6 Hz, 6 H).

[0850] 실시예-47: 4-(8-클로로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-5-플루오로-N-(3-플루오로-4-(피페라진-1-일)페닐)피리미딘-2-아민(화합물 439)의 합성.



[0851] 단계-1: 6-브로모-8-클로로-4-아이소프로필-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온의 합성: DMF(20ml) 중 6-브로모-8-클로로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(2000mg, 7.6 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, NaH(610mg, 15.2 mmol, 2 당량) 및 요오드화아이소프로필(1.5ml, 15.2 mmol, 2 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(100 ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml×2)로 추출하였다. 유기층을 염수(100ml) 및 물(100ml)로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 6-브로모-8-클로로-4-아이소프로필-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(700mg, 95%)을 희백색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 260 [M+H]⁺

[0853] 단계-2: 6-브로모-8-클로로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진의 합성: THF(15ml) 중 6-브로모-8-클로로-4-아이소프로필-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(650mg, 2.1 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, BH₃.DMS(THF 중 2M)(4ml, 8.5 mmol, 4 당량)를 0℃에서 적가 방식으로 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 80℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 NaHCO₃의 포화 용액(50ml)으로 반응 중지시키고, 에틸 아세테이트(100ml×2)로 추출하였다. 유기층을 물(100 ml)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 6-브로모-8-클로로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(550mg, 89%)을 투명한 오일 화합물로서 얻었다. LCMS: 290 [M+H]⁺

[0854] 단계-3: 8-클로로-4-아이소프로필-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진의 합성: 6-브로모-8-클로로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(550mg, 1.9 mmol, 1 당량), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란(725mg, 2.8 mmol, 1.5 당량), 아세트산칼륨(466mg, 4.7 mmol, 2.5 당량) 및 다이옥산(10ml)을 25ml 유리병에 주입하였다. 반응 혼합물을 질소 가스로 15분 동안 퍼지시키고, Pd(dppf)Cl₂.DCM(78mg, 0.09 mmol, 0.05 당량)을 상기 혼합물에 첨가하고, 이 반응 혼합물을 100℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및

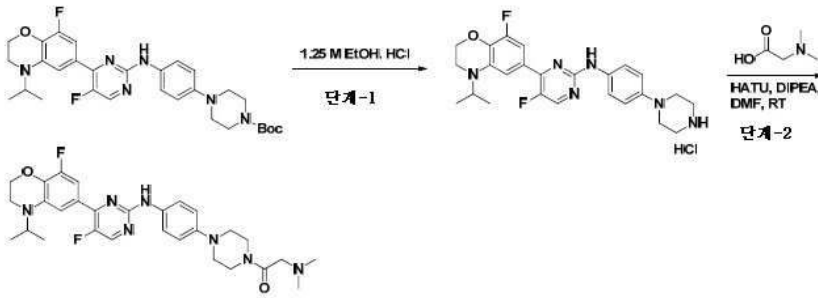
LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml ×2)로 추출하였다. 유기층을 염수(100ml) 및 물(100ml)로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 8-클로로-4-아이소프로필-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(600mg, 94%)을 암갈색 점성 화합물로서 얻었다. LCMS: 338 [M+H]⁺

[0855] **단계-4: 8-클로로-6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진의 합성:** THF:물(1:1= 10ml) 중 2,4-다이클로로-5-플루오로피리미딘(150mg, 0.9 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에 8-클로로-4-아이소프로필-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(305mg, 0.9 mmol, 1 당량), 탄산칼륨(248mg, 1.8 mmol, 2 당량) 및 Pd(PPh₃)₄(52mg, 0.04 mmol, 0.05 당량)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수(50ml)로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질의 화합물을 얻었으며, 이것을 정상 콤비-플래시에 의해 정제시켜 8-클로로-6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(300mg, 81%)을 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 342 [M+H]⁺

[0856] **단계-5: tert-부틸 4-(4-((4-(8-클로로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-5-플루오로피리미딘-2-일)아미노)-2-플루오로페닐)피페라진-1-카복실레이트의 합성:** 다이옥산(10ml) 중 8-클로로-6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(100mg, 0.29 mmol, 1 당량)의 용액에, tert-부틸 4-(4-아미노-2-플루오로페닐)피페라진-1-카복실레이트(95mg, 0.32 mmol, 1.1 당량) 및 탄산세슘(142mg, 0.43 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30분 동안 퍼지시키고 나서, 아세트산팔라듐(1.3mg, 0.005 mmol, 0.02 당량) 및 BINAP(7mg, 0.01 mmol, 0.04 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수(50ml)로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질의 화합물을 얻었으며, 이것을 역상 HPLC에 의해 정제시켜 tert-부틸 4-(4-((4-(8-클로로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-5-플루오로피리미딘-2-일)아미노)-2-플루오로페닐)피페라진-1-카복실레이트(30mg, 17%)를 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 601 [M+H]⁺

[0857] **단계-6: 4-(8-클로로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-5-플루오로-N-(3-플루오로-4-(피페라진-1-일)페닐)피리미딘-2-아민의 합성:** tert-부틸 4-(4-((4-(8-클로로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-5-플루오로피리미딘-2-일)아미노)-2-플루오로페닐)피페라진-1-카복실레이트(30mg, 0.05 mmol, 1 당량)를 에탄올 중 1.25M HCl(5ml)에 장입하고, 얻어진 반응 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 동결건조기하에서 건조시켜 4-(8-클로로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-5-플루오로-N-(3-플루오로-4-(피페라진-1-일)페닐)피리미딘-2-아민(25mg, 93%)을 벽돌색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 501 [M+H]⁺; ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.82 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.58 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 15.0, 2.5 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.39 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.04 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 4.16 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 3.31 (t, J = 4.2 Hz, 2H), 3.23 (q, J = 4.3 Hz, 4H), 3.20 - 3.13 (m, 4H), 1.19 (d, J = 6.5 Hz, 6H).

[0858] **실시예-48: 2-(다이메틸아미노)-1-(4-(4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-일)에탄-1-온(화합물 440)의 합성.**



[0859]

[0860]

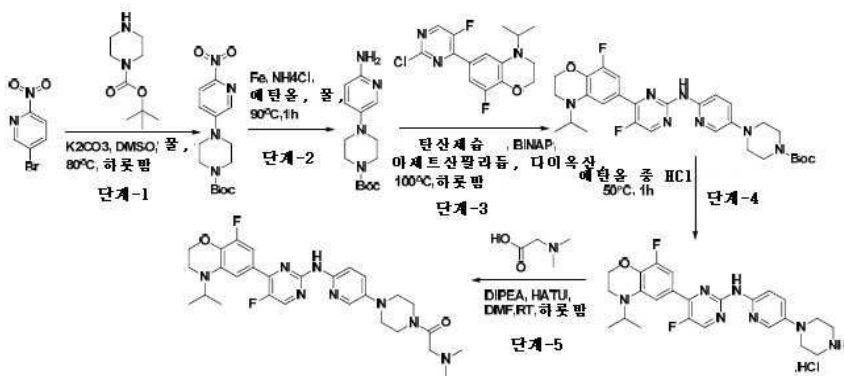
단계-1: 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(4-(피페라진-1-일)페닐)피리미딘-2-아민의 합성: 에탄올 중 1.25M HCl(4ml) 중 tert-부틸 4-(4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-카복실레이트(110mg, 0.19 mmol, 1 당량)의 용액을 50°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 용매를 감압하에 제거하여 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(4-(피페라진-1-일)페닐)피리미딘-2-아민(70mg)을 오일 잔사로서 얻었다. LCMS: 467 [M+H]⁺

[0861]

단계-2: 2-(다이메틸아미노)-1-(4-(4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-일)에탄-1-온의 합성: DMF(4ml) 중 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(4-(피페라진-1-일)페닐)피리미딘-2-아민(70mg, 0.15 mmol, 1 당량)의 용액에 다이메틸 글리신(24mg, 0.22 mmol, 1.5 당량)을 첨가하고 나서, HATU(84mg, 0.22 mmol, 1.5 당량) 및 DIPEA(48mg, 0.37 mmol, 2.5 당량)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(10 ml)로 희석하였고, EtOAc(15ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml×6) 및 염수(50ml)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질의 화합물을 얻었으며, 이것을 역상 HPLC에 의해 정제시켜 2-(다이메틸아미노)-1-(4-(4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-일)에탄-1-온(10mg)을 담황색 고체로서 제공하였다. LCMS: 552 [M+H]⁺; ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.45 (s, 1H), 8.50 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.15 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.29 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 4.13 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 3.68 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.59 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.30 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.10 (s, 2H), 3.06 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.03 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.19 (s, 6H), 1.19 (d, J = 6.5 Hz, 6H).

[0862]

실시예-49: 2-(다이메틸아미노)-1-(4-(6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)피페라진-1-일)에탄-1-온(화합물 441)의 합성.



[0863]

[0864]

단계-1: 합성 tert-부틸 4-(6-나이트로피리딘-3-일)피페라진-1-카복실레이트의 합성: DMSO(10ml) 중 5-브로모-2-나이트로피리딘(1500mg, 7.4 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, K₂CO₃(1532mg, 11.1 mmol, 1 당량), 물(5ml) 및 tert-부틸 피페라진-1-카복실레이트(2072mg, 11.1 mmol, 1 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100°C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(100ml)로 희석시키고,

관찰된 고체를 여과시키고, 진공하에 건조시켜 tert-부틸 4-(6-나이트로피리딘-3-일)피페라진-1-카복실레이트 (1800mg, 79%)를 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 309 [M+H]⁺

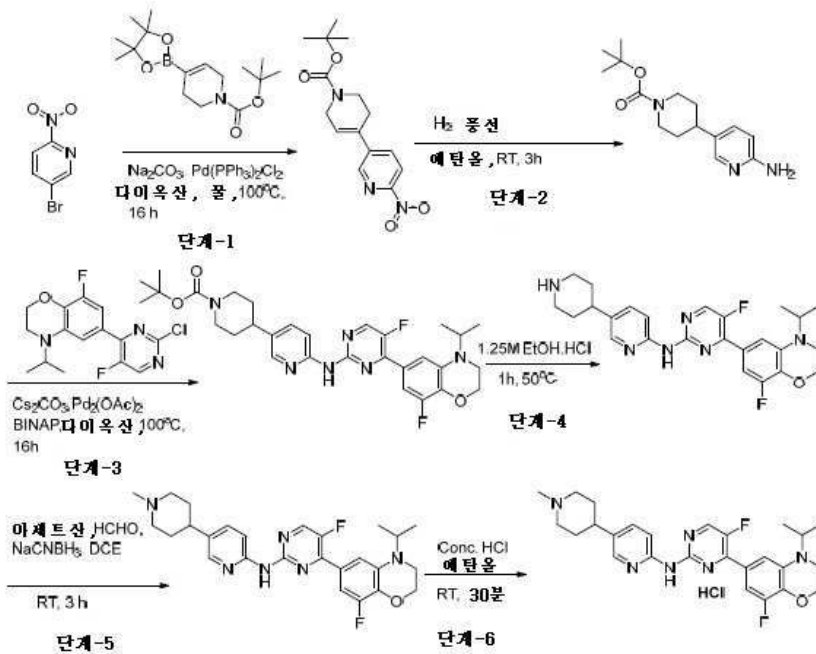
[0865] 단계-2: tert-부틸 4-(6-아미노피리딘-3-일)피페라진-1-카복실레이트의 합성: 에탄올(8ml), 물(2ml) 중 tert-부틸 4-(6-나이트로피리딘-3-일)피페라진-1-카복실레이트(500mg, 1.6 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, 철 분말(269 mg, 4.8 mmol, 3 당량) 및 염화암모늄(173mg, 3.2 mmol, 2 당량)을 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 90°C에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 혼합물을 셀라이트 베드를 통과시키고, 여과액을 감압하에 농축시켜 tert-부틸 4-(6-아미노피리딘-3-일)피페라진-1-카복실레이트(350mg, 78%)를 암갈색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 279 [M+H]⁺

[0866] 단계-3: tert-부틸 4-(6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)피페라진-1-카복실레이트의 합성: 다이옥산(10ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(150mg, 0.46 mmol, 1 당량)의 용액에, tert-부틸 4-(6-아미노피리딘-3-일)피페라진-1-카복실레이트(141mg, 0.5 mmol, 1.1 당량) 및 탄산세슘(225mg, 0.69 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30분 동안 탈기시키고 나서, 아세트산팔라듐(2mg, 0.009 mmol, 0.02 당량) 및 BINAP(12mg, 0.018 mmol, 0.04 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100°C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 정상 콤비 플래시에 의해 정제시켜 tert-부틸 4-(6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)피페라진-1-카복실레이트(100mg, 38%)를 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 568 [M+H]⁺

[0867] 단계-4: 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(5-(피페라진-1-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민의 합성: tert-부틸 4-(6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)피페라진-1-카복실레이트(100mg, 0.17 mmol, 1 당량)를 에탄올 중 1.25M HCl(5ml)에 장입하고, 얻어진 반응 혼합물을 50°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 동결건조기하에서 건조시켜 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(5-(피페라진-1-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민(85mg, 97%)을 갈색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 468 [M+H]⁺

[0868] 단계-5: 2-(다이메틸아미노)-1-(4-(6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)피페라진-1-일)에탄-1-온: 합성: DMF(5ml) 중 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(5-(피페라진-1-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민(70mg, 0.13 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, 다이메틸글리신(17mg, 0.16 mmol, 1.2 당량), DIPEA(0.09ml, 0.52 mmol, 4 당량) 및 HATU(89mg, 0.23 mmol, 1.8 당량)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 하룻밤 동안 RT에서 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(10ml)로 희석하였고, 에틸 아세테이트(30ml×2)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml), 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질의 화합물을 얻었으며, 이것을 역상 HPLC에 의해 정제시켜 2-(다이메틸아미노)-1-(4-(6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)피페라진-1-일)에탄-1-온(25mg, 32%)을 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 553 [M+H]⁺; ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.71 (s, 1H), 8.56 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.07 - 8.00 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.42 (dd, J = 9.2, 3.0 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.30 (t, J = 4.2 Hz, 2H), 4.15 (p, J = 6.6Hz, 1H), 3.70 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.61 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.23 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.16 - 3.04 (m, 6H), 2.19 (s, 6H), 1.19 (d, J = 6.5 Hz, 6H).

[0869] 실시예-50: 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(5-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민(화합물 442)의 합성.



[0870]

[0871]

단계-1: tert-부틸 6-나이트로-3',6'-다이하이드로-[3,4'-바이피리딘]-1'(2'H)-카복실레이트의 합성: 다이옥산 (90ml) 및 물(10ml) 중 5-브로모-2-나이트로피리딘(10g, 49 mmol, 1 당량)의 용액에, tert-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,6-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트(15.23 g, 49 mmol, 1 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물에 주위 온도에서 탄산나트륨(15.58g, 147 mmol, 3 당량)을 첨가하고, 질소를 15분 동안 퍼지시켰다. Pd(PPh₃)₂Cl₂(343mg, 0.49 mmol, 1 mol%)를 첨가하고, 질소를 재차 10분 동안 퍼지시켰다. 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 가열하였다. TLC(50% 에틸 아세테이트:헥산)는 출발 물질이 소비된 것을 나타내었다. 반응 완료 후, 용매를 감압하에 제거하였다. 이 반응 혼합물에 에틸 아세테이트(1000ml)를 첨가하고, 유기상을 분리시켰다. 에틸 아세테이트층을 물(200ml×3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 제공하였다. 조질의 생성물을 콤비-플래시에 의해 정제시켜 tert-부틸 6-나이트로-3',6'-다이하이드로-[3,4'-바이피리딘]-1'(2'H)-카복실레이트(10.2g, 67.5%)를 백색 고체로서 제공하였다. LCMS: 276 [M+H]⁺

[0872]

단계-2: tert-부틸 tert-부틸 4-(6-아미노피리딘-3-일)피페리딘-1-카복실레이트의 합성: 에탄올(400ml) 중 tert-부틸 6-나이트로-3',6'-다이하이드로-[3,4'-바이피리딘]-1'(2'H)-카복실레이트(10.2g, 33.4 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, Pd/C(10% w/w, 2g)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 주위 온도에서 2시간 동안 수소 풍선하에서 교반하였다. TLC(50% EA:헥산)는 출발 물질이 소비된 것을 나타내었다. 반응 완료 후, 이 혼합물을 셀라이트 베드를 통과시키고 이를 에탄올(100ml×2)로 세척하였다. 여과액을 감압하에 농축시켜 tert-부틸 tert-부틸 4-(6-아미노피리딘-3-일)피페리딘-1-카복실레이트(10g, 100% 초과)를 투명한 오일로서 제공하였다. LCMS: 278 [M+H]⁺

[0873]

단계-3: tert-부틸 4-(6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)피페리딘-1-카복실레이트의 합성: 다이옥산(160ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(10.6g, 32 mmol, 1 당량)의 용액에, tert-부틸 4-(5-아미노피리딘-2-일)피페리딘-1-카복실레이트(10g, 36 mmol, 1.1 당량) 및 탄산 세슘(20.8g, 64 mmol, 2 당량)을 첨가하고 질소를 15분 동안 퍼지시켰다. 아세트산팔라듐(2mg, 0.009 mmol, 0.02 당량) 및 BINAP(12mg, 0.018 mmol, 0.04 당량)를 첨가하고, 질소를 재차 10분 동안 퍼지시켰다. 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 가열하였다. TLC(50% 에틸 아세테이트:헥산)는 출발 물질이 소비된 것을 나타내었다. 반응 완료 후, 용매를 감압하에 제거하였다. 이 반응 혼합물에 에틸 아세테이트(1000ml)를 첨가하고, 유기상을 분리시켰다. 에틸 아세테이트층을 물(200ml×3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 제공하였다. 조질의 생성물을 0-40% 에틸 아세테이트:헥산을 이용하는 콤비-플래시를 이용함으로써 정제시켜 tert-부틸 4-(6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)피페리딘-1-카복실레이트(7g, 38%)를 황색 고체 화합물

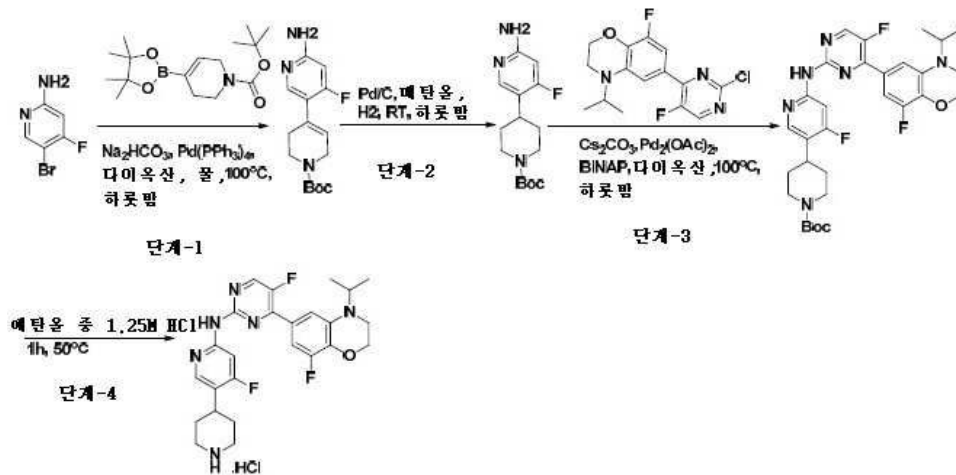
로서 얻었다. LCMS: 567 [M+H]⁺

[0874] 단계-4: 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(5-(피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민 염산염의 합성: tert-부틸 tert-부틸 4-(6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)피페리딘-1-카복실레이트(7g, 0.1 mmol, 1 당량)의 용액을 에탄올(60ml)에 주입하고, 이에 다이옥산 중 4M HCl(40ml)을 첨가하였다. 용액 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. TLC(50% 에틸 아세테이트:헥산) 및 LCMS는 출발 물질이 소비된 것을 나타내었다. 반응 완료 후, 용매를 감압하에 제거하고, pH=7-8이 될 때까지 포화 NaHCO₃(대략 100ml)로 염기성화시켰다. 얻어진 고체를 진공하에 여과시키고, 물(100ml×3)로 세척하였다. 화합물을 진공하에 더욱 건조시켜 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(5-(피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민 염산염(5.2g, 90.2%)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS: 467 [M+H]⁺

[0875] 단계-5: 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(5-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민의 합성: DCE(40ml) 중 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(6-(피페리딘-4-일)피리딘-3-일)피리미딘-2-아민(4g, 8.56 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, 폼알데하이드(수중 40%)(2.31g, 77.04 mmol, 9 당량), 아세트산(2.57g, 42.8 mmol, 5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 0℃까지 냉각시켰다. NaCNBH₃(1.61g, 25.68 mmol, 3 당량)를 상기 혼합물에 첨가하고, 반응 혼합물을 주위 온도가 되도록 하였다. 이 반응 혼합물을 2시간 동안 주위 온도에서 교반하였다. TLC(10% MeOH:DCM) 및 LCMS는 출발 물질이 소비된 것을 나타내었다. 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(50ml)로 희석시키고, 감압하에 농축시켰다. 포화 중탄산염 용액(100ml)을 조절의 물질에 첨가하고, 얻어진 고체를 진공하에 여과시켰다. 조절의 물질을 0-7% MeOH:DCM을 이용하는 실리카겔 크로마토그래피(#100-200)에 의해 정제시켜 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(5-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민의 유리 염기(1.42g, 34.5%)를 황색 고체로서 제공하였다. LCMS: 481 [M+H]⁺

[0876] 단계-6: 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(5-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민 염산염의 합성: 250ml RBF에, 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(5-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민 유리 염기(1.41g, 2.93 mmol, 1 당량)를 에탄올(100ml)에 현탁시키고, 현탁액이 투명한 용액으로 될 때까지 가열 환류시켰다. 반응 혼합물을 주위 온도까지 냉각시켰다. 에탄올(10ml)에 용해된 35% 염산(611mg, 5.86 mmol, 2 당량)을 반응 혼합물에 중위 온도에서 적가 방식으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 동일 온도에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. MTBE(100ml)를 반응 혼합물에 첨가하고, 얻어진 고체를 진공하에 여과시켰다. 고체 화합물을 메틸 tert 부틸 에터(100ml)로 세척하고, 55℃에서 16시간 동안 진공 오븐 속에서 건조시켜, 표제의 화합물의 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(5-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민 염산염(1.57g, 96.9%)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS: 481 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, HCl염): δ 10.61 (br. s., 1H), 8.75 (d, J = 3.51 Hz, 1H), 8.24 (s., 1H), 8.01 (s., 1H), 7.92 (d, J = 8.77 Hz, 1H), 7.44 (s., 1H), 7.22 (d, J = 11.40 Hz, 1H), 4.31 (s., 2H), 4.06 - 4.23 (m, 1H), 3.50 (d, J = 12.28 Hz, 2H), 3.32 (m, 2H), 3.06 (m, 1H), 2.90 (m, 3H), 2.77 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 1.20 (d, J = 6.58 Hz, 6H); UPLC-LCMS: 99.93%; HPLC:99.05%

[0877] 실시예-51: 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(4-플루오로-5-(피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민(화합물 443)의 합성.



[0878]

[0879]

단계-1: tert-부틸 6-아미노-4-플루오로-3',6'-다이하이드로-[3,4'-바이피리딘]-1'(2'H)-카복실레이트의 합성: 다이옥산(10ml) 중 5-브로모-4-플루오로피리딘-2-아민(500mg, 2.6 mmol, 1 당량)의 용액에, tert-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,6-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트(809mg, 2.6 mmol, 1 당량) 및 중탄산나트륨(655mg, 7.8 mmol, 3 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30분 동안 탈기시키고 나서, Pd(PPh₃)₄(150mg, 0.13 mmol, 0.05 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100°C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml×2)로 추출하였다. 유기층을 물(100ml) 및 염수 용액(100ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 정상 콤비 플래시에 의해 정제시켜 tert-부틸 6-아미노-4-플루오로-3',6'-다이하이드로-[3,4'-바이피리딘]-1'(2'H)-카복실레이트(600mg, 78%)를 황색 오일 화합물로서 얻었다. LCMS: 294 [M+H]⁺

[0880]

단계-2: tert-부틸 4-(6-아미노-4-플루오로피리딘-3-일)피페리딘-1-카복실레이트의 합성: 메탄올(10ml) 중 tert-부틸 6-아미노-4-플루오로-3',6'-다이하이드로-[3,4'-바이피리딘]-1'(2'H)-카복실레이트(300mg, 1.02 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, Pd/C(20% w/w)(60mg)를 H₂ atm 하에 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 RT에서 하룻밤 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 혼합물을 셀라이트 베드를 통과시키고, 여과액을 감압하에 농축시켜 tert-부틸 4-(6-아미노-4-플루오로피리딘-3-일)피페리딘-1-카복실레이트(150mg, 50%)를 백색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 296 [M+H]⁺

[0881]

단계-3: tert-부틸 4-(4-플루오로-6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)피페리딘-1-카복실레이트의 합성: 다이옥산(10ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(100mg, 0.3 mmol, 1 당량)의 용액에, tert-부틸 4-(6-아미노-4-플루오로피리딘-3-일)피페리딘-1-카복실레이트(97mg, 0.33 mmol, 1.1 당량) 및 탄산세슘(147mg, 0.47 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30분 동안 탈기시키고 나서, 아세트산팔라듐(2mg, 0.006 mmol, 0.02 당량) 및 BINAP(8mg, 0.012 mmol, 0.04 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100°C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 정상 콤비 플래시에 의해 정제시켜 tert-부틸 4-(4-플루오로-6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)피페리딘-1-카복실레이트(17mg, 9%)를 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 585 [M+H]⁺

[0882]

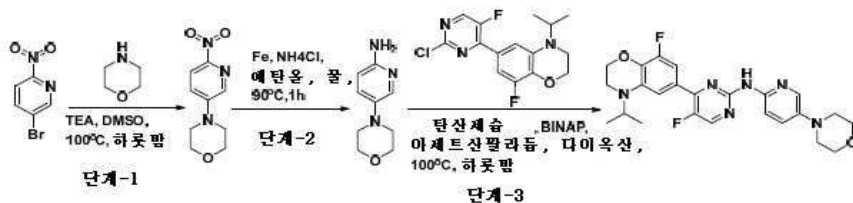
단계-4: 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(4-플루오로-5-(피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민의 합성: 에탄올 중 1.25M HCl(5ml) 중 tert-부틸 4-(4-플루오로-6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)피페리딘-1-카복실레이트(17mg, 0.02 mmol, 1 당량)의 용액을 50°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 용매를 감압하에 제거하여 5-플루오로-4-

었다. LCMS: 211 [M+H]⁺

[0890] 단계-3: 1-(2-플루오로-4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)페닐)피페리딘-4-올의 합성: 다이옥산(10ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(100mg, 0.3mmol, 1 당량)의 용액에, 1-(4-아미노-2-플루오로페닐)피페리딘-4-올(69mg, 0.33 mmol, 1.1 당량) 및 탄산세슘(147mg, 0.47mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30분 동안 탈기시키고 나서, 아세트산팔라듐(2mg, 0.006 mmol, 0.02 당량) 및 BINAP(8mg, 0.012 mmol, 0.04 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 메탄올에 의한 재결정화에 의해 1-(2-플루오로-4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-

일)피리미딘-2-일)아미노)페닐)피페리딘-4-올(70mg, 45%)을 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 500 [M+H]⁺; ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.72 (s, 1H), 8.56 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 15.2, 2.5 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.35 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.33 - 4.26 (m, 2H), 4.15 (h, J = 6.7 Hz, 1H), 3.58 (tt, J = 8.5, 4.3 Hz, 1H), 3.31 (s, 2H), 3.16 (dt, J = 10.0, 4.4 Hz, 2H), 2.71 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 1.83 (dt, J = 12.2, 4.2 Hz, 2H), 1.61 - 1.47 (m, 2H), 1.18 (d, J = 6.4 Hz, 6H).

[0891] 실시예-54: 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(5-몰폴리노피리딘-2-일)피리미딘-2-아민(화합물 446)의 합성.



[0892]

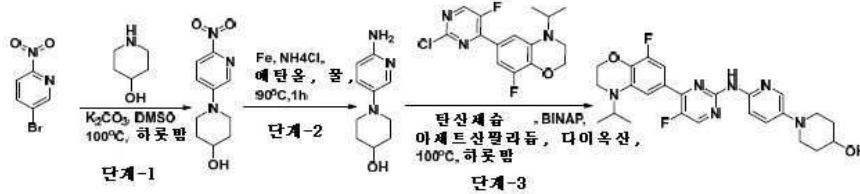
[0893] 단계-1: 4-(6-나이트로피리딘-3-일) 몰폴린의 합성: DMSO(10ml) 중 5-브로모-2-나이트로피리딘(500mg, 2.47 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, TEA(0.7ml, 4.94 mmol, 2 당량) 및 몰폴린(323mg, 3.7 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(100ml)로 희석시키고, 관찰된 고체를 여과시키고, 진공하에 건조시켜 4-(6-나이트로피리딘-3-일)몰폴린(500mg, 97%)을 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 210 [M+H]⁺

[0894] 단계-2: 5-몰폴리노피리딘-2-아민의 합성: 에탄올(8ml), 물(2ml) 중 4-(6-나이트로피리딘-3-일)몰폴린(500mg, 2.39 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, 철 분말(402mg, 7.17 mmol, 3 당량) 및 염화암모늄(258mg, 4.78 mmol, 2 당량)을 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 90℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 혼합물을 셀라이트 베드를 통과시키고, 여과액을 감압하에 농축시켜 5-몰폴리노피리딘-2-아민(300mg, 70%)을 암갈색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 180 [M+H]⁺

[0895] 단계-3: 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(5-몰폴리노피리딘-2-일)피리미딘-2-아민의 합성: 다이옥산(10ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(100mg, 0.3mmol, 1 당량)의 용액에, 5-몰폴리노피리딘-2-아민(59mg, 0.33 mmol, 1.1 당량) 및 탄산세슘(147mg, 0.47mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30분 동안 탈기시키고 나서, 아세트산팔라듐(2mg, 0.006 mmol, 0.02 당량) 및 BINAP(8mg, 0.012 mmol, 0.04 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 역상 HPLC에 의해 정제시켜 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(5-몰폴리노피리딘-2-일)피리미딘-2-아민(40mg, 28%)을 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 469 [M+H]⁺; ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.53 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.00

(d, $J = 9.3$ Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.38(dd, $J = 9.1, 3.1$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.31 - 4.24 (m, 2H), 4.11 (p, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.74 (t, $J = 4.7$ Hz, 4H), 3.28 (t, $J = 4.3$ Hz, 2H), 3.07 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 1.16 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H).

[0896] 실시예-55: 1-(6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)피페리딘-4-올(화합물 447)의 합성.



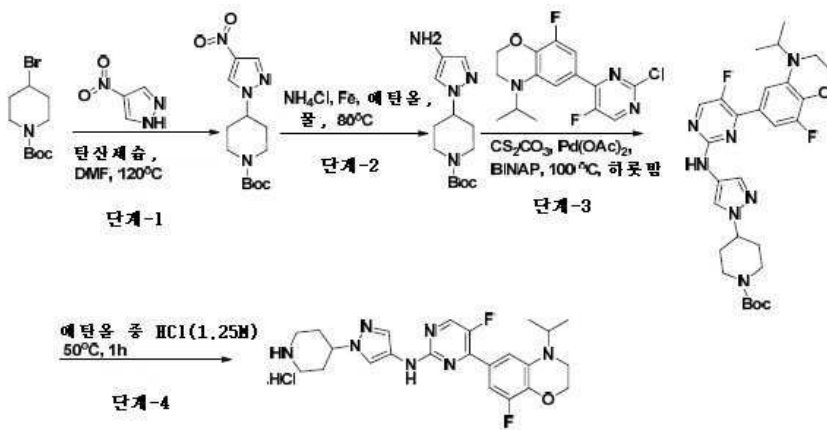
[0897]

[0898] 단계-1: 1-(6-나이트로피리딘-3-일)피페리딘-4-올의 합성: DMSO(15ml) 중 5-브로모-2-나이트로피리딘(1000mg, 4.95 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, K₂CO₃(1366mg, 9.9 mmol, 2 당량) 및 피페리딘-4-올(750mg, 7.42 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100°C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(100ml)로 희석시키고, 관찰된 고체를 여과시키고, 진공하에 건조시켜 1-(6-나이트로피리딘-3-일)피페리딘-4-올(900mg, 82%)을 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 224 [M+H]⁺

[0899] 단계-2: 1-(6-아미노피리딘-3-일)피페리딘-4-올의 합성: 에탄올(8ml), 물(2ml) 중 1-(6-나이트로피리딘-3-일)피페리딘-4-올(500mg, 2.24 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, 철 분말(377mg, 6.72 mmol, 3 당량) 및 염화암모늄(242mg, 4.48 mmol, 2 당량)을 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 90°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 혼합물을 셀라이트 베드를 통과시키고, 여과액을 감압하에 농축시켜 1-(6-아미노피리딘-3-일)피페리딘-4-올(350mg, 81%)을 암갈색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 194 [M+H]⁺

[0900] 단계-3: 1-(6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)피페리딘-4-올의 합성: 다이옥산(10ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(100mg, 0.3mmol, 1 당량)의 용액에, 1-(6-아미노피리딘-3-일)피페리딘-4-올(64mg, 0.33 mmol, 1.1 당량) 및 탄산세슘(147mg, 0.47mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30분 동안 탈기시키고 나서, 아세트산팔라듐(2mg, 0.006 mmol, 0.02 당량) 및 BINAP(8mg, 0.012 mmol, 0.04 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100°C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 메탄올에 의한 재결정화에 의해 정제시켜 1-(6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)피페리딘-4-올(20mg, 14%)을 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 483 [M+H]⁺; ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.69 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 8.00 - 7.91 (m, 1H), 7.88 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.19 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 4.29 (t, $J = 4.2$ Hz, 2H), 4.12 (p, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.67 (p, $J = 6.8, 6.1$ Hz, 3H), 3.30 (t, $J = 4.2$ Hz, 2H), 2.95 (t, $J = 10.7$ Hz, 2H), 1.85 (dd, $J = 12.8, 4.9$ Hz, 2H), 1.51 (dtd, $J = 13.1, 9.0, 3.8$ Hz, 2H), 1.17 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H).

[0901] 실시예-56: 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2-아민(화합물 448)의 합성.



[0902]

[0903]

단계-1: tert-부틸 4-(4-나이트로-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-카복실레이트의 합성: DMF(15ml) 중 tert-부틸 4-브로모피페리딘-1-카복실레이트(1000mg, 8.7 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, Cs₂CO₃(5672mg, 17.4 mmol, 1 당량) 및 4-나이트로-1H-피라졸(2693mg, 10.2 mmol, 1.2 당량)을 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 120°C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(100ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(150 ml×2)로 추출하였다. 유기층을 물(100ml) 및 염수 용액(100ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 정상 콤비 플래시에 의해 정제시켜 tert-부틸 4-(4-나이트로-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-카복실레이트(2500mg, 96%)를 백색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 241 [M-t-But+H]⁺

[0904]

단계-2: tert-부틸 4-(4-아미노-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-카복실레이트의 합성: 에탄올(10ml), 물(3ml) 중 tert-부틸 4-(4-나이트로-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-카복실레이트(1000mg, 3.37 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, 철 분말(566mg, 10.11 mmol, 3 당량) 및 염화아미노벤젠(364mg, 6.74 mmol, 2 당량)을 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 90°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 혼합물을 셀라이트 베드를 통과시키고, 여과액을 감압하에 농축시켜 tert-부틸 4-(4-아미노-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-카복실레이트(400mg, 44%)를 암갈색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 267 [M+H]⁺

[0905]

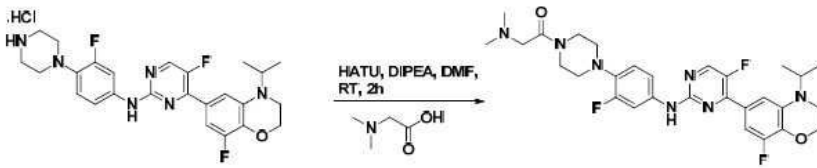
단계-3: tert-부틸 4-(4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-카복실레이트의 합성: 다이옥산(10ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(100mg, 0.3mmol, 1 당량)의 용액에, tert-부틸 4-(4-아미노-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-카복실레이트(88mg, 0.33 mmol, 1.1 당량) 및 탄산세슘(147mg, 0.47mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30분 동안 탈기시키고 나서, 아세트산팔라듐(2mg, 0.006 mmol, 0.02 당량) 및 BINAP(8mg, 0.012 mmol, 0.04 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100°C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 역상 HPLC에 의해 정제시켜 tert-부틸 4-(4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-카복실레이트(20mg, 12%)를 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 556 [M+H]⁺

[0906]

단계-4: 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2-아민의 합성: tert-부틸 4-(4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-카복실레이트(mg, mmol, 1 당량)를 에탄올 중 1.25M HCl(5ml)에 장입하고, 얻어진 반응 혼합물을 50°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 동결 건조기하에서 건조시켜 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2-아민(15mg, 83%)을 오렌지색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 456 [M+H]⁺; ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.53 (s, 1H), 8.50 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.13 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.44 (tt, J = 10.0, 5.1 Hz, 1H), 4.30 (t, J =

4.3 Hz, 2H), 4.12 (p, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.39 (d, $J = 12.7$ Hz, 2H), 3.31 (t, $J = 4.3$ Hz, 2H), 3.04 (q, $J = 11.1$ Hz, 2H), 2.14 (tt, $J = 11.0, 5.2$ Hz, 4H), 1.18 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H).

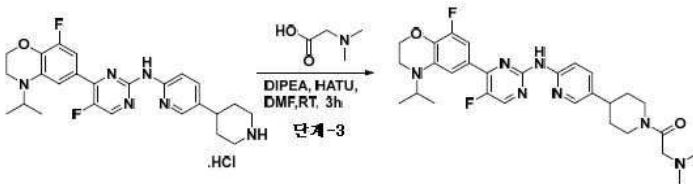
[0907] 실시예-57: 2-(다이메틸아미노)-1-(4-(2-플루오로-4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-일)에탄-1-온(화합물 449)의 합성.



[0908]

[0909] DMF(3ml) 중 5-플루오로-N-(3-플루오로-4-(피페라진-1-일)페닐)-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-아민 염산염(50mg, 0.1 mmol, 1 당량)의 용액에 다이메틸 글리신(16 mg, 0.15 mmol, 1.5 당량)을 첨가하고 나서, HATU(57mg, 0.15 mmol, 1.5 당량) 및 DIPEA(33mg, 0.25 mmol, 2.5 당량)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(10ml)로 희석하였고, EtOAc(12ml)로 추출하였다. 유기층을 물(5ml×6) 및 염수(5ml)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질의 화합물을 얻었으며, 이것을 역상 HPLC에 의해 정제시켜 2-(다이메틸아미노)-1-(4-(2-플루오로-4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-일)에탄-1-온(30mg)을 담황색 고체로서 제공하였다. LCMS: 570 [M+H]⁺; ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.76 (s, 1H), 8.57 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $J = 15.0, 2.5$ Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.41 - 7.34 (m, 1H), 7.16 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 6.99 (t, $J = 9.4$ Hz, 1H), 4.34 - 4.27 (m, 2H), 4.16 (p, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.60 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H), 3.22 (s, 2H), 2.93 (dt, $J = 18.9, 5.3$ Hz, 8H), 2.25 (s, 6H), 1.19 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H).

[0910] 실시예-58: 2-(다이메틸아미노)-1-(4-(6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온(화합물 450)의 합성.

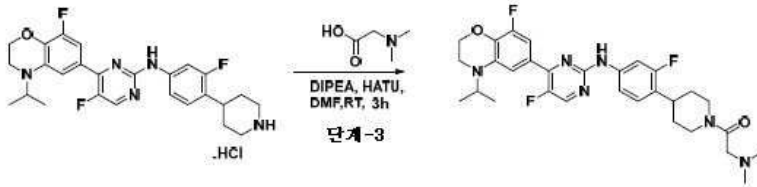


[0911]

[0912] 단계-1: 2-(다이메틸아미노)-1-(4-(6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온의 합성: DMF(3ml) 중 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(5-(피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민(160mg, 0.31 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, 다이메틸글리신(39mg, 0.38 mmol, 1.2 당량), DIPEA(0.2ml, 1.24 mmol, 4 당량) 및 HATU(212mg, 0.55 mmol, 1.8 당량)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 RT에서 3시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(10ml)로 희석시키고, 관찰된 고체를 여과시키고, 메탄올에 의한 재결정화에 의해 정제시켜 2-(다이메틸아미노)-1-(4-(6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온(100mg, 65%)을 희백색 고체 화합물로서 얻었다.

LCMS: 552 [M+H]⁺; ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.92 (s, 1H), 8.61 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.61 (dd, $J = 8.6, 2.6$ Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.19 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 4.52 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 4.30 (t, $J = 4.3$ Hz, 2H), 4.16 (p, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.86 (d, $J = 14.0$ Hz, 2H), 3.39 (d, $J = 12.7$ Hz, 2H), 3.15 (dd, $J = 15.7, 9.1$ Hz, 1H), 2.93 - 2.67 (m, 3H), 2.62 (s, 6H), 1.90 - 1.81 (m, 2H), 1.64 (t, $J = 12.2$ Hz, 1H), 1.57 - 1.43 (m, 1H), 1.19 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H).

[0913] 실시예-59: 2-(다이메틸아미노)-1-(4-(2-플루오로-4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)페닐)피페리딘-1-일)에탄-1-온(화합물 451)의 합성.



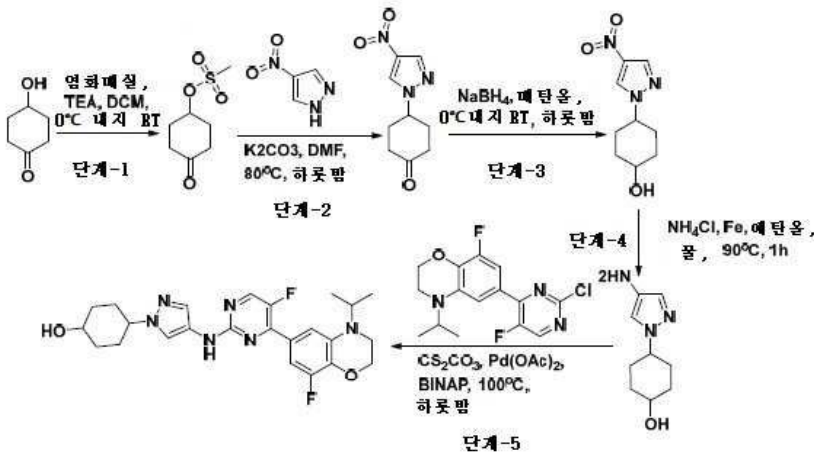
[0914]

[0915]

단계-1: 2-(다이메틸아미노)-1-(4-(2-플루오로-4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)페닐)피페리딘-1-일)에탄-1-온: 합성: DMF(3ml) 중 5-플루오로-N-(3-플루오로-4-(피페리딘-4-일)페닐)-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-아민(180mg, 0.34 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, 다이메틸 글리신(43mg, 0.41 mmol, 1.2 당량), DIPEA(0.2ml, 1.24 mmol, 4 당량) 및 HATU(233mg, 0.61 mmol, 1.8 당량)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 RT에서 3시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완결 후, 이 반응 혼합물을 물(10ml)로 희석시키고, 관찰된 고체를 여과시키고, 역상 HPLC에 의해 정제시켜 2-(다이메틸아미노)-1-(4-(2-플루오로-4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)페닐)피페리딘-1-일)에탄-1-온(40mg, 23%)을 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 569 [M+H]⁺; ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.87 (s, 1H), 8.59 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 13.6, 2.1 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.40 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 7.23 - 7.12 (m, 2H), 4.50 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.33 - 4.26(m, 2H), 4.17 (dd, J = 12.9, 6.5 Hz, 2H), 3.34 - 3.27 (m, 2H), 3.07 (dq, J = 45.8, 11.8, 10.5 Hz, 4H), 2.61(d, J = 12.4 Hz, 1H), 2.19 (s, 6H), 1.79 - 1.70 (m, 2H), 1.61 (dt, J = 14.4, 7.3 Hz, 1H), 1.49 (td, J = 12.5, 4.3 Hz, 1H), 1.18 (d, J = 6.5 Hz, 6H).

[0916]

실시예-60: 4-(4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)-1H-피라졸-1-일)사이클로hexan-1-올(화합물 452)의 합성.



[0917]

[0918]

단계-1: 4-옥소사이클로hex실 메탄설포네이트의 합성: DCM(15ml) 중 4-하이드록시사이클로hexan-1-온(1000mg, 8.7 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, TEA(1.2ml, 8.7mmol, 1 당량)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 0°C까지 냉각시키고 나서, 염화메실(0.7ml, 8.7 mmol, 1 당량)을 첨가하였다. 온도를 RT까지 상승시키고, 얻어진 반응 혼합물을 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(50ml)로 희석시키고, DCM(100ml×2)으로 추출하였다. 유기층을 물(100ml) 및 염수 용액(100ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 4-옥소사이클로hex실 메탄설포네이트(1300mg, 77%)를 황색 오일 화합물로서 얻었다.

[0919]

단계-2: 4-(4-나이트로-1H-피라졸-1-일) 사이클로hexan-1-온의 합성: DMF(10ml) 중 4-옥소사이클로hex실 메탄설포네이트(600mg, 5.3 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, K₂CO₃(1463mg, 10.6mmol, 2 당량) 및 4-나이트로-1H-피라졸(1223mg, 6.37 mmol, 1.2 당량)을 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 80°C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(50ml)로 희석시키고, EtOAc(100ml×2)로 추출하였다. 유기층을 물(100ml) 및 염수 용액(100ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 정상 콤비 플래시에 의해 정제시켜 4-(4-나이트로-1H-피라졸-1-일)사이

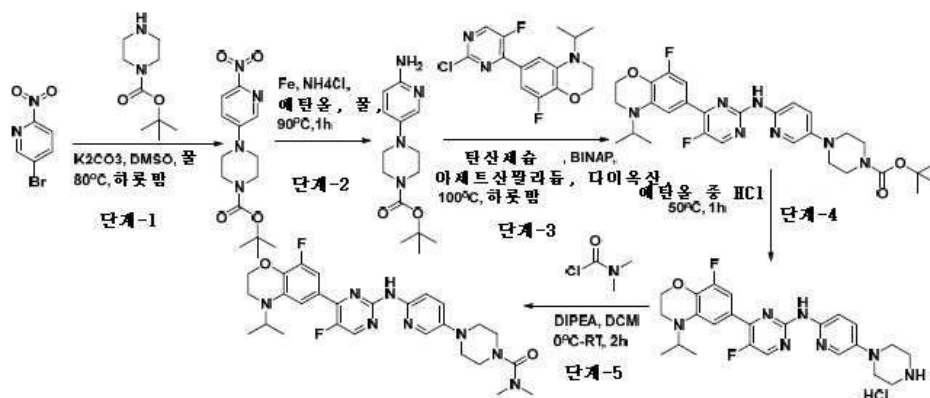
클로헥산-1-온(400mg, 36%)을 갈색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 210 [M+H]⁺

[0920] **단계-3: 4-(4-나이트로-1H-피라졸-1-일) 사이클로헥산-1-올의 합성:** 메탄올(10ml) 중 4-(4-나이트로-1H-피라졸-1-일) 사이클로헥산-1-온(400mg, 1.91 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, NaBH₄(145mg, 3.82 mmol, 2 당량)를 0℃에서 첨가하였다. 온도를 RT까지 상승시키고, 얻어진 반응 혼합물을 RT에서 하룻밤 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 용매를 감압하에 제거하고, 얻어진 잔사를 물(50ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(150ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 정상 콤비 플래시에 의해 정제시켜 4-(4-나이트로-1H-피라졸-1-일)사이클로헥산-1-올(400mg, 87%)을 희백색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 212 [M+H]⁺

[0921] **단계-4: 4-(4-아미노-1H-피라졸-1-일) 사이클로헥산-1-올의 합성:** 에탄올(8ml), 물(2ml) 중 4-(4-나이트로-1H-피라졸-1-일)사이클로헥산-1-올(300mg, 1.42 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, 철 분말(239mg, 4.26 mmol, 3 당량) 및 염화암모늄(154mg, 2.84 mmol, 2 당량)을 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 90℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 혼합물을 셀라이트 베드를 통과시키고, 여과액을 감압하에 농축시켜 4-(4-아미노-1H-피라졸-1-일) 사이클로헥산-1-올(350mg, 78%)을 암갈색 고체로서 얻었다. LCMS: 182 [M+H]⁺

[0922] **단계-5: 4-(4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)-1H-피라졸-1-일)사이클로헥산-1-올의 합성:** 다이옥산(10ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(100mg, 0.3mmol, 1 당량)의 용액에, 4-(4-아미노-1H-피라졸-1-일)사이클로헥산-1-올(60mg, 0.33 mmol, 1.1 당량) 및 탄산세슘(147mg, 0.47mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30분 동안 탈기시키고 나서, 아세트산팔라듐(2mg, 0.006 mmol, 0.02 당량) 및 BINAP(8mg, 0.012 mmol, 0.04 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 메탄올에 의한 재결정화에 의해 정제시켜 4-(4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)-1H-피라졸-1-일)사이클로헥산-1-올(10mg, 7%)을 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 471 [M+H]⁺; ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.48 (s, 1H), 8.48 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.35(s, 1H), 7.13 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.30 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 4.18 - 4.00 (m, 2H), 3.48 (td, J = 10.2, 9.6, 4.4 Hz, 1H), 3.39 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 1.95 (dt, J = 25.3, 7.8 Hz, 4H), 1.75 (td, J = 14.3, 13.7, 7.0 Hz, 2H), 1.40 - 1.25 (m, 2H), 1.18 (d, J = 6.5 Hz, 6H).

[0923] **실시예-61: 4-(6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)-N,N-다이메틸피페라진-1-카복실아마이드(화합물 453)의 합성.**



[0924]

[0925] **단계-1: 합성 tert-부틸 4-(6-나이트로피리딘-3-일)피페라진-1-카복실레이트의 합성:** DMSO(10ml) 중 5-브로모-2-나이트로피리딘(1500mg, 7.4 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, K₂CO₃(1532mg, 11.1 mmol, 1 당량), 물(5ml) 및

tert-부틸 피페라진-1-카복실레이트(2072mg, 11.1 mmol, 1 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(100ml)로 희석시키고, 관찰된 고체를 여과시키고, 진공하에 건조시켜 tert-부틸 4-(6-나이트로피리딘-3-일)피페라진-1-카복실레이트(1800mg, 79%)를 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 309 [M+H]⁺

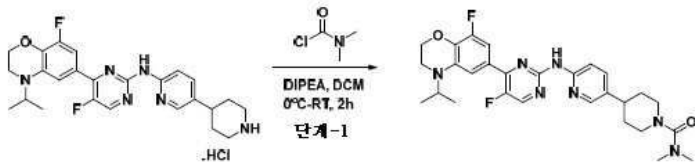
[0926] 단계-2: tert-부틸 4-(6-아미노피리딘-3-일)피페라진-1-카복실레이트의 합성: 에탄올(8ml), 물(2ml) 중 tert-부틸 4-(6-나이트로피리딘-3-일)피페라진-1-카복실레이트(500mg, 1.6 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, 철 분말(269 mg, 4.8 mmol, 3 당량) 및 염화암모늄(173mg, 3.2 mmol, 2 당량)을 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 90℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 혼합물을 셀라이트 베드를 통과시키고, 여과액을 감압하에 농축시켜 tert-부틸 4-(6-아미노피리딘-3-일)피페라진-1-카복실레이트(300mg, 67%)를 암갈색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 279 [M+H]⁺

[0927] 단계-3: tert-부틸 4-(6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)피페라진-1-카복실레이트의 합성; 다이옥산(10ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(100mg, 0.3 mmol, 1 당량)의 용액에, tert-부틸 4-(6-아미노피리딘-3-일)피페라진-1-카복실레이트(97mg, 0.33 mmol, 1.1 당량) 및 탄산세슘(147mg, 0.47 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30분 동안 탈기시키고 나서, 아세트산팔라듐(2mg, 0.006 mmol, 0.02 당량) 및 BINAP(8mg, 0.012 mmol, 0.04 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 정상 콤포비 플래시에 의해 정제시켜 tert-부틸 4-(6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)피페라진-1-카복실레이트(100mg, 57%)를 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 568 [M+H]⁺

[0928] 단계-4: 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(5-(피페라진-1-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민의 합성: tert-부틸 4-(6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)피페라진-1-카복실레이트(100mg, 0.17 mmol, 1 당량)를 에탄올 중 1.25M HCl(5ml)에 장입하고, 얻어진 반응 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 동결건조기하에서 건조시켜 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(5-(피페라진-1-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민(80mg, 90%)을 갈색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 468 [M+H]⁺

[0929] 단계-5: 4-(6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)-N,N-다이메틸피페라진-1-카복스아마이드의 합성: DCM(3ml) 중 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(5-(피페라진-1-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민(60mg, 0.11 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, DIPEA(0.05ml, 0.33 mmol, 3 당량)를 첨가하였다. 온도를 0℃까지 냉각시키고 나서, 다이메틸카바산 클로라이드(0.01ml, 0.17 mmol, 1.5 당량)를 첨가하였다. 온도를 RT로 상승시키고, 이 반응 혼합물을 2시간 동안 RT에서 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 DCM(30ml)으로 희석시키고, 물(30ml)로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질의 화합물을 얻었으며, 이것을 역상 HPLC에 의해 정제시켜 4-(6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)-N,N-다이메틸피페라진-1-카복스아마이드(12mg, 19%)를 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 539 [M+H]⁺; ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.70 (s, 1H), 8.56 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.07 - 8.00 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.41 (dd, J = 9.2, 3.0 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.30 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 4.14 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 3.27 (q, J = 6.6, 5.1 Hz, 6H), 3.11 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.78 (s, 6H), 1.19 (d, J = 6.5 Hz, 6H).

[0930] 실시예-62: 4-(6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)-N,N-다이메틸피페라진-1-카복스아마이드(화합물 454)의 합성.



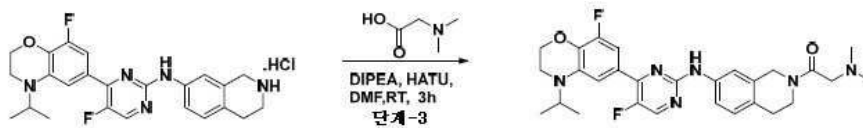
[0931]

[0932]

단계-1: 4-(6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)-N,N-다이메틸피페리딘-1-카복스아마이드의 합성: DCM(3ml) 중 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(5-(피페라진-1-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민(60mg, 0.11 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, DIPEA(0.05ml, 0.33 mmol, 3 당량)를 첨가하였다. 온도를 0°C까지 냉각시키고 나서, 다이메틸카바산 클로라이드(0.01ml, 0.17 mmol, 1.5 당량)를 첨가하였다. 온도를 RT로 상승시키고, 이 반응 혼합물을 2시간 동안 RT에서 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 DCM(30ml)으로 희석시키고, 물(30ml)로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질의 화합물을 얻었으며, 이것을 역상 HPLC에 의해 정제시켜 4-(6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)-N,N-다이메틸피페리딘-1-카복스아마이드(35mg, 55%)를 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 538 [M+H]⁺; ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.91 (s, 1H), 8.61 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.5Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.19 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.30 (t, J = 4.2 Hz, 2H), 4.16 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 3.66 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 3.30 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 2.85 - 2.67 (m, 9H), 1.77 (dd, J = 13.0, 4.0 Hz, 2H), 1.60 (qd, J = 12.5, 3.9 Hz, 2H), 1.19 (d, J = 6.5 Hz, 6H).

[0933]

실시예-63: 2-(다이메틸아미노)-1-(7-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-일)에탄-1-온(화합물 455)의 합성.



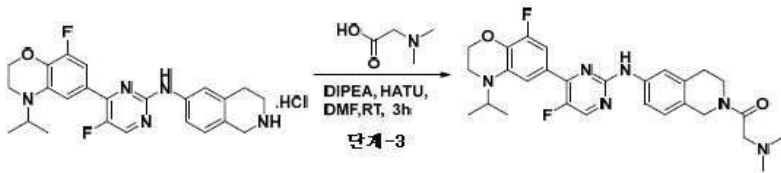
[0934]

[0935]

단계-1: 2-(다이메틸아미노)-1-(7-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-일)에탄-1-온의 합성: DMF(2 ml) 중 N-(5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-아민(80mg, 0.16 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, 다이메틸글리신(21mg, 0.2 mmol, 1 당량), ET₃N(0.02ml, 0.2 mmol, 1.2 당량), HOBt(27mg, 0.2 mmol, 1.2 당량) 및 EDC.HCl(38mg, 0.2 mmol, 1.2 당량)을 첨가하였다. 이 혼합물을 하룻밤 동안 RT에서 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(10ml)로 희석하였고, 에틸 아세테이트(30ml×2)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml), 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질의 화합물을 얻었으며, 이것을 역상 HPLC에 의해 정제시켜 2-(다이메틸아미노)-1-(7-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-일)에탄-1-온(15mg, 17%)을 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 523 [M+H]⁺; ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.64 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.62 - 7.53 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.20 - 7.04 (m, 2H), 4.62 (d, J = 59.5 Hz, 2H), 4.30 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 4.14 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 3.70 (dt, J = 34.7, 5.8 Hz, 2H), 3.30 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.15 (s, 2H), 2.78 (dt, J = 39.7, 5.5 Hz, 2H), 2.20 (s, 6H), 1.19 (d, J = 6.5 Hz, 6H).

[0936]

실시예-64: 2-(다이메틸아미노)-1-(6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-일)에탄-1-온(화합물 456)의 합성.



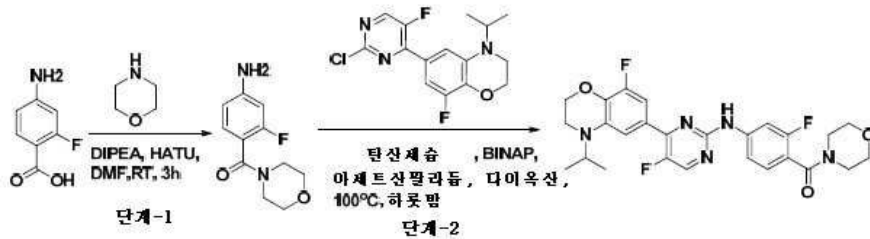
[0937]

[0938]

DMF(2ml) 중 N-(5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-아민(80mg, 0.16 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, 다이메틸글리신(21mg, 0.2 mmol, 1 당량), Et_3N (0.02ml, 0.2 mmol, 1.2 당량), HOBt(27mg, 0.2 mmol, 1.2 당량) 및 EDC.HCl(38mg, 0.2 mmol, 1.2 당량)을 첨가하였다. 이 혼합물을 하룻밤 동안 RT에서 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(10ml)로 희석하였고, 에틸 아세테이트(30ml×2)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml), 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질의 화합물을 얻었으며, 이것을 역상 HPLC에 의해 정제시켜 2-(다이메틸아미노)-1-(6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-일)에탄-1-온(20mg, 23%)을 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 523 [M+H]⁺; ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.63 (s, 1H), 8.56 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.64 - 7.46 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.21 - 7.12 (m, 1H), 7.07 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 64.5 Hz, 2H), 4.30 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 4.12 (dt, J = 11.3, 6.3 Hz, 1H), 3.70 (dt, J = 32.6, 5.8 Hz, 2H), 3.30 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.16 (s, 2H), 2.75 (dt, J = 39.4, 5.5 Hz, 2H), 2.19 (d, J = 6.3 Hz, 6H), 1.19 (d, J = 6.5 Hz, 6H).

[0939]

실시예-65: (2-플루오로-4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)페닐)(몰폴리노)메탄온. (화합물 457)의 합성.



[0940]

[0941]

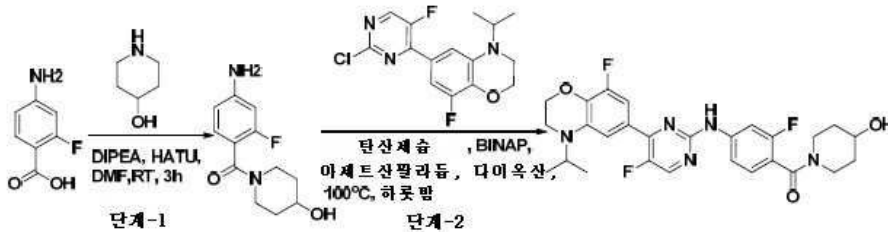
단계-1: (4-아미노-2-플루오로페닐) (몰폴리노) 메탄온의 합성: DMF(5ml) 중 4-아미노-2-플루오로벤조산(1000mg, 6.45 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, 몰폴린(0.8ml, 9.67 mmol, 1.5 당량), DIPEA(4.5ml, 25.8 mmol, 4 당량) 및 HATU(4408mg, 11.6 mmol, 1.8 당량)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 RT에서 3시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(50ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml×3)로 추출하였다. 유기층을 물(100ml) 및 염수 용액(100ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 (4-아미노-2-플루오로페닐)(몰폴리노)메탄온(1200mg, 83%)을 갈색 점성 화합물로서 얻었다. LCMS: 225 [M+H]⁺

[0942]

단계-2: (2-플루오로-4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)페닐)(몰폴리노)메탄온의 합성: 다이옥산(10ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(100mg, 0.3 mmol, 1 당량)의 용액에, (4-아미노-2-플루오로페닐)(몰폴리노)메탄온(74mg, 0.33 mmol, 1.1 당량) 및 탄산세슘(147mg, 0.47 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30분 동안 탈기시키고 나서, 아세트산팔라듐(2mg, 0.006 mmol, 0.02 당량) 및 BINAP(8mg, 0.012 mmol, 0.04 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 정상 콤비 플래시에 의해 정제시켜 (2-플루오로-4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)페닐)(몰폴리노)메탄온(50mg, 32%)을 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 514 [M+H]⁺; ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.18 (s, 1H), 8.65 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 13.2, 2.0

Hz, 1H), 7.49 (dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.32 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.30(t, $J = 4.3$ Hz, 2H), 4.16 (h, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.58 - 3.52 (m, 8H), 3.29 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 1.18 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H).

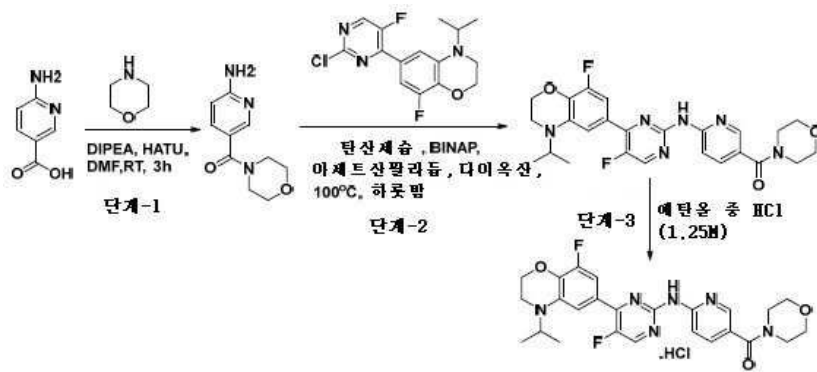
[0943] 실시예-66: (2-플루오로-4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)페닐)(4-하이드록시피페리딘-1-일)메탄온(화합물 458)의 합성.



[0944] 단계-1: (4-아미노-2-플루오로페닐) (4-하이드록시피페리딘-1-일) 메탄온의 합성: DMF(5ml) 중 4-아미노-2-플루오로벤조산(1000mg, 6.45 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, 피페리딘-4-올(967mg, 9.67 mmol, 1.5 당량), DIPEA(4.5ml, 25.8 mmol, 4 당량) 및 HATU(4408mg, 11.6 mmol, 1.8 당량)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 RT에서 3시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(50ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml×3)로 추출하였다. 유기층을 물(100ml) 및 염수 용액(100 ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 (4-아미노-2-플루오로페닐) (4-하이드록시피페리딘-1-일) 메탄온(1200mg, 78%)을 갈색 점성 화합물로서 얻었다. LCMS: 239 [M+H]⁺

[0946] 단계-2: (2-플루오로-4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)페닐)(4-하이드록시피페리딘-1-일)메탄온의 합성: 다이옥산(10ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(100mg, 0.3 mmol, 1 당량)의 용액에, (4-아미노-2-플루오로페닐)(4-하이드록시피페리딘-1-일)메탄온(79mg, 0.33 mmol, 1.1 당량) 및 탄산세슘(147mg, 0.47 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30분 동안 탈기시키고 나서, 아세트산팔라듐(2mg, 0.006 mmol, 0.02 당량) 및 BINAP(8mg, 0.012 mmol, 0.04 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100°C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 정상 콤비 플래시에 의해 정제시켜 (2-플루오로-4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)페닐)(4-하이드록시피페리딘-1-일)메탄온(40mg, 25%)을 담황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 528 [M+H]⁺; ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.15 (s, 1H), 8.65 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 7.94 (dd, $J = 13.1, 2.0$ Hz, 1H), 7.51 - 7.41 (m, 2H), 7.28 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 4.30 (t, $J = 4.3$ Hz, 2H), 4.16(h, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.03 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 3.73 (dp, $J = 8.6, 4.2, 3.7$ Hz, 2H), 3.32 (t, $J = 4.3$ Hz, 2H), 3.21 (t, $J = 11.3$ Hz, 1H), 3.09 (t, $J = 11.6$ Hz, 1H), 1.77 (s, 1H), 1.68 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 1.35 (dt, $J = 24.5, 10.6$ Hz, 2H), 1.18 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H).

[0947] 실시예-67: (6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)(몰폴리노)메탄온(화합물 459)의 합성.



[0948]

[0949]

단계-1: (6-아미노피리딘-3-일) (몰폴리노) 메탄온의 합성: DMF(5ml) 중 6-아미노니코틴산(1000mg, 7.24 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, 몰폴린(0.8ml, 9.65 mmol, 1.5 당량), DIPEA(5ml, 29 mmol, 4 당량) 및 HATU(4940mg, 13 mmol, 1.8 당량)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 RT에서 3시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(50ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml×3)로 추출하였다. 유기층을 물(100ml) 및 염수 용액(100ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 (6-아미노피리딘-3-일)(몰폴리노) 메탄온(1200mg, 80%)을 갈색 점성 화합물로서 얻었다. LCMS: 208 [M+H]⁺

[0950]

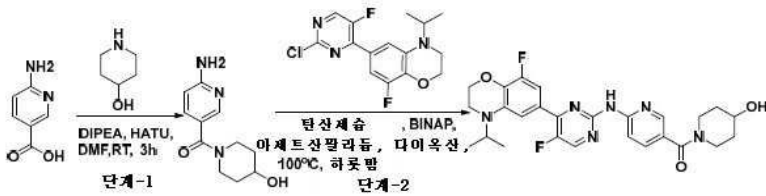
단계-2: (6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)(몰폴리노)메탄온의 합성: 다이옥산(10ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(100mg, 0.3 mmol, 1 당량)의 용액에, (6-아미노피리딘-3-일)(몰폴리노)메탄온(68mg, 0.33 mmol, 1.1 당량) 및 탄산세슘(147mg, 0.47 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30분 동안 탈기시키고 나서, 아세트산팔라듐(2mg, 0.006 mmol, 0.02 당량) 및 BINAP(8mg, 0.012 mmol, 0.04 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100°C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 정상 콤비 플래시에 의해 정제시켜 (6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)(몰폴리노)메탄온(40mg, 26%)을 회백색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 497 [M+H]⁺; ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.34 (s, 1H), 8.67 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.28 (d, J = 8.7Hz, 1H), 7.85 - 7.78 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.20 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.31 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 4.17 (p, J = 8.2, 7.5 Hz, 1H), 3.62 (d, J = 4.7 Hz, 4H), 3.54 (s, 4H), 3.30 (d, J = 4.8 Hz, 2H) 1.23 (s, 6H).

[0951]

단계-3: (6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)(몰폴리노)메탄온의 합성: (6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)(몰폴리노) 메탄온(10mg, 0.02 mmol, 1 당량)을 에탄올 중 1.25M HCl(5ml)에 장입하고, 얻어진 반응 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 동결건조기하에서 건조시켜 (6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)(몰폴리노)메탄온(HCl염)(5mg, 45%)을 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 497 [M+H]⁺; ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.89 (s, 1H), 8.72 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 2.2Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.25 - 7.17 (m, 1H), 4.31(t, J = 4.2 Hz, 2H), 4.17 (p, J = 6.4 Hz, 1H), 3.62 (s, 4H), 3.54 (s, 4H), 3.31 (t, J = 4.2 Hz, 2H), 1.19 (d, J = 6.5 Hz, 6H).

[0952]

실시예-68: (6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)(4-하이드록시피페리딘-1-일)메탄온(화합물 460)의 합성.



[0953]

[0954]

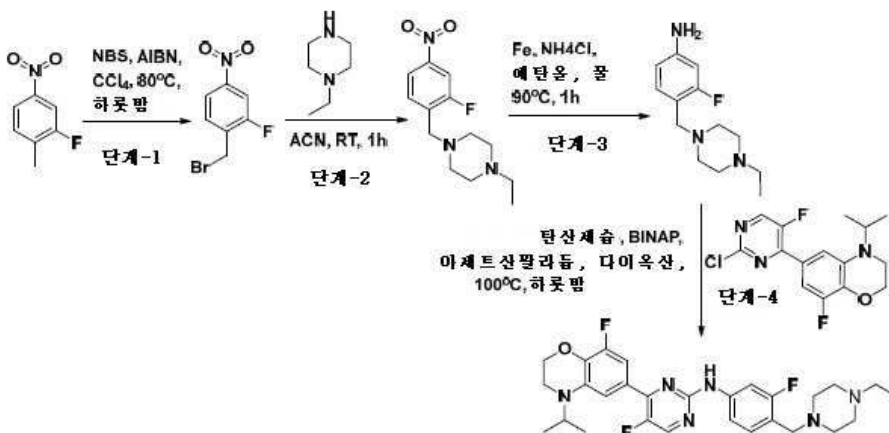
단계-1: (6-아미노피리딘-3-일) (4-하이드록시피페리딘-1-일) 메탄온의 합성: DMF(5ml) 중 6-아미노니코틴산 (1000mg, 7.24 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, 피페리딘-4-올(975mg, 9.65 mmol, 1.5 당량), DIPEA(5ml, 29 mmol, 4 당량) 및 HATU(4940mg, 13 mmol, 1.8 당량)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 RT에서 3시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(50ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml×3)로 추출하였다. 유기층을 물(100ml) 및 염수 용액(100ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 (6-아미노피리딘-3-일)(4-하이드록시피페리딘-1-일)메탄온(1200mg, 75%)을 갈색 점성 화합물로서 얻었다. LCMS: 222 [M+H]⁺

[0955]

단계-2: (6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)(4-하이드록시피페리딘-1-일)메탄온의 합성: 다이옥산(10ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(100mg, 0.3 mmol, 1 당량)의 용액에, (6-아미노피리딘-3-일)(4-하이드록시피페리딘-1-일)메탄온(73mg, 0.33 mmol, 1.1 당량) 및 탄산세슘(147mg, 0.47 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30분 동안 탈기시키고 나서, 아세트산팔라듐(2mg, 0.006 mmol, 0.02 당량) 및 BINAP(8mg, 0.012 mmol, 0.04 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100°C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 정상 콤비 플래시에 의해 정제시켜 (6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)(4-하이드록시피페리딘-1-일)메탄온(50mg, 32%)을 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 511 [M+H]⁺; ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.31 (s, 1H), 8.64 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.19 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 3.9Hz, 1H), 4.29 (t, J = 4.2 Hz, 2H), 4.15(p, J = 7.1 Hz, 1H), 3.74 (dt, J = 9.9, 5.3 Hz, 2H), 3.30 (t, J = 4.2 Hz, 2H), 3.21 (td, J = 10.2, 9.4, 5.3 Hz, 3H), 1.76 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 1.45 - 1.30 (m, 2H), 1.18 (d, J = 6.5 Hz, 6H).

[0956]

실시예-69: N-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-3-플루오로페닐)-5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-아민(화합물 461)의 합성.



[0957]

[0958]

단계-1: 1-(브로모메틸)-2-플루오로-4-나이트로벤젠의 합성: CCl₄(15ml) 중 2-플루오로-1-메틸-4-나이트로벤젠 (1000mg, 6.4 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, NBS(1139mg, 6.4 mmol, 1 당량) 및 AIBN(210mg, 1.28 mmol, 0.2 당량)을 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 80°C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS 및 TLC에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(50ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(150ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50 ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조

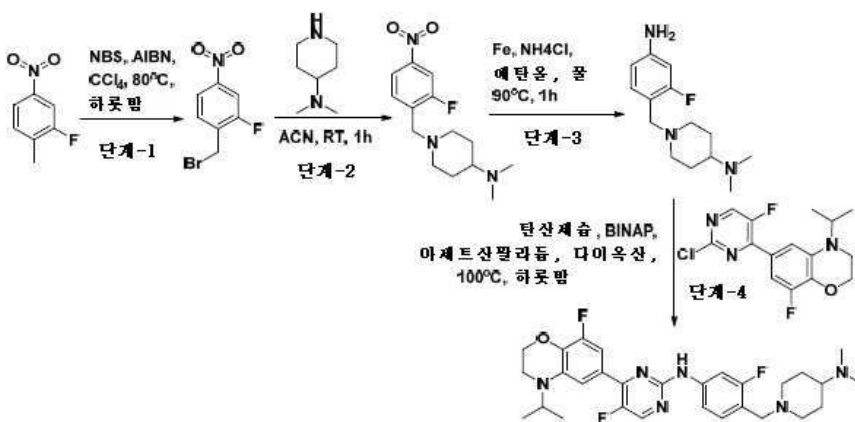
질물을 얻었으며, 이것을 정상 콤파 플레시에 의해 정제시켜 1-(브로모메틸)-2-플루오로-4-나이트로벤젠(400mg, 27%)을 회백색 고체 화합물로서 얻었다.

[0959] **단계-2: 1-에틸-4-(2-플루오로-4-나이트로벤질) 피페라진의 합성:** ACN(5ml) 중 1-(브로모메틸)-2-플루오로-4-나이트로벤젠(300mg, 1.29 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, 1-에틸피페라진(442mg, 3.87 mmol, 3 당량)을 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS 및 NMR에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 1-에틸-4-(2-플루오로-4-나이트로벤질) 피페라진(300mg, 87%)을 황색 유성 화합물로서 얻었다. LCMS: 268 [M+H]⁺

[0960] **단계-3: 4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-3-플루오로아닐린의 합성:** 에탄올(5ml), 물(1ml) 중 1-에틸-4-(2-플루오로-4-나이트로벤질)피페라진(300mg, 1.12 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, 철 분말(189mg, 3.37 mmol, 3 당량) 및 염화암모늄(121mg, 2.24 mmol, 2 당량)을 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 90°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 혼합물을 셀라이트 베드를 통과시키고, 여과액을 감압하에 농축시켜 4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-3-플루오로아닐린(200mg, 75%)을 암갈색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 238 [M+H]⁺

[0961] **단계-4: N-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-3-플루오로페닐)-5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-아민의 합성:** 다이옥산(10ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(100mg, 0.3 mmol, 1 당량)의 용액에, 4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-3-플루오로아닐린 (78mg, 0.33 mmol, 1.1 당량) 및 탄산세슘(147mg, 0.47 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30분 동안 탈기시키고 나서, 아세트산팔라듐(2mg, 0.006 mmol, 0.02 당량) 및 BINAP(8mg, 0.012 mmol, 0.04 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100°C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 메탄올에 의한 재결정화에 의해 정제시켜 N-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-3-플루오로페닐)-5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-아민(40mg, 25%)을 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 527 [M+H]⁺; ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.93 (s, 1H), 8.61 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.82 - 7.73 (m, 1H), 7.49 - 7.39 (m, 2H), 7.30 - 7.13 (m, 2H), 4.30 (t, J = 4.2 Hz, 2H), 4.16 (h, J = 7.9, 7.3 Hz, 1H), 3.45(s, 2H), 3.31 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 2.38 (s, 8H), 2.31 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.18(d, J = 6.4 Hz, 6H), 0.97 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[0962] **실시예-70: N-(4-((4-(다이메틸아미노)피페리딘-1-일)메틸)-3-플루오로페닐)-5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-아민(화합물 462)의 합성.**



[0963] **단계-1: 1-(브로모메틸)-2-플루오로-4-나이트로벤젠의 합성:** CCl₄(15ml) 중 2-플루오로-1-메틸-4-나이트로벤젠(1000mg, 6.4 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, NBS(1139mg, 6.4 mmol, 1 당량) 및 AIBN(210mg, 1.28 mmol, 0.2 당량)을 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 80°C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS 및 TLC에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(50ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(150ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50

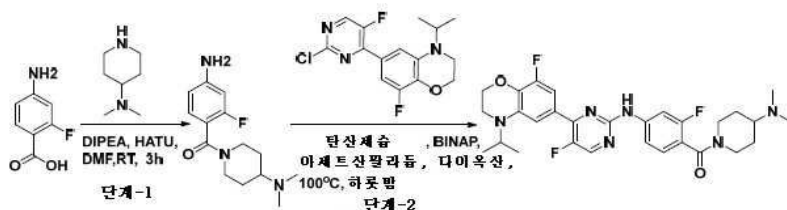
ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 정상 콤팩트 플래시에 의해 정제시켜 1-(브로모메틸)-2-플루오로-4-나이트로벤젠(400mg, 27%)을 회백색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 234 [M+H]⁺

[0965] **단계-2: 1-(2-플루오로-4-나이트로벤질)-N,N-다이메틸피페리딘-4-아민의 합성:** ACN(5ml) 중 1-(브로모메틸)-2-플루오로-4-나이트로벤젠(300mg, 1.29 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, N,N-다이메틸피페리딘-4-아민(495mg, 3.87 mmol, 3 당량)을 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS 및 NMR에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 1-(2-플루오로-4-나이트로벤질)-N,N-다이메틸피페리딘-4-아민(300mg, 83%)을 황색 유성 화합물로서 얻었다. LCMS: 282 [M+H]⁺

[0966] **단계-3: 1-(4-아미노-2-플루오로벤질)-N,N-다이메틸피페리딘-4-아민의 합성:** 에탄올(5ml), 물(1ml) 중 1-(2-플루오로-4-나이트로벤질)-N,N-다이메틸피페리딘-4-아민(300mg, 1.06 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, 철 분말(179 mg, 3.2 mmol, 3 당량) 및 염화암모늄(114mg, 2.12 mmol, 2 당량)을 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 90°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 혼합물을 셀라이트 베드를 통과시키고, 여과액을 감압하에 농축시켜 1-(4-아미노-2-플루오로벤질)-N,N-다이메틸피페리딘-4-아민(250mg, 93%)을 암갈색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 252 [M+H]⁺

[0967] **단계-3: N-(4-((4-(다이메틸아미노)피페리딘-1-일)메틸)-3-플루오로페닐)-5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-아민의 합성:** 다이옥산(10ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소프로필로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(100mg, 0.3 mmol, 1 당량)의 용액에, 1-(4-아미노-2-플루오로벤질)-N,N-다이메틸피페리딘-4-아민(83mg, 0.33 mmol, 1.1 당량) 및 탄산세슘(147mg, 0.47 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30분 동안 탈기시키고 나서, 아세트산팔라듐(2mg, 0.006 mmol, 0.02 당량) 및 BINAP(8mg, 0.012 mmol, 0.04 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100°C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 메탄올에 의한 재결정화에 의해 정제시켜 N-(4-((4-(다이메틸아미노)피페리딘-1-일)메틸)-3-플루오로페닐)-5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-아민(50mg, 30%)을 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 541 [M+H]⁺; ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.92 (s, 1 H), 8.61 (d, J=3.5 Hz, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 7.77 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 7.36 - 7.50 (m, 2 H), 7.25 (s, 1 H), 7.17 (d, J=11.8 Hz, 1 H), 4.30 (br. s., 2 H), 4.17 (br. s., 1 H), 3.44 (s, 3 H), 3.31 (br. s., 2 H), 2.84 (d, J=11.0 Hz, 2 H), 2.11 - 2.28 (m, 6 H), 1.94 (t, J=11.2 Hz, 2 H), 1.72 (d, J=11.8 Hz, 2 H), 1.38 (d, J=9.2 Hz, 2 H), 1.18 ppm (d, J=6.6 Hz, 6H).

[0968] **실시예-71: (4-(다이메틸아미노)피페리딘-1-일)(2-플루오로-4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)페닐)메탄온(화합물 463)의 합성.**

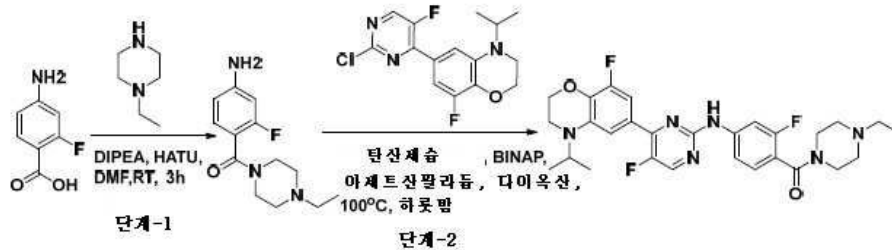


[0969] **단계-1: (4-아미노-2-플루오로페닐) (4-(다이메틸아미노)피페리딘-1-일) 메탄온의 합성:** DMF(5ml) 중 4-아미노-2-플루오로벤조산(500mg, 3.22 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, N,N-다이메틸피페리딘-4-아민(619mg, 4.83 mmol, 1.5 당량), DIPEA(2.2ml, 13 mmol, 4 당량) 및 HATU(2203mg, 6 mmol, 1.8 당량)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 RT에서 3시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(50ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml×3)로 추출하였다. 유기층을 물(100ml) 및 염수 용액(100ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 (4-아미노-2-플루오로페닐) (4-(다이메틸아미노)피페리딘-1-일) 메탄온(700mg, 82%)을 갈색 점성 화합물로서 얻었다. LCMS: 266

[M+H]⁺

[0971] 단계-2: (4-(다이메틸아미노)피페리딘-1-일)(2-플루오로-4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)페닐)메탄온의 합성: 다이옥산(10ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(100mg, 0.3 mmol, 1 당량)의 용액에, (4-아미노-2-플루오로페닐)(4-(다이메틸아미노)피페리딘-1-일)메탄온(88mg, 0.33 mmol, 1.1 당량) 및 탄산세슘(147mg, 0.47 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30분 동안 탈기시키고 나서, 아세트산팔라듐(2mg, 0.006 mmol, 0.02 당량) 및 BINAP(8mg, 0.012 mmol, 0.04 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 정상 콤팩트 플래시에 의해 정제시켜 (4-(다이메틸아미노)피페리딘-1-일)(2-플루오로-4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)페닐)메탄온(35mg, 21%)을 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 555 [M+H]⁺ ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.16 (s, 1 H), 8.65 (d, J=3.5 Hz, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 7.95 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 7.37 - 7.55 (m, 2 H), 7.30 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.17 (d, J=11.8 Hz, 1 H), 4.44 (br. s., 1 H), 4.30 (br. s., 2 H), 4.06 - 4.20 (m, 1 H), 3.50 (br. s., 2 H), 3.31 (br. s., 2 H), 3.03 (br. s., 1 H), 2.79 (d, J=11.4 Hz, 1 H), 2.20 (s, 6 H), 1.83 (br. s., 1 H), 1.73 (d, J=11.4 Hz, 1 H), 1.31 (br. s., 2 H), 1.18 ppm (d, J=6.6 Hz, 6 H).

[0972] 실시예-72: (4-에틸피페라진-1-일)(2-플루오로-4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)페닐)메탄온(화합물 464)의 합성.



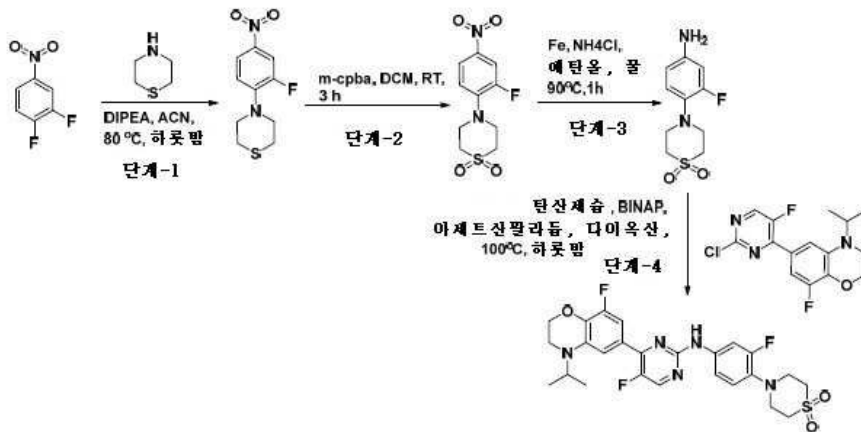
[0973]

[0974] 단계-1: (4-아미노-2-플루오로페닐)(4-에틸피페라진-1-일) 메탄온의 합성: DMF(5ml) 중 4-아미노-2-플루오로벤조산(500mg, 3.22 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, 1-에틸피페라진(551mg, 4.83 mmol, 1.5 당량), DIPEA(2.2ml, 13 mmol, 4 당량) 및 HATU(2203mg, 6 mmol, 1.8 당량)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 RT에서 3시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(50ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml×3)로 추출하였다. 유기층을 물(100ml) 및 염수 용액(100ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 (4-아미노-2-플루오로페닐)(4-에틸피페라진-1-일) 메탄온(700mg, 86%)을 갈색 점성 화합물로서 얻었다. LCMS: 252 [M+H]⁺

[0975] 단계-2: (4-에틸피페라진-1-일)(2-플루오로-4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)페닐)메탄온의 합성: 다이옥산(10ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(100mg, 0.3 mmol, 1 당량)의 용액에, (4-아미노-2-플루오로페닐)(4-에틸피페라진-1-일)메탄온(83mg, 0.33 mmol, 1.1 당량) 및 탄산세슘(147mg, 0.47 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30분 동안 탈기시키고 나서, 아세트산팔라듐(2mg, 0.006 mmol, 0.02 당량) 및 BINAP(8mg, 0.012 mmol, 0.04 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 정상 콤팩트 플래시에 의해 정제시켜 (4-에틸피페라진-1-일)(2-플루오로-4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)페닐)메탄온(50mg, 30%)을 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 541 [M+H]⁺; ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.17 (s, 1 H), 8.65 (d, J=3.9 Hz, 1 H), 7.95 (d, J=12.7 Hz, 1 H), 7.38 - 7.52 (m, 2 H), 7.29 (t, J=8.3 Hz, 1 H), 7.17 (d, J=11.4 Hz, 1 H), 4.30 (br. s., 2 H), 4.04 - 4.20 (m, 1 H), 3.62 (br. s., 2 H), 3.31 (br. s., 4H), 2.15 - 2.43 (m, 6H),

1.18 (d, $J=6.6$ Hz, 6 H), 1.00 ppm (t, $J=7.2$ Hz, 3 H).

[0976] 실시예-73: 4-(2-플루오로-4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)페닐)티오몰폴린 1,1-다이옥사이드(화합물 465)의 합성.



[0977]

[0978] 단계-1: 합성 4-(2-플루오로-4-나이트로페닐) 티오몰폴린의 합성: ACN(10ml) 중 1,2-다이플루오로-4-나이트로벤젠(500mg, 3.14 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, DIPEA(0.8ml, 4.71mmol, 1.5 당량) 및 티오몰폴린(388mg, 3.76 mmol, 1.2 당량)을 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 80°C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 혼합물을 빙수(50ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 4-(2-플루오로-4-나이트로페닐) 티오몰폴린(700mg, 92%)을 갈색 오일 화합물로서 얻었다. LCMS: 243[M+H]⁺

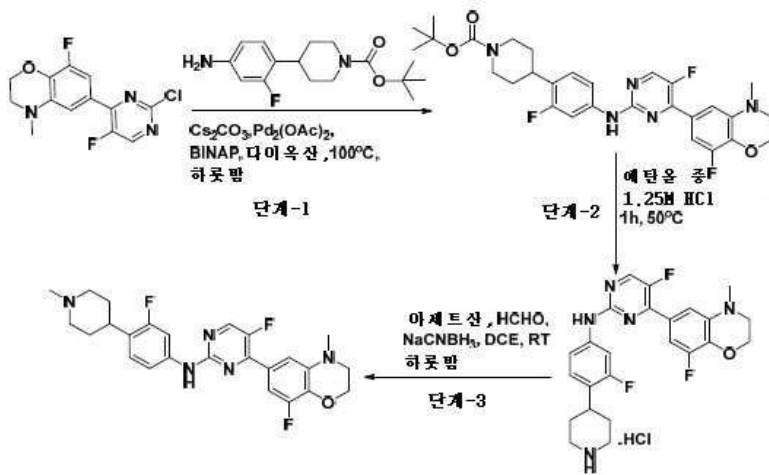
[0979] 단계-2: 합성 4-(2-플루오로-4-나이트로페닐) 티오몰폴린 1,1-다이옥사이드의 합성: 메탄올:물(1:1=10ml) 중 4-(2-플루오로-4-나이트로페닐) 티오몰폴린(500mg, 2.06 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, 옥손(1586mg, 5.16 mmol, 2.5 당량)을 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 RT에서 하룻밤 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 용매를 감압하에 완전히 제거하고, 잔사 혼합물을 빙수(50ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 4-(2-플루오로-4-나이트로페닐) 티오몰폴린 1,1-다이옥사이드(400mg, 71%)를 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 251 [M+H]⁺

[0980] 단계-3: 4-(4-아미노-2-플루오로페닐) 티오몰폴린 1,1-다이옥사이드의 합성: 메탄올(6ml), 물(2ml) 중 4-(2-플루오로-4-나이트로페닐) 티오몰폴린 1,1-다이옥사이드(200mg, 0.72 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, 철 분말(123 mg, 2.1 mmol, 3 당량) 및 염화암모늄(78mg, 1.44 mmol, 2 당량)을 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 90°C에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 혼합물을 셀라이트 베드를 통과시키고, 여과액을 감압하에 농축시켜 4-(4-아미노-2-플루오로페닐) 티오몰폴린 1,1-다이옥사이드(150mg, 84%)를 희백색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 245 [M+H]⁺

[0981] 단계-4: 4-(2-플루오로-4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)페닐)티오몰폴린 1,1-다이옥사이드의 합성: 다이옥산(10ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(100mg, 0.3 mmol, 1 당량)의 용액에, 4-(4-아미노-2-플루오로페닐)티오몰폴린 1,1-다이옥사이드(81mg, 0.33 mmol, 1.1 당량) 및 탄산세슘(147mg, 0.45 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30분 동안 탈기시키고 나서, 아세트산팔라듐(2mg, 0.006 mmol, 0.02 당량) 및 BINAP(8mg, 0.012 mmol, 0.04 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100°C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 역상 HPLC에 의해 정제시켜 4-(2-플루오로-4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)페닐)티오몰폴린 1,1-다이옥사이드(45mg, 27%)를 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 534 [M+H]⁺; ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.82 (s, 1 H), 8.58 (d, $J=3.5$ Hz, 1 H),

7.81 (dd, $J=15.1, 2.4$ Hz, 1 H), 7.28 - 7.47 (m, 2 H), 6.99 - 7.21 (m, 2 H), 4.30 (d, $J=4.4$ Hz, 2 H), 4.15 (d, $J=6.6$ Hz, 1 H), 3.37 - 3.52 (m, 4 H), 3.26 (br. s., 6 H), 1.06 - 1.26 ppm (m, 6H).

[0982] 실시예-74: 5-플루오로-N-(3-플루오로-4-(1-메틸피페리딘-4-일)페닐)-4-(8-플루오로-4-메틸-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-아민(화합물 466)의 합성.



[0983]

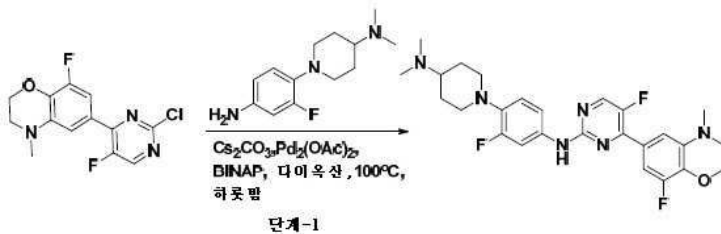
[0984] 단계-1: tert-부틸 4-(2-플루오로-4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-메틸-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)페닐)피페리딘-1-카복실레이트의 합성: 다이옥산(10ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로-4-메틸-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-아민(100mg, 0.33 mmol, 1 당량)의 용액에, tert-부틸 4-(4-아미노-2-플루오로페닐)피페리딘-1-카복실레이트(109mg, 0.37 mmol, 1.1 당량) 및 탄산세슘(161mg, 0.49 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30분 동안 퍼지시키고 나서, 아세트산팔라듐(2mg, 0.006 mmol, 0.02 당량) 및 BINAP(8mg, 0.013 mmol, 0.04 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100°C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수(50ml)로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질의 화합물을 얻었으며, 이것을 정상 콤비 플래시에 의해 정제시켜 tert-부틸 4-(2-플루오로-4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-메틸-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)페닐)피페리딘-1-카복실레이트(150mg, 80%)를 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 556 [M+H]⁺

[0985] 단계-2: 5-플루오로-N-(3-플루오로-4-(피페리딘-4-일)페닐)-4-(8-플루오로-4-메틸-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-아민의 합성: tert-부틸 4-(2-플루오로-4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-메틸-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)페닐)피페리딘-1-카복실레이트(150mg, 0.27 mmol, 1 당량)를 에탄올 중 1.25M HCl(5ml)에 장입하고, 얻어진 반응 혼합물을 50°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 동결건조기하에서 건조시켜 5-플루오로-N-(3-플루오로-4-(피페리딘-4-일)페닐)-4-(8-플루오로-4-메틸-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-아민(100mg, 75%)을 벽돌색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 456 [M+H]⁺

[0986] 단계-3: 5-플루오로-N-(3-플루오로-4-(1-메틸피페리딘-4-일)페닐)-4-(8-플루오로-4-메틸-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-아민의 합성: DCE(5ml) 중 5-플루오로-N-(3-플루오로-4-(피페리딘-4-일)페닐)-4-(8-플루오로-4-메틸-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-아민(100mg, 0.2 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, 포알데하이드(수중 40%)(0.02ml, 0.61 mmol, 3 당량), 아세트산(0.05ml, 1.0 mmol, 5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 0°C까지 냉각시켰다. NaCNBH₃(38mg, 0.61 mmol, 3 당량)를 상기 혼합물에 첨가하고, 온도를 RT로 상승시켰다. 이 반응 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(25ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(50ml×2)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 역상 HPLC에 의해 정제시켜 5-플루오로-N-(3-플루오로-4-(1-메틸피페리딘-

4-일)페닐)-4-(8-플루오로-4-메틸-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-아민(40mg, 42%)을 황색 고체 화합물로서 제공하였다. LCMS: 470 [M+H]⁺; ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.90 (s, 1 H), 8.60 (d, J=3.9 Hz, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 7.83 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 7.39 (d, J=6.6 Hz, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 7.15 - 7.28 (m, 2 H), 4.28 - 4.43 (m, 2 H), 3.30 - 3.44 (m, 2 H), 3.11 (d, J=11.4 Hz, 2 H), 2.96 (s, 3 H), 2.80 (br. s., 1 H), 2.43 (s, 5 H), 1.78 ppm (br. s., 4 H).

[0987] 실시예-75: N-(4-(4-(다이메틸아미노)피페리딘-1-일)-3-플루오로페닐)-5-플루오로-4-(8-플루오로-4-메틸-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-아민(화합물 467)의 합성.



[0988]

[0989] 단계-1: N-(4-(4-(다이메틸아미노)피페리딘-1-일)-3-플루오로페닐)-5-플루오로-4-(8-플루오로-4-메틸-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-아민의 합성: 다이옥산(10ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-메틸-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(100mg, 0.33 mmol, 1 당량)의 용액에, 1-(4-아미노-2-플루오로페닐)-N,N-다이메틸피페리딘-4-아민(88mg, 0.37 mmol, 1.1 당량) 및 탄산세슘(161mg, 0.49 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30분 동안 퍼지시키고 나서, 아세트산팔라듐(2mg, 0.006 mmol, 0.02 당량) 및 BINAP(8mg, 0.013 mmol, 0.04 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100 °C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수(50ml)로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질의 화합물을 얻었으며, 이것을 역상 HPLC에 의해 정제시켜 N-(4-(4-(다이메틸아미노)피페리딘-1-일)-3-플루오로페닐)-5-플루오로-4-(8-플루오로-4-메틸-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-아민(30mg, 18%)을 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 499 [M+H]⁺; ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.73 (s, 1 H), 8.57 (d, J=3.9 Hz, 1 H), 8.23 (br. s., 1 H), 7.79 (d, J=14.5 Hz, 1 H), 7.30 - 7.38 (m, 2 H), 7.22 (d, J=11.8 Hz, 1 H), 6.99 (t, J=9.4 Hz, 1 H), 4.38 (br. s., 2 H), 3.37 (br. s., 2 H), 3.30 (d, J=11.0 Hz, 2 H), 2.96 (s, 3 H), 2.54 - 2.69 (m, 3 H), 2.24 (s, 6 H), 1.85 (d, J=10.5 Hz, 2 H), 1.55 ppm (d, J=9.2 Hz, 2 H)

[0990] 실시예-76: N-(4-(4-(다이메틸아미노)피페리딘-1-일)-3-플루오로페닐)-5-플루오로-4-(8-플루오로-4-프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-아민(화합물 468)의 합성.

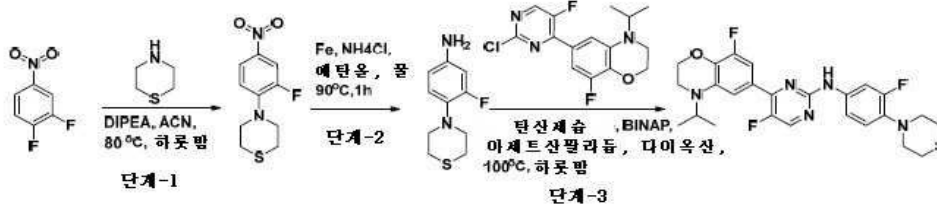


[0991]

[0992] 다이옥산(10ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(100mg, 0.32 mmol, 1 당량)의 용액에, 1-(4-아미노-2-플루오로페닐)-N,N-다이메틸피페리딘-4-아민(78mg, 0.33 mmol, 1.1 당량) 및 탄산세슘(147mg, 0.47 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30분 동안 퍼지시키고 나서, 아세트산팔라듐(2mg, 0.006 mmol, 0.02 당량) 및 BINAP(8mg, 0.013 mmol, 0.04 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100 °C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100 ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수(50ml)로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질의 화합물을 얻었으며, 이것을 역상 HPLC에 의해 정제시켜 N-(4-(4-(다이메틸아미노)피페리딘-1-일)-3-플루오로페닐)-5-플루오로-4-(8-플루오로-4-프로필-3,4-다이하이드

로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-아민(30mg, 19%)을 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 527 [M+H]⁺; ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.72 (s, 1 H), 8.56 (d, J=3.5 Hz, 1 H), 8.26 (br. s., 1 H), 7.71 (d, J=15.3 Hz, 1 H), 7.38 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.28 (br. s., 1 H), 7.14 (d, J=11.4 Hz, 1 H), 6.98 (t, J=9.4 Hz, 1 H), 4.30 (br. s., 2 H), 3.43 (br. s., 2 H), 3.31 (br. s., 4 H), 2.56 - 2.71 (m, 3 H), 2.23 (s, 6 H), 1.84 (d, J=11.4 Hz, 2 H), 1.42 - 1.70 (m, 4 H), 0.89 ppm (t, J=7.2 Hz, 3 H).

[0993] 실시예-77: 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(3-플루오로-4-티오몰폴리노페닐)피리미딘-2-아민(화합물 469)의 합성.



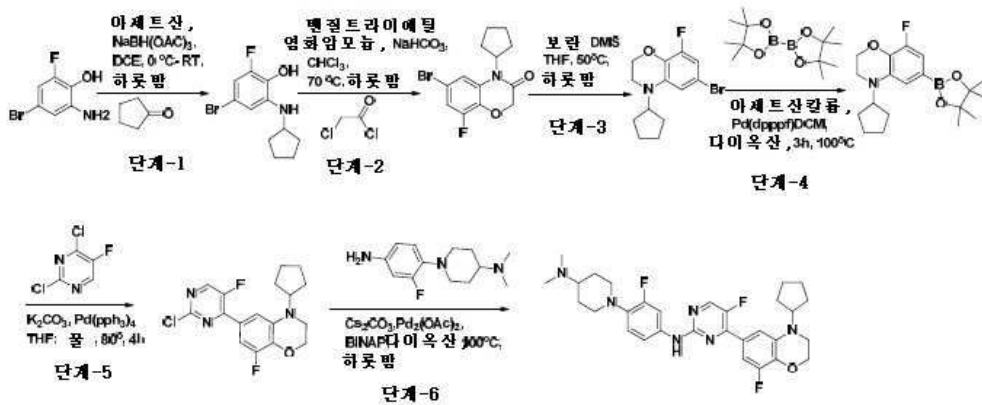
[0994]

[0995] 단계-1: 합성 4-(2-플루오로-4-나이트로페닐) 티오몰폴린의 합성: ACN(10ml) 중 1,2-다이플루오로-4-나이트로벤젠(500mg, 3.14 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, DIPEA(0.8ml, 4.71mmol, 1.5 당량) 및 티오몰폴린(388mg, 3.76 mmol, 1.2 당량)을 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 80°C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 혼합물을 빙수(50ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 4-(2-플루오로-4-나이트로페닐) 티오몰폴린(700mg, 92%)을 갈색 오일 화합물로서 얻었다. LCMS: 243[M+H]⁺

[0996] 단계-2: 3-플루오로-4-티오몰폴리노아닐린의 합성: 에탄올(6ml), 물(2ml) 중 4-(2-플루오로-4-나이트로페닐)티오몰폴린(300mg, 1.23 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, 철 분말(208mg, 3.7 mmol, 3 당량) 및 염화암모늄(133mg, 2.45 mmol, 2 당량)을 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 90°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 혼합물을 셀라이트 베드를 통과시키고, 여과액을 감압하에 농축시켜 3-플루오로-4-티오몰폴리노아닐린(200mg, 76%)을 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 213 [M+H]⁺

[0997] 단계-3: 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(3-플루오로-4-티오몰폴리노페닐)피리미딘-2-아민의 합성: 다이옥산(10ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(100mg, 0.3 mmol, 1 당량)의 용액에, 3-플루오로-4-티오몰폴리노아닐린(70mg, 0.33 mmol, 1.1 당량) 및 탄산세슘(147mg, 0.45 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30분 동안 탈기시키고 나서, 아세트산팔라듐(2mg, 0.006 mmol, 0.02 당량) 및 BINAP(8mg, 0.012 mmol, 0.04 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100°C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100 ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 역상 HPLC에 의해 정제시켜 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(3-플루오로-4-티오몰폴리노페닐)피리미딘-2-아민(10mg, 6%)을 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 502 [M+H]⁺; ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.69 (br. s., 1 H), 8.52 (d, J=3.9 Hz, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.41 (br. s., 1 H), 7.34 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.14 (d, J=11.8 Hz, 1 H), 7.00 (t, J=9.2 Hz, 2 H), 4.28 (br. s., 2 H), 4.06 - 4.17 (m, 1 H), 3.29 (br. s., 2 H), 3.09 - 3.20 (m, 4 H), 2.73 (br. s., 4 H), 1.16 ppm (d, J=6.6 Hz, 6 H).

[0998] 실시예-78: 4-(4-사이클로펜틸-8-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(4-(4-(다이메틸아미노)피페리딘-1-일)-3-플루오로페닐)-5-플루오로피리미딘-2-아민(화합물 470)의 합성.



[0999]

[1000]

단계-1: 4-브로모-2-(사이클로펜틸아미노)-6-플루오로페놀의 합성: DCE(30ml) 중 2-아미노-4-브로모-6-플루오로페놀(3000mg, 14.63 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, 사이클로펜탄올(3687mg, 43.89 mmol, 3 당량), 아세트산(4.2ml, 1.0 mmol, 73.15 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 0°C까지 냉각시켰다. NaBH(OAc)₃(9305mg, 43.89 mmol, 3 당량)를 상기 혼합물에 첨가하고, 온도를 RT로 상승시켰다. 이 반응 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(100ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(150ml×3)로 추출하였다. 유기층을 물(150 ml) 및 염수 용액(150ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 정상 콤비 플래시에 의해 정제시켜 4-브로모-2-(사이클로펜틸아미노)-6-플루오로페놀(3600mg, 90%)을 암갈색 점성 화합물로서 제공하였다. LCMS: 274 [M+H]⁺

[1001]

단계-2: 6-브로모-4-사이클로펜틸-8-플루오로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온의 합성: 클로로폼(30ml) 중 4-브로모-2-(사이클로펜틸아미노)-6-플루오로페놀(3000mg, 10.9 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, NaHCO₃(4578mg, 54.5 mmol, 5 당량) 및 벤질트리아틸 염화암모늄(2485mg, 10.9 mmol, 1 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 0°C까지 냉각시키고 나서, 클로로염화아세틸(0.9ml, 10.9 mmol, 1 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 온도를 70°C까지 상승시키고, 반응 혼합물을 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(100ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(150ml×3)로 추출하였다. 유기층을 물(150ml) 및 염수 용액(150ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 6-브로모-4-사이클로펜틸-8-플루오로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(1000mg, 29%)을 갈색 고체 화합물로서 제공하였다. LCMS: 314 [M+H]⁺

[1002]

단계-3: 6-브로모-4-사이클로펜틸-8-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진의 합성: THF(15ml) 중 6-브로모-4-사이클로펜틸-8-플루오로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(1000mg, 3.19 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, BH₃.DMS(THF 중 2M)(6.3ml, 12.7 mmol, 4 당량)를 0°C에서 적가 방식으로 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 50°C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 NaHCO₃의 포화 용액(50ml)으로 반응 중지시키고, 에틸 아세테이트(100ml×2)로 추출하였다. 유기층을 물(100ml)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 6-브로모-4-사이클로펜틸-8-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(900mg, 94%)을 투명한 오일 화합물로서 얻었다. LCMS: 300 [M+H]⁺

[1003]

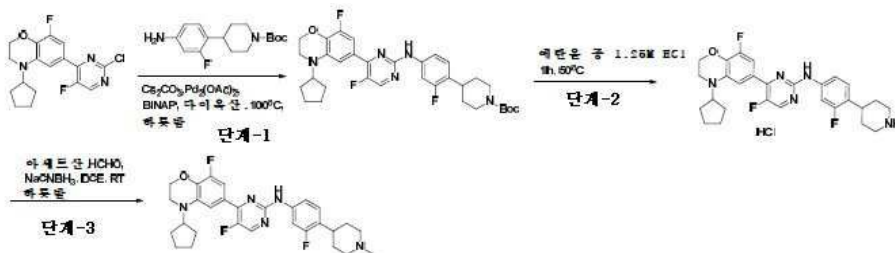
단계-4: 4-사이클로펜틸-8-플루오로-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진의 합성: 6-브로모-4-사이클로펜틸-8-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(900mg, 3.01 mmol, 1 당량), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란(1147mg, 4.51 mmol, 1.5 당량), 아세트산칼륨(735mg, 7.5 mmol, 2.5 당량) 및 다이옥산(10ml)을 25 ml 유리병에 주입하였다. 반응 혼합물을 질소 가스로 15분 동안 퍼지시키고, Pd(dppf)Cl₂.DCM(123mg, 0.15 mmol, 0.05 당량)을 상기 혼합물에 첨가하고, 이 반응 혼합물을 100°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100 ml×2)로 추출하였다. 유기층을 염수(100ml) 및 물(100ml)로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건

조시키고, 감압하에 농축시켜 4-사이클로펜틸-8-플루오로-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(1000mg, 96%)을 암갈색 점성 화합물로서 얻었다. LCMS: 348 [M+H]⁺

[1004] **단계-5: 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-4-사이클로펜틸-8-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진의 합성:** THF:물(1:1= 10ml) 중 2,4-다이클로로-5-플루오로피리미딘(450mg, 2.7 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에 4-사이클로펜틸-8-플루오로-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(941mg, 2.7 mmol, 1 당량), 탄산칼륨(745mg, 5.4 mmol, 2 당량) 및 Pd(PPh₃)₄(156mg, 0.13 mmol, 0.05 당량)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 80°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(50ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(150ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수(50ml)로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질의 화합물을 얻었으며, 이것을 정상 콤비-플래시에 의해 정제시켜 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-4-사이클로펜틸-8-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(300mg, 32%)을 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 352 [M+H]⁺

[1005] **단계-6: 4-(4-사이클로펜틸-8-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(4-(4-(다이메틸아미노)피페리딘-1-일)-3-플루오로페닐)-5-플루오로피리미딘-2-아민의 합성:** 다이옥산(10ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-4-사이클로펜틸-8-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(100mg, 0.28 mmol, 1 당량)의 용액에, 1-(4-아미노-2-플루오로페닐)-N,N-다이메틸피페리딘-4-아민(74mg, 0.31 mmol, 1.1 당량) 및 탄산세슘(137mg, 0.42 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30분 동안 퍼지시키고 나서, 아세트산팔라듐(1.3mg, 0.005 mmol, 0.02 당량) 및 BINAP(7mg, 0.01 mmol, 0.04 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100°C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수(50ml)로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질의 화합물을 얻었으며, 이것을 역상 HPLC에 의해 정제시켜 4-(4-사이클로펜틸-8-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(4-(4-(다이메틸아미노)피페리딘-1-일)-3-플루오로페닐)-5-플루오로피리미딘-2-아민(20mg, 13%)을 벽돌색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 553 [M+H]⁺; ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.76 (s, 1 H), 8.57 (s, 1 H), 7.73 (dd, J=15.1, 2.4 Hz, 1 H), 7.34 - 7.48 (m, 2 H), 7.16 (d, J=11.8 Hz, 1 H), 7.02 (d, J=9.6 Hz, 1 H), 4.31 (br. s., 2 H), 4.27 (br. s., 1 H), 3.34 - 3.48 (m, 4 H), 3.33 (br. s., 1 H), 2.78 (d, J=4.8 Hz, 6 H), 2.53 - 2.69 (m, 2 H), 2.09 (d, J=11.0 Hz, 2 H), 1.89 (d, J=8.3 Hz, 2 H), 1.78 (d, J=8.3 Hz, 2 H), 1.45 - 1.74 ppm (m, 6 H).

[1006] **실시예-79: 4-(4-사이클로펜틸-8-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-5-플루오로-N-(3-플루오로-4-(1-메틸피페리딘-4-일)페닐)피리미딘-2-아민(화합물 471)의 합성.**



[1007]

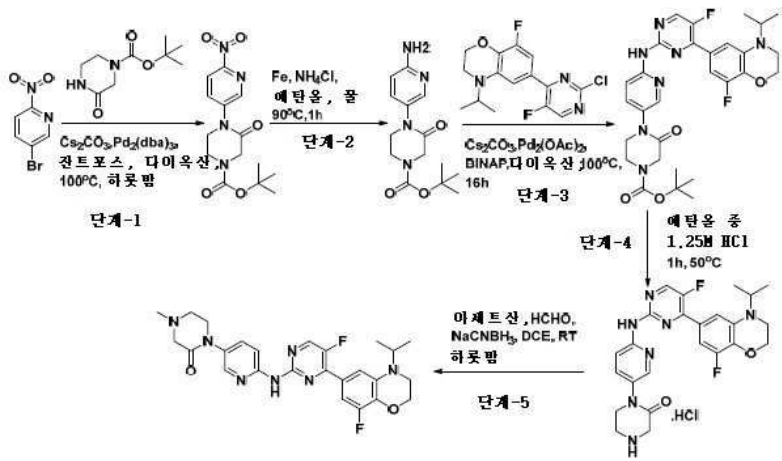
[1008] **단계-1: tert-부틸 4-(4-((4-사이클로펜틸-8-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-5-플루오로피리미딘-2-일)아미노)-2-플루오로페닐)피페리딘-1-카복실레이트의 합성:** 다이옥산(10ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-4-사이클로펜틸-8-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(200mg, 0.56 mmol, 1 당량)의 용액에, tert-부틸 4-(4-아미노-2-플루오로페닐)피페리딘-1-카복실레이트(184mg, 0.62 mmol, 1.1 당량) 및 탄산세슘(274mg, 0.84 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30분 동안 퍼지시키고 나서, 아세트산팔라듐(3mg, 0.011 mmol, 0.02 당량) 및 BINAP(14mg, 0.022 mmol, 0.04 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100°C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수(50ml)로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질의 화합물을 얻었으며, 이것을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 tert-부틸 4-(4-((4-사이클로펜틸-8-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-5-플루오로피리미딘-2-일)아미노)-2-플루오로페닐)피페리딘-1-카복실레이트(184mg, 0.62 mmol, 1.1 당량)를 얻었다.

오로-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-5-플루오로피리미딘-2-일)아미노)-2-플루오로페닐)피페리딘-1-카복실레이트(170mg, 49%)를 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 610 [M+H]⁺

[1009] 단계-2: 4-(4-사이클로펜틸-8-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-5-플루오로-N-(3-플루오로-4-(피페리딘-4-일)페닐)피리미딘-2-아민의 합성: tert-부틸 4-(4-((4-(4-사이클로펜틸-8-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-5-플루오로피리미딘-2-일)아미노)-2-플루오로페닐)피페리딘-1-카복실레이트(170mg, 0.27 mmol, 1 당량)를 에탄올 중 1.25M HCl(5ml)에 장입하고, 얻어진 반응 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 동결건조기하에서 건조시켜 4-(4-사이클로펜틸-8-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-5-플루오로-N-(3-플루오로-4-(피페리딘-4-일)페닐)피리미딘-2-아민(130mg, 86%)을 벽돌색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 510 [M+H]⁺

[1010] 단계-3: 4-(4-사이클로펜틸-8-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-5-플루오로-N-(3-플루오로-4-(1-메틸피페리딘-4-일)페닐)피리미딘-2-아민의 합성: DCE(5ml) 중 4-(4-사이클로펜틸-8-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-5-플루오로-N-(3-플루오로-4-(피페리딘-4-일)페닐)피리미딘-2-아민(70 mg, 0.12 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, 폼알데하이드(수중 40%)(0.01ml, 0.38 mmol, 3 당량), 아세트산(0.03 ml, 0.6 mmol, 5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 0℃까지 냉각시켰다. NaCNBH₃(23mg, 0.38 mmol, 3 당량)를 상기 혼합물에 첨가하고, 온도를 RT로 상승시켰다. 이 반응 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(25ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(50ml×2)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50 ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 역상 HPLC에 의해 정제시켜 4-(4-사이클로펜틸-8-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-5-플루오로-N-(3-플루오로-4-(1-메틸피페리딘-4-일)페닐)피리미딘-2-아민(7mg, 10%)을 연한 오렌지색 고체 화합물로서 제공하였다. LCMS: 524 [M+H]⁺; ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.94 (s, 1 H), 8.61 (d, J=3.9 Hz, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.36 - 7.54 (m, 2 H), 7.18 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 4.32 (br. s., 3 H), 3.51 (d, J=13.2 Hz, 2 H), 3.34 (br. s., 2 H), 3.12 (d, J=11.0 Hz, 2 H), 3.00 (br. s., 1 H), 2.81 (s, J=4.8 Hz, 3 H), 1.80 - 2.04 (m, 6H), 1.69-1.60 ppm (m, 6 H).

[1011] 실시예-80: 1-(6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)-4-메틸피페라진-2-온(화합물 472)의 합성.

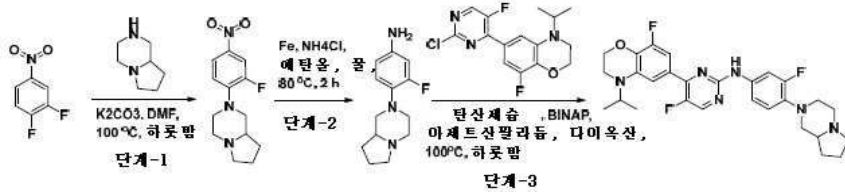


[1012] 단계-1: 합성 tert-부틸 4-(6-나이트로피리딘-3-일)-3-옥소피페라진-1-카복실레이트의 합성: 다이옥산(10ml) 중 5-브로모-2-나이트로피리딘(1000mg, 4.95 mmol, 1 당량)의 용액에, tert-부틸 3-옥소피페라진-1-카복실레이트(990mg, 4.95 mmol, 1 당량) 및 탄산세슘(4034mg, 12.3 mmol, 2.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30분 동안 퍼지시키고 나서, Pd₂(dba)₃(227mg, 0.24 mmol, 0.05 당량) 및 잔트포스(Xantphos)(230mg, 0.39 mmol, 0.08 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(50ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(150ml×2)로 추출하였다. 유기층을 물(100ml) 및 염수(100ml)로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서

건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질의 화합물을 얻었으며, 이것을 정상 콤비 플래시에 의해 정제시켜 tert-부틸 4-(6-나이트로피리딘-3-일)-3-옥소피페라진-1-카복실레이트(500mg, 37%)를 황색 고체 화합물로서 얻었다.

LCMS: 323 [M+H]⁺

- [1014] **단계-2: tert-부틸 4-(6-아미노피리딘-3-일)-3-옥소피페라진-1-카복실레이트의 합성:** 에탄올(8ml), 물(2ml) 중 tert-부틸 4-(6-나이트로피리딘-3-일)-3-옥소피페라진-1-카복실레이트(500mg, 1.55 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, 철 분말(261mg, 4.65 mmol, 3 당량) 및 염화암모늄(167mg, 3.1 mmol, 2 당량)을 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 90℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 혼합물을 셀라이트 베드를 통과시키고, 여과액을 감압하에 농축시켜 tert-부틸 4-(6-아미노피리딘-3-일)-3-옥소피페라진-1-카복실레이트(300mg, 77%)를 갈색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 293 [M+H]⁺
- [1015] **단계-3: tert-부틸 4-(6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)-3-옥소피페라진-1-카복실레이트의 합성:** 다이옥산(10ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(100mg, 0.33 mmol, 1 당량)의 용액에, tert-부틸 4-(6-아미노피리딘-3-일)-3-옥소피페라진-1-카복실레이트(96mg, 0.37 mmol, 1.1 당량) 및 탄산세슘(161mg, 0.49 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30분 동안 퍼지시키고 나서, 아세트산팔라듐(2mg, 0.006 mmol, 0.02 당량) 및 BINAP(8mg, 0.013 mmol, 0.04 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수(50ml)로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질의 화합물을 얻었으며, 이것을 정상 콤비 플래시에 의해 정제시켜 tert-부틸 4-(6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)-3-옥소피페라진-1-카복실레이트(140mg, 79%)를 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 582 [M+H]⁺
- [1016] **단계-4: 1-(6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)피페라진-2-온 염산염의 합성:** tert-부틸 4-(6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)-3-옥소피페라진-1-카복실레이트(140mg, 0.24 mmol, 1 당량)를 에탄올 중 1.25M HCl(5ml)에 장입하고, 얻어진 반응 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 동결건조기하에서 건조시켜 1-(6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)피페라진-2-온 염산염(120mg, 96%)을 벽돌색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 482 [M+H]⁺
- [1017] **단계-5: 1-(6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)-4-메틸피페라진-2-온의 합성:** DCE(3ml) 중 1-(6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)피페라진-2-온(60mg, 0.11 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, 폼알데하이드(수중 40%)(0.01ml, 0.33 mmol, 3 당량), 아세트산(0.03ml, 0.55 mmol, 5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 0℃까지 냉각시켰다. NaCNBH₃(21mg, 0.33 mmol, 3 당량)를 상기 혼합물에 첨가하고, 온도를 RT로 상승시켰다. 이 반응 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(15ml)로 희석시키고, DCM(50ml×2)으로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 역상 HPLC에 의해 정제시켜 1-(6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)-4-메틸피페라진-2-온(5mg, 9%)을 황색 고체 화합물로서 제공하였다. LCMS: 496 [M+H]⁺; ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.21 (s, 1 H), 8.65 (d, J=3.9 Hz, 1 H), 8.18 - 8.34 (m, 2 H), 7.73 (dd, J=9.0, 2.4 Hz, 1 H), 7.48 (br. s., 1 H), 7.20 (d, J=11.4 Hz, 1 H), 4.30 (br. s., 2 H), 4.15 (d, J=6.6 Hz, 1 H), 3.93 (br. s., 3 H), 3.78 (m, 3 H), 3.30 (t, J = 4.2 Hz, 2H), 2.86 (br. s., 3 H), 1.01 - 1.30 ppm (m, 6 H).
- [1018] **실시예-81: 5-플루오로-N-(3-플루오로-4-(헥사하이드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)페닐)-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-아민(화합물 473)의 합성.**



[1019]

[1020]

단계-1: 2-(2-플루오로-4-나이트로페닐)옥타하이드로피롤로[1,2-a]피라진의 합성: DMF(10ml) 중 1,2-다이플루오로-4-나이트로벤젠(1000mg, 6.28 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, 옥타하이드로피롤로[1,2-a]피라진(950mg, 7.54 mmol, 1.2 당량)을 첨가하고 나서, K₂CO₃(1300mg, 9.42 mmol, 1.5 당량)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 100°C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 혼합물을 물(20ml)로 희석시키고, EtOAc(25ml)로 추출하였다. 유기층을 물(20ml×6) 및 염수(5ml)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질의 화합물을 얻고, 이것을 헥산으로부터 연화시켜(triturated), 2-(2-플루오로-4-나이트로페닐)옥타하이드로피롤로[1,2-a]피라진(1000mg)을 무색 오일로서 제공하였다. LCMS: 267 [M+H]⁺

[1021]

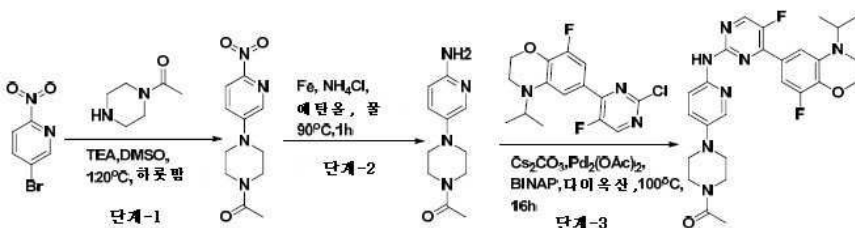
단계-2: 3-플루오로-4-(헥사하이드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)아닐린의 합성: 에탄올(8ml), 물(3ml) 중 2-(2-플루오로-4-나이트로페닐)옥타하이드로피롤로[1,2-a]피라진(1000mg, 3.77 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, 철가루(iron fillings)(2000mg, 37.7 mmol, 10 당량) 및 염화암모늄(2000mg, 37.7 mmol, 10 당량)을 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 90°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 혼합물을 진공하에 농축시키고, 물(20ml)로 희석시키고, EtOAc(20ml)로 추출하였다. 유기층을 물(10ml) 및 염수(10ml)로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 3-플루오로-4-(헥사하이드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)아닐린(800mg, 82%)을 암갈색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 236 [M+H]⁺

[1022]

단계-3: 5-플루오로-N-(3-플루오로-4-(헥사하이드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)페닐)-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-아민의 합성: 다이옥산(4ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(60mg, 0.18 mmol, 1 당량)의 용액에, 3-플루오로-4-(헥사하이드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)아닐린(51mg, 0.24 mmol, 1.2 당량) 및 탄산세슘(90mg, 0.27 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 10분 동안 탈기시키고, 아세트산팔라듐(6mg, 0.018 mmol, 0.1 당량) 및 BINAP(24mg, 0.036 mmol, 0.2 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(10ml)로 희석하였고, 에틸 아세테이트(10ml)로 추출하였다. 유기층을 물(5ml) 및 염수 용액(5ml)로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 역상 HPLC에 의해 정제시켜 5-플루오로-N-(3-플루오로-4-(헥사하이드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)페닐)-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-아민(15mg, 11%)을 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 525 [M+H]⁺; ¹HNMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.16 (s, 1H), 9.83 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 9.74 (s, 1H), 8.59 (d, J = 3.9Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 15.1, 2.4 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 7.13 - 7.04 (m, 1H), 4.30 (t, J = 4.2 Hz, 2H), 4.16 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 3.90 - 3.83 (m, 1H), 3.66 (dd, J = 19.4, 12.3 Hz, 2H), 3.45 (dd, J = 26.2, 11.2 Hz, 2H), 3.34 (s, 14H), 3.17 (t, J = 3.8 Hz, 1H), 3.12 - 2.91 (m, 2H), 2.23 - 1.95 (m, 4H), 1.63 (t, J = 10.2 Hz, 0H), 1.19 (d, J = 6.5 Hz, 7H).

[1023]

실시예-82: 1-(4-(6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)피페라진-1-일)에탄-1-온(화합물 474)의 합성.



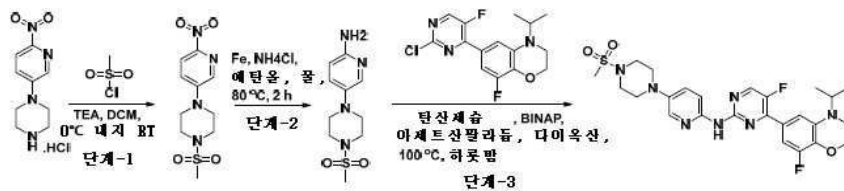
[1024]

[1025] **단계-1: 합성 1-(4-(6-나이트로피리딘-3-일)피페라진-1-일) 에탄-1-온:** DMSO(10ml) 중 5-브로모-2-나이트로피리딘(500mg, 2.47 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, TEA(0.7ml, 4.9 mmol, 1.5 당량) 및 1-(피페라진-1-일)에탄-1-온(474mg, 3.7 mmol, 1.2 당량)을 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 120℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 혼합물을 빙수(50ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 1-(4-(6-나이트로피리딘-3-일)피페라진-1-일) 에탄-1-온(250mg, 40%)을 갈색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 251 [M+H]⁺

[1026] **단계-2: 1-(4-(6-아미노피리딘-3-일)피페라진-1-일) 에탄-1-온의 합성:** 에탄올(6ml), 물(2ml) 중 1-(4-(6-나이트로피리딘-3-일)피페라진-1-일)에탄-1-온(250mg, 1 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, 철 분말(168mg, 3 mmol, 3 당량) 및 염화암모늄(108mg, 2 mmol, 2 당량)을 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 90℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 혼합물을 셀라이트 베드를 통과시키고, 여과액을 감압하에 농축시켜 1-(4-(6-아미노피리딘-3-일)피페라진-1-일)에탄-1-온(200mg, 91%)을 암갈색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 221 [M+H]⁺

[1027] **단계-3: 1-(4-(6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)피페라진-1-일)에탄-1-온의 합성:** 다이옥산(10ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(100mg, 0.3 mmol, 1 당량)의 용액에, 1-(4-(6-아미노피리딘-3-일)피페라진-1-일)에탄-1-온(73mg, 0.33 mmol, 1.1 당량) 및 탄산세슘(147mg, 0.45 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30분 동안 탈기시키고 나서, 아세트산팔라듐(2mg, 0.006 mmol, 0.02 당량) 및 BINAP(8mg, 0.012 mmol, 0.04 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 역상 HPLC에 의해 정제시켜 1-(4-(6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)피페라진-1-일)에탄-1-온(10mg, 6%)을 회백색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 510 [M+H]⁺; ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.73 (s, 1 H), 8.57 (d, J=3.9 Hz, 1 H), 7.98 - 8.11 (m, 2 H), 7.36 - 7.50 (m, 2 H), 7.17 (d, J=11.0 Hz, 1 H), 4.30 (br. s., 2 H), 4.15 (br. s., 1 H), 3.59 (br. s., 4 H), 3.31 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 3.13 (br. s., 2 H), 3.07 (br. s., 2 H), 2.05 (s, 3 H), 1.19 ppm (d, J=6.6 Hz, 6 H).

[1028] **실시예-83: 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(5-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민(화합물 475)의 합성.**



[1029]

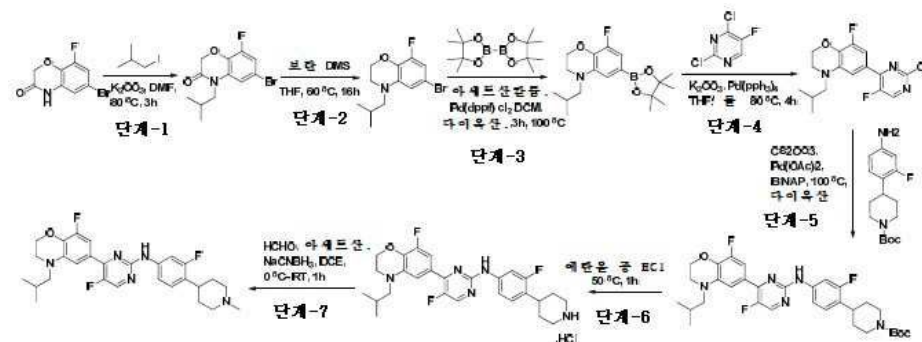
[1030] **단계-1: 1-(메틸설포닐)-4-(6-나이트로피리딘-3-일)피페라진의 합성:** DCM(30ml) 중 1-(6-나이트로피리딘-3-일)피페라진(1600mg, 6.55 mmol, 1 당량)의 냉각된 현탁액에 TEA(3.5ml, 19.65 mmol, 3 당량)를 0℃에서 첨가하고 나서, 염화메실(905mg, 7.85 mmol, 1.2 당량)을 0℃에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(20ml)로 희석시키고, DCM(30ml)으로 추출하였다. 유기층을 물(20ml×3) 및 염수(5ml)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 1-(메틸설포닐)-4-(6-나이트로피리딘-3-일)피페라진(1600mg)을 오일로서 얻었다. LCMS: 588 [M+H]⁺

[1031] **단계-2: 5-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)피리딘-2-아민의 합성:** 에탄올(8ml), 물(3ml) 중 1-(메틸설포닐)-4-(6-나이트로피리딘-3-일)피페라진(1000mg, 3.5 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, 철가루(1900mg, 35 mmol, 10 당량) 및 염화암모늄(1960mg, 35 mmol, 10 당량)을 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 혼합물을 진공하에 농축시키고,

물(20ml)로 희석시키고, EtOAc(20ml)로 추출하였다. 유기층을 물(10ml) 및 염수(10ml)로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 5-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)피리딘-2-아민(800mg, 82%)을 암갈색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 257 [M+H]⁺

[1032] **단계-3: 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(5-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민의 합성:** 다이옥산(3ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(37mg, 0.11 mmol, 1 당량)의 용액에, 5-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)피리딘-2-아민(32mg, 0.13 mmol, 1.2 당량) 및 탄산세슘(71mg, 0.22 mmol, 2 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 10분 동안 탈기시키고 나서, 아세트산팔라듐(2.4mg, 0.011 mmol, 0.1 당량) 및 BINAP(14mg, 0.022 mmol, 0.2 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(10ml)로 희석하였고, 에틸 아세테이트(10ml)로 추출하였다. 유기층을 물(5ml) 및 염수 용액(5ml)로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 역상 HPLC에 의해 정제시켜 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(5-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민(5mg, 8%)을 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 546 [M+H]⁺; ¹HNMR: (400 MHz, 클로로폼-d) δ 8.24 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.31 (s, 0H), 7.22 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.30 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.12 (s, 0H), 3.32 (d, J = 10.8 Hz, 53H), 3.21 (s, 2H), 2.80 (s, 1H), 1.18 (d, J = 6.4 Hz, 4H).

[1033] **실시예-84: 5-플루오로-N-(3-플루오로-4-(1-메틸피페리딘-4-일)페닐)-4-(8-플루오로-4-아이소부틸-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-아민(화합물 476)의 합성.**



[1034]

[1035] **단계-1: 6-브로모-8-플루오로-4-아이소부틸-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온의 합성:** DMF(20ml) 중 6-브로모-8-플루오로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(2500mg, 10.1 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, K₂CO₃(2801mg, 20.3 mmol, 2 당량) 및 1-아이오도-2-메틸프로판(2.3ml, 20.3 mmol, 2 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 80°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(100ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(150ml×2)로 추출하였다. 유기층을 물(100ml)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 6-브로모-8-플루오로-4-아이소부틸-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(2300mg, 75%)을 갈색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 302 [M+H]⁺

[1036] **단계-2: 6-브로모-8-플루오로-4-아이소부틸-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진의 합성:** THF(20ml) 중 6-브로모-8-플루오로-4-아이소부틸-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(2000mg, 6.6 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, BH₃.DMS(THF 중 2M)(13ml, 26.6 mmol, 4 당량)를 0°C에서 적가 방식으로 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 60°C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 NaHCO₃의 포화 용액(100ml)으로 반응 중지시키고, 에틸 아세테이트(100ml×2)로 추출하였다. 유기층을 물(100ml)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 6-브로모-8-플루오로-4-아이소부틸-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(1800mg, 94%)을 투명한 오일 화합물로서 얻었다. LCMS: 288 [M+H]⁺

[1037] **단계-3: 8-플루오로-4-아이소부틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진의 합성:** 다이옥산(20ml) 중 6-브로모-8-플루오로-4-아이소부틸-3,4-다이하이드로-2H-벤조

[b][1,4]옥사진(1800mg, 6.27 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란(2390mg, 9.4 mmol, 1.5 당량), 아세트산칼륨(1536mg, 15.6 mmol, 2.5 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 가스로 15분 동안 퍼지시키고, Pd(dppf)Cl₂.DCM(256mg, 0.78 mmol, 0.05 당량)을 상기 혼합물에 첨가하고, 이 반응 혼합물을 100℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(100ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(150ml×2)로 추출하였다. 유기층을 염수(150ml) 및 물(150ml)로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 8-플루오로-4-아이소부틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(2000mg, 95%)을 암갈색 점성 화합물로서 얻었다. LCMS: 336 [M+H]⁺

[1038] **단계-4: 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소부틸-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진의 합성:** THF:물(1:1= 20ml) 중 2,4-다이클로로-5-플루오로피리미딘(1000mg, 6.02 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에 8-플루오로-4-아이소부틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(2018mg, 6.02 mmol, 1 당량), 탄산칼륨(1662mg, 12.04 mmol, 2 당량) 및 Pd(PPh₃)₄(347mg, 0.3 mmol, 0.05 당량)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 80℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(100ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(150ml×2)로 추출하였다. 유기층을 물(100ml) 및 염수(100ml)로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질의 화합물을 얻었으며, 이것을 정상 콤비-플래시에 의해 정제시켜 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소부틸-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(1300mg, 64%)을 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 340 [M+H]⁺

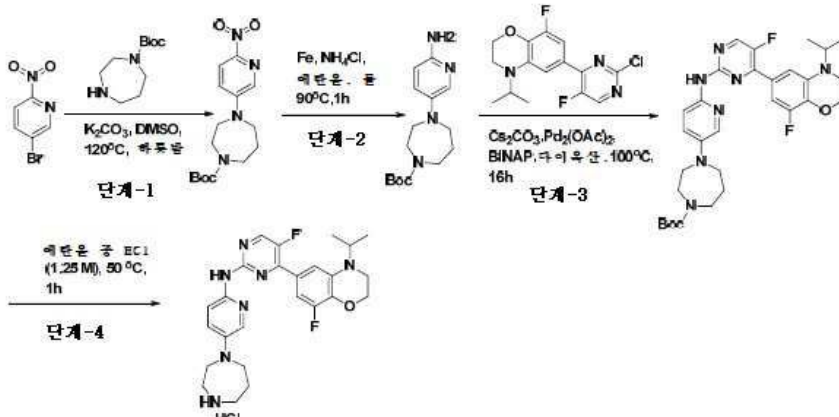
[1039] **단계-5: tert-부틸 4-(2-플루오로-4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소부틸-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)페닐)피페리딘-1-카복실레이트의 합성:** 다이옥산(5ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소부틸-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(70mg, 0.2 mmol, 1 당량)의 용액에, tert-부틸 4-(4-아미노-2-플루오로페닐)피페리딘-1-카복실레이트(63mg, 0.22 mmol, 1.1 당량) 및 탄산세슘(98mg, 0.3 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30분 동안 퍼지시키고 나서, 아세트산팔라듐(1mg, 0.008 mmol, 0.02 당량) 및 BINAP(5mg, 0.004 mmol, 0.04 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수(50ml)로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질의 화합물을 얻었으며, 이것을 정상 콤비-플래시에 의해 정제시켜 tert-부틸 4-(2-플루오로-4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소부틸-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)페닐)피페리딘-1-카복실레이트(100mg, 83%)를 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 598 [M+H]⁺

[1040] **단계-6: 5-플루오로-N-(3-플루오로-4-(피페리딘-4-일)페닐)-4-(8-플루오로-4-아이소부틸-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-아민의 합성:** tert-부틸 4-(2-플루오로-4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소부틸-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)페닐)피페리딘-1-카복실레이트(100mg, 0.16 mmol, 1 당량)를 에탄올 중 1.25M HCl(5ml)에 장입하고, 얻어진 반응 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 동결건조기하에서 건조시켜 조질의 화합물을 얻었으며, 이것을 HCl염을 만들어서 정제시켜 5-플루오로-N-(3-플루오로-4-(피페리딘-4-일)페닐)-4-(8-플루오로-4-아이소부틸-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-아민(90mg, 83%)을 황색 고체 화합물로서 제공하였다. LCMS: 498 [M+H]⁺

[1041] **단계-7: 5-플루오로-N-(3-플루오로-4-(1-메틸피페리딘-4-일)페닐)-4-(8-플루오로-4-아이소부틸-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-아민의 합성:** DCE(5ml) 중 5-플루오로-N-(3-플루오로-4-(피페리딘-4-일)페닐)-4-(8-플루오로-4-아이소부틸-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-아민(70mg, 0.14 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, 폼알데하이드(수중 40%)(0.02ml, 0.42 mmol, 3 당량), 아세트산(0.04ml, 0.72 mmol, 5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 0℃까지 냉각시켰다. NaCNBH₃(27mg, 0.43 mmol, 3 당량)를 상기 혼합물에 첨가하고, 온도를 RT로 상승시켰다. 이 반응 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(25ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(50ml×2)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수

용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 역상 HPLC에 의해 정제시켜 5-플루오로-N-(3-플루오로-4-(1-메틸피페리딘-4-일)페닐)-4-(8-플루오로-4-아이소부틸-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-아민(5mg, 7%)을 황색 고체 화합물로서 제공하였다. LCMS: 512 [M+H]⁺; ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 9.93 (s, 1 H), 8.61 (d, J=3.9 Hz, 1 H), 7.78 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 7.46 (d, J=7.5 Hz, 1 H), 7.21 - 7.32 (m, 2 H), 7.01 - 7.21 (m, 1 H), 4.30 (br. s., 2 H), 3.47 (br. s., 2 H), 3.33 (br. s., 2 H), 3.13 (d, J=6.6 Hz, 2 H), 2.85 (br. s., 2 H), 2.67 (br. s., 3 H), 2.08 (d, J=6.1 Hz, 2 H), 1.86 (br. s., 4 H), 0.90 ppm (d, J=6.6 Hz, 6 H).

[1042] 실시예-85: N-(5-(1,4-다이아제판-1-일)피리딘-2-일)-5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-아민(화합물 477)의 합성.



[1043]

[1044] 단계-1: 합성 tert-부틸 4-(6-나이트로피리딘-3-일)-1,4-다이아제판-1-카복실레이트의 합성: DMSO(10ml) 중 1,2-다이플루오로-4-나이트로벤젠(500mg, 2.47 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, K₂CO₃(682mg, 4.9 mmol, 2 당량) 및 tert-부틸 1,4-다이아제판-1-카복실레이트(743mg, 3.76 mmol, 1.5 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 혼합물을 병수(50ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(150ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 tert-부틸 4-(6-나이트로피리딘-3-일)-1,4-다이아제판-1-카복실레이트(550mg, 69%)를 갈색 오일 화합물로서 얻었다.

[1045] LCMS: 323 [M+H]⁺

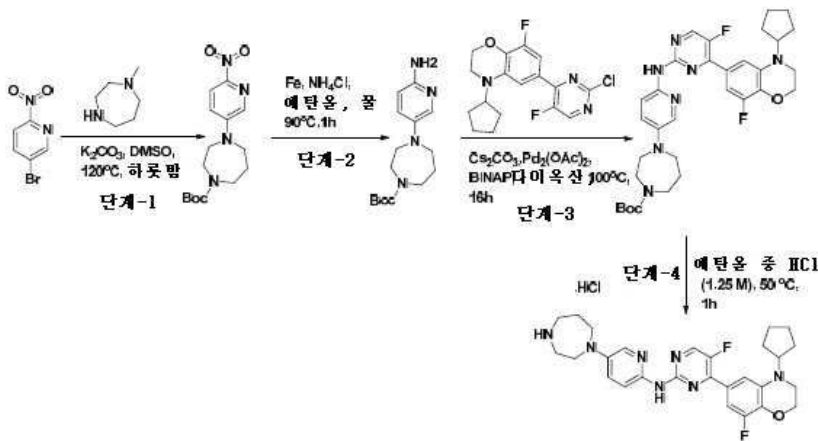
[1046] 단계-2: tert-부틸 4-(6-아미노피리딘-3-일)-1,4-다이아제판-1-카복실레이트의 합성: 에탄올(6ml), 물(2ml) 중 tert-부틸 4-(6-나이트로피리딘-3-일)-1,4-다이아제판-1-카복실레이트(550mg, 1.7 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, 철 분말(287mg, 5.12 mmol, 3 당량) 및 염화암모늄(184mg, 3.4 mmol, 2 당량)을 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 90℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 혼합물을 셀라이트 베드를 통과시키고, 여과액을 감압하에 농축시켜 tert-부틸 4-(6-아미노피리딘-3-일)-1,4-다이아제판-1-카복실레이트(400mg, 80%)를 암갈색 점성 화합물로서 얻었다. LCMS: 293 [M+H]⁺

[1047] 단계-3: tert-부틸 4-(6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)-1,4-다이아제판-1-카복실레이트의 합성; 다이옥산(10ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(100mg, 0.3 mmol, 1 당량)의 용액에, tert-부틸 4-(6-아미노피리딘-3-일)-1,4-다이아제판-1-카복실레이트(96mg, 0.33 mmol, 1.1 당량) 및 탄산세슘(147mg, 0.45 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30분 동안 탈기시키고 나서, 아세트산팔라듐(2mg, 0.006 mmol, 0.02 당량) 및 BINAP(8mg, 0.012 mmol, 0.04 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 역상 HPLC에 의해 정제시켜 tert-부틸 4-(6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)-1,4-다이아제판-1-카복실레이트

(50mg, 28%)를 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 582 [M+H]⁺

[1048] **단계-4: N-(5-(1,4-디아제판-1-일)피리딘-2-일)-5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-아민의 합성:** tert-부틸 4-(6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)-1,4-디아제판-1-카복실레이트(35mg, 0.06 mmol, 1 당량)를 에탄올 중 1.25M HCl(5ml)에 장입하고, 얻어진 반응 혼합물을 RT에서 1 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 동결건조기하에서 건조시켜 N-(5-(1,4-디아제판-1-일)피리딘-2-일)-5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-아민(HCl염)(30mg, 97%)을 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 482 [M+H]⁺; ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.26 (br. s., 1 H), 8.72 (d, J=3.1 Hz, 1 H), 7.86 (br. s., 1 H), 7.68 - 7.84 (m, 2 H), 7.39 (s, 1 H), 7.19 (d, J=11.4 Hz, 1 H), 4.31 (d, J=3.5 Hz, 2 H), 4.06 - 4.21 (m, 1 H), 3.77 (br. s., 2 H), 3.53 (br. s., 2 H), 3.28 - 3.37 (m, 4 H), 3.16 (br. s., 2 H), 2.11 (br. s., 2 H), 1.06 - 1.26 ppm (m, 6 H).

[1049] **실시예-86: N-(5-(1,4-디아제판-1-일) 피리딘-2-일)-4-(4-사이클로펜틸-8-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-5-플루오로피리미딘-2-아민(화합물 478)의 합성.**



[1050]

[1051] **단계-1: tert-부틸 4-(6-나이트로피리딘-3-일)-1,4-디아제판-1-카복실레이트의 합성:** DMSO(10ml) 중 1,2-다이플루오로-4-나이트로벤젠(500mg, 2.47 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, K₂CO₃(682mg, 4.9 mmol, 2 당량) 및 tert-부틸 1,4-디아제판-1-카복실레이트(743mg, 3.76 mmol, 1.5 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100°C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 혼합물을 빙수(50ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(150ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 tert-부틸 4-(6-나이트로피리딘-3-일)-1,4-디아제판-1-카복실레이트(550mg, 69%)를 갈색 오일 화합물로서 얻었다. LCMS: 323 [M+H]⁺

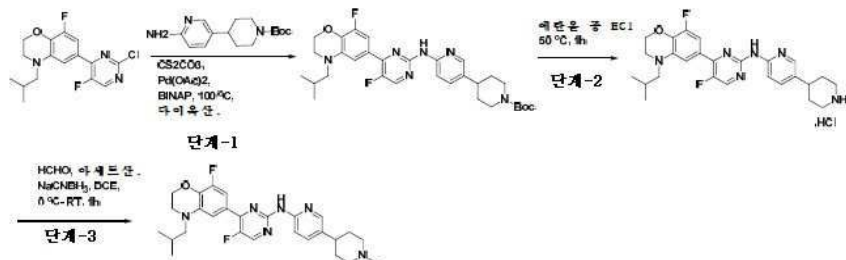
[1052] **단계-2: tert-부틸 4-(6-아미노피리딘-3-일)-1,4-디아제판-1-카복실레이트의 합성:** 에탄올(6ml), 물(2ml) 중 tert-부틸 4-(6-나이트로피리딘-3-일)-1,4-디아제판-1-카복실레이트(550mg, 1.7 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, 철 분말(287mg, 5.12 mmol, 3 당량) 및 염화암모늄(184mg, 3.4 mmol, 2 당량)을 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 90°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 혼합물을 셀라이트 베드를 통과시키고, 여과액을 감압하에 농축시켜 tert-부틸 4-(6-아미노피리딘-3-일)-1,4-디아제판-1-카복실레이트(400mg, 80%)를 갈색 점성 화합물로서 얻었다. LCMS: 293 [M+H]⁺

[1053] **단계-3: tert-부틸 4-(6-((4-(4-사이클로펜틸-8-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-5-플루오로피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)-1,4-디아제판-1-카복실레이트의 합성:** 다이옥산(10ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-4-사이클로펜틸-8-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(100mg, 0.3 mmol, 1 당량)의 용액에, tert-부틸 4-(6-아미노피리딘-3-일)-1,4-디아제판-1-카복실레이트(92mg, 0.33 mmol, 1.1 당량) 및 탄산세슘(147mg, 0.45 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30분 동안 탈기시키고 나서, 아세트산팔라듐(2mg, 0.006 mmol, 0.02 당량) 및 BINAP(8mg, 0.012 mmol, 0.04 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100°C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터

링하였다. 반응 완료 후, 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 역상 HPLC에 의해 정제시켜 tert-부틸 4-(6-((4-(4-사이클로펜틸-8-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-5-플루오로피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)-1,4-다이아제판-1-카복실레이트(20mg, 12%)를 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 608 [M+H]⁺

[1054] 단계-4: N-(5-(1,4-다이아제판-1-일) 피리딘-2-일)-4-(4-사이클로펜틸-8-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-5-플루오로피리미딘-2-아민의 합성: tert-부틸 4-(6-((4-(4-사이클로펜틸-8-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-5-플루오로피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)-1,4-다이아제판-1-카복실레이트(mg, mmol, 1 당량)를 에탄올 중 1.25M HCl(5ml)에 장입하고, 얻어진 반응 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 동결건조기하에서 건조시켜 N-(5-(1,4-다이아제판-1-일)피리딘-2-일)-4-(4-사이클로펜틸-8-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-5-플루오로피리미딘-2-아민(HCl염)(7mg, 78%)을 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 508 [M+H]⁺; ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.12 (br. s., 1 H), 8.69 (br. s., 1 H), 7.84 (br. s., 3 H), 7.43 (br. s., 1 H), 7.20 (d, J=10.1 Hz, 1 H), 4.33 (br. s., 2 H), 4.26 (br. s., 1 H), 3.76 (br. s., 2 H), 3.52 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 3.35 (br. s., 3 H), 3.26 (br. s., 2 H), 3.17 (br. s., 3 H), 2.10 (br. s., 2 H), 1.88 (br. s., 1 H), 1.71 (br. s., 2 H), 1.62 ppm (br. s., 4 H).

[1055] 실시예-87: 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소부틸-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(5-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민(화합물 479)의 합성.



[1056]

[1057] 단계-1: tert-부틸 4-(6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소부틸-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)피페리딘-1-카복실레이트의 합성: 다이옥산(5ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소부틸-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(70mg, 0.2 mmol, 1 당량)의 용액에, tert-부틸 4-(6-아미노피리딘-3-일)피페리딘-1-카복실레이트(63mg, 0.22 mmol, 1.1 당량) 및 탄산 세슘(98mg, 0.3 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30분 동안 퍼지시키고 나서, 아세트산팔라듐(1mg, 0.008 mmol, 0.02 당량) 및 BINAP(5mg, 0.004 mmol, 0.04 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100°C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수(50ml)로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질의 화합물을 얻었으며, 이것을 정상 콤비 플래시에 의해 정제시켜 tert-부틸 4-(6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소부틸-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)피페리딘-1-카복실레이트(100mg, 83%)를 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 581 [M+H]⁺

[1058] 단계-2: 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소부틸-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(5-(피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민의 합성: tert-부틸 4-(6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소부틸-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)피페리딘-1-카복실레이트(100mg, 0.17 mmol, 1 당량)를 에탄올 중 1.25M HCl(5ml)에 장입하고, 얻어진 반응 혼합물을 50°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 동결건조기하에서 건조시켜 조질의 화합물을 얻었으며, 이것을 HCl염을 만들어서 정제시켜 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소부틸-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(5-(피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민(70mg, 84%)을 황색 고체 화합물로서 제공하였다. LCMS: 481 [M+H]⁺

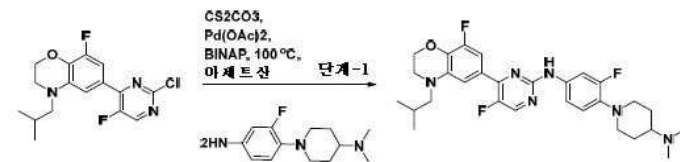
[1059] 단계-3: 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소부틸-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(5-(1-메틸

피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민의 합성: DCE(3ml) 중 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소부틸-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(5-(피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민(70mg, 0.14 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, 폼알데하이드(수중 40%)(0.02ml, 0.42 mmol, 3 당량), 아세트산(0.04ml, 0.72 mmol, 5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 0°C까지 냉각시켰다. NaCNBH₃(27mg, 0.42 mmol, 3 당량)를 상기 혼합물에 첨가하고, 온도를 RT로 상승시켰다. 이 반응 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(25ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(50ml×2)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 역상 HPLC에 의해 정제시켜 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소부틸-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(5-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민(3mg, 4%)을 황색 고체 화합물로서 제공하였다. **LCMS:** 495 M+H⁺; **¹HNMR** (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.88 (s, 1 H), 8.61 (d, J=3.5 Hz, 1 H), 8.32 (br. s., 1 H), 8.05 - 8.21 (m, 1 H), 7.63 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.29 (br. s., 1 H), 7.16 (d, J=11.4 Hz, 1 H), 4.30 (br. s., 2 H), 3.46 (br. s., 2 H), 3.13 (d, J=7.5 Hz, 2 H), 2.96 (br. s., 1 H), 2.85 (br. s., 1 H), 2.19 (s, 3 H), 2.05 (d, J=14.5 Hz, 1 H), 1.96 (t, J=10.1 Hz, 1 H), 1.54 - 1.77 (m, 4 H), 1.45 (br. s., 2 H), 0.91 ppm (d, J=6.6 Hz, 6 H).

[1060] 실시예-88: N-(4-(4-(다이메틸아미노)피페리딘-1-일)-3-플루오로페닐)-5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소부틸-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-아민(화합물 480)의 합성.

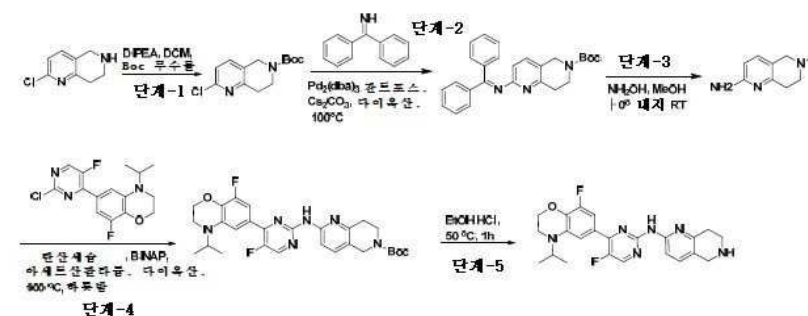
[1061]

[1062]



다이옥산(5ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소부틸-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(100mg, 0.29 mmol, 1 당량)의 용액에, 1-(4-아미노-2-플루오로페닐)-N,N-다이메틸피페리딘-4-아민(76mg, 0.32 mmol, 1.1 당량) 및 탄산세슘(141mg, 0.43 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30분 동안 퍼지시키고 나서, 아세트산팔라듐(1.3mg, 0.005 mmol, 0.02 당량) 및 BINAP(7mg, 0.01 mmol, 0.04 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100°C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100 ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수(50ml)로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질의 화합물을 얻었으며, 이것을 역상 HPLC에 의해 정제시켜 N-(4-(4-(다이메틸아미노)피페리딘-1-일)-3-플루오로페닐)-5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소부틸-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-아민(12mg, 8%)을 황색 고체 화합물로서 얻었다. **LCMS:** 541 [M+H]⁺; **¹HNMR** (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.72 (s, 1 H), 8.56 (d, J=3.9 Hz, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.39 (d, J=7.5 Hz, 1 H), 7.12 (d, J=11.4 Hz, 1 H), 6.86 - 7.01 (m, 1 H), 4.29 (br. s., 2 H), 3.46 - 3.33 (br. s., 4 H), 3.13 (d, J=6.6 Hz, 2 H), 2.52 - 2.76 (m, 3 H), 2.21 (s, 6 H), 2.05 (d, J=6.6 Hz, 1 H), 1.83 (d, J=11.0 Hz, 2 H), 1.53 (d, J=12.3 Hz, 2 H), 0.90 ppm (d, J=6.6 Hz, 6 H).

[1063] 실시예-89: N-(5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)-5,6,7,8-테트라하이드로-1,6-나프티리딘-2-아민(화합물 481)의 합성.

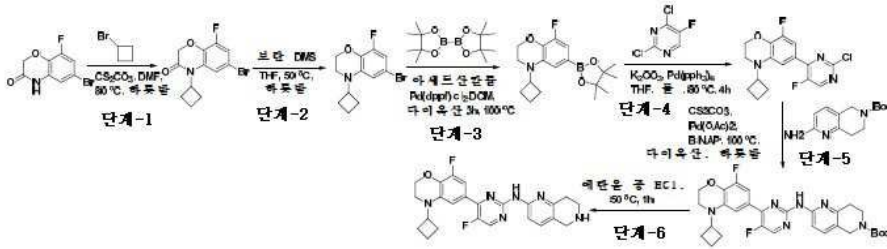


[1064]

- [1065] **단계-1: tert-부틸 2-클로로-7,8-다이하이드로-1,6-나프티리딘-6(5H)-카복실레이트의 합성:** DCM(30ml)에 장입된 2-클로로-5,6,7,8-테트라하이드로-1,6-나프티리딘(2000mg, 11.9mmol, 1 당량)의 용액에 DIPEA(1.84g, 14.28mmol, 1.2 당량)를 첨가하였다. 이어서 0°C에서 Boc 무수물(2.850mg, 18.08mmol, 1.1 당량)을 첨가하고, 얻어진 반응 혼합물을 RT에서 2시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS/TLC에 의해 모니터링하였다. 완결 후, 이 반응 혼합물을 물로 희석시키고, DCM(200ml)으로 추출하였다. 유기층을 물(30ml) 및 염수 용액(40ml)로 세척하고, 얻어진 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 콤비-플래시 칼럼에 의해 정제시켜 tert-부틸 2-클로로-7,8-다이하이드로-1,6-나프티리딘-6(5H)-카복실레이트(x%의 2.2g)를 황색 고체로서 얻었다. LCMS: 269 [M+H]⁺
- [1066] **단계-2: tert-부틸 2-((다이페닐메틸렌)아미노)-7,8-다이하이드로-1,6-나프티리딘-6(5H)-카복실레이트의 합성:** 다이옥산(20ml)에 장입된 tert-부틸 2-클로로-7,8-다이하이드로-1,6-나프티리딘-6(5H)-카복실레이트(1g, 3.73mmol, 1 당량)의 용액에 다이페닐메탄이민(0.74g, 4.13mmol, 1.1 당량), 탄산세슘(2.42g, 7.46 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 5분 동안 탈기시키고 나서, Pd₂dba₃(340mg, 0.37 mmol, 0.1 당량) 및 잔트포스(740mg, 0.74 mmol, 0.2 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(50ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(200ml)로 추출하였다. 유기층을 물(100ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 정상 콤비 플래시에 의해 정제시켜 tert-부틸 2-((다이페닐메틸렌)아미노)-7,8-다이하이드로-1,6-나프티리딘-6(5H)-카복실레이트(1.1g)를 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 414 [M+H]⁺
- [1067] **단계-3: tert-부틸 2-아미노-7,8-다이하이드로-1,6-나프티리딘-6(5H)-카복실레이트의 합성:** 메탄올(25ml)에 장입된 tert-부틸 2-((다이페닐메틸렌)아미노)-7,8-다이하이드로-1,6-나프티리딘-6(5H)-카복실레이트(1469mg, 3.5mmol, 1 당량)의 용액에, 하이드록실아민 염산염(476mg, 7mmol, 2 당량)을 첨가하고, 얻어진 반응 혼합물을 RT에서 3시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml)로 추출하였다. 유기층을 물(20ml) 및 염수 용액(30ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 정상 콤비 플래시에 의해 정제시켜 tert-부틸 2-((다이페닐메틸렌)아미노)-7,8-다이하이드로-1,6-나프티리딘-6(5H)-카복실레이트(95.83%의 0.57g)를 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 250 [M+H]⁺
- [1068] **단계-4: tert-부틸 2-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)-7,8-다이하이드로-1,6-나프티리딘-6(5H)-카복실레이트의 합성:** 다이옥산(4ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(100mg, 0.31 mmol, 1 당량)의 용액에, tert-부틸 2-((다이페닐메틸렌)아미노)-7,8-다이하이드로-1,6-나프티리딘-6(5H)-카복실레이트(84mg, 0.33 mmol, 1.2 당량) 및 탄산세슘(151mg, 0.46 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 10분 동안 탈기시키고 나서, 아세트산팔라듐(7mg, 0.031 mmol, 0.1 당량) 및 BINAP(39mg, 0.062 mmol, 0.2 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(10ml)로 희석하였고, 에틸 아세테이트(10ml)로 추출하였다. 유기층을 물(5ml) 및 염수 용액(5ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 tert-부틸 2-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)-7,8-다이하이드로-1,6-나프티리딘-6(5H)-카복실레이트(135mg 조질물)를 얻었다. 다음 단계에서 직접 사용되었다. LCMS: 539 [M+H]⁺
- [1069] **단계-5: N-(5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)-5,6,7,8-테트라하이드로-1,6-나프티리딘-2-아민의 합성:** 에탄올 중 1.25M HCl(5ml) 중 tert-부틸 2-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)-7,8-다이하이드로-1,6-나프티리딘-6(5H)-카복실레이트(135mg 조질물)의 용액을 50°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 용매를 감압하에 제거하여 조질물을 얻었으며, 이것을 역상 HPLC에 의해 정제시켜 N-(5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)-5,6,7,8-테트라하이드로-1,6-나프티리딘-2-아민(20mg)을 담황색 고체 화합물로서 제공하였다. LCMS: 439 [M+H]⁺; ¹HNMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.83 (s, 1H), 8.59 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.30 - 8.20 (m, 1H), 8.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.30 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 4.17 (p, J = 6.5 Hz, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.34 - 3.20

(m, 4H), 3.07 (s, 2H), 2.74 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 1.19 (d, *J* = 6.5 Hz, 7H).

[1070] 실시예-90: *N*-(4-(4-사이클로부틸-8-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-5-플루오로피리미딘-2-일)-5,6,7,8-테트라하이드로-1,6-나프티리딘-2-아민 (화합물 482)의 합성.



[1071]

[1072] 단계-1: 6-브로모-4-사이클로부틸-8-플루오로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온의 합성: DMF(20ml) 중 6-브로모-8-플루오로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(2500mg, 10.1 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, CS₂CO₃(6618mg, 20.3 mmol, 2 당량) 및 브로모사이클로부탄(1.9ml, 20.3 mmol, 2 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 80℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(100ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(150ml×2)로 추출하였다. 유기층을 물(100ml)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 6-브로모-4-사이클로부틸-8-플루오로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(2500mg, 82%)을 갈색 점성 화합물로서 얻었다. LCMS: 300 [M+H]⁺

[1073] 단계-2: 6-브로모-4-사이클로부틸-8-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진의 합성: THF(20ml) 중 6-브로모-4-사이클로부틸-8-플루오로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(2000mg, 6.6 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, BH₃.DMS(THF 중 2M)(13ml, 26.8 mmol, 4 당량)를 0℃에서 적가 방식으로 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 50℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 NaHCO₃의 포화 용액(100ml)으로 반응 중지시키고, 에틸 아세테이트(100ml×2)로 추출하였다. 유기층을 물(100ml)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 6-브로모-4-사이클로부틸-8-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(1100mg, 58%)을 투명한 오일 화합물로서 얻었다. LCMS: 286 [M+H]⁺

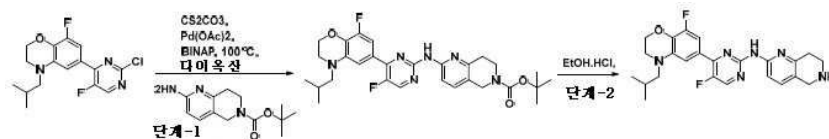
[1074] 단계-3: 4-사이클로부틸-8-플루오로-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진의 합성: 6-브로모-4-사이클로부틸-8-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(1100mg, 3.8 mmol, 1 당량), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란(1471mg, 5.7 mmol, 1.5 당량), 아세트산칼륨(931mg, 9.5 mmol, 2.5 당량) 및 다이옥산(15ml)을 25 ml 유리병에 주입하였다. 반응 혼합물을 질소 가스로 15분 동안 퍼지시키고, Pd(dppf)Cl₂.DCM(155mg, 0.19 mmol, 0.05 당량)을 상기 혼합물에 첨가하고, 이 반응 혼합물을 100℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100 ml×2)로 추출하였다. 유기층을 염수(50ml) 및 물(50ml)로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 4-사이클로부틸-8-플루오로-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(1200mg, 93%)을 암갈색 점성 화합물로서 얻었다. LCMS: 334 [M+H]⁺

[1075] 단계-4: 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-4-사이클로부틸-8-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진의 합성: THF:물(1:1= 16ml) 중 2,4-다이클로로-5-플루오로피리미딘(600mg, 3.16 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에 4-사이클로부틸-8-플루오로-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(1200mg, 3.6 mmol, 1 당량), 탄산칼륨(998mg, 7.22 mmol, 2 당량) 및 Pd(PPh₃)₄(208mg, 0.18 mmol, 0.05 당량)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 80℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml×2)로 추출하였다. 유기층을 물(100ml) 및 염수(100ml)로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질의 화합물을 얻었으며, 이것을 정상 콤비-플래시에 의해 정제시켜 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-4-사이클로부틸-8-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(500mg, 41%)을 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 338 [M+H]⁺

[1076] 단계-5: 1-(2-((4-(4-사이클로부틸-8-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-5-플루오로피리미딘-2-일)아미노)-7,8-다이하이드로-1,6-나프티리딘-6(5H)-일)-2,2-다이메틸프로판-1-온의 합성: 다이옥산(5ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-4-사이클로부틸-8-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(100mg, 0.29 mmol, 1 당량)의 용액에, tert-부틸 2-아미노-7,8-다이하이드로-1,6-나프티리딘-6(5H)-카복실레이트(81mg, 0.32 mmol, 1.1 당량) 및 탄산세슘(142mg, 0.43 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30분 동안 퍼지시키고 나서, 아세트산팔라듐(2mg, 0.006 mmol, 0.02 당량) 및 BINAP(7 mg, 0.013 mmol, 0.04 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수(50ml)로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질의 화합물을 얻었으며, 이것을 정상 콤비 플래시에 의해 정제시켜 1-(2-((4-(4-사이클로부틸-8-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-5-플루오로피리미딘-2-일)아미노)-7,8-다이하이드로-1,6-나프티리딘-6(5H)-일)-2,2-다이메틸프로판-1-온(100mg, 61%)을 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 551 [M+H]⁺

[1077] 단계-6: N-(4-(4-사이클로부틸-8-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-5-플루오로피리미딘-2-일)-5,6,7,8-테트라하이드로-1,6-나프티리딘-2-아민의 합성: 1-(2-((4-(4-사이클로부틸-8-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-5-플루오로피리미딘-2-일)아미노)-7,8-다이하이드로-1,6-나프티리딘-6(5H)-일)-2,2-다이메틸프로판-1-온(100mg, 0.18 mmol, 1 당량)를 에탄올 중 1.25M HCl(5ml)에 장입하고, 얻어진 반응 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 용매를 감압하에 제거하여 잔사를 얻었으며, 이것을 역상 HPLC에 의해 정제시켜 N-(4-(4-사이클로부틸-8-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-5-플루오로피리미딘-2-일)-5,6,7,8-테트라하이드로-1,6-나프티리딘-2-아민(20mg, 24%)을 연한 오렌지색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 451 [M+H]⁺; ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.12 (s, 1 H), 9.04 (br. s., 1 H), 8.64 (d, J=3.9 Hz, 1 H), 8.15 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.64 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.36 (s, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 4.37 (d, J=3.9 Hz, 2 H), 4.27 (br. s., 2 H), 3.89 - 4.09 (m, 1 H), 3.51 (br. s., 2 H), 3.31 (br. s., 2 H), 3.01 (t, J=5.7 Hz, 2 H), 2.27 (br. s., 2 H), 2.14 (d, J=11.0 Hz, 2 H), 1.73 ppm (dt, J=9.4, 4.9 Hz, 2 H).

[1078] 실시예-91: N-(5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소부틸-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)-5,6,7,8-테트라하이드로-1,6-나프티리딘-2-아민(화합물 483)의 합성.



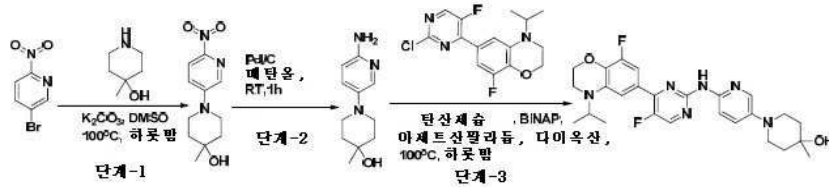
[1079]

[1080] 단계-1: tert-부틸 2-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소부틸-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)-7,8-다이하이드로-1,6-나프티리딘-6(5H)-카복실레이트의 합성: 다이옥산(4ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소부틸-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(100mg, 0.31 mmol, 1 당량)의 용액에, tert-부틸 2-아미노-7,8-다이하이드로-1,6-나프티리딘-6(5H)-카복실레이트(81mg, 0.33 mmol, 1.1 당량) 및 탄산세슘(188mg, 0.58 mmol, 2 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 10분 동안 탈기시키고 나서, 아세트산팔라듐(7mg, 0.03 mmol, 0.1 당량) 및 BINAP(36mg, 0.06 mmol, 0.2 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(10ml)로 희석하였고, 에틸 아세테이트(10ml)로 추출하였다. 유기층을 물(5ml) 및 염수 용액(5ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 tert-부틸 2-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소부틸-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)-7,8-다이하이드로-1,6-나프티리딘-6(5H)-카복실레이트(135mg 조질물)를 얻었다. 다음 단계에서 직접 사용되었다. LCMS: 553 [M+H]⁺

[1081] 단계-2: N-(5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소부틸-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)-5,6,7,8-테트라하이드로-1,6-나프티리딘-2-아민의 합성: 에탄올 중 1.25M HCl(5ml) 중 tert-부틸 2-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소부틸-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)-7,8-다이하이드로-1,6-나프티리딘-6(5H)-카복실레이트(135mg 조질물)를 얻었다. 다음 단계에서 직접 사용되었다. LCMS: 451 [M+H]⁺

루오로-4-(8-플루오로-4-아이소부틸-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)-7,8-다이하이드로-1,6-나프티리딘-6(5H)-카복실레이트(135mg 조질물)의 용액을 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 용매를 감압하에 제거하여 조질물을 얻었으며, 이것을 역상 HPLC에 의해 정제시켜 N-(5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소부틸-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)-5,6,7,8-테트라하이드로-1,6-나프티리딘-2-아민(10mg)을 담황색 고체 화합물로서 제공하였다. **LCMS:** 453 [M+H]⁺; ¹**HNMR:** (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.74 (s, 1H), 8.57 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.72 (dd, J = 15.3, 2.5 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.36 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 4.30 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 4.16 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 3.30 (dd, J = 9.6, 5.2 Hz, 4H), 2.63 - 2.54 (m, 2H), 2.22 (s, 7H), 1.84 (dd, J = 12.7, 3.6 Hz, 2H), 1.54 (tt, J = 13.3, 6.7 Hz, 2H), 1.18 (d, J = 6.5 Hz, 6H).

[1082] 실시예-92: 1-(6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)-4-메틸피페리딘-4-올(화합물 484)의 합성.



[1083]

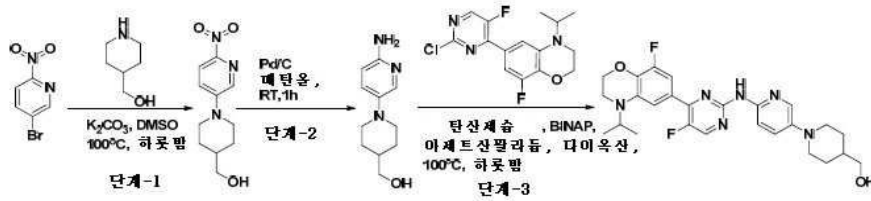
[1084] 단계-1: 4-메틸-1-(6-나이트로피리딘-3-일)피페리딘-4-올의 합성: DMSO(10ml) 중 5-브로모-2-나이트로피리딘(500mg, 2.47 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, K₂CO₃(683mg, 4.95 mmol, 2 당량) 및 4-메틸피페리딘-4-올(427mg, 3.7 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(50ml)로 희석시키고, 관찰된 고체를 여과시키고, 진공하에 건조시켜 4-메틸-1-(6-나이트로피리딘-3-일)피페리딘-4-올(500mg, 85%)을 황색 고체 화합물로서 얻었다. **LCMS:** 238 [M+H]⁺

[1085] 단계-2: 1-(6-아미노피리딘-3-일)-4-메틸피페리딘-4-올의 합성: 메탄올(10ml) 중 4-메틸-1-(6-나이트로피리딘-3-일)피페리딘-4-올(200mg, 0.84 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, Pd/C(20% w/w)(40mg)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 혼합물을 셀라이트 베드를 통과시키고, 여과액을 감압하에 농축시켜 1-(6-아미노피리딘-3-일)-4-메틸피페리딘-4-올(150mg, 86%)을 백색 고체 화합물로서 얻었다. **LCMS:** 208 [M+H]⁺

[1086] 단계-3: 1-(6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)-4-메틸피페리딘-4-올의 합성: 다이옥산(3ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(100mg, 0.3 mmol, 1 당량)의 용액에, 1-(6-아미노피리딘-3-일)-4-메틸피페리딘-4-올(68mg, 0.33 mmol, 1.1 당량) 및 탄산세슘(147mg, 0.47 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30분 동안 탈기시키고 나서, 아세트산팔라듐(2mg, 0.006 mmol, 0.02 당량) 및 BINAP(8mg, 0.012 mmol, 0.04 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 메탄올에 의한 재결정화에 의해 정제시켜 1-(6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)-4-메틸피페리딘-4-올(120mg, 78%)을 황색 고체 화합물로서 얻었다. **LCMS:** 497 [M+H]⁺; ¹**HNMR** (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.63 (s, 1 H), 8.55 (d, J=3.9 Hz, 1 H), 7.90 - 8.08 (m, 2 H), 7.46 (s, 1 H), 7.37 (dd, J=9.0, 2.9 Hz, 1 H), 7.17 (d, J=11.8 Hz, 1 H), 5.75 (s, 1 H), 4.23 - 4.32 (m, 2 H), 4.05 - 4.17 (m, 1 H), 3.24 (d, J=12.3 Hz, 4 H), 2.97 - 3.12 (m, 2 H), 1.57 (d, J=4.4 Hz, 4 H), 1.05 - 1.30 ppm (m, 9 H).

[1087] 실시예-93: (1-(6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-

일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)피페리딘-4-일)메탄올(화합물 485)의 합성.



[1088]

[1089]

단계-1: (1-(6-나이트로피리딘-3-일)피페리딘-4-일) 메탄올의 합성: DMSO(10ml) 중 5-브로모-2-나이트로피리딘 (500mg, 2.47 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, K₂CO₃(683mg, 4.95 mmol, 2 당량) 및 피페리딘-4-일메탄올(427mg, 3.71 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100°C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(50ml)로 희석시키고, 관찰된 고체를 여과시키고, 진공하에 건조시켜 (1-(6-나이트로피리딘-3-일)피페리딘-4-일)메탄올(330mg, 56%)을 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 238 [M+H]⁺

[1090]

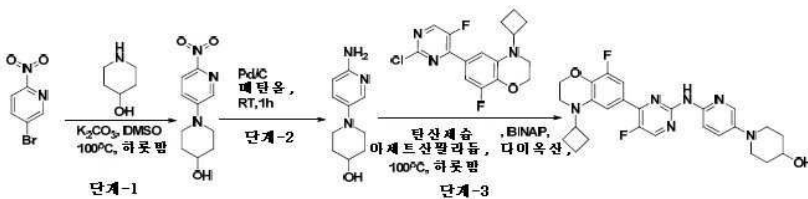
단계-2: (1-(6-아미노피리딘-3-일)피페리딘-4-일) 메탄올의 합성: 메탄올(10ml) 중 (1-(6-나이트로피리딘-3-일)피페리딘-4-일) 메탄올(200mg, 0.84 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, Pd/C(20% w/w)(40mg)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 혼합물을 셀라이트 베드를 통과시키고, 여과액을 감압하에 농축시켜 (1-(6-아미노피리딘-3-일)피페리딘-4-일) 메탄올(150mg, 86%)을 백색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 208 [M+H]⁺

[1091]

단계-3: (1-(6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)피페리딘-4-일)메탄올의 합성: 다이옥산(3ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(50mg, 0.15 mmol, 1 당량)의 용액에, (1-(6-아미노피리딘-3-일)피페리딘-4-일)메탄올(35mg, 0.16 mmol, 1.1 당량) 및 탄산세슘(73mg, 0.23 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30분 동안 탈기시키고 나서, 아세트산팔라듐(1mg, 0.003 mmol, 0.02 당량) 및 BINAP(4mg, 0.006 mmol, 0.04 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100°C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 메탄올에 의한 재결정화에 의해 정제시켜 (1-(6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)피페리딘-4-일)메탄올(8mg, 11%)을 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 497 [M+H]⁺; ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.64 (s, 1H), 8.55 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.03 - 7.95 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.37 (dd, J = 9.1, 3.2 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.49 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.33 - 4.26 (m, 2H), 4.15 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 3.63 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.68 - 2.57 (m, 2H), 1.81 - 1.72 (m, 2H), 1.48 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.27 (dt, J = 12.2, 6.4 Hz, 2H), 1.18 (d, J = 6.5 Hz, 6H).

[1092]

실시예-94: 1-(6-((4-(4-사이클로부틸-8-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-5-플루오로피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)피페리딘-4-올(화합물 486)의 합성.



[1093]

[1094]

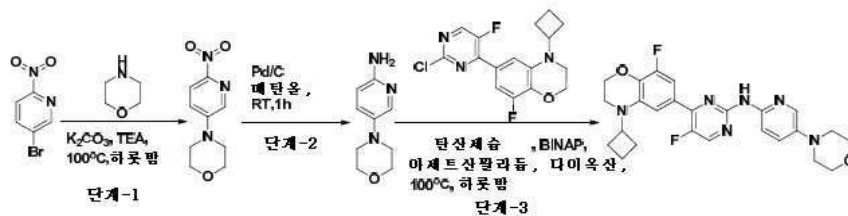
단계-1: 1-(6-나이트로피리딘-3-일)피페리딘-4-올의 합성: DMSO(10ml) 중 5-브로모-2-나이트로피리딘(500mg, 2.47 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, K₂CO₃(683mg, 4.95 mmol, 2 당량) 및 피페리딘-4-올(500mg, 4.95 mmol, 2 당량)을 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100°C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(50ml)로 희석시키고, 관찰된 고체를 여과시키고, 진공하에 건조시켜 1-(6-나이트

로피리딘-3-일)피페리딘-4-올(400mg, 73%)을 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 224 [M+H]⁺

[1095] **단계-2: 1-(6-아미노피리딘-3-일)피페리딘-4-올의 합성:** 메탄올(10ml) 중 1-(6-나이트로피리딘-3-일)피페리딘-4-올(400mg, 1.79 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, Pd/C(20% w/w)(80mg)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 혼합물을 셀라이트 베드를 통과시키고, 여과액을 감압하에 농축시켜 1-(6-아미노피리딘-3-일)피페리딘-4-올(300mg, 87%)을 백색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 194 [M+H]⁺

[1096] **단계-3: 1-(6-((4-(4-사이클로부틸-8-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-5-플루오로피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)피페리딘-4-올의 합성:** 다이옥산(3ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-4-사이클로부틸-8-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(70mg, 0.2 mmol, 1 당량)의 용액에, 1-(6-아미노피리딘-3-일)피페리딘-4-올(44mg, 0.22 mmol, 1.1 당량) 및 탄산세슘(98mg, 0.3 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30분 동안 탈기시키고 나서, 아세트산팔라듐(1mg, 0.004 mmol, 0.02 당량) 및 BINAP(5mg, 0.008 mmol, 0.04 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100°C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 메탄올에 의한 재결정화에 의해 정제시켜 1-(6-((4-(4-사이클로부틸-8-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-5-플루오로피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)피페리딘-4-올(30mg, 30%)을 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 495 [M+H]⁺; ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.65 (s, 1 H), 8.56 (d, J=3.9 Hz, 1 H), 7.90 - 8.08 (m, 2 H), 7.41 (dd, J=9.2, 2.6 Hz, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 7.25 (d, J=12.7 Hz, 1 H), 4.69 (d, J=3.9 Hz, 1 H), 4.36 (d, J=3.9 Hz, 2 H), 3.87 - 4.09 (m, 1 H), 3.62 (d, J=3.9 Hz, 1 H), 3.47 (d, J=11.8 Hz, 2 H), 3.34 (s, 2 H), 2.82 (t, J=9.6 Hz, 2 H), 2.25 (br. s., 2 H), 2.13 (d, J=9.2 Hz, 2 H), 1.83 (d, J=10.1 Hz, 2 H), 1.61 - 1.75 (m, 2 H), 1.50 ppm (d, J=9.2 Hz, 2 H).

[1097] **실시예-95: 4-(4-사이클로부틸-8-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-5-플루오로-N-(5-몰폴리노피리딘-2-일)피리미딘-2-아민(화합물 487)의 합성.**



[1098]

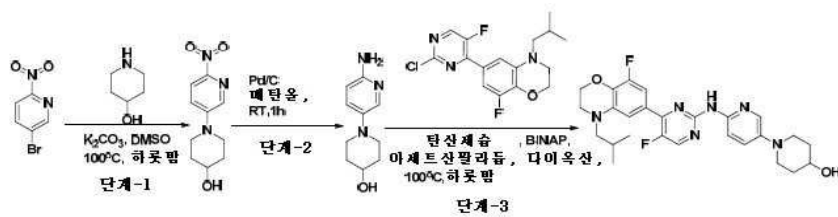
[1099] **단계-1: 4-(6-나이트로피리딘-3-일)몰폴린의 합성:** DMSO(10ml) 중 5-브로모-2-나이트로피리딘(500mg, 2.47 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, TEA(0.7ml, 4.94 mmol, 2 당량) 및 몰폴린(323mg, 3.7 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100°C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 혼합물을 셀라이트 베드를 통과시키고, 여과액을 감압하에 농축시켜 4-(6-나이트로피리딘-3-일)몰폴린(400mg, 77%)을 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 210 [M+H]⁺

[1100] **단계-2: 5-몰폴리노피리딘-2-아민의 합성:** 메탄올(10ml) 중 4-(6-나이트로피리딘-3-일)몰폴린(400mg, 1.9 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, Pd/C(20% w/w)(80mg)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 혼합물을 셀라이트 베드를 통과시키고, 여과액을 감압하에 농축시켜 5-몰폴리노피리딘-2-아민(300mg, 88%)을 백색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 180 [M+H]⁺

[1101] **단계-3: 4-(4-사이클로부틸-8-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-5-플루오로-N-(5-몰폴리노피리딘-2-일)피리미딘-2-아민의 합성:** 다이옥산(3ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-4-사이클로부틸-8-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(70mg, 0.2 mmol, 1 당량)의 용액에, 1-(6-아미노피리딘-3-일)피페리딘-4-올(39mg, 0.22 mmol, 1.1 당량) 및 탄산세슘(98mg, 0.3 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30분 동안 탈기시키고 나서, 아세트산팔라듐(1mg, 0.004 mmol, 0.02 당량) 및 BINAP(5mg,

0.008 mmol, 0.04 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 메탄올에 의한 재결정화에 의해 정제시켜 4-(4-사이클로부틸-8-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-5-플루오로-N-(5-몰폴리노피리딘-2-일)피리미딘-2-아민(30mg, 30%)을 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 481 [M+H]⁺; ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.71 (s, 1 H), 8.56 (d, J=3.5 Hz, 1 H), 7.93 - 8.12 (m, 2 H), 7.43 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 7.26 (d, J=11.8 Hz, 1 H), 4.37 (br. s., 2 H), 3.92 - 4.09 (m, 1 H), 3.61 - 3.77 (m, 4 H), 3.35 (s., 2 H), 2.98 - 3.18 (m, 4 H), 2.25 (br. s., 2 H), 1.99 - 2.20 (m, 2 H), 1.58 - 1.81 ppm (m, 2 H).

[1102] 실시예-96: 1-(6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소부틸-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)피페리딘-4-올(화합물 488)의 합성.



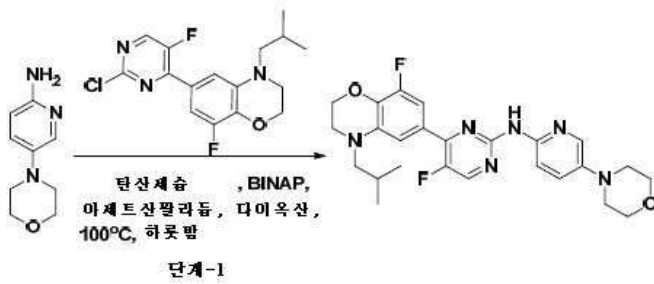
[1103]

[1104] 단계-1: 1-(6-나이트로피리딘-3-일)피페리딘-4-올의 합성: DMSO(10ml) 중 5-브로모-2-나이트로피리딘(500mg, 2.47 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, K₂CO₃(683mg, 4.95 mmol, 2 당량) 및 피페리딘-4-올(500mg, 4.95 mmol, 2 당량)을 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(50ml)로 희석시키고, 관찰된 고체를 여과시키고, 진공하에 건조시켜 1-(6-나이트로피리딘-3-일)피페리딘-4-올(400mg, 73%)을 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 224 [M+H]⁺

[1105] 단계-2: 1-(6-아미노피리딘-3-일)피페리딘-4-올의 합성: 메탄올(10ml) 중 1-(6-나이트로피리딘-3-일)피페리딘-4-올(400mg, 1.79 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, Pd/C(20% w/w)(80mg)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 혼합물을 셀라이트 베드를 통과시키고, 여과액을 감압하에 농축시켜 1-(6-아미노피리딘-3-일)피페리딘-4-올(300mg, 87%)을 백색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 194 [M+H]⁺

[1106] 단계-3: 1-(6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소부틸-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)피페리딘-4-올의 합성: 다이옥산(3ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소부틸-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(80mg, 0.23 mmol, 1 당량)의 용액에, 1-(6-아미노피리딘-3-일)피페리딘-4-올(50mg, 0.25 mmol, 1.1 당량) 및 탄산세슘(113mg, 0.35 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30분 동안 탈기시키고 나서, 아세트산팔라듐(1mg, 0.005 mmol, 0.02 당량) 및 BINAP(6mg, 0.009 mmol, 0.04 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 메탄올에 의한 재결정화에 의해 정제시켜 1-(6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소부틸-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)피페리딘-4-올(50mg, 43%)을 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 497 [M+H]⁺; ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 9.64 (s, 1 H), 8.56 (d, J=3.9 Hz, 1 H), 7.93 - 8.08 (m, 2 H), 7.38 (dd, J=9.0, 2.9 Hz, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.14 (d, J=11.8 Hz, 1 H), 4.69 (d, J=3.9 Hz, 1 H), 4.29 (br. s., 2 H), 3.52 - 3.69 (m, 1 H), 3.45 (br. s., 4 H), 3.12 (d, J=7.0 Hz, 2 H), 2.82 (t, J=9.6 Hz, 2 H), 1.98 - 2.14 (m, 1 H), 1.83 (d, J=9.2 Hz, 2 H), 1.33 - 1.58 (m, 2 H), 0.91 ppm (d, J=6.6 Hz, 6 H).

[1107] 실시예-97: 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소부틸-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(5-몰폴리노피리딘-2-일)피리미딘-2-아민(화합물 489)의 합성.



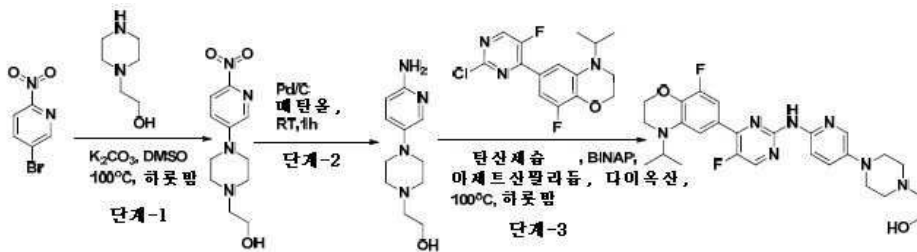
[1108]

[1109]

다이옥산(3ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소부틸-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(80mg, 0.23 mmol, 1 당량)의 용액에, 1-(6-아미노피리딘-3-일)피페리딘-4-올(45mg, 0.25 mmol, 1.1 당량) 및 탄산세슘(113mg, 0.35 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30분 동안 탈기시키고 나서, 아세트산팔라듐(1mg, 0.005 mmol, 0.02 당량) 및 BINAP(6mg, 0.009 mmol, 0.04 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100°C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 역상 HPLC에 의해 정제시켜 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소부틸-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(5-몰폴리노피리딘-2-일)피리미딘-2-아민(60mg, 53%)을 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 483 [M+H]⁺; ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.69 (s, 1 H), 8.57 (d, J=3.9 Hz, 1 H), 7.89 - 8.11 (m, 2 H), 7.63 (br. s., 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.15 (d, J=11.0 Hz, 1 H), 4.29 (br. s., 2 H), 3.66 - 3.91 (m, 4 H), 3.45 (br. s., 2 H), 2.87 - 3.16 (m, 6 H), 1.89 - 2.13 (m, 1 H), 0.91 ppm (d, J=6.6 Hz, 6 H).

[1110]

실시예-98: 2-(4-(6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)피페라진-1-일)에탄-1-올(화합물 490)의 합성.



[1111]

[1112]

단계-1: 2-(4-(6-나이트로피리딘-3-일)피페라진-1-일) 에탄-1-올의 합성: DMSO(10ml) 중 5-브로모-2-나이트로피리딘(500mg, 2.47 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, K₂CO₃(683mg, 4.95 mmol, 2 당량) 및 2-(피페라진-1-일) 에탄-1-올(482mg, 3.71 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100°C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(50ml)로 희석시키고, 관찰된 고체를 여과시키고, 진공하에 건조시켜 2-(4-(6-나이트로피리딘-3-일)피페라진-1-일)에탄-1-올(300mg, 48%)을 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 253 [M+H]⁺

[1113]

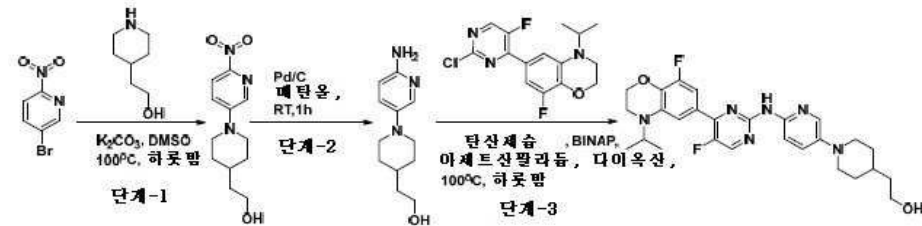
단계-2: 2-(4-(6-아미노피리딘-3-일)피페라진-1-일) 에탄-1-올의 합성: 메탄올(10ml) 중 2-(4-(6-나이트로피리딘-3-일)피페라진-1-일) 에탄-1-올(200mg, 0.79 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, Pd/C(20% w/w)(40mg)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 혼합물을 셀라이트 베드를 통과시키고, 여과액을 감압하에 농축시켜 2-(4-(6-아미노피리딘-3-일)피페라진-1-일) 에탄-1-올(150mg, 85%)을 백색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 223 [M+H]⁺

[1114]

단계-3: 2-(4-(6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)피페라진-1-일)에탄-1-올의 합성: 다이옥산(3ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(100mg, 0.3 mmol, 1 당량)의 용액에, 2-(4-(6-아미노피리딘-3-일)피페라진-1-일)에탄-1-올(73mg, 0.33 mmol, 1.1 당량) 및 탄산세슘(147 mg, 0.47 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30분 동안 탈기시키고 나서, 아세트산팔

라뎀(2mg, 0.006 mmol, 0.02 당량) 및 BINAP(8mg, 0.012 mmol, 0.04 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 메탄올에 의한 재결정화에 의해 정제시켜 2-(4-(6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)피페리딘-1-일)에탄-1-올(30mg, 19%)을 황색 고체 화합물로서 얻었다. **LCMS**: 512 [M+H]⁺; **¹HNMR** (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.69 (s, 1 H), 8.56 (d, J=3.9 Hz, 1 H), 7.93 - 8.09 (m, 2 H), 7.46 (br. s., 1 H), 7.36 (d, J=2.6 Hz, 1 H), 7.17 (d, J=11.8 Hz, 1 H), 4.44 (t, J=5.0 Hz, 1 H), 4.30 (br. s., 2 H), 4.05 - 4.20 (m, 1 H), 3.47 - 3.61 (m, 2 H), 3.30 (s, 2H), 3.11 (br. s., 4 H), 2.57 (br. s., 4 H), 2.29 - 2.46 ppm (m, 2 H), 1.18 (d, J = 6.5 Hz, 6H).

[1115] 실시예-99: 2-(1-(6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)피페리딘-4-일)에탄-1-올(화합물 491)의 합성.



[1116]

[1117] 단계-1: 2-(1-(6-나이트로피리딘-3-일)피페리딘-4-일) 에탄-1-올의 합성: DMSO(10ml) 중 5-브로모-2-나이트로피리딘(500mg, 2.47 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, K₂CO₃(683mg, 4.95 mmol, 2 당량) 및 2-(피페리딘-4-일) 에탄-1-올(449mg, 3.71 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(50ml)로 희석시키고, 관찰된 고체를 여과시키고, 진공하에 건조시켜 2-(1-(6-나이트로피리딘-3-일)피페리딘-4-일)에탄-1-올(500mg, 81%)을 황색 고체 화합물로서 얻었다. **LCMS**: 252 [M+H]⁺

[1118] 단계-2: 2-(1-(6-아미노피리딘-3-일)피페리딘-4-일) 에탄-1-올의 합성: 메탄올(10ml) 중 2-(1-(6-나이트로피리딘-3-일)피페리딘-4-일) 에탄-1-올(200mg, 0.79 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, Pd/C(20% w/w)(40mg)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 혼합물을 셀라이트 베드를 통과시키고, 여과액을 감압하에 농축시켜 2-(1-(6-아미노피리딘-3-일)피페리딘-4-일) 에탄-1-올(150mg, 85%)을 백색 고체 화합물로서 얻었다. **LCMS**: 222 [M+H]⁺

[1119] 단계-3: 2-(1-(6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)피페리딘-4-일)에탄-1-올의 합성: 다이옥산(3ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(100mg, 0.3 mmol, 1 당량)의 용액에, 2-(1-(6-아미노피리딘-3-일)피페리딘-4-일)에탄-1-올(73mg, 0.33 mmol, 1.1 당량) 및 탄산세슘(147 mg, 0.47 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30분 동안 탈기시키고 나서, 아세트산팔라뎀(2mg, 0.006 mmol, 0.02 당량) 및 BINAP(8mg, 0.012 mmol, 0.04 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 메탄올에 의한 재결정화에 의해 정제시켜 2-(1-(6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)피페리딘-4-일)에탄-1-올(40mg, 25%)을 황색 고체 화합물로서 얻었다. **LCMS**: 511 [M+H]⁺; **¹HNMR** (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.64 (s, 1 H), 8.55 (d, J=3.9 Hz, 1 H), 7.90 - 8.04 (m, 2 H), 7.47 (s, 1 H), 7.37 (dd, J=9.0, 2.9 Hz, 1 H), 7.17 (d, J=11.4 Hz, 1 H), 4.37 (br. s., 1 H), 4.30 (br. s., 2 H), 3.95 - 4.21 (m, 1H), 3.60 (d, J=12.3 Hz, 2 H), 3.48 (br. s., 2 H), 3.30 (s, 2H), 2.56 - 2.71 (m, 2 H), 1.75 (d, J=11.8 Hz, 2 H), 1.51 (br. s., 1 H), 1.31 - 1.42 (m, 2 H), 1.20 - 1.31 (m, 2 H), 1.18 ppm (s, 6 H).

[1120] 실시예-100: 1-(6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)피롤리딘-3-올(화합물 492)의 합성.

[1121]

[1122]

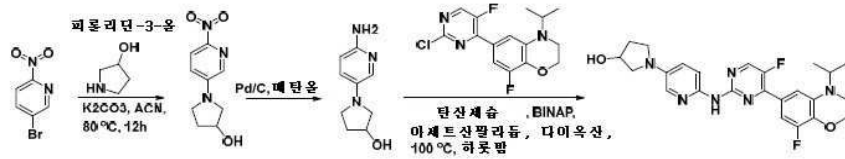
[1123]

[1124]

[1125]

[1126]

[1127]

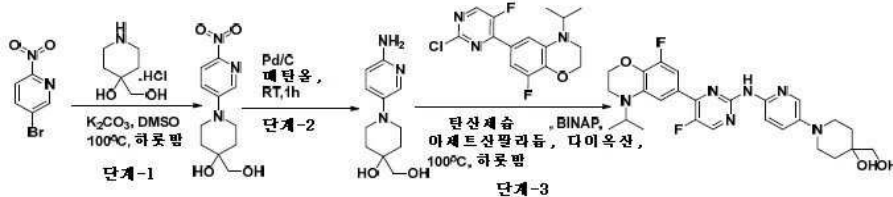


단계-1: 1-(6-나이트로피리딘-3-일)피롤리딘-3-올의 합성: ACN(10ml) 중 5-브로모-2-나이트로피리딘(1000mg, 4.9 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, 피롤리딘-3-올(640mg, 7.4 mmol, 1.5 당량)을 첨가하고 나서, K₂CO₃(1010mg, 7.4 mmol, 1.5 당량)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 80°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 혼합물을 물(15ml)로 희석시키고, EtOAc(25ml)로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질의 화합물을 헥산으로부터 연화시켜, 1-(6-나이트로피리딘-3-일) 피롤리딘-3-올(1000mg)을 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 588 [M+H]⁺

단계-2: 합성 1-(6-아미노피리딘-3-일) 피롤리딘-3-올의 합성: 메탄올(8ml) 중 1-(6-나이트로피리딘-3-일) 피롤리딘-3-올(100mg, 0.47 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, 10 중량% Pd/C(20mg)를 첨가하였다. 반응에 걸쳐서 2ℓ 수소 풍선을 가압하였다. 얻어진 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 혼합물을 셀라이트 베드를 통해서 주의해서 여과시켰다. 여과액을 감압하에 농축시켜 1-(6-아미노피리딘-3-일) 피롤리딘-3-올(85mg, 82%)을 암갈색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 180 [M+H]⁺

단계-3: 1-(6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)피롤리딘-3-올의 합성: 다이옥산(3ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(120mg, 0.37 mmol, 1 당량)의 용액에, 1-(6-아미노피리딘-3-일)피롤리딘-3-올(72mg, 0.4 mmol, 1.2 당량) 및 탄산세슘(240mg, 0.74 mmol, 2 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 10분 동안 탈기시키고 나서, 아세트산팔라듐(8mg, 0.037 mmol, 0.1 당량) 및 BINAP(46mg, 0.074 mmol, 0.2 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(10ml)로 희석하였고, 에틸 아세테이트(10ml)로 추출하였다. 유기층을 물(5ml) 및 염수 용액(5ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 역상 HPLC에 의해 정제시켜 1-(6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)피롤리딘-3-올(25mg, 19%)을 회백색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 469 [M+H]⁺; ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.19 (d, J=6.58 Hz, 4 H) 1.91 (br. s., 2 H) 2.06 (br. s., 2 H) 3.08 (d, J=9.65 Hz, 2 H) 3.43 (br. s., 2 H) 4.15 (br. s., 2 H) 4.30 (br. s., 1 H) 4.41 (br. s., 1 H) 4.97 (d, J=3.51 Hz, 1 H) 6.96 (d, J=11.84 Hz, 1 H) 7.48 (br. s., 1 H) 7.65 (br. s., 1 H) 7.93 (d, J=8.77 Hz, 1 H) 8.52 (d, J=3.95 Hz, 1 H) 9.46 (s, 1 H)

실시예-101: 1-(6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)-4-(하이드록시메틸)피페리딘-4-올(화합물 493)의 합성.



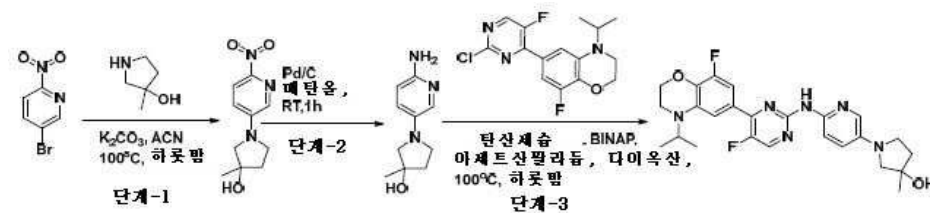
단계-1: 4-(하이드록시메틸)-1-(6-나이트로피리딘-3-일)피페리딘-4-올의 합성: DMSO(10ml) 중 5-브로모-2-나이트로피리딘(400mg, 1.98 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, K₂CO₃(820mg, 5.95 mmol, 2 당량) 및 4-(하이드록시메틸) 피페리딘-4-올(661mg, 3.96 mmol, 2 당량)을 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100°C에서

하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 4-(하이드록시메틸)-1-(6-나이트로피리딘-3-일)피페리딘-4-올(200mg, 40%)을 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 254 [M+H]⁺

[1128] **단계-2: 1-(6-아미노피리딘-3-일)-4-(하이드록시메틸) 피페리딘-4-올의 합성:** 메탄올(10ml) 중 4-(하이드록시메틸)-1-(6-나이트로피리딘-3-일)피페리딘-4-올(200mg, 0.79 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, Pd/C(20% w/w)(40mg)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 혼합물을 셀라이트 베드를 통과시키고, 여과액을 감압하에 농축시켜 1-(6-아미노피리딘-3-일)-4-(하이드록시메틸) 피페리딘-4-올(120mg, 68%)을 암갈색 점성 화합물로서 얻었다. LCMS: 224 [M+H]⁺

[1129] **단계-3: 1-(6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)-4-(하이드록시메틸)피페리딘-4-올의 합성:** 다이옥산(3ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(100mg, 0.3 mmol, 1 당량)의 용액에, 1-(6-아미노피리딘-3-일)-4-(하이드록시메틸)피페리딘-4-올(74mg, 0.33 mmol, 1.1 당량) 및 탄산세슘(147mg, 0.47 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30분 동안 탈기시키고 나서, 아세트산팔라듐(2mg, 0.006 mmol, 0.02 당량) 및 BINAP(8mg, 0.012 mmol, 0.04 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100°C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 역상 HPLC에 의해 정제시켜 1-(6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)-4-(하이드록시메틸)피페리딘-4-올(8mg, 5%)을 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 513 [M+H]⁺; ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.62 (s, 1 H), 8.55 (d, J=3.9 Hz, 1 H), 7.83 - 8.04 (m, 2 H), 7.46 (s, 1 H), 7.26 - 7.39 (m, 1 H), 7.17 (d, J=11.4 Hz, 1 H), 4.29 (d, J=3.9 Hz, 2 H), 4.05 - 4.21 (m, 1 H), 3.30 (s, 2H), 3.22 (br. s., 4 H), 2.91 - 3.12 (m, 2 H), 1.59 - 1.76 (m, 2 H), 1.44 (d, J=13.2 Hz, 2 H), 1.18 ppm (d, J=6.6 Hz, 6 H).

[1130] **실시예-102: 1-(6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)-3-메틸피롤리딘-3-올(화합물 494)의 합성.**

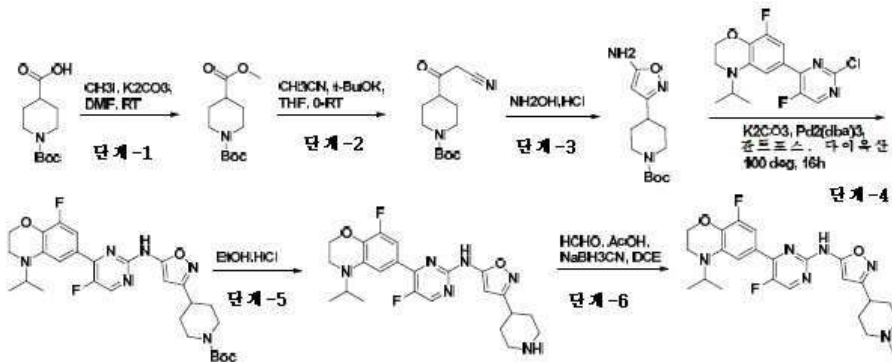


[1131] **단계-1: 3-메틸-1-(6-나이트로피리딘-3-일) 피롤리딘-3-올의 합성:** ACN(10ml) 중 5-브로모-2-나이트로피리딘(500mg, 2.47 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, K₂CO₃(1023mg, 7.41 mmol, 3 당량) 및 3-메틸피롤리딘-3-올(500mg, 4.95 mmol, 2 당량)을 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100°C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(50ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 3-메틸-1-(6-나이트로피리딘-3-일) 피롤리딘-3-올(500mg, 91%)을 갈색 점성 화합물로서 얻었다. LCMS: 224 [M+H]⁺

[1133] **단계-2: 1-(6-아미노피리딘-3-일)-3-메틸피롤리딘-3-올의 합성:** 메탄올(10ml) 중 3-메틸-1-(6-나이트로피리딘-3-일)피롤리딘-3-올(200mg, 0.89 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, Pd/C(20% w/w)(40mg)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 혼합물을 셀라이트 베드를 통과시키고, 여과액을 감압하에 농축시켜 1-(6-아미노피리딘-3-일)-3-메틸피롤리딘-3-올(150mg, 87%)을 암갈색 화합물로서 얻었다. LCMS: 194 [M+H]⁺

[1134] **단계-3:** 1-(6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)-3-메틸피롤리딘-3-올의 합성: 다이옥산(3ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(100mg, 0.3 mmol, 1 당량)의 용액에, 1-(6-아미노피리딘-3-일)-3-메틸피롤리딘-3-올(64mg, 0.33 mmol, 1.1 당량) 및 탄산세슘(147mg, 0.47 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30분 동안 탈기시키고 나서, 아세트산팔라듐(2mg, 0.006 mmol, 0.02 당량) 및 BINAP(8mg, 0.012 mmol, 0.04 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 역상 HPLC에 의해 정제시켜 1-(6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)-3-메틸피롤리딘-3-올(25mg, 17%)을 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 483 [M+H]⁺; ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.45 (s, 1 H), 8.52 (d, J=3.9 Hz, 1 H), 7.92 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.62 (d, J=2.6 Hz, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 7.16 (d, J=12.3 Hz, 1 H), 6.75 - 7.00 (m, 1 H), 4.30 (br. s., 2 H), 4.03 - 4.21 (m, 1 H), 3.38 (d, J=7.9 Hz, 2 H), 3.24 - 3.37 (m, 2 H), 3.09 - 3.23 (m, 2 H), 1.79 - 2.04 (m, 2 H), 1.36 (s, 3 H), 1.19 ppm (d, J=6.6 Hz, 6 H).

[1135] **실시예-103:** N-(5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)-3-(1-메틸피페리딘-4-일)아이소옥사졸-5-아민(화합물 495)의 합성.



[1136] **단계-1:** 1-(tert-부틸) 4-메틸 피페리딘-1,4-다이카복실레이트의 합성: DMF(25ml) 중 1-(tert-부톡시카보닐)피페리딘-4-카복실산(2000mg, 8.69 mmol, 1 당량)의 용액에, 요오드화메틸(0.694ml, 10.25 mmol, 1.2 당량)을 질소 하 적가 첨가하고, 탄산칼륨(1200mg, 8.69 mmol, 1 당량)을 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 RT에서 3시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 NMR 및 TLC에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml×2)로 추출하였다. 유기층을 물(100ml)로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 목적하는 생성물인 1-(tert-부틸) 4-메틸 피페리딘-1,4-다이카복실레이트(1760mg)를 황색 오일 화합물로서 얻었다. LCMS: ELSD 244 [M+H]⁺

[1138] **단계-2:** tert-부틸 4-(2-사이아노아세틸) 피페리딘-1-카복실레이트의 합성: THF(10ml) 중 1-(tert-부틸) 4-메틸 피페리딘-1,4-다이카복실레이트(500mg, 2.04mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, 사이안화메틸(0.56mg, 5 당량), 및 칼륨-tert-부톡사이드(689mg, 3당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 ¹H NMR에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 혼합물에 수성 염화암모늄 용액(60ml)을 첨가하고, 얻어진 용액을 물(20ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml)로 추출하였다. 유기층을 염수 용액(50ml)로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 정상 콤비 플래시에 의해 정제시켜 tert-부틸 4-(2-사이아노아세틸)피페리딘-1-카복실레이트를 연황색 오일 화합물로서 얻었다. LCMS: ELSD 253 [M+H]⁺

[1139] **단계-3:** tert-부틸 4-(5-아미노아이소옥사졸-3-일)피페리딘-1-카복실레이트의 합성: 밀봉된 관에 메탄올(10ml) 중 tert-부틸 4-(2-사이아노아세틸) 피페리딘-1-카복실레이트(500mg, 1.98 mmol, 1 당량)의 용액에, 하이드록실아민 염산염(275mg, 3.96 mmol, 2 당량), 나트륨 아세테이트(324mg, 3.96mmol, 2 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 RT에서 20 내지 24시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응

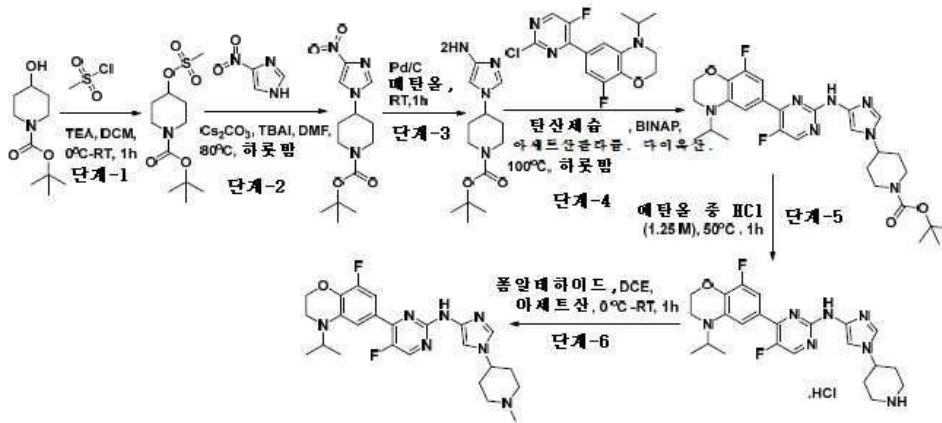
완료 후, 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml)로 추출하였다. 유기층을 물(20ml) 및 염수 용액(30ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 정상 콤비 플래시에 의해 정제시켜 tert-부틸 4-(5-아미노아이소옥사졸-3-일)피페리딘-1-카복실레이트(80mg, 73%)를 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 267 [M+H]⁺

[1140] 단계-4: tert-부틸 4-(5-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)아이소옥사졸-3-일)피페리딘-1-카복실레이트의 합성: 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(100mg, 0.3 mmol, 1 당량)의 용액에 다이옥산(6ml) 및 tert-부틸 4-(5-아미노아이소옥사졸-3-일)피페리딘-1-카복실레이트(90mg, 0.33mmol, 1.1 당량), 탄산세슘(149mg, 0.45mmol, 1.5 당량)을 첨가하고, 얻어진 반응 혼합물을 질소로 5분 동안 탈기시키고, 그 후 Pd(Oac)₂(8mg, 0.03mmol, 0.1 당량), BINAP(38mg, 0.06mmol, 0.2mmol)를 첨가하고, 얻어진 반응 혼합물을 100℃에서 15시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(25ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(50ml×2)로 추출하였다. 유기층을 물(20ml) 및 염수 용액(25ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 콤비-플래시에 의해 정제시켜 tert-부틸 4-(5-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)아이소옥사졸-3-일)피페리딘-1-카복실레이트(180mg, 22%)를 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 556 [M+H]⁺

[1141] 단계-5: N-(5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)-3-(피페리딘-4-일)아이소옥사졸-5-아민의 합성: tert-부틸 4-(5-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)아이소옥사졸-3-일)피페리딘-1-카복실레이트(200mg, 0.179 mmol, 1 당량)를 에탄올 중 1.25M HCl(5ml)에 장입하고, 얻어진 반응 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 동결건조기하에서 건조시켜 N-(5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)-3-(1-메틸피페리딘-4-일)아이소옥사졸-5-아민(150mg, 81%)을 벽돌색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 456 [M+H]⁺

[1142] 단계-6: N-(5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)-3-(1-메틸피페리딘-4-일)아이소옥사졸-5-아민의 합성: DCE(3ml) 중 N-(5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)-3-(1-메틸피페리딘-4-일)아이소옥사졸-5-아민(50mg, 0.109 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, 폼알데하이드(수중 40%)(0.01ml, 0.29 mmol, 3 당량), 아세트산(0.02ml, 0.45 mmol, 5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 0℃까지 냉각시켰다. NaCNBH₃(18mg, 0.29 mmol, 3 당량)를 상기 혼합물에 첨가하고, 온도를 RT로 상승시켰다. 이 반응 혼합물을 RT에서 하룻밤 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(25ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(50ml×2)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 역상 HPLC에 의해 정제시켜 N-(5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)-3-(1-메틸피페리딘-4-일)아이소옥사졸-5-아민(7mg, 61%)을 황색 고체 화합물로서 제공하였다. LCMS: 471 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.48 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.29 - 7.21 (m, 1H), 6.36 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.33 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 4.22 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 3.35 (d, J = 4.0 Hz, 5H), 3.15 (d, J = 12.4 Hz, 3H), 2.83 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.54 - 2.46 (m, 5H), 2.08 (t, J = 16.7 Hz, 3H), 1.90 (q, J = 12.4Hz, 2H), 1.29 (s, 1H), 1.26 (dd, J = 6.6, 3.3 Hz, 6H).

[1143] 실시예-104: 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(1-메틸피페리딘-4-일)-1H-이미다졸-4-일)피리미딘-2-아민(화합물 496)의 합성.



[1144]

[1145]

단계-1: tert-부틸 4-((메틸설포닐)옥시)피페리딘-1-카복실레이트의 합성: DCM(50ml) 중 tert-부틸 4-하이드록시피페리딘-1-카복실레이트(5000mg, 24.87 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, TEA(5ml, 34.8 mmol, 1.4 당량)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 0°C까지 냉각시키고 나서, 염화메실(2.5ml, 34.8 mmol, 1.4 당량)을 첨가하였다. 온도를 실온까지 상승시키고, 얻어진 반응 혼합물을 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(100ml)로 희석시키고, DCM(150ml×2)으로 추출하였다. 유기층을 물(100ml) 및 염수 용액(100ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 tert-부틸 4-((메틸설포닐)옥시)피페리딘-1-카복실레이트(5000mg, 72%)를 희백색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: ELSD280 [M+H]⁺

[1146]

단계-2: tert-부틸 4-(4-나이트로-1H-이미다졸-1-일)피페리딘-1-카복실레이트의 합성: DMF(30ml) 중 tert-부틸 4-((메틸설포닐)옥시)피페리딘-1-카복실레이트(4000mg, 14.3 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, Cs₂CO₃(9324mg, 28.6 mmol, 2 당량), TBAI(1055mg, 2.86 mmol, 0.2 당량) 및 4-나이트로-1H-이미다졸(810mg, 7.16 mmol, 0.5 당량)을 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 80°C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(100ml)로 희석시키고, EtOAc(150ml×2)로 추출하였다. 유기층을 물(100ml) 및 염수 용액(100ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 정상 콤비 플래시에 의해 정제시켜 tert-부틸 4-(4-나이트로-1H-이미다졸-1-일)피페리딘-1-카복실레이트(550mg, 13%)를 희백색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 297 [M+H]⁺

[1147]

단계-3: tert-부틸 4-(4-아미노-1H-이미다졸-1-일)피페리딘-1-카복실레이트의 합성: 메탄올(10ml) 중 tert-부틸 4-(4-나이트로-1H-이미다졸-1-일)피페리딘-1-카복실레이트(550mg, 1.85 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, Pd/C(20% w/w)(110mg)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 혼합물을 셀라이트 베드를 통과시키고, 여과액을 감압하에 농축시켜 tert-부틸 4-(4-아미노-1H-이미다졸-1-일)피페리딘-1-카복실레이트(450mg, 91%)를 갈색 점성 화합물로서 얻었다. LCMS: 267 [M+H]⁺

[1148]

단계-4: tert-부틸 4-(4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)-1H-이미다졸-1-일)피페리딘-1-카복실레이트의 합성: 다이옥산(5ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(500mg, 1.53 mmol, 1 당량)의 용액에, tert-부틸 4-(4-아미노-1H-이미다졸-1-일)피페리딘-1-카복실레이트(450mg, 1.69 mmol, 1.1 당량) 및 탄산세슘(748mg, 2.29 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30분 동안 탈기시키고 나서, 아세트산팔라듐(7mg, 0.03 mmol, 0.02 당량) 및 BINAP(38mg, 0.06 mmol, 0.04 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100°C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 정상 콤비 플래시에 의해 정제시켜 tert-부틸 4-(4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)-1H-이미다졸-1-일)피페리딘-1-카복실레이트(600mg, 70%)를 갈색 점성 화합물로서 얻었다. LCMS: 556 [M+H]⁺

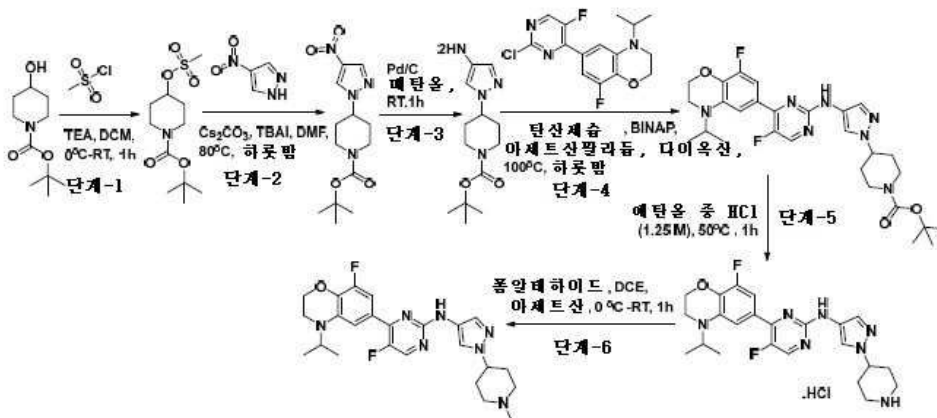
[1149]

단계-5: 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(1-(피페

리딘-4-일)-1H-이미다졸-4-일)피리미딘-2-아민의 합성: tert-부틸 4-(4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)-1H-이미다졸-1-일)피페리딘-1-카복실레이트(600mg, 1.08 mmol, 1 당량)를 에탄올 중 1.25M HCl(10ml)에 장입하고, 얻어진 반응 혼합물을 50°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 용매를 감압하에 제거하여 조질의 화합물을 얻었으며, 이것을 HCl염을 만들어서 정제시켜 5-플루오로-4,5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(1-(피페리딘-4-일)-1H-이미다졸-4-일)피리미딘-2-아민(400mg, 81%)을 오렌지색 고체 화합물로서 제공하였다. LCMS: 456 [M+H]⁺

[1150] **단계-6:** 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(1-(1-메틸피페리딘-4-일)-1H-이미다졸-4-일)피리미딘-2-아민의 합성: DCE(5ml) 중 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(1-(피페리딘-4-일)-1H-이미다졸-4-일)피리미딘-2-아민(50mg, 0.1 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, 폼알데하이드(수중 40%)(0.01ml, 0.3 mmol, 3 당량), 아세트산(0.03ml, 0.5 mmol, 5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 0°C까지 냉각시켰다. NaCNBH₃(19mg, 0.3 mmol, 3 당량)를 상기 혼합물에 첨가하고, 온도를 RT로 상승시켰다. 이 반응 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(25ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(50ml×2)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 역상 HPLC에 의해 정제시켜 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(1-(1-메틸피페리딘-4-일)-1H-이미다졸-4-일)피리미딘-2-아민(6mg, 13%)을 황색 고체 화합물로서 제공하였다. LCMS: 470 [M+H]⁺; ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.68 (br. s., 1 H), 8.50 (br. s., 1 H), 7.56 (br. s., 1 H), 7.39 (br. s., 1 H), 7.32 (br. s., 1 H), 7.17 (s, 1 H), 4.30 (br. s., 2 H), 4.13 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 3.31 (br. s., 2 H), 3.08 (br. s., 2 H), 2.90 (d, J=7.3 Hz, 2 H), 2.08 (br. s., 3 H), 2.00 (br. s., 2 H), 1.97 (br. s., 2 H), 1.01 - 1.29 ppm (m, 7 H).

[1151] **실시예-105:** 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(1-(1-메틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2-아민(화합물 497)의 합성.



[1152] **단계-1:** tert-부틸 4-((메틸설포닐)옥시)피페리딘-1-카복실레이트의 합성: DCM(15ml) 중 tert-부틸 4-하이드록시피페리딘-1-카복실레이트(1000mg, 4.97 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, TEA(1ml, 6.96 mmol, 1.4 당량)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 0°C까지 냉각시키고 나서, 염화메실(0.5ml, 6.96 mmol, 1.4 당량)을 첨가하였다. 온도를 실온까지 상승시키고, 얻어진 반응 혼합물을 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(50ml)로 희석시키고, DCM(100ml×2)으로 추출하였다. 유기층을 물(100ml) 및 염수 용액(100ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 tert-부틸 4-((메틸설포닐)옥시)피페리딘-1-카복실레이트(1200mg, 86%)를 희백색 고체 화합물로서 얻었다.

[1154] **단계-2:** tert-부틸 4-(4-나이트로-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-카복실레이트의 합성: DMF(10ml) 중 tert-부틸 4-하이드록시피페리딘-1-카복실레이트(500mg, 1.79 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, Cs₂CO₃(1167mg, 3.58 mmol, 2 당량), TBAI(133mg, 0.36 mmol, 0.2 당량) 및 4-나이트로-1H-피라졸(101mg, 0.89 mmol, 0.5 당량)을 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 80°C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완

료 후, 물(50ml)로 희석시키고, EtOAc(100ml×2)로 추출하였다. 유기층을 물(100ml) 및 염수 용액(100ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 정상 콤비 플래시에 의해 정제시켜 tert-부틸 4-(4-나이트로-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-카복실레이트(400mg, 75%)를 갈색 점성 화합물로서 얻었다. LCMS: 297 [M+H]⁺

[1155] 단계-3: tert-부틸 4-(4-아미노-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-카복실레이트의 합성: 메탄올(10ml) 중 tert-부틸 4-(4-나이트로-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-카복실레이트(200mg, 0.67 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, Pd/C(20% w/w)(40mg)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 혼합물을 셀라이트 베드를 통과시키고, 여과액을 감압하에 농축시켜 tert-부틸 4-(4-아미노-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-카복실레이트(150mg, 83%)를 갈색 점성 화합물로서 얻었다. LCMS: 267 [M+H]⁺

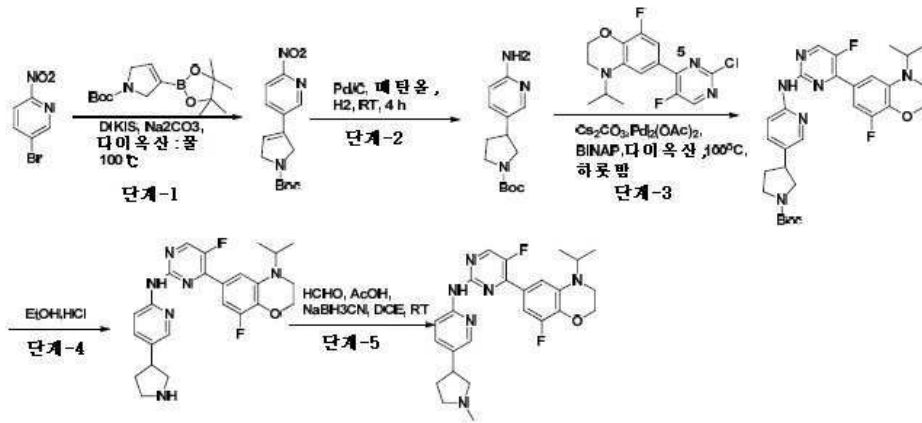
[1156] 단계-4: tert-부틸 4-(4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-카복실레이트의 합성: 다이옥산(5ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(100mg, 0.3 mmol, 1 당량)의 용액에, tert-부틸 4-(4-아미노-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-카복실레이트(90mg, 0.33 mmol, 1.1 당량) 및 탄산세슘(147mg, 0.47 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30분 동안 탈기시키고 나서, 아세트산팔라듐(2mg, 0.006 mmol, 0.02 당량) 및 BINAP(8mg, 0.012 mmol, 0.04 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 메탄올에 의한 재결정화에 의해 정제시켜 tert-부틸 4-(4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-카복실레이트(150mg, 88%)를 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 556 [M+H]⁺

[1157] 단계-5: 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2-아민의 합성: tert-부틸 4-(4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-카복실레이트(150mg, 0.27 mmol, 1 당량)를 에탄올 중 1.25M HCl(5ml)에 장입하고, 얻어진 반응 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 동결건조기하에서 건조시켜 조질의 화합물을 얻었으며, 이것을 HCl염을 만들어서 정제시켜 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2-아민(100mg, 81%)을 오렌지색 고체 화합물로서 제공하였다. LCMS: 456 [M+H]⁺

[1158] 단계-6: 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(1-(1-메틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2-아민의 합성: DCE(5ml) 중 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2-아민(100mg, 0.2 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, 폼알데하이드(수중 40%)(0.03ml, 0.6 mmol, 3 당량), 아세트산(0.05 ml, 1.0 mmol, 5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 0℃까지 냉각시켰다. NaCNBH₃(38mg, 0.6 mmol, 3 당량)를 상기 혼합물에 첨가하고, 온도를 RT로 상승시켰다. 이 반응 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(25ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(50ml×2)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50 ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 역상 HPLC에 의해 정제시켜 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(1-(1-메틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2-아민(10mg, 10%)을 황색 고체 화합물로서 제공하였다. LCMS: 470 [M+H]⁺; ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.48 (s, 1 H), 8.48 (d, J=3.9 Hz, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 7.56 (br. s., 1 H), 7.35 (s, 1 H), 7.13 (d, J=11.8 Hz, 1 H), 4.29 (br. s., 2 H), 3.98 - 4.17 (m, 2 H), 3.30 (br. s., 2 H), 2.85 (d, J=11.4 Hz, 2 H), 2.20 (s, 3 H), 1.98 - 2.11 (m, 2 H), 1.69 - 1.98 (m, 4 H), 1.18 ppm (d, J=6.6 Hz, 6 H).

[1159] 실시예-106: 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(5-

(1-메틸피롤리딘-3-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민(화합물 498)의 합성.



[1160]

[1161] 단계-1: tert-부틸 3-(6-나이트로피리딘-3-일)-2,5-다이하이드로-1H-피롤-1-카복실레이트의 합성: DMF(10ml) 중 6-브로모-8-플루오로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(700mg, 2.85 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, K₂CO₃(789mg, 5.71 mmol, 2 당량) 및 요오드화에틸(0.5ml, 5.71 mmol, 2 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 80°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(50ml)로 희석시키고, 관찰된 고체를 여과시키고 진공하에 건조시켜 6-브로모-4-에틸-8-플루오로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(700mg, 90%)을 회백색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 274 [M+H]⁺

[1162] 단계-2: tert-부틸 3-(6-아미노피리딘-3-일) 피롤리딘-1-카복실레이트의 합성: 에탄올(3ml) 중 tert-부틸 3-(6-나이트로피리딘-3-일)-2,5-다이하이드로-1H-피롤-1-카복실레이트(100mg, 0.3 mmol, 당량)의 교반된 용액에, Pd/C(20mg, 0.2 mmol, 1 당량)를 첨가하고, 얻어진 반응 혼합물을 RT에서 3시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 혼합물을 셀라이트 베드를 통과시키고, 여과액을 감압하에 농축시켜 tert-부틸 3-(6-아미노피리딘-3-일) 피롤리딘-1-카복실레이트(90mg, 91%)를 갈색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 264 [M+H]⁺

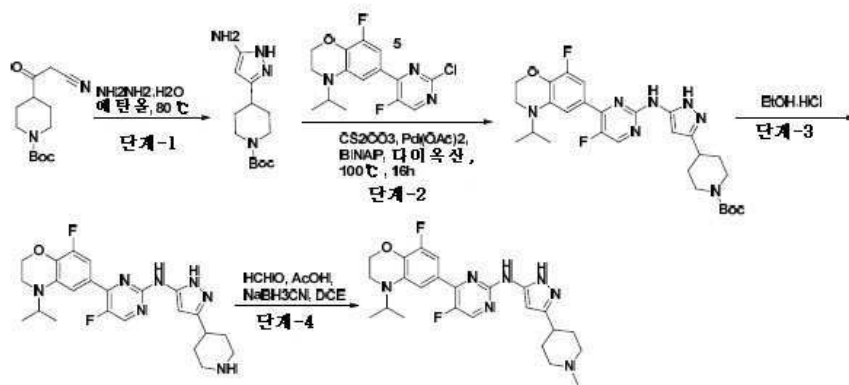
[1163] 단계-3: tert-부틸 3-(6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)피롤리딘-1-카복실레이트의 합성: 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(150mg, 0.46 mmol, 1 당량)의 용액에 다이옥산(5ml) 및 tert-부틸 3-(6-아미노피리딘-3-일)피롤리딘-1-카복실레이트(145mg, 0.50mmol, 1.1 당량), 탄산세슘(224mg, 0.69mmol, 1.5 당량)을 첨가하고, 얻어진 반응 혼합물을 질소로 5분 동안 탈기시키고, 그 후 Pd(Oac)₂(11mg, 0.046mmol, 0.1 당량), BINAP(57mg, 0.09mmol, 0.2mmol)를 첨가하고, 얻어진 반응 혼합물을 100°C에서 15시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(25ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(40ml×2)로 추출하였다. 유기층을 물(35ml) 및 염수 용액(25ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 콤비-플래시에 의해 정제시켜 tert-부틸 3-(6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)피롤리딘-1-카복실레이트(190mg, 16%)를 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 553 [M+H]⁺

[1164] 단계-4: 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(5-(피롤리딘-3-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민의 합성: 용액 tert-부틸 3-(6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)피롤리딘-1-카복실레이트(190mg, 0.44 mmol, 1 당량)의 용액을 에탄올 중 1.25M HCl(5ml)에 장입하고, 얻어진 반응 혼합물을 50°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 동결건조기하에서 건조시켜 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(5-(피롤리딘-3-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민(99mg, 39%)을 벽돌색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 453 [M+H]⁺

[1165] 단계-5: 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(5-(1-메

틸피롤리딘-3-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민의 합성: DCE(5ml) 중 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(5-(피롤리딘-3-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민(99mg, 0.44mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, 폼알데하이드(수중 40%)(0.66ml, 0.19 mmol, 3 당량), 아세트산(0.2ml, 1.1mmol, 5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 0℃까지 냉각시켰다. NaCNBH₃(41mg, 0.66 mmol, 3 당량)를 상기 혼합물에 첨가하고, 온도를 RT로 상승시켰다. 이 반응 혼합물을 RT에서 4시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(20ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(25ml×2)로 추출하였다. 유기층을 물(15ml) 및 염수 용액(20ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 역상 HPLC에 의해 정제시켜 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(5-(1-메틸피롤리딘-3-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민(18mg, 99%)을 황색 고체 화합물로서 제공하였다. **LCMS:** 471[M+H]⁺; **¹HNMR** (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.44 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.79 - 7.71 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.29 - 7.21 (m, 1H), 4.33 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 4.22 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 3.57 - 3.44 (m, 1H), 3.35 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 3.14 - 3.03 (m, 1H), 3.03 - 2.93 (m, 1H), 2.77 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.43 (dq, J = 14.3, 8.2 Hz, 1H), 2.02 (dt, J = 13.3, 7.6 Hz, 1H), 1.26 (d, J = 6.6 Hz, 7H).

[1166] **실시예-107:** 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(3-(1-메틸피롤리딘-4-일)-1H-피라졸-5-일)피리미딘-2-아민(화합물 499)의 합성.



[1167]

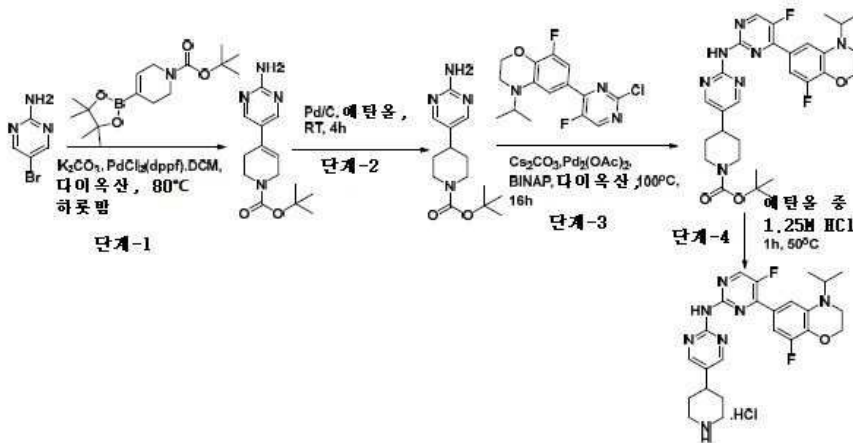
[1168] **단계-1: tert-부틸 4-(5-아미노-1H-피라졸-3-일)피페리딘-1-카복실레이트의 합성:** 밀봉된 관에 에탄올(4ml) 중 tert-부틸 4-(2-사이아노아세틸) 피페리딘-1-카복실레이트(100mg, 0.4 mmol, 1 당량)의 용액에 하이드라진 수화물(0.12ml, 2.4 mmol, 6당량)을 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 80℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml)로 추출하였다. 유기층을 물(20ml) 및 염수 용액(30ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 정상 콤비 플래시에 의해 정제시켜 tert-부틸 4-(5-아미노-1H-피라졸-3-일)피페리딘-1-카복실레이트(80mg, 73%)를 황색 고체 화합물로서 얻었다. **LCMS:** 267 [M+H]⁺

[1169] **단계-2: tert-부틸 4-(5-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)-1H-피라졸-3-일)피페리딘-1-카복실레이트의 합성:** 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(150mg, 0.46 mmol, 1 당량)의 용액에 다이옥산(5ml) 및 tert-부틸 4-(5-아미노-1H-피라졸-3-일)피페리딘-1-카복실레이트(145mg, 0.50mmol, 1.1 당량), 탄산세슘(223mg, 0.69mmol, 1.5 당량)을 첨가하고, 얻어진 반응 혼합물을 질소로 5분 동안 탈기시키고, 그 후 Pd(OAc)₂(10mg, 0.046mmol, 0.1 당량), BINAP(57mg, 0.09mmol, 0.2mmol)를 첨가하고, 얻어진 반응 혼합물을 100℃에서 15시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(25ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(50ml×2)로 추출하였다. 유기층을 물(30ml) 및 염수 용액(20ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 콤비-플래시에 의해 정제시켜 tert-부틸 4-(5-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)-1H-피라졸-3-일)피페리딘-1-카복실레이트(180mg, 46%)를 황색 고체 화합물로서 얻었다. **LCMS:** 556 [M+H]⁺

[1170] 단계-3: 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(3-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-5-일)피리미딘-2-아민의 합성: tert-부틸 4-(5-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)-1H-피라졸-3-일)피페리딘-1-카복실레이트(250mg, 0.44 mmol, 1 당량)를 에탄올 중 1.25M HCl(5ml)에 장입하고, 얻어진 반응 혼합물을 50°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 동결건조기하에서 건조시켜 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(3-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-5-일)피리미딘-2-아민(200mg, 44%)을 벽돌색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 456 [M+H]⁺

[1171] 단계-4: 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(3-(1-메틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸-5-일)피리미딘-2-아민의 합성: DCE(35ml) 중 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(3-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-5-일)피리미딘-2-아민(200mg, 0.44mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, 폼알데하이드(수중 40%)(0.3ml, 0.19 mmol, 3 당량), 아세트산(0.013 ml, 2.1mmol, 5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 0°C까지 냉각시켰다. NaCNBH₃(79mg, 1.29 mmol, 3 당량)를 상기 혼합물에 첨가하고, 온도를 RT로 상승시켰다. 이 반응 혼합물을 RT에서 4시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(40ml×2)로 추출하였다. 유기층을 물(30ml) 및 염수 용액(30 ml)로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 역상 HPLC에 의해 정제시켜 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(3-(1-메틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸-5-일)피리미딘-2-아민(14mg, 93%)을 황색 고체 화합물로서 제공하였다. LCMS: 470 [M+H]⁺; ¹HNMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.48 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.29 - 7.21 (m, 1H), 6.36 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.33 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 4.22 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 3.35 (d, J = 4.0 Hz, 5H), 3.15 (d, J = 12.4 Hz, 3H), 2.83 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.54 - 2.46 (m, 5H), 2.08 (t, J = 16.7 Hz, 3H), 1.90 (q, J = 12.4Hz, 2H), 1.29 (s, 1H), 1.26 (dd, J = 6.6, 3.3 Hz, 6H).

[1172] 실시예-108: 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(5-(피페리딘-4-일)피리미딘-2-일)피리미딘-2-아민(화합물 500)의 합성.



[1173]

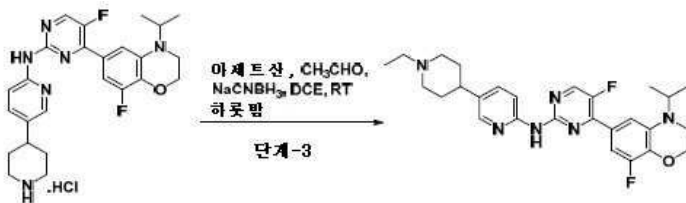
[1174] 단계-1: tert-부틸 4-(2-아미노피리미딘-5-일)-3,6-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트의 합성: 다이옥산(12ml), 물(2ml) 중 5-브로모피리미딘-2-아민(1000mg, 5.7 mmol, 1 당량)의 용액에 tert-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,6-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트(2143mg, 6.93 mmol, 1.2 당량) 및 탄산칼륨(2360mg, 17.1 mmol, 3 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30분 동안 탈기시키고 나서, Pd(dppf)Cl₂.DCM(233mg, 0.28 mmol, 0.05 당량)을 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100°C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 반응 혼합물을 물(50ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml×2)로 추출하였다. 유기층을 물(100ml) 및 염수 용액(100ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 정상 콤비 플래시에 의해 정제시켜 tert-부틸 4-(2-아미노피리미딘-5-일)-3,6-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트(1000mg, 63%)를 갈색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 277 [M+H]⁺

[1175] **단계-2: tert-부틸 4-(2-아미노피리미딘-5-일)피페리딘-1-카복실레이트의 합성:** 에탄올(5ml) 중 tert-부틸 4-(2-아미노피리미딘-5-일)-3,6-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트(400mg, 0.72 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, Pd/C(20% w/w)(85mg)를 H₂ atm 하에 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 RT에서 4시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 혼합물을 셀라이트 베드를 통과시키고, 여과액을 감압하에 농축시켜 tert-부틸 4-(2-아미노피리미딘-5-일)피페리딘-1-카복실레이트(360mg, 90%)를 희백색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 279 [M+H]⁺

[1176] **단계-3: tert-부틸 4-(2-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리미딘-5-일)피페리딘-1-카복실레이트의 합성:** 다이옥산(5ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(200mg, 0.61 mmol, 1 당량)의 용액에, tert-부틸 4-(2-아미노피리미딘-5-일)피페리딘-1-카복실레이트(188mg, 0.67 mmol, 1.1 당량) 및 탄산세슘(298mg, 0.91 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30분 동안 탈기시키고 나서, 아세트산팔라듐(3mg, 0.01 mmol, 0.02 당량) 및 BINAP(15mg, 0.02 mmol, 0.04 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100°C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 정상 콤비 플래시에 의해 정제시켜 tert-부틸 4-(2-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리미딘-5-일)피페리딘-1-카복실레이트(150mg, 43%)를 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 568 [M+H]⁺

[1177] **단계-4: 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(5-(피페리딘-4-일)피리미딘-2-일)피리미딘-2-아민의 합성:** 에탄올 중 1.25M HCl(5ml) 중 tert-부틸 4-(2-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리미딘-5-일)피페리딘-1-카복실레이트(150mg, 0.26 mmol, 1 당량)의 용액을 50°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 용매를 감압하에 제거하여 조질물을 얻었으며, 이것을 역상 HPLC에 의해 정제시켜 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(5-(피페리딘-4-일)피리미딘-2-일)피리미딘-2-아민(25mg, 20%)을 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 468 [M+H]⁺; ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.35 (s, 1 H), 8.63 (d, J=3.9 Hz, 1 H), 8.48 (s, 2 H), 7.57 (s, 1 H), 7.21 (d, J=11.7 Hz, 1 H), 4.29 (br. s., 2 H), 3.99 - 4.16 (m, 1 H), 3.30 (br. s., 2 H), 3.18 (d, J=9.3 Hz, 2 H), 2.56 - 2.84 (m, 3 H), 1.84 (d, J=12.2 Hz, 2 H), 1.66 (d, J=12.7 Hz, 2 H), 1.19 ppm (d, J=6.8 Hz, 6 H).

[1178] **실시예-109: N-(5-(1-에틸피페리딘-4-일) 피리딘-2-일)-5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-아민(화합물 501)의 합성.**

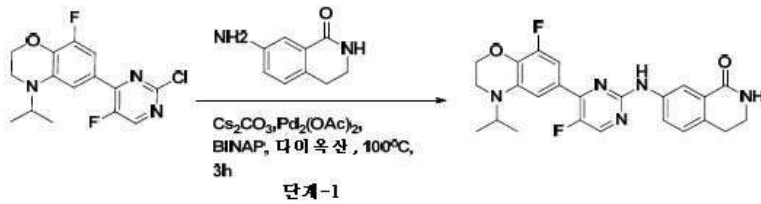


[1179]

[1180] **단계-1: N-(5-(1-에틸피페리딘-4-일) 피리딘-2-일)-5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-아민의 합성:** DCE(5ml) 중 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(5-(피페리딘-4-일)피리미딘-2-일)피리미딘-2-아민(80mg, 0.16 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, 아세트알데하이드(0.01ml, 0.48 mmol, 3 당량), 아세트산(0.04ml, 0.8 mmol, 5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 0°C까지 냉각시켰다. NaCNBH₃(18mg, 0.48 mmol, 3 당량)를 상기 혼합물에 첨가하고, 온도를 실온까지 상승시켰다. 이 반응 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(25ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(50ml×2)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 메탄

올에 의한 재결정화에 의해 정제시켜 N-(5-(1-에틸피페리딘-4-일)피리딘-2-일)-5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-아민(70mg, 82%)을 황색 고체 화합물로서 제공하였다. LCMS: 495 [M+H]⁺; ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.89 (s, 1 H), 8.60 (d, J=3.9 Hz, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 8.11 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.62 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 7.18 (d, J=11.4 Hz, 1 H), 4.30 (br. s., 2 H), 4.02 - 4.21 (m, 1 H), 3.30 (br. s., 2 H) 2.98 (d, J=10.1 Hz, 2 H), 2.35 (br. s., 2 H), 1.97 (br. s., 3 H), 1.76 (d, J=10.5 Hz, 2 H), 1.65 (d, J=9.2 Hz, 2 H), 1.19 (d, J=6.6 Hz, 6 H), 1.02 ppm (t, J=7.2 Hz, 3 H).

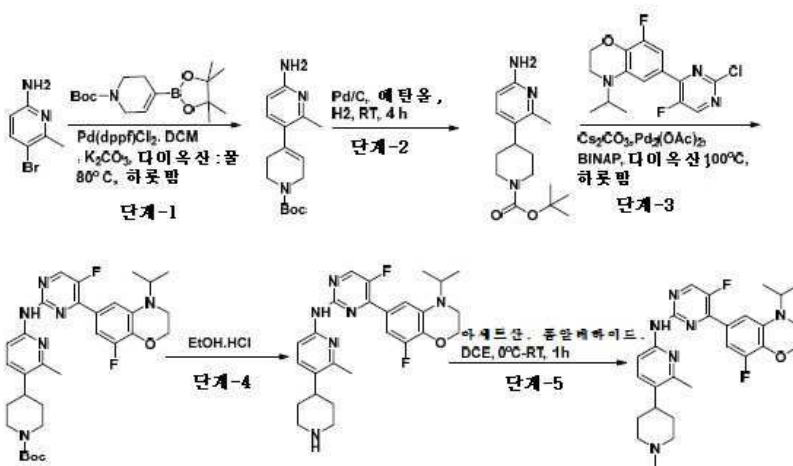
[1181] 실시예-110: 7-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-1(2H)-온(화합물 502)의 합성.



[1182]

[1183] 다이옥산(5ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(100mg, 0.3 mmol, 1 당량)의 용액에, 7-아미노-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-1(2H)-온(54mg, 0.33 mmol, 1.1 당량) 및 탄산세슘(147mg, 0.47 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30 분 동안 탈기시키고 나서, 아세트산팔라듐(2mg, 0.006 mmol, 0.02 당량) 및 BINAP(8mg, 0.012 mmol, 0.04 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 역상 HPLC에 의해 정제시켜 7-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-1(2H)-온(5mg, 4%)을 황색 고체 화합물로서 제공하였다. LCMS: 452 [M+H]⁺; ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.76 (s, 1 H), 8.57 (d, J=3.9 Hz, 1 H), 8.25 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 7.89 (br. s., 1 H), 7.81 (dd, J=8.3, 2.6 Hz, 1 H), 7.41 (s, 1 H), 7.12 - 7.25 (m, 1 H), 4.23 - 4.32 (m, 2 H), 4.05 - 4.21 (m, 1 H), 3.30- 3.39 (br. s., 4 H), 2.85 (t, J=6.4 Hz, 2 H), 1.16 (d, J=6.6 Hz, 6 H).

[1184] 실시예-111: 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(6-메틸-5-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민(화합물 503)의 합성.



[1185]

[1186] 단계-1: tert-부틸 6-아미노-2-메틸-3',6'-다이하이드로-[3,4'-바이피리딘]-1'(2'H)-카복실레이트의 합성: 다이옥산(12ml), 물(2ml) 중 5-브로모피리미딘-2-아민(1000mg, 5.37 mmol, 1 당량)의 용액에 tert-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,6-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트(1994mg, 6.45 mmol, 1.2 당량) 및 탄산칼륨(1482mg, 17.1 mmol, 2 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30분 동안 탈기시키

고 나서, Pd(dppf)Cl₂.DCM(219mg, 0.26 mmol, 0.05 당량)을 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 반응 혼합물을 물(50ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml×2)로 추출하였다. 유기층을 물(100ml) 및 염수 용액(100ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 정상 콤팩트 플래시에 의해 정제시켜 tert-부틸 6-아미노-2-메틸-3',6'-다이하이드로-[3,4'-바이피리딘]-1'(2'H)-카복실레이트(1300mg, 84%)를 회백색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 277 [M+H]⁺

[1187] **단계-2: tert-부틸 4-(6-아미노-2-메틸피리딘-3-일)피페리딘-1-카복실레이트의 합성:** 에탄올(5ml) 중 tert-부틸 6-아미노-2-메틸-3',6'-다이하이드로-[3,4'-바이피리딘]-1'(2'H)-카복실레이트(400mg, 1.38 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, Pd/C(20% w/w)(40mg)를 H₂ atm 하에 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 RT에서 4시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 혼합물을 셀라이트 베드를 통과시키고, 여과액을 감압하에 농축시켜 tert-부틸 4-(6-아미노-2-메틸피리딘-3-일)피페리딘-1-카복실레이트(380mg, 94%)를 회백색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 292 [M+H]⁺

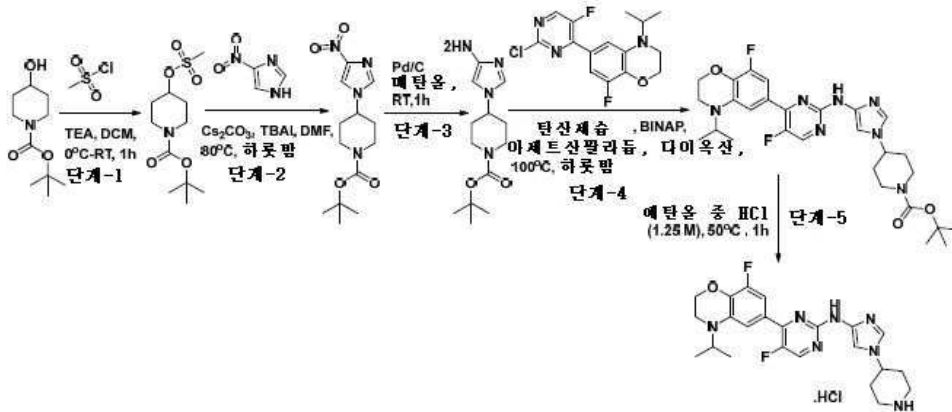
[1188] **단계-3: tert-부틸 4-(6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)-2-메틸피리딘-3-일)피페리딘-1-카복실레이트의 합성:** 다이옥산(10ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(100mg, 0.3 mmol, 1 당량)의 용액에, tert-부틸 4-(6-아미노-2-메틸피리딘-3-일)피페리딘-1-카복실레이트(96mg, 0.33 mmol, 1.1 당량) 및 탄산세슘(147mg, 0.47 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30분 동안 탈기시키고 나서, 아세트산팔라듐(2mg, 0.006 mmol, 0.02 당량) 및 BINAP(8mg, 0.012 mmol, 0.04 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 정상 콤팩트 플래시에 의해 정제시켜 tert-부틸 4-(6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)-2-메틸피리딘-3-일)피페리딘-1-카복실레이트(120mg, 67%)를 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 581 [M+H]⁺

[1189] **단계-4: 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(6-메틸-5-(피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민의 합성:** 에탄올 중 1.25M HCl(5ml) 중 tert-부틸 4-(6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)-2-메틸피리딘-3-일)피페리딘-1-카복실레이트(120mg, 0.22 mmol, 1 당량)의 용액을 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 용매를 감압하에 제거하여 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(6-메틸-5-(피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민(100mg, 정량적 수율)을 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 481 [M+H]⁺

[1190] **단계-5: 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(6-메틸-5-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민의 합성:** DCE(5ml) 중 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(6-메틸-5-(피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민(60mg, 0.12 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, 폼알데하이드(수중 40%)(0.01ml, 0.37 mmol, 3 당량), 아세트산(0.03ml, 0.6 mmol, 5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 0℃까지 냉각시켰다. NaCNBH₃(23mg, 0.37 mmol, 3 당량)를 상기 혼합물에 첨가하고, 온도를 RT로 상승시켰다. 이 반응 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(25ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(50ml×2)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 메탄올에 의한 재결정화에 의해 정제시켜 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(6-메틸-5-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민(20mg, 32%)을 황색 고체 화합물로서 제공하였다. LCMS: 495 [M+H]⁺; ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.74 (s, 1 H), 8.58 (d, J=3.9 Hz, 1 H), 8.00 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.41 - 7.61 (m, 1 H), 7.19 (d, J=11.7 Hz, 1 H), 4.30 (br. s., 2 H), 4.02 - 4.22 (m, 1 H), 3.31 (br. s., 2 H), 2.88 (d, J=11.2 Hz, 2 H), 2.59 (d, J=11.2 Hz, 2 H), 2.44 (s, 3 H), 2.20 (s, 3 H), 1.99 (t, J=10.3 Hz, 2 H), 1.46 - 1.75 (m, 3 H), 1.19 ppm (d, J=6.4

Hz, 6 H).

[1191] 실시예-112: 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(1-(피페리딘-4-일)-1H-이미다졸-4-일)피리미딘-2-아민(화합물 504)의 합성.



[1192]

[1193] 단계-1: tert-부틸 4-((메틸설포닐)옥시)피페리딘-1-카복실레이트의 합성: DCM(50ml) 중 4-하이드록시사이클로헥산-1-온(5000mg, 24.87 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, TEA(5ml, 34.8 mmol, 1.4 당량)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 0°C까지 냉각시키고 나서, 염화메실(2.5ml, 34.8 mmol, 1.4 당량)을 첨가하였다. 온도를 실온까지 상승시키고, 얻어진 반응 혼합물을 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(100ml)로 희석시키고, DCM(150ml×2)으로 추출하였다. 유기층을 물(100ml) 및 염수 용액(100ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 tert-부틸 4-((메틸설포닐)옥시)피페리딘-1-카복실레이트(5000mg, 72%)를 회백색 고체 화합물로서 얻었다.

[1194]

단계-2: tert-부틸 4-(4-나이트로-1H-이미다졸-1-일)피페리딘-1-카복실레이트의 합성: DMF(30ml) 중 tert-부틸 4-((메틸설포닐)옥시)피페리딘-1-카복실레이트(4000mg, 14.3 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, Cs₂CO₃(9324mg, 28.6 mmol, 2 당량), TBAI(1055mg, 2.86 mmol, 0.2 당량) 및 4-나이트로-1H-이미다졸(810mg, 7.16 mmol, 0.5 당량)을 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 80°C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(100ml)로 희석시키고, EtOAc(150ml×2)로 추출하였다. 유기층을 물(100ml) 및 염수 용액(100ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 정상 콤비 플래시에 의해 정제시켜 tert-부틸 4-(4-나이트로-1H-이미다졸-1-일)피페리딘-1-카복실레이트(550mg, 13%)를 회백색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 297 [M+H]⁺

[1195]

단계-3: tert-부틸 4-(4-아미노-1H-이미다졸-1-일)피페리딘-1-카복실레이트의 합성: 메탄올(10ml) 중 tert-부틸 4-(4-나이트로-1H-이미다졸-1-일)피페리딘-1-카복실레이트(550mg, 1.85 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, Pd/C(20% w/w)(110mg)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 혼합물을 셀라이트 베드를 통과시키고, 여과액을 감압하에 농축시켜 tert-부틸 4-(4-아미노-1H-이미다졸-1-일)피페리딘-1-카복실레이트(450mg, 91%)를 갈색 점성 화합물로서 얻었다. LCMS: 267 [M+H]⁺

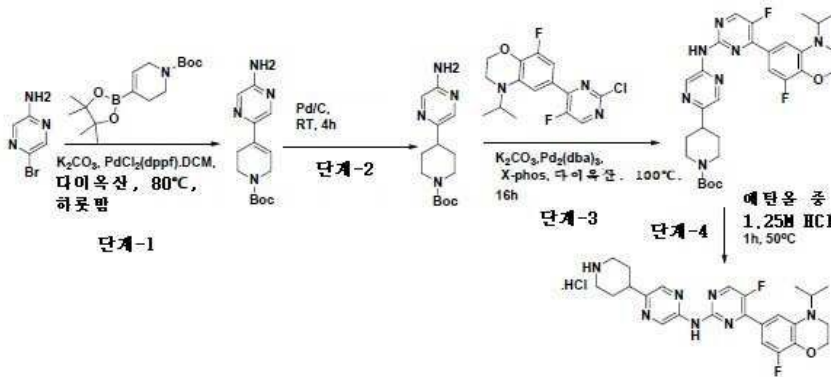
[1196]

단계-4: tert-부틸 4-(4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)-1H-이미다졸-1-일)피페리딘-1-카복실레이트의 합성: 다이옥산(5ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(500mg, 1.53 mmol, 1 당량)의 용액에, tert-부틸 4-(4-아미노-1H-이미다졸-1-일)피페리딘-1-카복실레이트(450mg, 1.69 mmol, 1.1 당량) 및 탄산세슘(748mg, 2.29 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30분 동안 탈기시키고 나서, 아세트산팔라듐(7mg, 0.03 mmol, 0.02 당량) 및 BINAP(38mg, 0.06 mmol, 0.04 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100°C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 정상 콤비 플래시에 의해 정제시켜 tert-부틸 4-(4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)-1H-이미다졸-1-일)피페리딘-1-카복실레이트

이트(600mg, 70%)를 갈색 점성 화합물로서 얻었다. LCMS: 556 [M+H]⁺

[1197] **단계-5: 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(1-(피페리딘-4-일)-1H-이미다졸-4-일)피리미딘-2-아민의 합성:** tert-부틸 4-(4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)-1H-이미다졸-1-일)피페리딘-1-카복실레이트(100mg, 0.18 mmol, 1 당량)를 에탄올 중 1.25M HCl(10ml)에 장입하고, 얻어진 반응 혼합물을 50°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 용매를 감압하에 제거하여 조질의 화합물을 얻었으며, 이것을 HCl염을 만들어서 정제시켜 5-플루오로-4,5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(1-(피페리딘-4-일)-1H-이미다졸-4-일)피리미딘-2-아민(15mg, 18%)을 황색 고체 화합물로서 제공하였다. LCMS: 456 [M+H]⁺; ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.65 (br. s., 1 H), 8.50 (br. s., 1 H), 7.53 (br. s., 1 H), 7.39 (br. s., 1 H), 7.31 (br. s., 1 H), 7.15 (d, J=11.2 Hz, 1 H), 4.30 (br. s., 2 H), 3.92 - 4.19 (m, 1 H), 3.31 (br. s., 2 H), 3.10 (d, J=10.3 Hz, 2 H), 2.65 (d, J=11.7 Hz, 2 H), 1.97 (br. s., 2H), 1.76 (d, J=10.3 Hz, 2 H), 1.18 ppm (d, J=6.4 Hz, 6 H).

[1198] **실시예-113: 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(5-(피페리딘-4-일)피라진-2-일)피리미딘-2-아민(화합물 505)의 합성.**



[1199] **단계-1: tert-부틸 4-(5-아미노피라진-2-일)-3,6-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트의 합성:** 다이옥산(12 ml), 물(2ml) 중 5-브로모피리미딘-2-아민(1000mg, 5.7 mmol, 1 당량)의 용액에 tert-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,6-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트(2143mg, 6.93 mmol, 1.2 당량) 및 탄산칼륨(2360mg, 17.1 mmol, 3 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30분 동안 탈기시키고 나서, Pd(dppf)Cl₂.DCM(233mg, 0.28 mmol, 0.05 당량)을 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100°C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 반응 혼합물을 물(50ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml×2)로 추출하였다. 유기층을 물(100ml) 및 염수 용액(100ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 정상 콤비 플래시에 의해 정제시켜 tert-부틸 4-(5-아미노피라진-2-일)-3,6-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트(1000mg, 63%)를 갈색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 277 [M+H]⁺

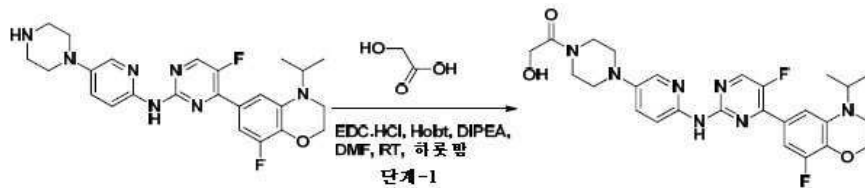
[1201] **단계-2: tert-부틸 4-(5-아미노피라진-2-일)피페리딘-1-카복실레이트의 합성:** 에탄올(5ml) 중 tert-부틸 4-(5-아미노피라진-2-일)-3,6-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트(400mg, 1.44 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, Pd/C(20% w/w)(80mg)를 H₂ atm 하에 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 RT에서 4시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 혼합물을 셀라이트 베드를 통과시키고, 여과액을 감압하에 농축시켜 tert-부틸 4-(5-아미노피라진-2-일)피페리딘-1-카복실레이트(400mg, 99%)를 희백색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 279 [M+H]⁺

[1202] **단계-3: tert-부틸 4-(5-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피라진-2-일)피페리딘-1-카복실레이트의 합성:** 다이옥산(5ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(200mg, 0.61 mmol, 1 당량)의 용액에, tert-부틸 4-(5-아미노피라진-2-일)피페리딘-1-카복실레이트(187mg, 0.67 mmol, 1.1 당량) 및 탄산칼륨(168mg, 1.22 mmol, 2 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30분 동안 탈기시키고 나서,

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (56mg, 0.06 mmol, 0.1 당량) 및 X-phos(58mg, 0.12 mmol, 0.2 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 정상 콤팩트 플래시에 의해 정제시켜 tert-부틸 4-(5-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피라진-2-일)피페리딘-1-카복실레이트(250mg, 72%)를 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 568 [M+H]⁺

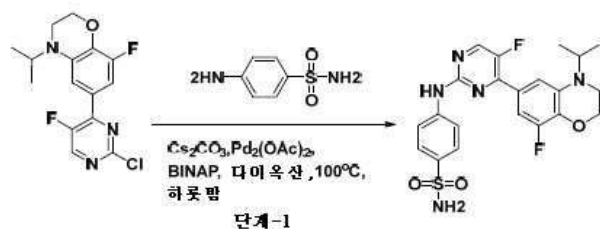
[1203] 단계-4: 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(5-(피페리딘-4-일)피라진-2-일)피리미딘-2-아민의 합성: 에탄올 중 1.25M HCl(5ml) 중 tert-부틸 4-(5-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피라진-2-일)피페리딘-1-카복실레이트(250mg, 0.44 mmol, 1 당량)의 용액을 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 용매를 감압하에 제거하여 조질물을 얻었으며, 이것을 역상 HPLC에 의해 정제시켜 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(5-(피페리딘-4-일)피라진-2-일)피리미딘-2-아민(2mg, 1%)을 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 468 [M+H]⁺; ¹HNMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ 10.31 (br. s., 1 H), 9.38 (br. s., 1 H), 8.65 (d, J=3.4 Hz, 1 H), 8.25 (br. s., 1 H), 7.50 (br. s., 1 H), 7.20 (d, J=10.8 Hz, 1 H), 4.31 (br. s., 2 H), 4.15 (d, J=7.3 Hz, 1 H), 3.31 (br. s., 7 H), 3.17 (br. s., 2 H), 2.86 (br. s., 2 H), 1.02 - 1.30 ppm (m, 6 H).

[1204] 실시예-114: 1-(4-(6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)피페라진-1-일)-2-하이드록시에탄-1-온(화합물 506)의 합성.



[1205] DMF(5ml) 중 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(5-(피페라진-1-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민(50mg, 0.1 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, 2-하이드록시아세트산(12mg, 0.16 mmol, 1.2 당량), DIPEA(0.05ml, 0.3 mmol, 3 당량), HOBt(22mg, 0.16 mmol, 1.5 당량) 및 EDC·HCl(31mg, 0.16 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 하룻밤 동안 RT에서 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물에서 고체가 관찰되었고, 이를 여과시키고, 물(10ml)로 세척하고, 진공하에 건조시켜 1-(4-(6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)피페라진-1-일)-2-하이드록시에탄-1-온(20mg, 36%)을 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 525 [M+H]⁺; ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.74 (s, 1 H), 8.57 (d, J=3.9 Hz, 1 H), 7.92 - 8.15 (m, 2 H), 7.29 - 7.55 (m, 2 H), 7.17 (d, J=12.2 Hz, 1 H), 4.64 (t, J=5.4 Hz, 1 H), 4.30 (br. s., 2 H), 4.14 (d, J=5.9 Hz, 3 H), 3.63 (br. s., 2 H), 3.51 (br. s., 2 H), 3.31 (br. s., 2 H), 3.11 (br. s., 4 H), 1.19 ppm (d, J=6.4 Hz, 6 H).

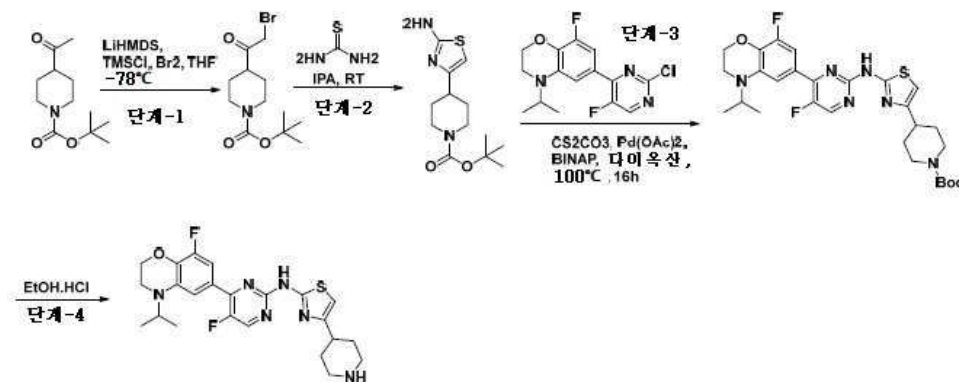
[1207] 실시예-115: 4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)벤젠설포나미드(화합물 507)의 합성.



[1209] 다이옥산(5ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조

[b][1,4]옥사진(100mg, 0.3 mmol, 1 당량)의 용액에, 4-아미노벤젠설포아마이드(57mg, 0.33 mmol, 1.1 당량) 및 탄산세슘(147mg, 0.47 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30분 동안 탈기시키고 나서, 아세트산팔라듐(2mg, 0.006 mmol, 0.02 당량) 및 BINAP(8mg, 0.012 mmol, 0.04 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 역상 HPLC에 의해 정제시켜 4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)벤젠설포아마이드(25mg, 18%)를 황색 고체 화합물로서 제공하였다. LCMS: 462 [M+H]⁺; ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.14 (s, 1 H), 8.65 (d, J=3.9 Hz, 1 H), 7.81 - 7.98 (m, J=8.8 Hz, 2 H), 7.63 - 7.81 (m, J=8.8 Hz, 2 H), 7.45 (s, 1 H), 7.06 - 7.24 (m, 3 H), 4.31 (br. s., 2 H), 4.15 (d, J=7.3 Hz, 1 H), 3.31 (br. s., 2 H), 1.21 ppm (d, J=6.4 Hz, 6 H).

[1210] 실시예-116: N-(5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)-4-(피페리딘-4-일)티아졸-2-아민(화합물 508)의 합성.



[1211]

[1212] 단계-1: tert-부틸 4-(2-브로모아세틸) 피페리딘-1-카복실레이트의 합성: 건조 THF(5ml) 중 tert-부틸 4-아세틸 피페리딘-1-카복실레이트(500mg, 2.21 mmol, 1 당량)의 용액에, LiHMDS(4ml, 2.42 mmol, 1.1 당량)를 -78℃에서 15분 이내에 적거방식으로 첨가하고, 얻어진 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이것에 TMSCl(0.5ml, 2.42 mmol, 1.1 당량)을 -78℃에서 적거 방식으로 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 0℃까지 10분 동안 가온시키고, 이어서 실온에서 20분 동안 교반하였다. -78℃로 재차 냉각시켰다. 이것에 브로민(0.06ml, 2.21 mmol, 1 당량)을 -78℃에서 적거 방식으로 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, Na₂S₂O₃ 용액(10ml) 및 NH₄Cl 용액(10ml)으로 희석시켰다. 반응물을 에틸 아세테이트(15ml)로 추출하였다. 유기층을 물(5ml) 및 염수 용액(5ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 tert-부틸 4-(2-브로모아세틸) 피페리딘-1-카복실레이트를 조질물로서 얻었으며, 이것을 100 내지 200 메시 실리카겔 칼럼을 사용함으로써 콤비플래시에 의해 정제시켰다. 수율: 350mg. LCMS: ELSD 306 [M+H]⁺

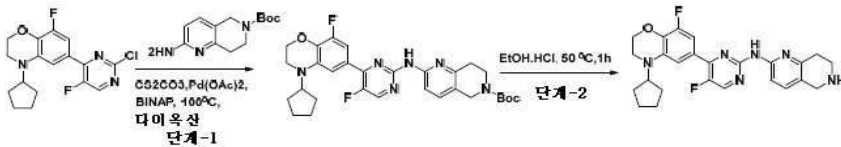
[1213] 단계-2: tert-부틸 4-(2-아미노티아졸-4-일)피페리딘-1-카복실레이트의 합성: IPA(5ml) 중 tert-부틸 4-(2-브로모아세틸) 피페리딘-1-카복실레이트(200mg, 0.65 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, 티오우레아(99mg, 1.3 mmol, 2 당량)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 혼합물을 농축시키고, 물(10ml)로 희석시키고, EtOAc(15ml)로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질의 화합물을 헥산으로부터 연화시켜, tert-부틸 4-(2-아미노티아졸-4-일)피페리딘-1-카복실레이트(150mg)를 유성 화합물로서 제공하였다. LCMS: 284 [M+H]⁺

[1214] 단계-3: tert-부틸 4-(2-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)티아졸-4-일)피페리딘-1-카복실레이트의 합성: 다이옥산(4ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(100mg, 0.3 mmol, 1 당량)의 용액에, tert-부틸 4-(2-아미노티아졸-4-일)피페리딘-1-카복실레이트(94mg, 0.33 mmol, 1.1 당량) 및 탄산칼륨(62mg, 0.45 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 10분 동안 탈기시키고 나서,

Pd2(dba)3(27mg, 0.03 mmol, 0.1 당량) 및 Xphos(28mg, 0.06 mmol, 0.2 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(10ml)로 희석하였고, 에틸 아세테이트(10ml)로 추출하였다. 유기층을 물(5ml) 및 염수 용액(5ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 tert-부틸 4-(2-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)티아졸-4-일)피페리딘-1-카복실레이트(130mg)를 유성 조질 잔사로서 얻었으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용되었다. LCMS: 573 [M+H]⁺

[1215] **단계-4: N-(5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)-4-(피페리딘-4-일)티아졸-2-아민의 합성:** 에탄올 중 1.25M HCl(5ml) 중 tert-부틸 4-(2-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)티아졸-4-일)피페리딘-1-카복실레이트(130mg 조질물)의 용액을 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 용매를 감압하에 제거하여 조질물을 얻었으며, 이것을 역상 HPLC에 의해 정제시켜 N-(5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)-4-(피페리딘-4-일)티아졸-2-아민(18mg)을 회백색 고체 화합물로서 제공하였다. LCMS: 473 [M+H]⁺; ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.61 - 8.55 (m, 2H), 8.50 (s, 0H), 8.63 - 8.55 (m, 2H), 8.59 - 8.53 (m, 2H), 8.51 (s, 0H), 8.65 - 8.52 (m, 3H), 7.71 (s, 1H), 7.36 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.38 - 4.32 (m, 2H), 2.73 - 2.63 (m, 4H), 2.61 - 2.59 (m, 1H), 4.32 - 4.24 (m, 1H), 3.40 - 3.32 (m, 3H), 2.82 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 2.61 (s, 4H), 8.62 - 8.53 (m, 2H), 2.22 - 2.13 (m, 2H), 1.91 (t, J = 12.7 Hz, 2H), 8.63 - 8.52 (m, 3H), 1.28 (d, J = 6.6 Hz, 7H).

[1216] **실시예-117: N-(4-(4-사이클로펜틸-8-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-5-플루오로피리미딘-2-일)-5,6,7,8-테트라하이드로-1,6-나프티리딘-2-아민(화합물 509)의 합성.**



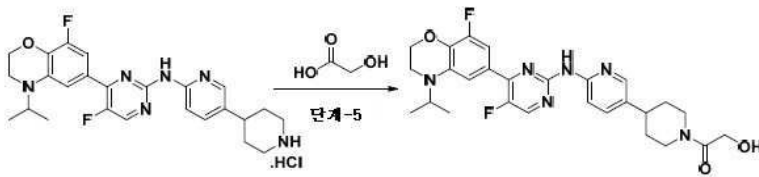
[1217]

[1218] **단계-1: tert-부틸 2-((4-(4-사이클로펜틸-8-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-5-플루오로피리미딘-2-일)아미노)-7,8-다이하이드로-1,6-나프티리딘-6(5H)-카복실레이트의 합성:** 다이옥산(5ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-4-사이클로펜틸-8-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(40 mg, 0.11 mmol, 1 당량)의 용액에, tert-부틸 2-아미노-7,8-다이하이드로-1,6-나프티리딘-6(5H)-카복실레이트(31 mg, 0.12 mmol, 1.1 당량) 및 탄산세슘(54mg, 0.16 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30분 동안 탈기시키고 나서, 아세트산팔라듐(1mg, 0.002 mmol, 0.02 당량) 및 BINAP(3mg, 0.004 mmol, 0.04 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 정상 콤비 플래시에 의해 정제시켜 tert-부틸 2-((4-(4-사이클로펜틸-8-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-5-플루오로피리미딘-2-일)아미노)-7,8-다이하이드로-1,6-나프티리딘-6(5H)-카복실레이트(50mg, 78%)를 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 565 [M+H]⁺

[1219] **단계-2: N-(4-(4-사이클로펜틸-8-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-5-플루오로피리미딘-2-일)-5,6,7,8-테트라하이드로-1,6-나프티리딘-2-아민의 합성:** 에탄올 중 1.25M HCl(5ml) 중 tert-부틸 2-((4-(4-사이클로펜틸-8-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-5-플루오로피리미딘-2-일)아미노)-7,8-다이하이드로-1,6-나프티리딘-6(5H)-카복실레이트(50mg, 0.08 mmol, 1 당량)의 용액을 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 용매를 감압하에 제거하여 조질의 화합물을 얻었으며, 이것을 역상 HPLC에 의해 정제시켜 N-(4-(4-사이클로펜틸-8-플루오로-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-5-플루오로피리미딘-2-일)-5,6,7,8-테트라하이드로-1,6-나프티리딘-2-아민(8mg, 20%)을 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 465 [M+H]⁺; ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.76 (s, 1 H), 8.53 (d, J=3.9 Hz, 1 H), 7.94 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.46 (br. s., 1 H), 7.33 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.13 (d, J=12.2 Hz, 1

H), 4.30 (br. s., 2 H), 4.02 - 4.22 (m, 1 H), 3.81 (br. s., 2 H), 3.31 (br. s., 2 H), 3.00 (br. s., 2 H), 2.67 (br. s., 2 H), 1.83 (br. s., 2 H), 1.64 (br. s., 2 H), 1.54 ppm (br. s., 4 H).

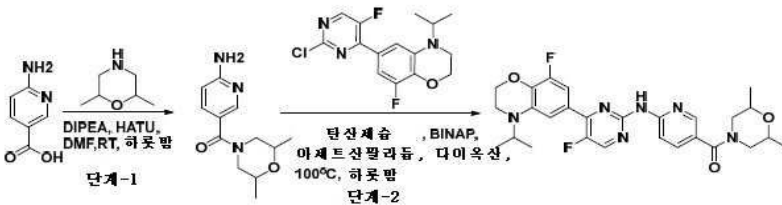
[1220] 실시예-118: 1-(4-(6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)피페리딘-1-일)-2-하이드록시에탄-1-온(화합물 510)의 합성.



[1221]

[1222] 단계-1: 1-(4-(6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)피페리딘-1-일)-2-하이드록시에탄-1-온의 합성: DMF(5ml) 중 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(5-(피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민 염산염(80mg, 0.17mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, EDC/HCl(49mg, 0.256mmol, 1.5 당량), HOBt(35mg, 0.256mmol, 1.5 당량), DIPEA(0.2ml, 0.513mmol, 3 당량)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 RT에서 하룻밤 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 여과시키고 물로 세척하여 1-(4-(6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)피페리딘-1-일)-2-하이드록시에탄-1-온(05mg, 94.60%)을 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 525 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.93 (s, 1H), 8.61 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.13(d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.19 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.55 - 4.45 (m, 2H), 4.34 - 4.27 (m, 2H), 4.14 (dt, J = 13.2, 6.5 Hz, 3H), 3.79 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.31 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 3.07 (t, J = 12.8 Hz, 1H), 2.81 (tt, J = 12.3, 3.5 Hz, 1H), 2.68 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 1.81 (d, J = 13.0Hz, 2H), 1.68 - 1.43 (m, 2H), 1.23 (s, 1H), 1.19 (d, J = 6.5 Hz, 6H).

[1223] 실시예-119: (2,6-다이메틸몰폴리노)(6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)메탄온(화합물 511)의 합성.



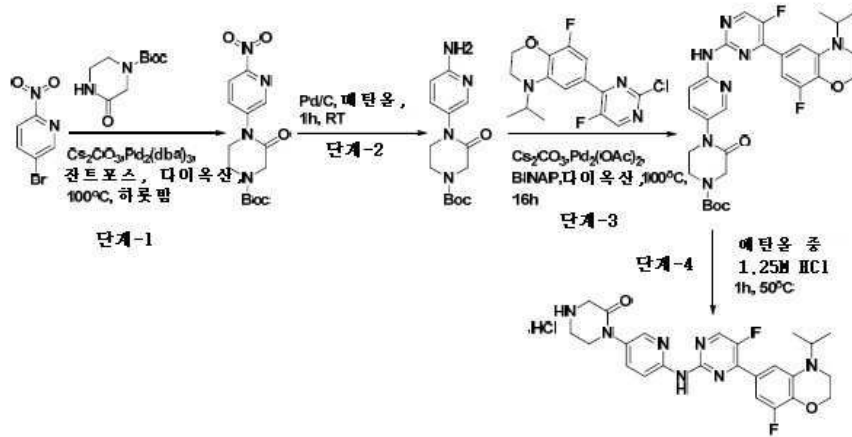
[1224]

[1225] 단계-1: (6-아미노피리딘-3-일)(2,6-다이메틸몰폴리노)메탄온의 합성: DMF(10ml) 중 6-아미노니코틴산(1000mg, 7.24 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, 2,6-다이메틸몰폴린(1250mg, 10.8 mmol, 1.5 당량), DIPEA(5ml, 29 mmol, 4 당량) 및 HATU(4952mg, 13 mmol, 1.8 당량)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 하룻밤 동안 RT에서 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(50ml)로 희석시키고, 관찰된 고체를 여과시키고, 진공하에 건조시켜 (6-아미노피리딘-3-일)(2,6-다이메틸몰폴리노)메탄온(800mg, 69%)을 회백색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 236 [M+H]⁺

[1226] 단계-2: (2,6-다이메틸몰폴리노)(6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)메탄온의 합성: 다이옥산(10ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(100mg, 0.3 mmol, 1 당량)의 용액에, (6-아미노피리딘-3-일)(2,6-다이메틸몰폴리노)메탄온(78mg, 0.33 mmol, 1.1 당량) 및 탄산세슘(147mg, 0.47 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30분 동안 탈기시키고 나서, 아세트산팔라듐(2mg, 0.006 mmol, 0.02 당량) 및 BINAP(8mg, 0.012 mmol, 0.04 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100°C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 정상 콤

비 플래시에 의해 정제시켜 (2,6-다이메틸몰리노)(6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)메탄온(20mg, 12%)을 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 525 [M+H]⁺; ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.34 (s, 1 H), 8.67 (d, J=3.4 Hz, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 8.28 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.80 (dd, J=8.8, 2.0 Hz, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.20 (d, J=11.7 Hz, 1 H), 4.31 (br. s., 2 H), 4.05 - 4.21 (m, 1 H), 3.55 (d, J=5.9 Hz, 2 H), 3.31 (br. s., 4 H), 2.51 (br. s., 2 H), 1.19 (d, J=6.4 Hz, 6 H), 0.91 - 1.16 ppm (m, 6 H).

[1227] 실시예-120: 1-(6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)피페라진-2-온(화합물 512)의 합성.



[1228]

[1229] 단계-1: 합성 tert-부틸 4-(6-나이트로피리딘-3-일)-3-옥소피페라진-1-카복실레이트의 합성: 다이옥산(10ml) 중 5-브로모-2-나이트로피리딘(500mg, 4.95 mmol, 1 당량)의 용액에, tert-부틸 3-옥소피페라진-1-카복실레이트(990 mg, 4.95 mmol, 1 당량) 및 탄산세슘(4034mg, 12.3 mmol, 2.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30분 동안 퍼지시키고 나서, Pd₂(dba)₃(227mg, 0.24 mmol, 0.05 당량) 및 잔트포스(230mg, 0.39 mmol, 0.08 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100°C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(50ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(150ml×2)로 추출하였다. 유기층을 물(100ml) 및 염수(100ml)로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질의 화합물을 얻었으며, 이것을 정상 콤비 플래시에 의해 정제시켜 tert-부틸 4-(6-나이트로피리딘-3-일)-3-옥소피페라진-1-카복실레이트(250mg, 37%)를 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 323 [M+H]⁺

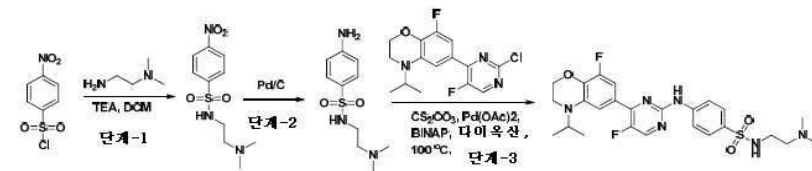
[1230] 단계-2: tert-부틸 4-(6-아미노피리딘-3-일)-3-옥소피페라진-1-카복실레이트의 합성: 메탄올(5ml) 중 tert-부틸 4-(6-나이트로피리딘-3-일)-3-옥소피페라진-1-카복실레이트(250mg, 0.77 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, Pd/C(20% w/w)(50mg)를 H₂ atm 하에 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 RT에서 4시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 혼합물을 셀라이트 베드를 통과시키고, 여과액을 감압하에 농축시켜 tert-부틸 4-(6-아미노피리딘-3-일)-3-옥소피페라진-1-카복실레이트(200mg, 88%)를 희백색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 293 [M+H]⁺

[1231] 단계-3: tert-부틸 4-(6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)-3-옥소피페라진-1-카복실레이트의 합성: 다이옥산(10ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(200mg, 0.6 mmol, 1 당량)의 용액에, tert-부틸 4-(6-아미노피리딘-3-일)-3-옥소피페라진-1-카복실레이트(198mg, 0.66 mmol, 1.1 당량) 및 탄산세슘(293mg, 0.9 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30분 동안 퍼지시키고 나서, 아세트산팔라듐(3mg, 0.012 mmol, 0.02 당량) 및 BINAP(15mg, 0.024 mmol, 0.04 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100°C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수(50ml)로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질의 화합물을 얻었으며, 이것을 정상 콤비 플래시에 의해 정제시켜 tert-부틸 4-(6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)-3-옥소피페라진-1-카복실레이트(20mg, 12%)를 황색 고체 화합물로서 얻었다.

루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)-3-옥소피페라진-1-카복실레이트(100mg, 28%)를 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 582 [M+H]⁺

[1232] **단계-4: 1-(6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)피페라진-2-온의 합성:** tert-부틸 4-(6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)-3-옥소피페라진-1-카복실레이트(100mg, 0.17 mmol, 1 당량)를 에탄올 중 1.25M HCl(5ml)에 장입하고, 얻어진 반응 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 용매를 감압하에 제거하여 조질물을 얻었으며, 이것을 역상 HPLC에 의해 정제시켜 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(5-(피페리딘-4-일)피라진-2-일)피리미딘-2-아민(40mg, 48%)을 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 482 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.11 (s, 1 H), 8.64 (d, J=3.9 Hz, 1 H), 8.27 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 8.21 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.72 (dd, J=9.3, 2.4 Hz, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.19 (d, J=11.2 Hz, 1 H), 4.30 (br. s., 2 H), 4.16 (br. s., 1 H), 3.62 (t, J=5.4 Hz, 2 H), 3.40 (br. s., 2 H), 3.35 (m, 2 H), 3.03 (t, J=5.1 Hz, 2 H), 1.19 ppm (d, J=6.4 Hz, 6 H).

[1233] **실시예-121: N-(2-(다이메틸아미노) 에틸)-4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)벤젠설포나마이드(화합물 513)의 합성.**



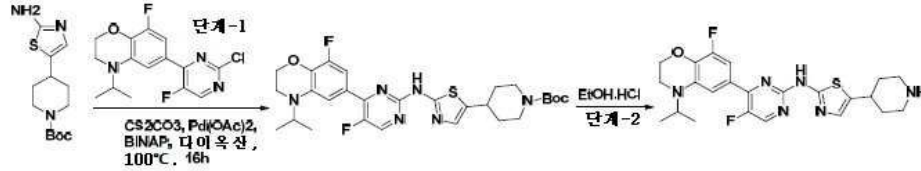
[1234] **단계-1: N-(2-(다이메틸아미노) 에틸)-4-나이트로벤젠설포나마이드의 합성:** DCM(06ml) 중 4-나이트로벤젠설포닐 클로라이드(500mg, 2.26 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, 트리아틸아민(.4ml, 4.52 mmol, 2 당량) 및 N1,N1-다이메틸에탄-1,2-다이아민(.4ml, 4.52 mmol, 2 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 RT에서 5시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(20 ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(25ml×2)로 추출하였다. 유기층을 물(15ml) 및 염수 용액(20ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 역상 HPLC에 의해 정제시켜 N-(2-(다이메틸아미노)에틸)-4-나이트로벤젠설포나마이드를 제공하였다. LCMS: 274 [M+H]⁺

[1235] **단계-2: 4-아미노-N-(2-(다이메틸아미노) 에틸) 벤젠설포나마이드의 합성:** 에탄올(08ml) 중 N-(2-(다이메틸아미노) 에틸)-4-나이트로벤젠설포나마이드(470mg, 1.74 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, Pd/C(100mg, 0.087 mmol, 0.05 당량)를 RT에서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 RT에서 3시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 셀라이트 필터를 통과시켰다. 유기층을 물(20)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 4-아미노-N-(2-(다이메틸아미노) 에틸) 벤젠설포나마이드(277mg, 99%)를 갈색 화합물로서 얻었다. LCMS: 244 [M+H]⁺

[1237] **단계-3: N-(2-(다이메틸아미노)에틸)-4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)벤젠설포나마이드의 합성:** 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(100mg, 0.3 mmol, 1 당량)의 용액에 다이옥산(5ml) 및 4-아미노-N-(2-(다이메틸아미노)에틸)벤젠설포나마이드(82mg, 0.033mmol, 1.1 당량), 탄산세슘(146mg, 0.046mmol, 1.5 당량)을 첨가하고, 얻어진 반응 혼합물을 질소로 5분 동안 탈기시키고, 그 후 Pd(Oac)₂(07mg, 0.031mmol, 0.1 당량), BINAP(38mg, 0.056mmol, 0.2mmol)를 첨가하고, 얻어진 반응 혼합물을 100℃에서 15시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(25ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(40ml×2)로 추출하였다. 유기층을 물(35ml) 및 염수 용액(25ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 콤비-플래시에 의해 정제시켜 N-(2-(다이메틸아미노)에틸)-4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)벤젠설포나마이드(35mg, 99.90%)를 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 533 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.44 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.79 - 7.71 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.29 - 7.21 (m, 1H), 4.33 (t, J = 4.3

Hz, 2H), 4.22 (p, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.57 - 3.44 (m, 1H), 3.35 (t, $J = 4.4$ Hz, 4H), 3.14 - 3.03 (m, 1H), 3.03 - 2.93 (m, 1H), 2.77 (t, $J = 9.5$ Hz, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.43 (dq, $J = 14.3, 8.2$ Hz, 1H), 2.02 (dt, $J = 13.3, 7.6$ Hz, 1H), 1.26 (d, $J = 6.6$ Hz, 7H).

[1238] 실시예-122: *N*-(5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)-5-(피페리딘-4-일)티아졸-2-아민(화합물 514)의 합성.

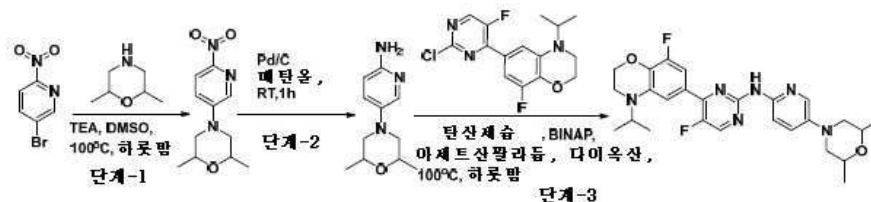


[1239]

[1240] 단계-1: tert-부틸 4-(2-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)티아졸-5-일)피페리딘-1-카복실레이트의 합성: 다이옥산(4ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(100mg, 0.3 mmol, 1 당량)의 용액에, tert-부틸 4-(2-아미노티아졸-4-일)피페리딘-1-카복실레이트(94mg, 0.33 mmol, 1.1 당량) 및 탄산칼륨(62mg, 0.45 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 10분 동안 탈기시키고 나서, Pd2(dba)3(27mg, 0.03 mmol, 0.1 당량) 및 Xphos(28mg, 0.06 mmol, 0.2 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(10ml)로 희석하였고, 에틸 아세테이트(10ml)로 추출하였다. 유기층을 물(5ml) 및 염수 용액(5ml)로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 tert-부틸 4-(2-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)티아졸-5-일)피페리딘-1-카복실레이트(135mg)를 점성 조질 잔사로서 얻었으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용되었다. LCMS: 573 [M+H]⁺

[1241] 단계-2: *N*-(5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)-5-(피페리딘-4-일)티아졸-2-아민의 합성: 에탄올 중 1.25M HCl(5ml) 중 tert-부틸 4-(2-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)티아졸-5-일)피페리딘-1-카복실레이트(135mg 조질물)의 용액을 50°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 용매를 감압하에 제거하여 조질물을 얻었으며, 이것을 역상 HPLC에 의해 정제시켜 *N*-(5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)-5-(피페리딘-4-일)티아졸-2-아민(10mg)을 회백색 고체 화합물로서 제공하였다. LCMS: 473 [M+H]⁺; ¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.74 (s, 1H), 8.57 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.72 (dd, $J = 15.3, 2.5$ Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.36 (dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 6.97 (t, $J = 9.4$ Hz, 1H), 4.30 (t, $J = 4.4$ Hz, 2H), 4.16 (p, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.30 (dd, $J = 9.6, 5.2$ Hz, 4H), 2.63 - 2.54 (m, 2H), 2.22 (s, 7H), 1.84 (dd, $J = 12.7, 3.6$ Hz, 2H), 1.54 (tt, $J = 13.3, 6.7$ Hz, 2H), 1.18 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H).

[1242] 실시예-123: *N*-(5-(2,6-다이메틸몰폴린-3-일)피리딘-2-일)-5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-아민(화합물 515)의 합성.



[1243]

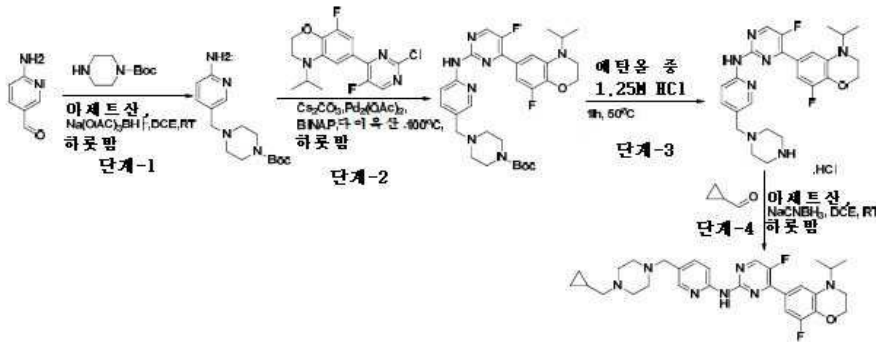
[1244] 단계-1: 2,6-다이메틸-4-(6-나이트로피리딘-3-일)몰폴린의 합성: DMSO(10ml) 중 5-브로모-2-나이트로피리딘(500 mg, 2.47 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, TEA(0.7ml, 4.94 mmol, 2 당량) 및 2,6-다이메틸몰폴린(426mg, 3.7 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100°C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(100ml)로 희석시키고, 관찰된 고체를 여과시키고, 진공하에 건조시켜 2,6-다이메틸-4-(6-나이트로피리딘-3-일)몰폴린(500mg, 85%)을 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 238

[M+H]⁺

[1245] **단계-2: 5-(2,6-다이메틸몰폴리노) 피리딘-2-아민의 합성:** 메탄올(5ml) 중 2,6-다이메틸-4-(6-나이트로피리딘-3-일) 몰폴린(200mg, 0.84 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, Pd/C(20% w/w)(50mg)를 H₂ atm 하에 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 RT에서 4시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 혼합물을 셀라이트 베드를 통과시키고, 여과액을 감압하에 농축시켜 5-(2,6-다이메틸몰폴리노) 피리딘-2-아민(150mg, 86%)을 희백색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 208 [M+H]⁺

[1246] **단계-3: N-(5-(2,6-다이메틸몰폴리노)피리딘-2-일)-5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-아민의 합성:** 다이옥산(5ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(100mg, 0.3 mmol, 1 당량)의 용액에, 5-(2,6-다이메틸몰폴리노)피리딘-2-아민(68mg, 0.33 mmol, 1.1 당량) 및 탄산세슘(147mg, 0.47mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30분 동안 탈기시키고 나서, 아세트산팔라듐(2mg, 0.006 mmol, 0.02 당량) 및 BINAP(8mg, 0.012 mmol, 0.04 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 역상 HPLC에 의해 정제시켜 N-(5-(2,6-다이메틸몰폴리노)피리딘-2-일)-5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-아민(80mg, 52%)을 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 497 [M+H]⁺; ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.69 (s, 1 H), 8.56 (d, J=3.9 Hz, 1 H), 7.92 - 8.06 (m, 2 H), 7.46 (s, 1 H), 7.38 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 7.17 (d, J=11.2 Hz, 1 H), 4.18 - 4.39 (m, 2 H), 3.99 - 4.15 (m, 1 H), 3.64 - 3.76 (m, 2 H), 3.54 (d, J=10.8 Hz, 2 H), 3.16 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 2.82 (dd, J=11.5, 5.6 Hz, 1 H), 2.26 (t, J=11.0 Hz, 2 H), 1.09 - 1.30 ppm (m, 12 H).

[1247] **실시예-124: N-(5-((4-(사이클로프로필메틸) 피페라진-1-일)메틸) 피리딘-2-일)-5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-아민(화합물 516)의 합성.**



[1248]

[1249] **단계-1: tert-부틸 4-((6-아미노피리딘-3-일)메틸) 피페라진-1-카복실레이트의 합성:** DCE(15ml) 중 6-아미노니코틴알데하이드(500mg, 8.19 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, tert-부틸 피페라진-1-카복실레이트(1830mg, 9.8 mmol, 1.2 당량), 아세트산(2.3ml, 41 mmol, 5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 0℃까지 냉각시키고 나서, Na(OAc)₃BH(2604mg, 12.2 mmol, 1.5 당량)를 상기 혼합물에 첨가하고, 온도를 RT로 상승시켰다. 이 반응 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 NaHCO₃의 포화 용액(50ml)으로 반응 중지시키고, 에틸 아세테이트(100ml×2)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 tert-부틸 4-((6-아미노피리딘-3-일)메틸) 피페라진-1-카복실레이트(500mg, 21%)를 갈색 점성 화합물로서 얻었다. LCMS: 293 [M+H]⁺

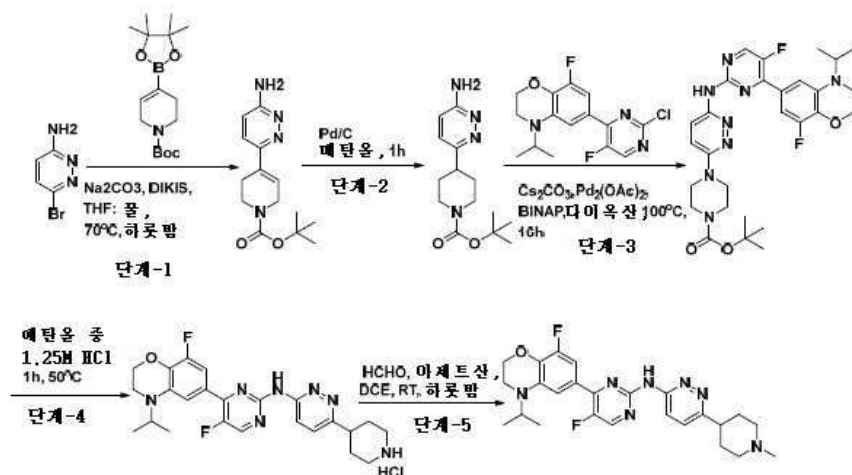
[1250] **단계-2: tert-부틸 4-((6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)메틸)피페라진-1-카복실레이트의 합성:** 다이옥산(10ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(500mg, 1.53 mmol, 1 당량)의 용액에, tert-부틸 4-((6-아미노피리딘-3-일)메틸)피페라진-1-카복실레이트(494mg, 1.69

mmol, 1.1 당량) 및 탄산세슘(748mg, 2.29 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30분 동안 탈기시키고 나서, 아세트산팔라듐(7mg, 0.03 mmol, 0.02 당량) 및 BINAP(38mg, 0.06 mmol, 0.04 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100°C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(50ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml×2)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 tert-부틸 4-((6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)메틸)피페라진-1-카복실레이트(700mg, 78%)를 갈색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 582 [M+H]⁺

[1251] **단계-3: 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(5-(피페라진-1-일메틸)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민의 합성:** 에탄올 중 1.25M HCl(10ml) 중 tert-부틸 4-((6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)메틸)피페라진-1-카복실레이트(700mg, 1.2 mmol, 1 당량)의 용액을 50°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 용매를 감압하에 제거하여 조질의 화합물을 얻었으며, 이것을 HCl염을 만들어서 정제시켜 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(5-(피페라진-1-일메틸)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민(500mg, 86%)을 황색 고체 화합물로서 제공하였다. LCMS: 482 [M+H]⁺

[1252] **단계-4: N-(5-((4-(사이클로프로필메틸) 피페라진-1-일)메틸) 피리딘-2-일)-5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-아민의 합성:** DCE(3ml) 중 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(5-(피페라진-1-일메틸)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민(100mg, 0.2 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, 사이클로프로판카브알데하이드(52mg, 0.61 mmol, 3 당량), 아세트산(0.06ml, 1.0 mmol, 5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 0°C까지 냉각시켰다. NaCNBH₃(38mg, 0.61 mmol, 3 당량)를 상기 혼합물에 첨가하고, 온도를 RT로 상승시켰다. 이 반응 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(25ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(50ml×2)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 역상 HPLC에 의해 정제시켜 N-(5-((4-(사이클로프로필메틸)피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일)-5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-아민(45mg, 41%)을 황색 고체 화합물로서 제공하였다. LCMS: 536 [M+H]⁺; ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.01 (s, 1H), 8.62 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.64(dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.19 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.30 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 4.17 (p, J = 6.6Hz, 1H), 3.43 (s, 2H), 3.31 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 2.40 (s, 8H), 2.14 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 1.19(d, J = 6.5 Hz, 6H), 0.79 (p, J = 6.2 Hz, 1H), 0.43 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 0.04 (d, J = 4.9 Hz, 2H).

[1253] **실시예-125: N-(5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)-6-(1-메틸피페리딘-4-일)피리다진-3-아민(화합물 517)의 합성.**

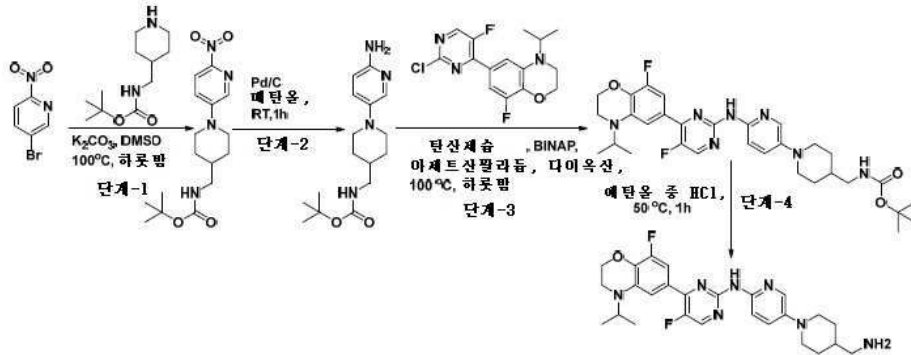


[1254]

- [1255] **단계-1: tert-부틸 4-(6-아미노피리다진-3-일)-3,6-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트의 합성:** 다이옥산: 물(8+2ml) 중 6-브로모피리다진-3-아민(668mg, 3.34 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, tert-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,6-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트(1200mg, 3.34mmol, 1 당량), Na₂CO₃(1062mg, 10.02mmol, 3당량) 및 Pd(PPh₃)Cl₂(120mg, 0.167mmol, 0.05 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 혼합물을 물(50ml)로 희석시키고, EtOAc(50ml×2)로 추출하였다. 유기층을 물(30ml) 및 염수(50ml)로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 tert-부틸 4-(6-아미노피리다진-3-일)-3,6-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트(10mg, 96.17%)를 갈색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 277 [M+H]⁺
- [1256] **단계-2: tert-부틸 4-(6-아미노피리다진-3-일)피페리딘-1-카복실레이트의 합성:** 에탄올(04ml) 중 tert-부틸 4-(6-아미노피리다진-3-일)-3,6-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트(200mg, 0.72 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, PdC(100mg, 0.087 mmol, 0.05 당량)를 RT에서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 RT에서 3시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 셀라이트 필터를 통과시켰다. 유기층을 물(20)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 tert-부틸 4-(6-아미노피리다진-3-일)피페리딘-1-카복실레이트(140mg, 97.10%)를 갈색 화합물로서 얻었다. LCMS: 279 [M+H]⁺
- [1257] **단계-3: tert-부틸 4-(6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리다진-3-일)피페리딘-1-카복실레이트의 합성:** 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(200mg, 0.6 mmol, 1 당량)의 용액에 다이옥산(5ml) 및 tert-부틸 4-(6-아미노피리다진-3-일)피페리딘-1-카복실레이트(185mg, 0.67mmol, 1.1 당량), 탄산세슘(297mg, 0.91mmol, 1.5 당량)을 첨가하고, 얻어진 반응 혼합물을 질소로 5분 동안 탈기시키고, 그 후 Pd(Oac)₂(14mg, 0.061mmol, 0.1 당량), BINAP(76mg, 0.122mmol, 0.2 당량)를 첨가하고, 얻어진 반응 혼합물을 100℃에서 15시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(20ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(30ml×3)로 추출하였다. 유기층을 물(35ml) 및 염수 용액(15ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 콤비-플래시에 의해 정제시켜 tert-부틸 4-(6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리다진-3-일)피페리딘-1-카복실레이트(360mg, 33.41%)를 얻었다. LCMS: 568 [M+H]⁺
- [1258] **단계-4: N-(5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)-6-(피페리딘-4-일)피리다진-3-아민 염산염의 합성:** tert-부틸 4-(6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리다진-3-일)피페리딘-1-카복실레이트(360mg, 0.81 mmol, 1 당량)의 용액을 에탄올 중 1.25M HCl(5ml)에 장입하고, 얻어진 반응 혼합물을 50℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 동결건조기하에서 건조시켜 N-(5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)-6-(1-메틸피페리딘-4-일)피리다진-3-아민을 벽돌색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 468 [M+H]⁺
- [1259] **단계-5: N-(5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)-6-(1-메틸피페리딘-4-일)피리다진-3-아민의 합성:** DCE(6ml) 중 N-(5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)-6-(1-메틸피페리딘-4-일)피리다진-3-아민(150mg, 0.32mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, 폼알데하이드(수중 40%)(0.33ml, 0.96 mmol, 3 당량), 아세트산(0.2 ml, 1.1mmol, 5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 0℃까지 냉각시켰다. NaCNBH₃(60mg, 0.91 mmol, 3 당량)를 상기 혼합물에 첨가하고, 온도를 RT로 상승시켰다. 이 반응 혼합물을 RT에서 4시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(20ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(25ml×2)로 추출하였다. 유기층을 물(15ml) 및 염수 용액(20 ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 역상 HPLC에 의해 정제시켜 N-(5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)-6-(1-메틸피페리딘-4-일)피리다진-3-아민(8mg, 98.22%)을 황색 고체 화합물로서 제공하였다. LCMS: 482 [M+H]⁺; ¹HNMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.58 (s, 1H), 8.64 (d, J = 3.7 Hz,

1H), 8.32 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.56(d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.18 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.30 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 4.14 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 2.89 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.00 (dd, J = 12.7, 9.8 Hz, 2H), 1.87 - 1.73 (m, 5H), 1.18 (d, J = 6.5 Hz, 6H).

[1260] 실시예-126: N-(5-(4-(아미노메틸) 피페리딘-1-일) 피리딘-2-일)-5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-아민(화합물 518)의 합성.



[1261]

[1262] 단계-1: tert-부틸 ((1-(6-나이트로피리딘-3-일)피페리딘-4-일)메틸) 카바메이트의 합성. DMSO(5ml) 중 5-브로모-2-나이트로피리딘(200mg, 0.99 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, K₂CO₃(273mg, 1.98 mmol, 2 당량) 및 tert-부틸 (피페리딘-4-일메틸) 카바메이트(424mg, 1.98 mmol, 2 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(50ml)로 희석시키고, 관찰된 고체를 여과시키고, 진공하에 건조시켜 tert-부틸 ((1-(6-나이트로피리딘-3-일)피페리딘-4-일)메틸)카바메이트(200mg, 59%)를 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 337 [M+H]⁺

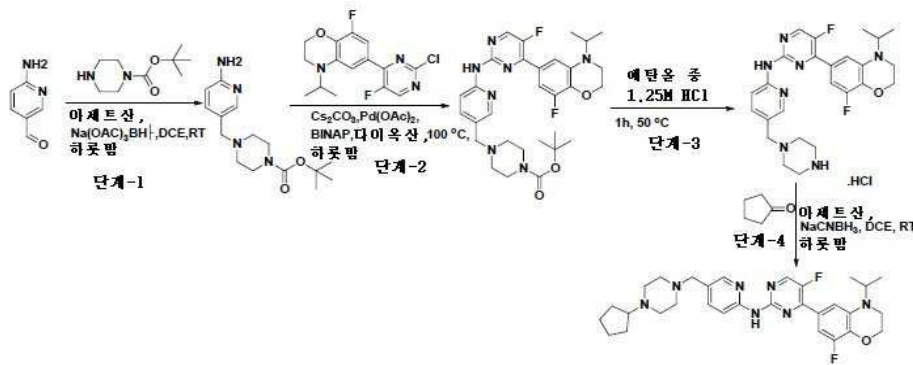
[1263] 단계-2: tert-부틸 ((1-(6-아미노피리딘-3-일)피페리딘-4-일)메틸) 카바메이트의 합성: 메탄올(10ml) 중 tert-부틸 ((1-(6-나이트로피리딘-3-일)피페리딘-4-일)메틸) 카바메이트(200mg, 0.59 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, Pd/C(20% w/w)(40mg)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 혼합물을 셀라이트 베드를 통과시키고, 여과액을 감압하에 농축시켜 tert-부틸 ((1-(6-아미노피리딘-3-일)피페리딘-4-일)메틸) 카바메이트(150mg, 82%)를 갈색 점성 화합물로서 얻었다. LCMS: 307 [M+H]⁺

[1264] 단계-3: tert-부틸 ((1-(6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)피페리딘-4-일)메틸)카바메이트의 합성: 다이옥산(5ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(100mg, 0.3 mmol, 1 당량)의 용액에, tert-부틸 ((1-(6-아미노피리딘-3-일)피페리딘-4-일)메틸)카바메이트(101mg, 0.33 mmol, 1.1 당량) 및 탄산세슘(147mg, 0.47 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30분 동안 탈기시키고 나서, 아세트산팔라듐(2mg, 0.006 mmol, 0.02 당량) 및 BINAP(8mg, 0.012 mmol, 0.04 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 tert-부틸 ((1-(6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)피페리딘-4-일)메틸)카바메이트(160mg, 87%)를 갈색 점성 화합물로서 얻었다. LCMS: 596 [M+H]⁺

[1265] 단계-4: N-(5-(4-(아미노메틸) 피페리딘-1-일) 피리딘-2-일)-5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-아민의 합성: tert-부틸 ((1-(6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)피페리딘-4-일)메틸)카바메이트(160mg, 0.26 mmol, 1 당량)를 에탄올 중 1.25M HCl(5ml)에 장입하고, 얻어진 반응 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 용매를 감압하에 제거하여 조질물을 얻었으며, 이것을 역상 HPLC에 의해 정제시켜 N-(5-(4-(아미노메틸)피페리딘-1-일)피리딘-2-일)-5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-

아민(80mg, 60%)을 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 496 [M+H]⁺; ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.66 (s, 1H), 8.55 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.05 - 7.96 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.39 (dd, J = 9.1, 3.0 Hz, 1H), 7.21 - 7.13 (m, 1H), 4.30 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 4.14 (hept, J = 7.0 Hz, 1H), 3.64 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.30 (t, J = 4.2 Hz, 2H), 2.75 - 2.57 (m, 4H), 1.82 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 1.62 (s, 1H), 1.37 - 1.20 (m, 2H), 1.18 (d, J = 6.5 Hz, 6H).

[1266] 실시예-127: N-(5-((4-사이클로헥틸피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일)-5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-아민(화합물 519)의 합성.



[1267]

[1268] 단계-1: tert-부틸 4-((6-아미노피리딘-3-일)메틸)피페라진-1-카복실레이트의 합성: DCE(15ml) 중 6-아미노니코틴알데하이드(500mg, 8.19 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, tert-부틸 피페라진-1-카복실레이트(1830mg, 9.8 mmol, 1.2 당량), 아세트산(2.3ml, 41 mmol, 5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 0°C까지 냉각시키고 나서, Na(OAc)₃BH(2604mg, 12.2 mmol, 1.5 당량)를 상기 혼합물에 첨가하고, 온도를 RT로 상승시켰다. 이 반응 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 NaHCO₃의 포화 용액(50ml)으로 반응 중지시키고, 에틸 아세테이트(100ml×2)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 tert-부틸 4-((6-아미노피리딘-3-일)메틸)피페라진-1-카복실레이트(500mg, 21%)를 갈색 점성 화합물로서 얻었다. LCMS: 293 [M+H]⁺

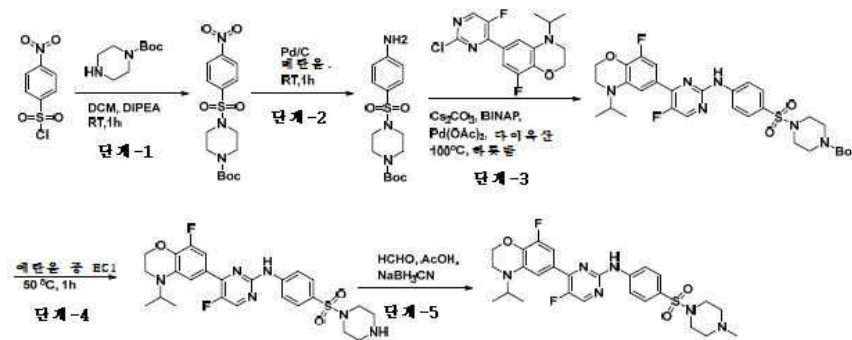
[1269] 단계-2: tert-부틸 4-((6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)메틸)피페라진-1-카복실레이트의 합성. 다이옥산(10ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(500mg, 1.53 mmol, 1 당량)의 용액에, tert-부틸 4-((6-아미노피리딘-3-일)메틸)피페라진-1-카복실레이트(494mg, 1.69 mmol, 1.1 당량) 및 탄산세슘(748mg, 2.29 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30분 동안 탈기시키고 나서, 아세트산팔라듐(7mg, 0.03 mmol, 0.02 당량) 및 BINAP(38mg, 0.06 mmol, 0.04 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100°C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(50ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml×2)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 tert-부틸 4-((6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)메틸)피페라진-1-카복실레이트(700mg, 78%)를 갈색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 582 [M+H]⁺

[1270] 단계-3: 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(5-(피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민의 합성. 에탄올 중 1.25M HCl(10ml) 중 tert-부틸 4-((6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)메틸)피페라진-1-카복실레이트(700mg, 1.2 mmol, 1 당량)의 용액을 50°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 용매를 감압하에 제거하여 조질의 화합물을 얻었으며, 이것을 HCl염을 만들어서 정제시켜 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(5-(피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민(500mg, 86%)을 황색 고체 화합물로서 제공하였다. LCMS: 482 [M+H]⁺

당량)의 교반된 용액을, 70°C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 용매를 감압 하에 완전히 제거하여 6-아미노니코틴아마이드(250mg, 93%)를 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 138 [M+H]⁺

[1278] **단계-2: 6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)니코틴아마이드의 합성:** 다이옥산(3ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(100mg, 0.3 mmol, 1 당량)의 용액에, 6-아미노니코틴아마이드(45mg, 0.33 mmol, 1.1 당량) 및 탄산칼륨(104mg, 0.75 mmol, 2.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30분 동안 탈기시키고 나서, Pd(dppf)Cl₂.DCM(12mg, 0.015 mmol, 0.05 당량) 및 X-Phos(14mg, 0.03 mmol, 0.1 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 역상 HPLC에 의해 정제시켜 6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)니코틴아마이드(5mg, 4%)를 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 427 [M+H]⁺; ¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.39 (s, 1H), 8.80 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.68 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 8.28(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.18 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.20 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.31 (t, *J* = 4.3 Hz, 2H), 4.17 (h, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.35 (s, 2 H), 1.20 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H).

[1279] **실시예-130: 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(4-((4-메틸피페라진-1-일)설포닐)페닐)피리미딘-2-아민(화합물 522)의 합성.**



[1280] **단계-1: tert-부틸 4-((4-나이트로페닐) 설포닐) 피페라진-1-카복실레이트의 합성.** DCM(2ml) 중 4-나이트로벤젠 설포닐 클로라이드(129mg, 0.58 mmol, 1.3 당량)의 교반된 용액에 DIPEA(0.1ml, 0.59mmol, 1.1 당량) 및 tert-부틸 피페라진-1-카복실레이트(100mg, 0.0.54mmol, 1 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 혼합물을 물(50ml)로 희석시키고, DCM(50ml×2)으로 추출하였다. 유기층을 물(20ml) 및 염수(20ml)로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 tert-부틸 피페라진-1-카복실레이트(70mg, 88.75%)를 약간 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 272 [M+H]⁺

[1282] **단계-2: tert-부틸 4-((4-아미노페닐) 설포닐) 피페라진-1-카복실레이트의 합성:** 에탄올:물(8+2ml) 중 tert-부틸 4-((4-나이트로페닐) 설포닐) 피페라진-1-카복실레이트(200mg, 0.53 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, Fe(가루), NH₄Cl(300mg, 5.39 mmol, 10당량)을 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 80°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 셀라이트 필터를 통과시켰다. 유기층을 물(20)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 tert-부틸 4-((4-아미노페닐) 설포닐) 피페라진-1-카복실레이트(120mg, 99.10%)를 갈색 화합물로서 얻었다. LCMS: 242 [M+H]⁺

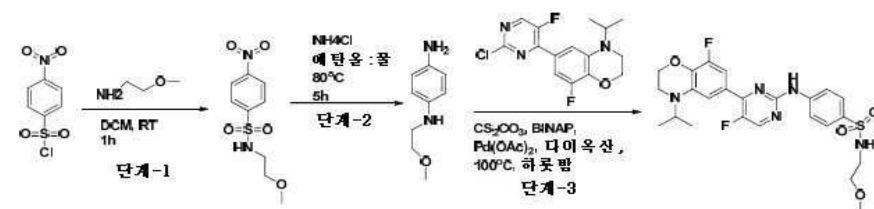
[1283] **단계-3: tert-부틸 4-((4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)페닐)설포닐)피페라진-1-카복실레이트의 합성:** 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(130mg, 0.539mmol, 1 당량)의 용액에

다이옥산(5ml) 및 tert-부틸 4-((4-아미노페닐)설포닐)피페라진-1-카복실레이트(175mg, 0.539mmol, 1 당량), 탄산세슘(258mg, 0.791mmol, 1.5 당량)을 첨가하고, 얻어진 반응 혼합물을 질소로 5분 동안 탈기시키고, 그 후 Pd(OAc)₂(20mg, 0.053mmol, 0.1 당량), BINAP(80mg, 0.122mmol, 0.2 당량)를 첨가하고, 얻어진 반응 혼합물을 100°C에서 15시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(25ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(30ml×3)로 추출하였다. 유기층을 물(35ml) 및 염수 용액(15ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 콤비-플래시에 의해 정제시켜 tert-부틸 4-((4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)페닐)설포닐)피페라진-1-카복실레이트(160mg, 43.13%)를 얻었다. LCMS: 531 [M+H]⁺

[1284] 단계-4: 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(4-(피페라진-1-일설포닐)페닐)피리미딘-2-아민의 합성: tert-부틸 4-((4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)페닐)설포닐)피페라진-1-카복실레이트(150mg, 0.52 mmol, 1 당량)의 용액에 에탄올 중 1.25M HCl(5ml)을 장입하고, 얻어진 반응 혼합물을 50°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 동결건조기하에서 건조시켜 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(4-(피페라진-1-일설포닐)페닐)피리미딘-2-아민(50mg, 41.46%)을 벽돌색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 531 [M+H]⁺

[1285] 단계-5: 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-((4-메틸피페라진-1-일)설포닐)페닐)피리미딘-2-아민의 합성: DCE(6ml) 중 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(4-(피페라진-1-일설포닐)페닐)피리미딘-2-아민(300mg, 0.63mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, 폼알데하이드(수중 40%)(0.33ml, 0.96 mmol, 3 당량), 아세트산(0.2ml, 1.1mmol, 5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 0°C까지 냉각시켰다. NaCNBH₃(60mg, 0.91 mmol, 3 당량)를 상기 혼합물에 첨가하고, 온도를 RT로 상승시켰다. 이 반응 혼합물을 RT에서 4시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(20ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(25ml×2)로 추출하였다. 유기층을 물(15ml) 및 염수 용액(20ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 역상 HPLC에 의해 정제시켜 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-((4-메틸피페라진-1-일)설포닐)페닐)피리미딘-2-아민(10mg, 98.22%)을 황색 고체 화합물로서 제공하였다. LCMS: 545 [M+H]⁺; ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.30 (s, 1H), 8.67 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.5Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.19 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.31 (t, J = 4.2 Hz, 2H), 4.16(p, J = 6.6 Hz, 1H), 3.32 (t, J = 4.5 Hz, 3H), 3.14 (s, 2H), 2.94 - 2.83 (m, 4H), 2.35 (t, J = 4.6 Hz, 6H), 2.13 (s, 3H), 1.19 (d, J = 6.5 Hz, 6H).

[1286] 실시예-131: 4-(5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일아미노)-N-(2-메톡시에틸)벤젠설포나마이드(화합물 523)의 합성.



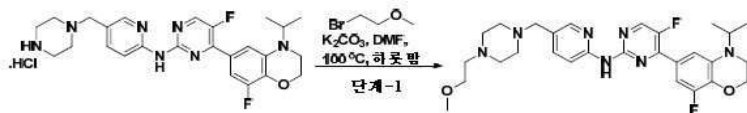
[1287] 단계-1: N-(2-메톡시에틸)-4-나이트로-벤젠설포나마이드의 합성: DCM(5ml) 중 4-나이트로벤젠설포닐 클로라이드(100mg, 0.45 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에 DIPEA(0.2ml, 0.59mmol, 1.1 당량), 및 2-메톡시에탄아민(100mg, 0.54mmol, 1 당량)을 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 혼합물을 물(20ml)로 희석시키고, DCM(15ml×2)으로 추출하였다. 유기층을 물(20ml) 및 염수(20ml)로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 N-(2-메톡시에틸)-4-나이트로-벤젠설포나마이드(70mg, 88.75%)를 약간 황색 고체 화합물로서

얻었다. LCMS: 260 [M+H]⁺

[1289] **단계-2: 4-아미노-N-(2-메톡시에틸)벤젠설포아마이드의 합성:** 에탄올:물(8+2ml) 중 N-(2-메톡시에틸)-4-나이트로-벤젠설포아마이드(200mg, 0.76 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, Fe(가루), NH₄Cl(407mg, 7.6 mmol, 10당량)을 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 80℃에서 5시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 셀라이트 필터를 통과시켰다. 유기층을 물(30)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 4-아미노-N-(2-메톡시에틸)벤젠설포아마이드(129mg, 99.10%)를 갈색 화합물로서 얻었다. LCMS: 242 [M+H]⁺

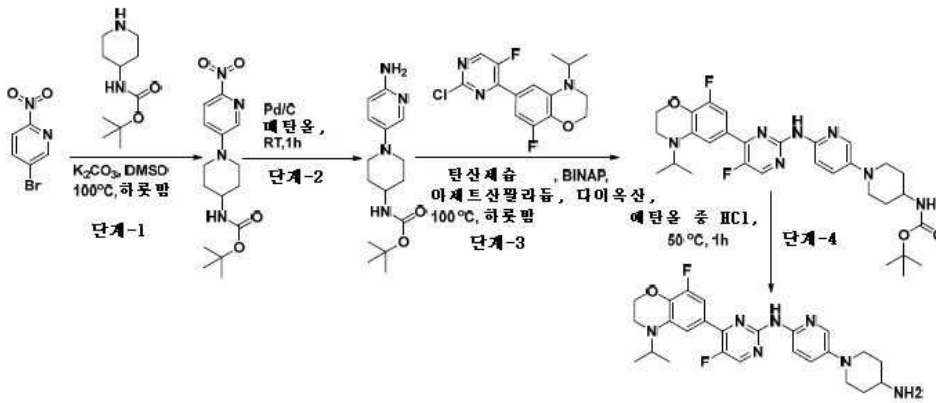
[1290] **단계-3: 4-(5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일아미노)-N-(2-메톡시에틸)벤젠설포아마이드의 합성:** 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(130mg, 0.53mmol, 1 당량)의 용액에 다이옥산(5ml), (2Z)-N4-(2-메톡시에틸)펜타-2,4-다이엔-1,4-다이아민(175mg, 0.539mmol, 1 당량), 탄산세슘(258mg, 0.791mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다, 얻어진 반응 혼합물을 질소로 5분 동안 탈기시키고, 그 후 Pd(Oac)₂(20mg, 0.053mmol, 0.1 당량), BINAP(80mg, 0.122mmol, 0.2 당량)를 첨가하고, 얻어진 반응 혼합물을 100℃에서 15시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(30ml×3)로 추출하였다. 유기층을 물(35ml) 및 염수 용액(15ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 역상 HPLC에 의해 정제시켜 4-(5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일아미노)-N-(2-메톡시에틸)벤젠설포아마이드(75mg, 98.13%)를 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 520 [M+H]⁺; ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.19 (s, 1H), 8.65 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.70(d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.54 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.22 - 7.14 (m, 1H), 4.31 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 4.15 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 3.29 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.88 (q, J = 5.9 Hz, 2H), 1.20 (d, J = 6.5Hz, 7H).

[1291] **실시예-132:** 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(5-((4-(2-메톡시에틸)피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민(화합물 524)의 합성.



[1292] DMF(8ml) 중 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(5-(피페라진-1-일메틸)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민(500mg, 1.03 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, K₂CO₃(200mg, 1.98 mmol, 2 당량) 및 1-브로모-2-메톡시에탄(1000mg, 1.58 mmol, 2 당량)을 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(50ml)로 희석시키고, 에틸아세테이트(30ml×3):물(30ml)로 추출하였다. 얻어진 유기층을 진공하에 건조시킨 후, 유기층을 역상 크로마토그래피에 의해 정제시켜 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(5-((4-(2-메톡시에틸)피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민(0.05mg, 93.83%)을 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 540 [M+H]⁺; ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.98 (s, 1H), 8.62 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.64(dd, J = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.19 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.30 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 4.17 (p, J = 6.6Hz, 1H), 3.42 (dd, J = 11.7, 5.9 Hz, 4H), 3.22 (s, 3H), 2.45 - 2.35 (m, 8H), 1.20 (d, J = 6.5 Hz, 6H).

[1294] **실시예-133:** N-(5-(4-아미노피페리딘-1-일) 피리딘-2-일)-5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-아민(화합물 788)의 합성.



[1295]

[1296]

단계-1: tert-부틸 (1-(6-나이트로피리딘-3-일)피페리딘-4-일) 카바메이트의 합성: DMSO(5ml) 중 5-브로모-2-나이트로피리딘(300mg, 1.48 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, K₂CO₃(410mg, 2.97 mmol, 2 당량) 및 tert-부틸 피페리딘-4-일카바메이트(594mg, 2.97 mmol, 2 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100°C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(50ml)로 희석시키고, 관찰된 고체를 여과시키고, 진공하에 건조시켜 tert-부틸 (1-(6-나이트로피리딘-3-일)피페리딘-4-일)카바메이트(400mg, 83%)를 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 323 [M+H]⁺

[1297]

단계-2: tert-부틸 (1-(6-아미노피리딘-3-일)피페리딘-4-일) 카바메이트의 합성: 메탄올(10ml) 중 tert-부틸 (1-(6-나이트로피리딘-3-일)피페리딘-4-일) 카바메이트(200mg, 0.62 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, Pd/C(20% w/w)(40mg)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 혼합물을 셀라이트 베드를 통과시키고, 여과액을 감압하에 농축시켜 tert-부틸 (1-(6-아미노피리딘-3-일)피페리딘-4-일) 카바메이트(150mg, 82%)를 자색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 293 [M+H]⁺

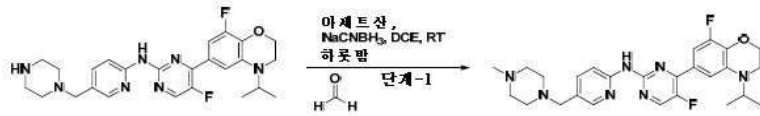
[1298]

단계-3: tert-부틸 (1-(6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)피페리딘-4-일)카바메이트의 합성: 다이옥산(5ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(100mg, 0.3 mmol, 1 당량)의 용액에, tert-부틸 (1-(6-아미노피리딘-3-일)피페리딘-4-일)카바메이트(96mg, 0.33 mmol, 1.1 당량) 및 탄산세슘(147mg, 0.47 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30분 동안 탈기시키고 나서, 아세트산팔라듐(2mg, 0.006 mmol, 0.02 당량) 및 BINAP(8mg, 0.012 mmol, 0.04 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100°C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 tert-부틸 (1-(6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)피페리딘-4-일)카바메이트(150mg, 84%)를 갈색 점성 화합물로서 얻었다. LCMS: 582 [M+H]⁺

[1299]

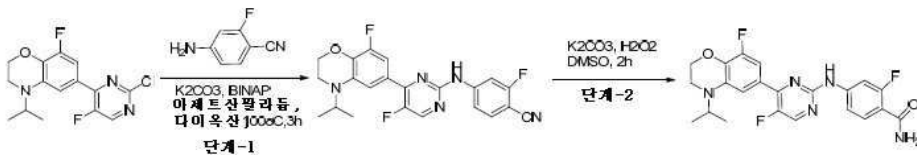
단계-4: N-(5-(4-아미노피페리딘-1-일) 피리딘-2-일)-5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-아민의 합성: tert-부틸 (1-(6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)피페리딘-4-일)카바메이트(150mg, 0.26 mmol, 1 당량)를 에탄올 중 1.25M HCl(5ml)에 장입하고, 얻어진 반응 혼합물을 50°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 용매를 감압하에 제거하여 조질물을 얻었으며, 이것을 역상 HPLC에 의해 정제시켜 N-(5-(4-아미노피페리딘-1-일)피리딘-2-일)-5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-아민(60mg, 48%)을 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 482 [M+H]⁺; ¹HNMR: (DMSO-d₆, 400MHz): δ 9.68 (s, 1 H), 8.56 (d, J=3.9 Hz, 1 H), 7.84 - 8.05 (m, 2 H), 7.46 (s, 1 H), 7.39 (dd, J=8.8, 2.6 Hz, 1 H), 7.17 (d, J=11.4 Hz, 1 H), 4.30 (br. s., 2 H), 4.02 - 4.18 (m, 1 H), 3.63 (d, J=12.3 Hz, 2 H), 3.30 (br. s., 2 H), 2.98 (br. s., 1 H), 2.74 (t, J=11.6 Hz, 2 H), 1.90 (d, J=11.4 Hz, 2 H), 1.53 (d, J=9.6 Hz, 2 H), 1.19 ppm (d, J=6.1 Hz, 6 H).

[1300] 실시예-134: 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민(화합물 789)의 합성.



[1301] 단계-1: 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민의 합성: DCE(3ml) 중 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민(100mg, 0.2 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, 폼알데하이드(수중 40%)(0.03ml, 0.61 mmol, 3 당량), 아세트산(0.06ml, 1.0 mmol, 5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 0℃까지 냉각시켰다. NaCNBH₃(38mg, 0.61 mmol, 3 당량)를 상기 혼합물에 첨가하고, 온도를 RT로 상승시켰다. 이 반응 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(25ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(50ml×2)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 역상 HPLC에 의해 정제시켜 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민(10mg, 10%)을 회백색 고체 화합물로서 제공하였다. LCMS: 496 [M+H]⁺; ¹HNMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ 9.97 (s, 1 H), 8.62 (d, J=3.9 Hz, 1 H), 8.06 - 8.23 (m, 1 H), 7.64 (d, J=10.5 Hz, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.19 (d, J=11.8 Hz, 1 H), 4.31 (br. s., 2 H), 4.04 - 4.21 (m, 1 H), 3.43 (s, 2H), 3.30 (t, J = 4.2 Hz, 2H), 2.35 (d, J=18.9 Hz, 8 H), 2.15 (s, 3 H), 1.20 ppm (d, J=6.1 Hz, 6 H).

[1303] 실시예-135: 2-플루오로-4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)벤즈아마이드(화합물 790)의 합성.

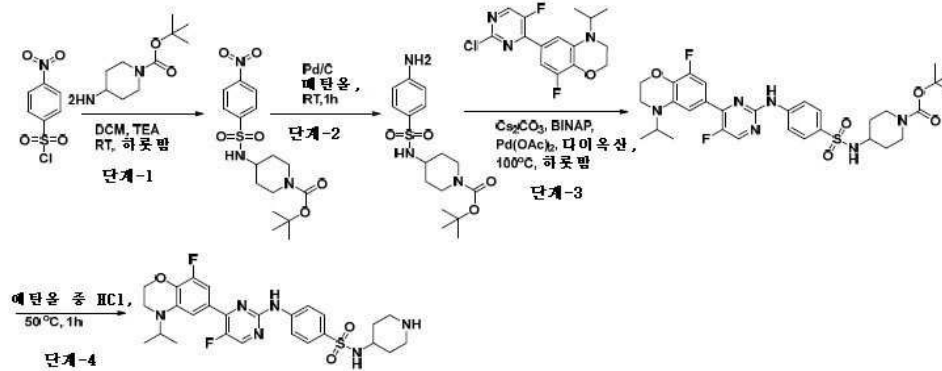


[1304] 단계-1: 2-플루오로-4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)벤조나이트릴의 합성: 다이옥산(5ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(500mg, 1.53 mmol, 1 당량)의 용액에, 4-아미노-2-플루오로벤조나이트릴(280mg, 1.69 mmol, 1.1 당량) 및 탄산세슘(745mg, 2.29 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30분 동안 탈기시키고 나서, 아세트산팔라듐(35mg, 0.153 mmol, 0.02 당량) 및 BINAP(191mg, 0.36 mmol, 0.2 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100 ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 2-플루오로-4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)벤조나이트릴(400mg, 84%)을 갈색 점성 화합물로서 얻었다. LCMS: 426[M+H]⁺

[1306] 단계-2: 2-플루오로-4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)벤즈아마이드의 합성: DMSO(5ml) 중 2-플루오로-4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)벤조나이트릴 (200mg, 0.46 mmol, 1 당량)의 용액에, K₂CO₃(126mg, 0.93 mmol, 2 당량) 및 H₂O₂(80mg, 1.84 mmol, 4 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 RT에서 2시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 역상 크로마토그래피에 의해 정제시켜 2-플루오로-4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-

일)피리미딘-2-일)아미노)벤즈아마이드(5mg, 99.48%)를 연황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 444 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.26 (d, J=7.91, 8.25Hz, 1H) 8.10 (d, J=8.20 Hz, 1 H) 7.81 (t, J=8.20 Hz, 1 H) 7.5 (s, 1 H) 7.42(d, 1 H) 8.20 (dd, 1 H), 4.32 (d, 3H), 3.45 (s, 1 H) 1.23 (s, 6 H).

[1307] 실시예-136: 4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)-N-(피페리딘-4-일)벤젠설포나마이드(화합물 791)의 합성.



[1308]

[1309] 단계-1: tert-부틸 4-((4-나이트로페닐) 설포닐) 피페라진-1-카복실레이트의 합성. DCM(10ml) 중 4-나이트로벤젠설포닐 클로라이드(500mg, 2.26 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에 TEA(0.5ml, 3.39 mmol, 1.5 당량), 및 tert-부틸 피페라진-1-카복실레이트(407mg, 4.07 mmol, 1.8 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 RT에서 하룻밤 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 혼합물을 물(50ml)로 희석시키고, DCM(50ml×2)으로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수(50ml)로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 tert-부틸 피페라진-1-카복실레이트(500mg, 57%)를 연갈색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 386 [M+H]⁺

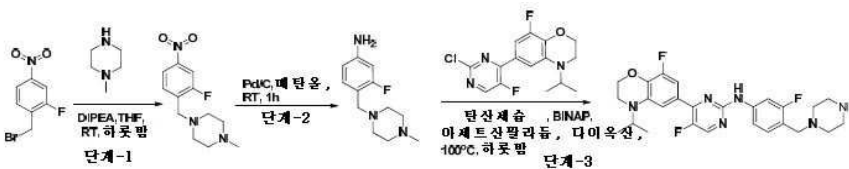
[1310] 단계-2: tert-부틸 4-((4-아미노페닐) 설포닐) 피페라진-1-카복실레이트의 합성: 메탄올(10ml) 중 tert-부틸 4-((4-나이트로페닐) 설포닐) 피페라진-1-카복실레이트(200mg, 0.51 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, Pd/C(20% w/w)(40mg)를 H₂ atm 하에 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 RT에서 4시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 혼합물을 셀라이트 베드를 통과시키고, 여과액을 감압하에 농축시켜 tert-부틸 4-(6-아미노피리딘-3-일)-3-옥소피페라진-1-카복실레이트(160mg, 86%)를 희백색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 356 [M+H]⁺

[1311] 단계-3: tert-부틸 4-((4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)페닐)설포닐)피페라진-1-카복실레이트의 합성: 다이옥산(10ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(100mg, 0.3 mmol, 1 당량)의 용액에, tert-부틸 4-(6-아미노피리딘-3-일)-3-옥소피페라진-1-카복실레이트(117mg, 0.33 mmol, 1.1 당량) 및 탄산세슘(147mg, 0.47 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30분 동안 퍼지시키고 나서, 아세트산팔라듐(2mg, 0.006 mmol, 0.02 당량) 및 BINAP(8mg, 0.012 mmol, 0.04 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수(50ml)로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 tert-부틸 4-(6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)-3-옥소피페라진-1-카복실레이트(150mg, 76%)를 갈색 점성 화합물로서 얻었다. LCMS: 645 [M+H]⁺

[1312] 단계-4: 4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)-N-(피페리딘-4-일)벤젠설포나마이드의 합성: tert-부틸 4-(6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)-3-옥소피페라진-1-카복실레이트(150mg, 0.23 mmol, 1 당량)를 에탄올 중 1.25M HCl(5ml)에 장입하고, 얻어진 반응 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 용매를 감압하에 제거하여 조질물을 얻었으며, 이것을 역상 HPLC에 의해 정제시켜 4-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-

3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)-N-(피페리딘-4-일)벤젠설포아마이드(2mg, 2%)를 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 545 [M+H]⁺; ¹HNMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ 10.21 (br. s., 1 H), 8.65 (br. s., 1 H), 7.94 (d, J=8.3 Hz, 2 H), 7.71 (d, J=7.9 Hz, 2 H), 7.60 (br. s., 1 H), 7.44 (br. s., 1 H), 7.18 (d, J=12.3 Hz, 1 H), 4.31 (br. s., 2 H), 4.16 (br. s., 1 H), 3.39 (m, 2 H), 3.17 (br. s., 1 H), 2.99 (br. s., 2 H), 2.92 (br. s., 2 H), 2.09 (br. s., 1 H), 1.54 (br. s., 2 H), 1.36 (br. s., 2 H), 1.20 ppm (d, J=6.1 Hz, 6 H).

[1313] 실시예-137: 5-플루오로-N-(3-플루오로-4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-아민(화합물 792)의 합성.



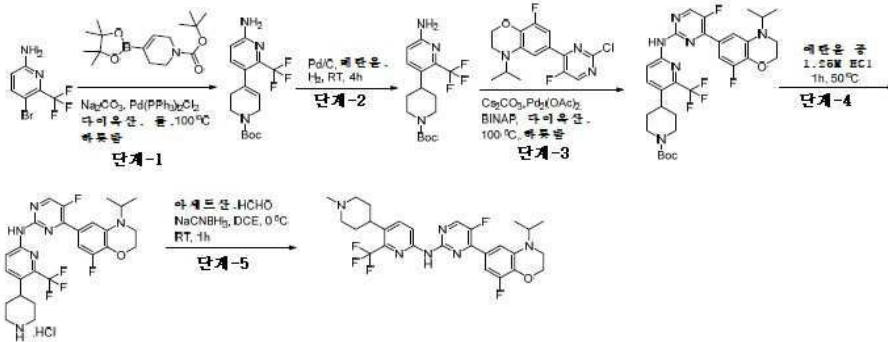
[1314]

[1315] 단계-1: 1-(2-플루오로-4-나이트로벤질)-4-메틸피페라진의 합성: THF(10ml) 중 1-(브로모메틸)-2-플루오로-4-나이트로벤질(300mg, 1.29 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, 1-메틸피페라진(386mg, 3.87 mmol, 3 당량) 및 DIPEA(0.7ml, 3.87 mmol, 3 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 RT에서 하룻밤 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS 및 NMR에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 1-(2-플루오로-4-나이트로벤질)-4-메틸피페라진(300mg, 92%)을 황색 점성 화합물로서 얻었다. LCMS: 254 [M+H]⁺

[1316] 단계-2: 3-플루오로-4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)아닐린의 합성: 메탄올(10ml) 중 1-(2-플루오로-4-나이트로벤질)-4-메틸피페라진(300mg, 1.18 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, Pd/C(20% w/w)(60mg)를 H₂ atm 하에 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 혼합물을 셀라이트 베드를 통과시키고, 여과액을 감압하에 농축시켜 3-플루오로-4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)아닐린(200mg, 75%)을 회백색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 224 [M+H]⁺

[1317] 단계-3: 5-플루오로-N-(3-플루오로-4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-아민의 합성: 다이옥산(10ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(100mg, 0.3 mmol, 1 당량)의 용액에, 3-플루오로-4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)아닐린(74mg, 0.33 mmol, 1.1 당량) 및 탄산세슘(147mg, 0.47 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30분 동안 탈기시키고 나서, 아세트산팔라듐(2mg, 0.006 mmol, 0.02 당량) 및 BINAP(8mg, 0.012 mmol, 0.04 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100 °C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 역상 HPLC에 의해 정제시켜 5-플루오로-N-(3-플루오로-4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-아민(50mg, 32%)을 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 513 [M+H]⁺; ¹HNMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ 9.93 (s, 1 H), 8.61 (d, J=3.9 Hz, 1 H), 7.77 (dd, J=12.9, 1.5 Hz, 1 H), 7.37 - 7.52 (m, 2 H), 7.22 - 7.29 (m, 1 H), 7.17 (d, J=11.0 Hz, 1 H), 4.30 (t, J=3.9 Hz, 2 H), 4.17 (s, 1 H), 3.44 (s, 2 H), 3.13 - 3.39 (m, 2 H), 2.38 (br. s., 4 H), 2.33 (br. s., 4 H), 2.15 (s, 3 H), 1.18 ppm (d, J=6.6 Hz, 6 H).

[1318] 실시예-138: 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(5-(1-메틸피페리딘-4-일)-6-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민(화합물 841)의 합성.



[1319]

[1320]

단계-1: tert-부틸 6-아미노-2-(트라이플루오로메틸)-3',6'-다이하이드로-[3,4'-바이피리딘]-1'(2'H)-카복실레이트의 합성: 다이옥산:물(10ml:3ml) 중 5-브로모-6-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-아민(500mg, 2.07 mmol, 1 당량)의 용액에, tert-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,6-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트(705mg, 2.28 mmol, 1.1 당량) 및 탄산나트륨(329mg, 3.11 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30분 동안 탈기시키고 나서, Pd(PPh₃)₂Cl₂(72mg, 0.1 mmol, 0.05 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100℃에서 6시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 반응 혼합물을 물(20ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(25ml×2)로 추출하였다. 합한 유기층을 물(30ml) 및 염수 용액(30ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 100 내지 200 메시 실리카겔 칼럼을 이용해서 정상 콤비 플래시에 의해 정제시켜 tert-부틸 6-아미노-2-(트라이플루오로메틸)-3',6'-다이하이드로-[3,4'-바이피리딘]-1'(2'H)-카복실레이트(450 mg, 63%)를 희백색 고체 화합물로서 제공하였다. LCMS: 343 [M+H]⁺

[1321]

단계-2: tert-부틸 4-(6-아미노-2-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)피페리딘-1-카복실레이트의 합성: 메탄올(10ml) 중 tert-부틸 6-아미노-2-(트라이플루오로메틸)-3',6'-다이하이드로-[3,4'-바이피리딘]-1'(2'H)-카복실레이트(200mg, 0.58 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, Pd/C(10 중량%)(40mg)를 H₂ atm 하에 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 RT에서 6시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 혼합물을 셀라이트 베드를 통과시키고, 여과액을 감압하에 농축시켜 tert-부틸 4-(6-아미노-2-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)피페리딘-1-카복실레이트(180mg, 90%)를 희백색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 345 [M+H]⁺

[1322]

단계-3: tert-부틸 4-(6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)-2-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)피페리딘-1-카복실레이트의 합성: 다이옥산(6 ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(150mg, 0.45 mmol, 1 당량)의 용액에, tert-부틸 4-(6-아미노-2-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)피페리딘-1-카복실레이트(175mg, 0.5 mmol, 1.1 당량) 및 탄산세슘(224mg, 0.69 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 10분 동안 탈기시키고 나서, 아세트산팔라듐(10mg, 0.046 mmol, 0.1 당량) 및 BINAP(57mg, 0.092 mmol, 0.2 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(10ml)로 희석하였고, 에틸 아세테이트(15ml)로 추출하였다. 유기층을 물(10ml) 및 염수 용액(10ml)로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 100 내지 200 메시 실리카겔 칼럼을 이용해서 정상 콤비 플래시에 의해 정제시켜 tert-부틸 4-(6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)-2-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)피페리딘-1-카복실레이트(120mg, 41%)를 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 635 [M+H]⁺

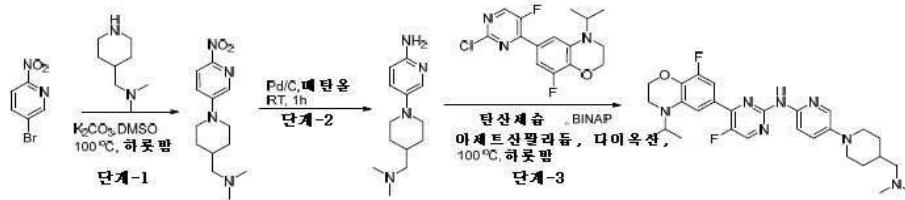
[1323]

단계-4: 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(5-(피페리딘-4-일)-6-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민 염산염의 합성: 에탄올 중 1.25M HCl(4ml) 중 tert-부틸 4-(6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)-2-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)피페리딘-1-카복실레이트(120mg, 0.2 mmol, 1 당량)의 용액을 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 용매를 감압하에 제거하여 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(5-(피페리딘-4-일)-6-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민 염산염(90mg, 84%)을 황색 고체 화합

물로서 얻었다. LCMS: 535 [M+H]⁺

[1324] 단계-5: 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(5-(1-메틸피페리딘-4-일)-6-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민의 합성: DCE(5ml) 중 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(5-(피페리딘-4-일)-6-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민(100mg, 0.19 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, 폼알데하이드(수중 30%)(84mg, 0.93 mmol, 5 당량), 아세트산(57mg, 0.93 mmol, 5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 RT에서 1 시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 0℃까지 냉각시켰다. NaCNBH₃(23mg, 0.38 mmol, 2 당량)를 상기 혼합물에 첨가하고, 온도를 RT까지 상승시켰다. 이 반응 혼합물을 RT에서 4시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(20ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(20ml×2)로 추출하였다. 유기층을 물(20ml) 및 염수 용액(20ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 역상 HPLC에 의해 정제시켜 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(5-(1-메틸피페리딘-4-일)-6-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민(15mg, 14%)을 고체 화합물로서 제공하였다. LCMS: 549 [M+H]⁺; ¹HNMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.30 - 7.22 (m, 1H), 4.33 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.24 (p, J = 6.5 Hz, 1H), 3.23 (d, J = 12.0 Hz, 3H), 3.04 (s, 2H), 2.52 (d, J = 19.5 Hz, 5H), 2.16 (s, 0H), 1.96 - 1.86 (m, 4H), 1.32 - 1.21 (m, 6H).

[1325] 실시예-139: N-(5-(4-((다이메틸아미노)메틸)피페리딘-1-일)피리딘-2-일)-5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-아민(화합물 842)의 합성.



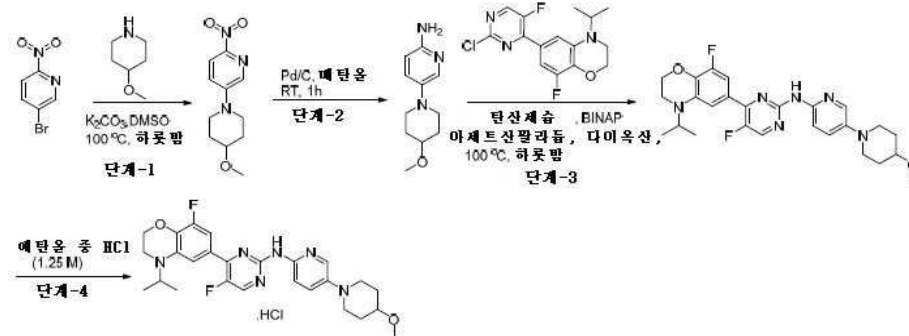
[1326] 단계-1: N,N-다이메틸-1-(1-(6-나이트로피리딘-3-일)피페리딘-4-일)메탄아민의 합성: DMSO(8ml) 중 5-브로모-2-나이트로피리딘(500mg, 2.46 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, N,N-다이메틸-1-(피페리딘-4-일)메탄아민(635mg, 2.95 mmol, 1.2 당량) 및 K₂CO₃(679mg, 4.92 mmol, 2 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS 및 NMR에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 빙수(30ml)로 희석시키고, 관찰된 고체를 여과시키고, 진공하에 건조시켜 N,N-다이메틸-1-(1-(6-나이트로피리딘-3-일)피페리딘-4-일)메탄아민(500mg, 77%)을 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 265 [M+H]⁺

[1327] 단계-2: 5-(4-((다이메틸아미노) 메틸) 피페리딘-1-일) 피리딘-2-아민의 합성: 메탄올(10ml) 중 N,N-다이메틸-1-(1-(6-나이트로피리딘-3-일)피페리딘-4-일) 메탄아민(200mg, 0.75 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, Pd/C(20% w/w)(40mg)를 H₂ atm 하에 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 혼합물을 셀라이트 베드를 통과시키고, 여과액을 감압하에 농축시켜 5-(4-((다이메틸아미노) 메틸) 피페리딘-1-일) 피리딘-2-아민(150mg, 85%)을 희백색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 235 [M+H]⁺

[1328] 단계-3: N-(5-(4-((다이메틸아미노)메틸)피페리딘-1-일)피리딘-2-일)-5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-아민의 합성: 다이옥산(10ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(100mg, 0.3 mmol, 1 당량)의 용액에, 5-(4-((다이메틸아미노)메틸)피페리딘-1-일)피리딘-2-아민(77mg, 0.33 mmol, 1.1 당량) 및 탄산세슘(147mg, 0.47 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30분 동안 탈기시키고 나서, 아세트산팔라듐(2mg, 0.006 mmol, 0.02 당량) 및 BINAP(8mg, 0.012 mmol, 0.04 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 역상

HPLC에 의해 정제시켜 N-(5-(4-((다이메틸아미노)메틸)피페리딘-1-일)피리딘-2-일)-5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-아민(20mg, 12%)을 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 524 [M+H]⁺; ¹HNMR: (DMSO-d₆, 400MHz): δ 9.66 (s, 1 H), 8.56 (d, J=3.9 Hz, 1 H), 7.82 - 8.09 (m, 2 H), 7.47 (br. s., 1 H), 7.28 - 7.43 (m, 1 H), 7.17 (d, J=12.3 Hz, 1 H), 4.30 (br. s., 2 H), 4.16 (d, J=6.6 Hz, 1 H), 3.61 (d, J=12.3 Hz, 2 H), 3.25 (br. s., 2 H), 2.52 - 2.73 (m, 3H), 2.12 (s, 6 H), 2.08 (d, J=7.9 Hz, 2 H), 1.79 (d, J=10.5 Hz, 2 H), 1.58 (br. s., 2 H), 1.10 - 1.29 ppm (m, 6 H).

[1330] 실시예-140: 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(5-(4-메톡시피페리딘-1-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민 염산염(화합물 843)의 합성.



[1331]

[1332] 단계-1: 5-(4-메톡시피페리딘-1-일)-2-나이트로피리딘의 합성: DMSO(8ml) 중 5-브로모-2-나이트로피리딘(500mg, 2.46 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, 1-4-메톡시피페리딘(567mg, 4.92 mmol, 2 당량) 및 K₂CO₃(679mg, 4.92 mmol, 2 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100°C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS 및 NMR에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(30ml)로 희석시키고, 관찰된 고체를 여과시키고, 진공하에 건조시켜 5-(4-메톡시피페리딘-1-일)-2-나이트로피리딘(500mg, 86%)을 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 238 [M+H]⁺

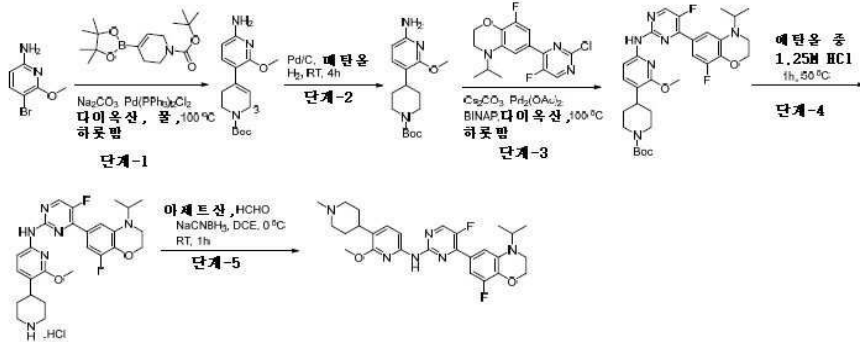
[1333] 단계-2: 5-(4-메톡시피페리딘-1-일)피리딘-2-아민의 합성: 메탄올(10ml) 중 5-(4-메톡시피페리딘-1-일)-2-나이트로피리딘(200mg, 0.84 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, Pd/C(20% w/w)(40mg)를 H₂ atm 하에 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 혼합물을 셀라이트 베드를 통과시키고, 여과액을 감압하에 농축시켜 5-(4-메톡시피페리딘-1-일)피리딘-2-아민(150mg, 86%)을 희백색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 208 [M+H]⁺

[1334] 단계-3: 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(5-(4-메톡시피페리딘-1-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민의 합성: 다이옥산(10ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로-4-아이소프로필-4H-피리딘-8-일)-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(100mg, 0.3 mmol, 1 당량)의 용액에, 5-(4-메톡시피페리딘-1-일)피리딘-2-아민(69mg, 0.33 mmol, 1.1 당량) 및 탄산세슘(147mg, 0.47 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30분 동안 탈기시키고 나서, 아세트산팔라듐(2mg, 0.006 mmol, 0.02 당량) 및 BINAP(8mg, 0.012 mmol, 0.04 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100°C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산 나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 역상 HPLC에 의해 정제시켜 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(5-(4-메톡시피페리딘-1-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민(110mg, 72%)을 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 497 [M+H]⁺

[1335] 단계-4: 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(5-(4-메톡시피페리딘-1-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민 염산염의 합성: 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(5-(4-메톡시피페리딘-1-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민(30 mg, 0.06 mmol, 1 당량)을 에탄올 중 1.25M HCl(5ml)에 장입하고, 얻어진 반응 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 동결건조기하에서 건조시켜 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(5-(4-메톡시피페리딘-1-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민

염산염(20mg, 67%)을 벽돌색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 497 [M+H]⁺; ¹HNMR: (DMSO-d₆, 400MHz, HCl염): δ 11.66 (br. s., 1 H), 8.77 (d, J=3.5 Hz, 1 H), 8.11 - 8.30 (m, 1 H), 7.94 (br. s., 1 H), 7.72 (br. s., 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.20 (d, J=11.0 Hz, 1 H), 4.24 - 4.38 (m, 2 H), 4.14 (dt, J=13.2, 6.6 Hz, 1 H), 3.50 (br. s., 3 H), 3.32 (br. s., 2 H), 3.28 (s, 3 H), 3.07 (br. s., 2 H), 1.97 (br. s., 2 H), 1.60 (br. s., 2 H), 1.18 ppm (d, J=6.6 Hz, 6 H).

[1336] 실시예-141: 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(6-메톡시-5-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민(화합물 844)의 합성.



[1337]

[1338] 단계-1: tert-부틸 6-아미노-2-메톡시-3',6'-다이하이드로-[3,4'-바이피리딘]-1'(2'H)-카복실레이트의 합성: 다이옥산:물(10ml:3ml) 중 5-브로모-6-메톡시피리딘-2-아민(200mg, 0.98 mmol, 1 당량)의 용액에, tert-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,6-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트(334mg, 1.08 mmol, 1.1 당량) 및 탄산나트륨(158mg, 1.47 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30분 동안 탈기시키고 나서, Pd(PPh₃)₂Cl₂(34mg, 0.049 mmol, 0.05 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100°C에서 6시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 반응 혼합물을 물(20ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(25ml×2)로 추출하였다. 합한 유기층을 물(30ml) 및 염수 용액(30ml)로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 100 내지 200 메시 실리카겔 칼럼을 이용해서 정상 콤비 플래시에 의해 정제시켜 tert-부틸 6-아미노-2-메톡시-3',6'-다이하이드로-[3,4'-바이피리딘]-1'(2'H)-카복실레이트(210mg, 70%)를 회백색 고체 화합물로서 제공하였다. LCMS: 306 [M+H]⁺

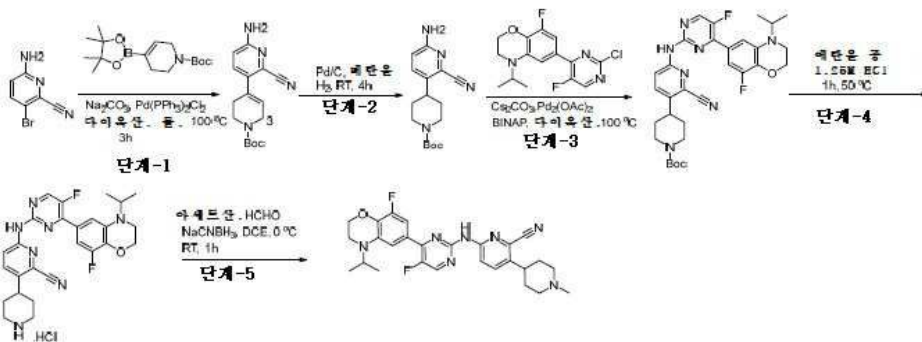
[1339] 단계-2: tert-부틸 4-(6-아미노-2-메톡시피리딘-3-일)피페리딘-1-카복실레이트의 합성: 메탄올(10ml) 중 tert-부틸 6-아미노-2-메톡시-3',6'-다이하이드로-[3,4'-바이피리딘]-1'(2'H)-카복실레이트(300mg, 0.98 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, Pd/C(10 중량%)(50mg)를 H₂ atm 하에 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 RT에서 6시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 혼합물을 셀라이트 베드를 통과시키고, 여과액을 감압하에 농축시켜 tert-부틸 4-(6-아미노-2-메톡시피리딘-3-일)피페리딘-1-카복실레이트(270 mg, 88%)를 투명한 오일 화합물로서 제공하였다. LCMS: 308 [M+H]⁺

[1340] 단계-3: tert-부틸 4-(6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)-2-메톡시피리딘-3-일)피페리딘-1-카복실레이트의 합성: 다이옥산(3ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(100mg, 0.31 mmol, 1 당량)의 용액에, tert-부틸 4-(5-아미노피리딘-2-일)피페리딘-1-카복실레이트(104mg, 0.33 mmol, 1.1 당량) 및 탄산세슘(151mg, 0.46 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 10분 동안 탈기시키고 나서, 아세트산팔라듐(7mg, 0.03 mmol, 0.1 당량) 및 BINAP(39mg, 0.06 mmol, 0.2 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100°C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(10ml)로 희석하였고, 에틸 아세테이트(15ml)로 추출하였다. 유기층을 물(10ml) 및 염수 용액(10ml)로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 정상 콤비 플래시에 의해 정제시켜 tert-부틸 4-(6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)-2-메톡시피리딘-3-일)피페리딘-1-카복실레이트(90mg, 49%)를 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 597 [M+H]⁺

[1341] **단계-4: 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(6-메톡시-5-(피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민 염산염의 합성:** 에탄올 중 1.25M HCl(4ml) 중 tert-부틸 4-(6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)-2-메톡시피리딘-3-일)피페리딘-1-카복실레이트(120mg, 0.2 mmol, 1 당량)의 용액을 50°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 용매를 감압하에 제거하여 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(6-메톡시-5-(피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민 염산염(90mg, 90%)을 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 497 [M+H]⁺

[1342] **단계-5: 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(6-메톡시-5-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민의 합성:** DCE(5ml) 중 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(6-메톡시-5-(피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민 염산염(200mg, 0.4 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, 폼알데하이드(수중 30%)(180mg, 2 mmol, 5 당량), 아세트산(120mg, 2 mmol, 5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 0°C까지 냉각시켰다. NaCNBH₃(49mg, 0.8 mmol, 2 당량)를 상기 혼합물에 첨가하고, 온도를 RT로 상승시켰다. 이 반응 혼합물을 RT에서 4시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(20ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(20ml×2)로 추출하였다. 유기층을 물(20ml) 및 염수 용액(20ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 역상 HPLC에 의해 정제시켜 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(6-메톡시-5-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민(6mg, 15%)을 황색 고체 화합물로서 제공하였다. LCMS: 511 [M+H]⁺; ¹HNMR: (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.43 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.33 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 4.24 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 3.96(s, 3H), 3.58 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 3.36 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 3.20 - 3.02 (m, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.11 (d, J = 14.3 Hz, 2H), 2.00 (dd, J = 17.6, 7.3 Hz, 2H), 1.27 (d, J = 6.6 Hz, 6H).

[1343] **실시예-142: 6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)-3-(1-메틸피페리딘-4-일)피롤리노나이트릴(화합물 845)의 합성.**



[1344]

[1345] **단계-1: tert-부틸 6-아미노-2-사이아노-3',6'-다이하이드로-[3,4'-바이피리딘]-1'(2'H)-카복실레이트의 합성:** 다이옥산(4ml) 중 6-아미노-3-브로모피롤리노나이트릴 (200mg, 1.01 mmol, 1 당량)의 용액에, tert-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,6-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트(376mg, 1.2 mmol, 1 당량) 및 탄산나트륨(318mg, 3.03 mmol, 3 당량)의 용액을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 15분 동안 탈기시키고 나서, Pd(PPh₃)₂Cl₂(36mg, 0.05 mmol, 0.05 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml×2)로 추출하였다. 유기층을 물(100ml) 및 염수 용액(100ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 정상 콤비 플래시에 의해 정제시켜 tert-부틸 6-아미노-2-사이아노-3',6'-다이하이드로-[3,4'-바이피리딘]-1'(2'H)-카복실레이트(200mg, 66%)를 희백색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 301 [M+H]⁺

[1346] **단계-2: tert-부틸 4-(6-아미노-2-사이아노피리딘-3-일)피페리딘-1-카복실레이트의 합성:** 에탄올(10ml) 중 tert-부틸 6-아미노-2-사이아노-3',6'-다이하이드로-[3,4'-바이피리딘]-1'(2'H)-카복실레이트(200mg, 3.2 mmol,

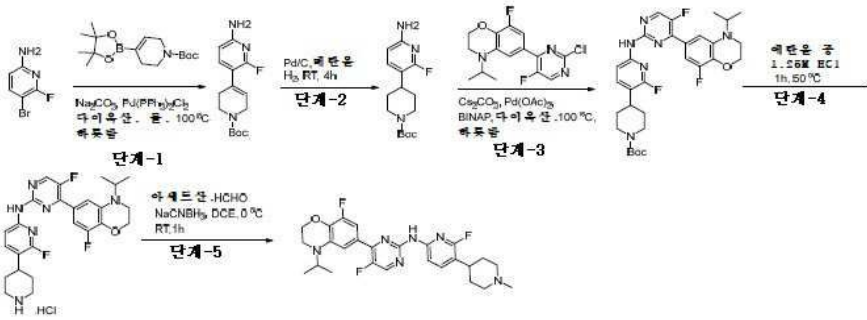
1 당량)의 교반된 용액에, Pd/C(20% w/w)(40mg)를 H₂ atm 하에 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 RT에서 4시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 혼합물을 셀라이트 베드를 통과시키고, 여과액을 감압하에 농축시켜 tert-부틸 4-(6-아미노-2-사이아노피리딘-3-일)피페리딘-1-카복실레이트(180mg, 90%)를 암갈색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 303 [M+H]⁺

[1347] 단계-3: tert-부틸 4-(2-사이아노-6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)피페리딘-1-카복실레이트의 합성: 다이옥산(10ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(150mg, 0.46 mmol, 1 당량)의 용액에, tert-부틸 4-(6-아미노-2-사이아노피리딘-3-일)피페리딘-1-카복실레이트(151mg, 0.50 mmol, 1.1 당량) 및 탄산세슘(225mg, 0.69 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30분 동안 탈기시키고 나서, 아세트산팔라듐(2mg, 0.009 mmol, 0.02 당량) 및 BINAP(12mg, 0.018 mmol, 0.04 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 정상 콤비 플래시에 의해 정제시켜 tert-부틸 4-(2-사이아노-6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)피페리딘-1-카복실레이트(200mg, 74%)를 갈색 점성 화합물로서 얻었다. LCMS: 592 [M+H]⁺

[1348] 단계-4: 6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)-3-(피페리딘-4-일)피콜리노나이트릴 염산염의 합성: 에탄올 중 1.25M HCl(5ml) 중 tert-부틸 4-(2-사이아노-6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)피페리딘-1-카복실레이트(200mg, 3.38 mmol, 1 당량)의 용액을 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 용매를 감압하에 제거하여 6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)-3-(피페리딘-4-일)피콜리노나이트릴 염산염(150mg, 90%)을 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 492 [M+H]⁺

[1349] 단계-5: 6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)-3-(1-메틸피페리딘-4-일)피콜리노나이트릴의 합성: DCE(3ml) 중 6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)-3-(피페리딘-4-일)피콜리노나이트릴 염산염(100mg, 0.2 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, 폼알데하이드(수중 40%)(0.02ml, 0.6 mmol, 3 당량), 아세트산(0.06ml, 1.0 mmol, 5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 0℃까지 냉각시켰다. NaCNBH₃(39mg, 0.6 mmol, 3 당량)를 상기 혼합물에 첨가하고, 온도를 RT로 상승시켰다. 이 반응 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(25ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(50ml×2)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 역상 HPLC에 의해 정제시켜 6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)-3-(1-메틸피페리딘-4-일)피콜리노나이트릴(5mg, 5%)을 황색 고체 화합물로서 제공하였다. LCMS: 506 [M+H]⁺; ¹HNMR: (DMSO-d₆, 400MHz): δ 10.54 (s, 1 H), 8.66 (d, J=3.9 Hz, 1 H), 8.43 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.94 (d, J=9.2 Hz, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 7.19 (d, J=11.4 Hz, 1 H), 4.30 (d, J=3.9 Hz, 2 H), 4.09 - 4.20 (m, 1 H), 3.25 (br. s., 2 H), 2.91 (d, J=11.0 Hz, 2 H), 2.76 (br. s., 1 H), 2.21 (s, 3 H), 1.98 (d, J=11.4 Hz, 2 H), 1.75 (br. s., 4 H), 1.00 - 1.24 ppm (m, 6 H).

[1350] 실시예-143: 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(6-플루오로-5-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민(화합물 846)의 합성.



[1351]

[1352]

단계-1: tert-부틸 6-아미노-2-플루오로-3',6'-다이하이드로-[3,4'-바이피리딘]-1'(2'H)-카복실레이트의 합성: 다이옥산:물(10ml:3ml) 중 5-브로모-6-플루오로피리딘-2-아민(500mg, 2.1 mmol, 1 당량)의 용액에, tert-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,6-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트(714mg, 2.31 mmol, 1.1 당량) 및 탄산나트륨(333mg, 3.15 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30분 동안 탈기시키고 나서, Pd(PPh₃)₂Cl₂(74mg, 0.11 mmol, 0.05 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100℃에서 6시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 반응 혼합물을 물(20ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(25ml×2)로 추출하였다. 합한 유기층을 물(30ml) 및 염수 용액(30ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 100 내지 200 메시 실리카겔 칼럼을 이용해서 정상 콤비 플래시에 의해 정제시켜 tert-부틸 6-아미노-2-플루오로-3',6'-다이하이드로-[3,4'-바이피리딘]-1'(2'H)-카복실레이트(400mg, 55%)를 회백색 고체 화합물로서 제공하였다. LCMS: 294 [M+H]⁺

[1353]

단계-2: tert-부틸 4-(6-아미노-2-플루오로피리딘-3-일)피페리딘-1-카복실레이트의 합성: 메탄올(15ml) 중 tert-부틸 6-아미노-2-플루오로-3',6'-다이하이드로-[3,4'-바이피리딘]-1'(2'H)-카복실레이트(400mg, 1.53 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, Pd/C(10 중량%)(80mg)를 H₂ atm 하에 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 RT에서 6시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 혼합물을 셀라이트 베드를 통과시키고, 여과액을 감압하에 농축시켜 tert-부틸 4-(6-아미노-2-플루오로피리딘-3-일)피페리딘-1-카복실레이트(370mg, 80%)을 회백색 고체 화합물로서 제공하였다. LCMS: 296 [M+H]⁺

[1354]

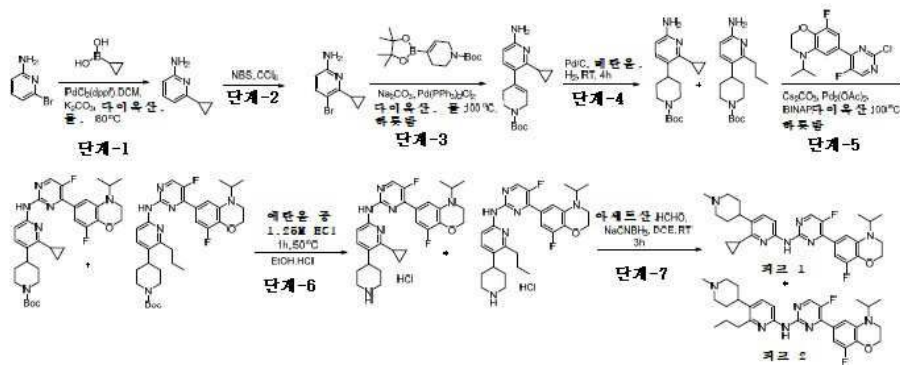
단계-3: tert-부틸 4-(2-플루오로-6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)피페리딘-1-카복실레이트의 합성: 다이옥산(10ml) 중 6-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진(150mg, 0.45 mmol, 1 당량)의 용액에, tert-부틸 4-(6-아미노-2-플루오로피리딘-3-일)피페리딘-1-카복실레이트(147mg, 0.5 mmol, 1.1 당량) 및 탄산세슘(224mg, 0.69 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 10분 동안 탈기시키고 나서, 아세트산팔라듐(10mg, 0.046 mmol, 0.1 당량) 및 BINAP(57mg, 0.092 mmol, 0.2 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(10ml)로 희석하였고, 에틸 아세테이트(15ml)로 추출하였다. 유기층을 물(10ml) 및 염수 용액(10ml)로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 100 내지 200 메시 실리카겔 칼럼을 이용해서 정상 콤비 플래시에 의해 정제시켜 tert-부틸 4-(2-플루오로-6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)피페리딘-1-카복실레이트(120mg, 44%)를 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 585 [M+H]⁺

[1355]

단계-4: 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(6-플루오로-5-(피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민 염산염의 합성: 에탄올 중 1.25M HCl(4ml) 중 tert-부틸 4-(2-플루오로-6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)피페리딘-1-카복실레이트(120mg, 0.2 mmol, 1 당량)의 용액을 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 용매를 감압하에 제거하여 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(6-플루오로-5-(피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민 염산염(90mg, 84%)을 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 485 [M+H]⁺

[1356] **단계-5: 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(6-플루오로-5-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민의 합성:** DCE(5ml) 중 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(6-플루오로-5-(피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민(105mg, 0.22 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, 폼알데하이드(수중 30%) (97mg, 1.08 mmol, 5 당량), 아세트산(65mg, 1.08 mmol, 5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 0°C까지 냉각시켰다. NaCNBH₃(27mg, 0.44 mmol, 2 당량)를 상기 혼합물에 첨가하고, 온도를 RT까지 상승시켰다. 이 반응 혼합물을 RT에서 4시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(20ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(20ml×2)로 추출하였다. 유기층을 물(20ml) 및 염수 용액(20ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 역상 HPLC에 의해 정제시켜 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(6-플루오로-5-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민(21mg, 20%)을 고체 화합물로서 제공하였다. **LCMS:** 499 [M+H]⁺; **¹HNMR:** (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.45 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 10.0, 8.2 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.25 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.33 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 4.22 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 3.53 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.35 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.12 - 2.99 (m, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.15 - 1.97 (m, 4H), 1.26 (d, J = 6.5 Hz, 6H).

[1357] **실시예-144: N-(6-사이클로프로필-5-(1-메틸피페리딘-4-일) 피리딘-2-일)-5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-아민(화합물 847)의 합성 및 실시예-145: 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(5-(1-메틸피페리딘-4-일)-6-프로필피리딘-2-일)피리미딘-2-아민(화합물 848)의 합성**



[1358] **단계-1: 6-사이클로프로필피리딘-2-아민의 합성:** 톨루엔(20ml) 중 6-브로모피리딘-2-아민(2000mg, 11.6 mmol, 1 당량)의 용액에, 사이클로프로필보론산(1996mg, 23.2 mmol, 1 당량) 및 물(10ml) 중 인산칼륨(4930mg, 23.2 mmol, 3 당량)의 용액을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 15분 동안 탈기시키고 나서, Pd(OAc)₂(262mg, 1.16 mmol, 0.1 당량) 및 트라이사이클로헥실포스핀(488mg, 1.74 mmol, 0.15 당량)을 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 하룻밤 밀봉된 관에서 하룻밤 동안 100°C에서 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 반응 혼합물을 물(100ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(150ml×2)로 추출하였다. 유기층을 물(100ml) 및 염수 용액(100ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 정상 콤비 플래시에 의해 정제시켜 6-사이클로프로필피리딘-2-아민(1000mg, 64%)을 황색 오일 화합물로서 얻었다. **LCMS:** 135 [M+H]⁺

[1360] **단계-2: 5-브로모-6-사이클로프로필피리딘-2-아민의 합성:** DMF(10ml) 중 6-사이클로프로필피리딘-2-아민(900mg, 6.7 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, NBS(1196mg, 6.7 mmol, 1 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS 및 TLC에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(50ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(150ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 정상 콤비 플래시에 의해 정제시켜 5-브로모-6-사이클로프로필피리딘-2-아민(900mg, 63%)을 희백색 고체 화합물로서 얻었다. **LCMS:** 213 [M+H]⁺

[1361] **단계-3: tert-부틸 6-아미노-2-사이클로프로필-3',6'-다이하이드로-[3,4'-바이피리딘]-1'(2'H)-카복실레이트의 합성:** 다이옥산(8ml) 중 5-브로모-6-사이클로프로필피리딘-2-아민(800mg, 3.77 mmol, 1 당량)의 용액에, tert-부

틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,6-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트(1399mg, 4.5 mmol, 1.2 당량) 및 물(2ml) 중 탄산나트륨(1188mg, 11.3 mmol, 3 당량)의 용액을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 15분 동안 탈기시키고 나서, Pd(PPh₃)₂Cl₂(132mg, 0.18 mmol, 0.05 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml×2)로 추출하였다. 유기층을 물(100ml) 및 염수 용액(100ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 정상 콤비 플래시에 의해 정제시켜 tert-부틸 6-아미노-2-사이클로프로필-3',6'-다이하이드로-[3,4'-바이피리딘]-1'(2'H)-카복실레이트(800mg, 67%)를 회백색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 316 [M+H]⁺

[1362] 단계-4: tert-부틸 4-(6-아미노-2-사이클로프로필피리딘-3-일)피페리딘-1-카복실레이트의 합성 및 tert-부틸 4-(6-아미노-2-프로필피리딘-3-일)피페리딘-1-카복실레이트의 합성: 에탄올(10ml) 중 tert-부틸 6-아미노-2-사이클로프로필-3',6'-다이하이드로-[3,4'-바이피리딘]-1'(2'H)-카복실레이트(300mg, 0.95 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에, Pd/C(20% w/w)(60mg)를 H₂ atm 하에 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 RT에서 4시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 혼합물을 셀라이트 베드를 통과시키고, 여과액을 감압하에 농축시켜 tert-부틸 4-(6-아미노-2-사이클로프로필피리딘-3-일)피페리딘-1-카복실레이트와 tert-부틸 4-(6-아미노-2-프로필피리딘-3-일)피페리딘-1-카복실레이트의 혼합물(250mg, 83%)을 회백색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 318 [M+H]⁺, 320 [M+H]⁺

[1363] 단계-5: tert-부틸 4-(2-사이클로프로필-6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)피페리딘-1-카복실레이트의 합성 및 tert-부틸 4-(6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)-2-프로필피리딘-3-일)피페리딘-1-카복실레이트의 합성: 다이옥산(10ml) 중 tert-부틸 4-(6-아미노-2-사이클로프로필피리딘-3-일)피페리딘-1-카복실레이트와 tert-부틸 4-(6-아미노-2-프로필피리딘-3-일)피페리딘-1-카복실레이트(150mg, 0.46 mmol, 1 당량)의 혼합물의 용액에, tert-부틸 4-(6-아미노-2-사이클로프로필피리딘-3-일)피페리딘-1-카복실레이트와 tert-부틸 4-(6-아미노-2-프로필피리딘-3-일)피페리딘-1-카복실레이트(160mg, 0.50 mmol, 1.1 당량)의 혼합물 및 탄산세슘(225mg, 0.69 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 가스로 30분 동안 탈기시키고 나서, 아세트산팔라듐(2mg, 0.009 mmol, 0.02 당량) 및 BINAP(12mg, 0.018 mmol, 0.04 당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 100℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 정상 콤비 플래시에 의해 정제시켜 tert-부틸 4-(2-사이클로프로필-6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)피페리딘-1-카복실레이트와 tert-부틸 4-(6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)-2-프로필피리딘-3-일)피페리딘-1-카복실레이트의 혼합물(200mg, 71%)을 갈색 점성 화합물로서 얻었다. LCMS: 607 [M+H]⁺, 609 [M+H]⁺

[1364] 단계-6: N-(6-사이클로프로필-5-(피페리딘-4-일)피리딘-2-일)-5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-아민 염산염의 합성 및 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(5-(피페리딘-4-일)-6-프로필피리딘-2-일)피리미딘-2-아민 염산염의 합성: 에탄올 중 1.25M HCl(5ml)의 tert-부틸 4-(2-사이클로프로필-6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)피페리딘-1-카복실레이트 및 tert-부틸 4-(6-((5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-일)아미노)-2-프로필피리딘-3-일)피페리딘-1-카복실레이트(200mg, 0.33 mmol, 1 당량)의 혼합물의 용액을 1시간 동안 50℃에서 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 용매를 감압하에 제거하여 N-(6-사이클로프로필-5-(피페리딘-4-일)피리딘-2-일)-5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-아민 염산염과 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(5-(피페리딘-4-일)-6-프로필피리딘-2-일)피리미딘-2-아민 염산염의 혼합물(140mg, 84%)을 황색 고체 화합물로서 얻었다. LCMS: 507 [M+H]⁺

509 [M+H]⁺

- [1365] 단계-7: N-(6-사이클로프로필-5-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-2-일)-5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-아민의 합성 및 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(5-(1-메틸피페리딘-4-일)-6-프로필피리딘-2-일)피리미딘-2-아민의 합성: DCE(3ml) 중 N-(6-사이클로프로필-5-(피페리딘-4-일)피리딘-2-일)-5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-아민과 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(5-(1-메틸피페리딘-4-일)-6-프로필피리딘-2-일)피리미딘-2-아민(염산염)(100mg, 0.197 mmol, 1 당량)의 혼합물의 교반된 용액에, 폼알데하이드(수중 40%)(0.02ml, 0.59 mmol, 3 당량), 아세트산(0.06ml, 1.0 mmol, 5 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 0°C까지 냉각시켰다. NaCNBH₃(37mg, 0.59 mmol, 3 당량)를 상기 혼합물에 첨가하고, 온도를 RT로 상승시켰다. 이 반응 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(25ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(50ml×2)로 추출하였다. 유기층을 물(50ml) 및 염수 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질물을 얻었으며, 이것을 역상 HPLC에 의해 정제시켜 피크1을 황색 고체 화합물로서의 N-(6-사이클로프로필-5-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-2-일)-5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피리미딘-2-아민(15mg, 14.5%)으로서 그리고 피크2를 황색 고체 화합물로서의 5-플루오로-4-(8-플루오로-4-아이소프로필-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-N-(5-(1-메틸피페리딘-4-일)-6-프로필피리딘-2-일)피리미딘-2-아민(15mg, 14.5%)으로서 제공하였다. **피크-1: LCMS:** 521 [M+H]⁺; **¹HNMR:** (DMSO-d₆, 400MHz): δ 9.56 (br. s., 1 H), 8.61 (d, J=4.4 Hz, 1 H), 7.94 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.30 - 7.54 (m, 2 H), 7.22 (d, J=4.4 Hz, 1 H), 4.31 (br. s., 2 H), 4.06 - 4.18 (m, 1 H), 3.53 (d, J=12.3 Hz, 2 H), 3.30 (br. s., 2 H), 3.15 (d, J=12.3 Hz, 2 H), 2.81 (s, 3 H), 2.25 (br. s., 2 H), 1.99 - 2.15 (m, 2 H), 1.84-1.89 (m, 2 H), 1.11 - 1.30 (m, 6 H), 1.04 (br. s., 2 H), 0.90 ppm (br. s., 2 H).
- [1366] **피크-2: LCMS:** 523 [M+H]⁺; **¹HNMR:** (DMSO-d₆, 400MHz): δ 9.73 (s, 1 H), 8.60 (d, J=3.9 Hz, 1 H), 8.02 (d, J=9.2 Hz, 1 H), 7.41 - 7.61 (m, 2 H), 7.20 (d, J=11.4 Hz, 1 H), 4.30 (br. s., 2 H), 4.03 - 4.27 (m, 1 H), 3.30 (br. s., 2 H), 3.13 (m, 3 H), 2.55 - 2.73 (m, 5 H), 1.74 (br. s., 4 H), 1.45 - 1.69 (m, 4 H), 1.08 - 1.29 (m, 6 H), 0.97 ppm (t, J=7.2 Hz, 3 H).
- [1367] 화합물 40 내지 46, 48 내지 51, 53 내지 177, 179 내지 205, 207 내지 435, 525 내지 787 및 791 내지 840은 일반적인 합성 반응식 1 내지 7에 의해 또는 적절한 출발 물질 및 시약을 이용해서 실시예 1 내지 145에서 예시된 바와 같은 실험 상세에 따라서 합성될 수 있다.
- [1368] **생물학적 실시예**
- [1369] **실시예 B1. 시험관내 키나제 저해 IC₅₀ 결정**
- [1370] CDK4 및 CDK6에 대한 화합물의 IC₅₀값은 기질로서 망막모세포종을 사용한 발광에 의해 결정되었다. 키나제 검정법은 키나제 완충액(#PV6135, Invitrogen, Life Technologies, 뉴욕 그랜드아일랜드 소재)에서 수행되었고, 여기서 총 반응 용적은 96-웰 하프 면적 백색 플레이트(96-well half area white plate)(#3693, Costar) 내 30 μl/웰이었다. 특정 농도(예컨대, 최종 농도 범위: 0.1nM 내지 200nM)의 1 마이크로리터의 25×시험 화합물을 망막모세포종(1 μM, #12-439, EMD Millipore, 캘리포니아주 헤이워드 소재) 및 ATP(25 μM, #V7038, Promega, 위스콘신주 매디슨 소재)와 함께 10 μl의 2.5×키나제(5nM, CDK4 #PR8064A 및 CDK6 #PR8422B, Invitrogen) 용액 및 14 μl의 4×혼합 용액과 혼합하였다. 플레이트를 덮고 실온에서 2시간 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션의 말기에, 25 μl의 스탑 용액 - ADP Glo 시약(#V7002, Promega)을 첨가하였다. 실온에서 45분 동안 인큐베이션 후에, 50 μl의 검출 시약(##V7002, Promega)을 첨가하였다. 340nm의 단일 여기 및 각각 495nm 및 520nm에서의 이중 방출에서 Synergy Neo Plate 판독기(BioTek, 위누스키 소재)에 검출 시약을 첨가한 후에 15분 및 45분 인큐베이션에서 판독치를 취하였다. 이하의 방정식은 CDK4 및 CDK6 검정 데이터 분석에서 사용되었다. 저해율(100 - 활성도%)은 IC₅₀값의 결정을 위하여 XLfit에서 "4-파라미터 로지스틱 모델"(four-parameter logistic model)에 적합화시켰다.

- [1371] 방정식 1: 효소의 전환율 = $100 - \{(RLU_{\text{약물 없음-효소 없음}} * 100) / RLU_{\text{약물 없음+효소}}\}$
- [1372] 방정식 2: 각 데이터점에서의 전환율 = $100 - \{(RLU_{\text{평균(약물+효소)}} * 100) / RLU_{\text{약물 없음+효소}}\}$
- [1373] 방정식 3: 저해율 = $100 * (\text{전환}\%_{\text{라 데이터점}} / \text{전환}\%_{\text{효소}})$
- [1374] CDK1(사이클린 B)에 대한 화합물의 IC₅₀값은 Z'-LYTE™에 의해 결정되었다. 이들 스크리닝 검정법은 저 용적 NBS, 흑색 384-웰 플레이트(#4514, Corning) 상에서 Invitrogen Life Technologies(뉴욕 그랜드아일랜드 소재)에서 수행되었다. 100% DMSO(특정 용액에서) 중 0.1μl의 100×시험 화합물을 2.4μl의 키나제 완충액(50mM HEPES pH 7.5, 0.01% BRIJ-35, 10mM MgCl₂, 1mM EGTA), 5μl의 2×키나제(3.5 내지 46.4ng CDK1/사이클린 B)/펩타이드(2 μM Ser/Thr 18) 및 2.5μl의 4×ATP 용액(34 μM)과 혼합하였다. 플레이트를 30초 동안 진탕시키고, 실온에서 60분 동안 인큐베이션하였다. Development Reagent 용액(5μl의 1:1024 희석액)을 플레이트에 첨가하고 플레이트를 더욱 30초 진탕하고, 플레이트를 실온에서 1시간 동안 더욱 인큐베이션하였다. 445nm 및 520nm에서 이중 방출을 이용하는 형광 플레이트 판독기 상에서 플레이트를 판독하였다.
- [1375] CDK2(사이클린 A)에 대한 화합물의 IC₅₀값은 Z'-LYTE™에 의해 결정되었다. 이들 스크리닝 검정법은 저 용적 NBS, 흑색 384-웰 플레이트(#4514, Corning) 상에서 Invitrogen Life Technologies(뉴욕 그랜드아일랜드 소재)에서 수행되었다. 100% DMSO(특정 용액에서) 중 0.1μl의 100×시험 화합물을 2.4μl의 키나제 완충액(50mM HEPES pH 7.5, 0.01% BRIJ-35, 10mM MgCl₂, 1mM EGTA), 5μl의 2×키나제(1.22 내지 10.3ng CDK2/사이클린 A)/펩타이드(2 μM Ser/Thr 12) 및 2.5μl의 4×ATP 용액(31 μM)과 혼합하였다. 플레이트를 30초 동안 진탕하고, 실온에서 60분 동안 인큐베이션하였다. Development Reagent 용액(5μl의 1:1024 희석액)을 플레이트에 첨가하고 플레이트를 더욱 30초 진탕하고, 플레이트를 실온에서 1시간 동안 더욱 인큐베이션하였다. 445nm 및 520nm에서 이중 방출을 이용하는 형광 플레이트 판독기 상에서 플레이트를 판독하였다.
- [1376] CDK5(p25)에 대한 화합물의 IC₅₀값은 Z'-LYTE™에 의해 결정되었다. 이들 스크리닝 검정법은 저 용적 NBS, 흑색 384-웰 플레이트(#4514, Corning) 상에서 Invitrogen Life Technologies(뉴욕 그랜드아일랜드 소재)에서 수행되었다. 100% DMSO(특정 용액에서) 중 0.1μl의 100×시험 화합물을 2.4μl의 키나제 완충액(50mM HEPES pH 7.5, 0.01% BRIJ-35, 10mM MgCl₂, 1mM EGTA), 5μl의 2×키나제(0.18 내지 2ng CDK5/p25)/펩타이드(2 μM Ser/Thr 12) 및 2.5μl의 4×ATP 용액(17 μM)과 혼합하였다. 플레이트를 30초 동안 진탕하고, 실온에서 60분 동안 인큐베이션하였다. Development Reagent 용액(5μl의 1:4096 희석액)을 플레이트에 첨가하고 플레이트를 더욱 30초 진탕하고, 플레이트를 실온에서 1시간 동안 더욱 인큐베이션하였다. 445nm 및 520nm에서 이중 방출을 이용하는 형광 플레이트 판독기 상에서 플레이트를 판독하였다.
- [1377] 이하의 방정식은 Z'-LYTE™ 스크리닝 검정 데이터 분석에 대해서 사용되었다. 저해율(100 - 활성도%)은 IC₅₀값의 결정을 위하여 XLfit에서 "4-파라미터 로지스틱 모델"에 적합화시켰다.

	방정식
배경 형광에 대한 보정	$FI_{\text{샘플}} - FI_{\text{TCFI Ctl}}$
방출비 (배경 형광에 대해서 보정된 값을 사용)	$\frac{\text{쿠마린 방출 (445nm)}}{\text{플루오레세인 방출 (520nm)}}$
인산화 % (% Phos)	$\left\{ 1 - \frac{(\text{방출비} \times F_{100\%}) - C_{100\%}}{(C_{0\%} - C_{100\%}) + [\text{방출비} \times (F_{100\%} - F_{0\%})]} \right\} * 100$
저해 %	$\left\{ 1 - \frac{\% \text{ Phos}_{\text{샘플}}}{\% \text{ Phos}_{0\% \text{저해 Ctl}}} \right\} * 100$
Z' (방출비값을 사용)	$1 - \frac{3 * \text{Stdev}_{0\% \text{ Phos Ctl}} + 3 * \text{Stdev}_{0\% \text{저해}}}{\text{평균}_{0\% \text{ Phos Ctl}} - \text{평균}_{0\% \text{저해}}}$
데이터점 간의 차이 (단일 점 단독)	$ \% \text{저해}_{\text{점1}} - \% \text{저해}_{\text{점2}} $
발달 반응 간섭 (DRI) (ATP 대조군 없음)	$\frac{\text{방출비}_{\text{DRI Ctl}}}{\text{방출비}_{0\% \text{ Phos Ctl}}}$
시험 화합물 간섭 (TCFI) (쿠마린 방출과 플루오레세인 방출 둘 다 점검)	$\frac{FI_{\text{TCFI Ctl}}}{FI_{0\% \text{저해제 Ctl}}}$

FI = 형광 강도
 C100x = 100% Phos 대조군의 평균 쿠마린 방출 신호
 C0x = 0% Phos 대조군의 평균 쿠마린 방출 신호
 F100x = 100% Phos 대조군의 평균 형광 방출 신호
 F0x = 0% Phos 대조군의 평균 형광 방출 신호
 DRI = Development Reaction Interference
 TCFI = Test Compound Fluorescence Interference

[1378]

[1379]

CDK7(사이클린 H)에 대한 화합물의 IC₅₀값은 Invitrogen Life Technologies(뉴욕 그랜드아일랜드 소재)에서의 Adapta™ 검정법에서 결정되었고, 여기서 총 반응 용적은 저 용적, 백색 384-웰 플레이트(#4512, Corning) 내 10 μl/웰이었다. 100% DMSO(특정 용액에서) 중 0.100 μl의 100×시험 화합물을 2.4 μl의 HEPES(30mM), 2.5 μl의 4×ATP 용액(153 μM) 및 5 μl의 2×기질/키나제 혼합물과 혼합하였다(2×CDK7/사이클린 H/MNAT1/CDK7/9tide 혼합물은 50mM HEPES pH 7.5, 0.01% BRIJ-35, 10mM MgCl₂, 1mM EGTA에서 제조되었다). 최종 10 μl 키나제 반응액은 32.5mM HEPES pH 7.5 중, 0.005% BRIJ-35, 5mM MgCl₂, 0.5mM EGTA 중 5 내지 38.75ng CDK7/사이클린 H/MNAT1 및 200 μM CDK7/9tide로 이루어졌다. 플레이트를 30초 동안 진탕하고, 1000×g에서 1분 동안 원심분리시키고, 실온에서 60분 동안 인큐베이션하였다. 5 μl의 Detection Mix(TR-FRET 희석 완충액 중에서 제조됨; 이 Detection mix는 EDTA(30 mM), Eu-항-ADP 항체(6nM) 및 ADP 트래이서로 이루어지고, 5 내지 150 μM ATP에 대해서 트래이서의 EC₆₀ 농도를 함유함)를 플레이트에 첨가하고 플레이트를 더욱 30초 진탕하고, 1000×g에서 1분 동안 원심분리시키고, 플레이트를 실온에서 1시간 동안 더욱 인큐베이션하였다. 플레이트는 615nm 및 665nm에서 이중 방출을 이용하는 형광 플레이트 판독기 상에서 판독하였다.

[1380]

이하의 방정식은 Adapta™ 스크리닝 검정 데이터 분석에 대해서 사용되었다. ATP/ADP 표준 곡선은 XLfit에서 모델 번호 205(에스자형 용량-반응 모델)에 적합화시켰다. 용량 반응 곡선은 또한 모델 번호 205에 곡선 적합화시켰다.

	방정식
방출비	$\frac{\text{AF647 방출 (665nm)}}{\text{유로폼 방출 (615nm)}}$
전환 %	$\left\{ \frac{\text{EC}_{50\text{SC}}}{\left(\frac{\text{최상부}_{\text{SC}} - \text{최하부}_{\text{SC}}}{\text{방출비}_{\text{샘플}} - \text{최하부}_{\text{SC}}} \right) - 1} \wedge \left(\frac{1}{\text{기율기}_{\text{SC}}} \right)} \right\} * 100$
저해 %	$\left\{ 1 - \frac{\% \text{ 전환}_{\text{샘플}}}{\% \text{ 전환}_{\text{0\% 저해 Ctl}}} \right\} * 100$
데이터점 간의 차이 (단일 점 단독)	% 저해 _{점1} - % 저해 _{점2}
시험 화합물 간섭	각 방출 파장에 대해서, 형광 간섭은 대조군 범위를 20% 초과로 벗어난 화합물 윌에 대해서 플래그 부여된다.
Z' (방출비값을 사용)	$1 - \frac{3 * \text{Stdev}_{\text{0\% 전환 Ctl}} + 3 * \text{Stdev}_{\text{0\% 저해}}}{ \text{평균}_{\text{0\% 전환 Ctl}} - \text{평균}_{\text{0\% 저해}} }$

* SC = 표준 곡선

[1381]

[1382]

CDK2(사이클린 E1)에 대한 화합물의 IC₅₀값은 Invitrogen Life Technologies(뉴욕 그랜드아일랜드 소재)에서 LanthaScreen™ Eu 키나제 결합 검정에 의해 결정되었고, 여기서 총 반응 용적은 저 용적, 백색 384-웰 플레이트(#784207, Greiner)에서 16 μl/웰이었다. 100% DMSO(특정 용액에서) 중 0.16μl의 100×시험 화합물을 3.84μl의 키나제 완충액(50mM HEPES pH 7.5, 0.01% BRIJ-35, 10mM MgCl₂, 1mM EGTA), 8.0μl의 2×키나제(2.5nM)/항체(Eu-항-GST, 2nM) 혼합물 및 4.0μl의 4×트레이서(트레이서 236, 100nM)와 혼합하였다. 플레이트를 30초 동안 진탕하고, 실온에서 60분 동안 인큐베이션하였다. 플레이트를 615nm 및 665nm에서 이중 방출을 이용하는 형광 플레이트 판독기 상에서 판독하였다.

[1383]

CDK9(사이클린 K)에 대한 화합물의 IC₅₀값은 Invitrogen Life Technologies(뉴욕 그랜드아일랜드 소재)에서 LanthaScreen™ Eu 키나제 결합 검정에 의해 결정하였고, 여기서 총 반응 용적은 저 용적, 백색 384-웰 플레이트(#784207, Greiner)에서 16 μl/웰이었다. 100% DMSO(특정 용액에서) 중 0.16μl의 100×시험 화합물을 3.84μl의 키나제 완충액(50mM HEPES pH 7.5, 0.01% BRIJ-35, 10mM MgCl₂, 1mM EGTA), 8.0μl의 2×키나제(5nM)/항체(Eu-항-His, 2nM) 혼합물 및 4.0μl의 4×트레이서(트레이서 236, 100nM)와 혼합하였다. 플레이트를 30초 동안 진탕하고, 실온에서 60분 동안 인큐베이션하였다. 플레이트를 615nm 및 665nm에서 이중 방출을 이용하는 형광 플레이트 판독기 상에서 판독하였다.

[1384]

FMS 키나제에 대한 화합물의 IC₅₀값은 Invitrogen(Life Technologies, 뉴욕 그랜드아일랜드 소재)에서 LanthaScreen™ Eu 키나제 결합 검정에 의해 결정하였고, 여기서 총 반응 용적은 저-용적 384-웰 플레이트(#4511, Corning)에서 10μl였다. 연속 희석 화합물(3-배)을 키나제(1.25nM)와 10분 동안 인큐베이션하고, 그 후 ATP(10 μM)(#A1852, Sigma, 미주리주 세인트루이스 소재)와 형광-PolyGT 기질(200nM)(#PV3610, Invitrogen, Life Technologies, 뉴욕 그랜드아일랜드 소재)의 혼합물을 첨가하고, 암소에서 실온에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 1시간 후에, TR-FRET 희석 완충액(# PV3574, Invitrogen, Life Technologies, 뉴욕 그랜드아일랜드 소재) 중 테르븀 표지된 항체(4nM)(#PV3529, Invitrogen, Life Technologies, 뉴욕 그랜드아일랜드 소재) 및 EDTA(#E5134, Sigma, 미주리주 세인트루이스 소재)(20mM)를 함유하는 10μl 스태프 용액을 첨가하였다. 340nm의 단일 여기 및 각각 495nm 및 520nm에서 이중 방출에서 Synergy Neo Plate 판독기(BioTek, 위누스키 소재)에서 판독치를 취하였다.

[1385]

LanthaScreen Eu 키나제 결합 검정 데이터 분석을 위하여 이하의 방정식을 이용하였다. 저해율(100 - 활성도%)은 IC₅₀값의 결정을 위하여 Xlfit에서 "파라미터 로지스틱 모델"에 적합화시켰다.

	방정식
방출비 (ER)	$\frac{\text{AF647 방출 (665nm)}}{\text{유로폼 방출 (615nm)}}$
전위 %	$\left\{ \frac{\text{ER}_{0\% \text{전위Ctrl}} - \text{ER}_{\text{샘플}}}{\text{ER}_{0\% \text{전위Ctrl}} - \text{ER}_{100\% \text{전위Ctrl}}} \right\} * 100$
데이터점 간의 차이 (단일 점 단독)	% 전위 점1 - % 전위 점2
시험 화합물 간섭	각 방출 파장에 대해서, 형광 간섭은 대조군 범위를 20% 초과로 벗어난 화합물 웰에 대해서 플래그 부여된다.
Z' (방출비값을 사용)	$1 - \frac{3 * \text{Stdev}_{0\% \text{전위Ctrl}} + 3 * \text{Stdev}_{100\% \text{전위Ctrl}}}{ \text{평균}_{0\% \text{전위Ctrl}} - \text{평균}_{100\% \text{전위Ctrl}} }$

[1386]

[1387]

PI3K δ 키나제에 대한 화합물의 IC₅₀값은 Reaction Biology Corporation에 의해 수행하였다. 요약하면, 이 검정은 완충액(트리스-HCl 40mM(pH7.5), 오소바나테이트(Orthovanadate) 3mM, MgCl₂ 20mM, DTT 2mM, CHAPS 0.05%, DMSO 1%)에서 행하였다. 이 반응 용액에 PI3K δ 키나제를 첨가하고 온화하게 혼합하였다. 100% DMSO(특정 용액에서) 중 시험 화합물을 키나제 반응 혼합물과 혼합하여 Acoustic technology(Echo550; 나노리터)에 의해 미리-규정된 농도(예컨대, 범위 - 0.5nM 내지 100 μM)에서 최종 화합물을 달성하였다. 실온에서 10분 동안 인큐베이션 후, ATP를 반응 혼합물에 첨가하여 반응을 개시시키고 나서 30°C에서 30분 인큐베이션하였다. ADP-Glo 시약에 의해 반응 중지 후에, 플레이트를 40분 동안 인큐베이션하였다. 검출 혼합물을 첨가하고, 플레이트를 추가의 30분 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션의 말기에, 발광을 측정하였다. 데이터 분석을 위하여, 발광은 ADP 표준 곡선을 기초로 μM ADP 생산으로 전환하였다. 곡선을 얻기 위한 비선형 회귀 및 IC₅₀값은 Graphpad Prism 소프트웨어(캘리포니아주 라호이아 소재)를 이용해서 수행하였다.

[1388]

위에서 열거된 키나제에 대해서 개시된 화합물의 IC₅₀값은 이하의 표 2에 주어진다.

표 2

화합물 번호	CDK4 IC ₅₀ (nM)	CDK6 IC ₅₀ (nM)	CDK1/B IC ₅₀ (nM)	CDK2/A IC ₅₀ (nM)	CDK2/E IC ₅₀ (nM)	CDK5/ p25 IC ₅₀ (nM)	CDK7/H IC ₅₀ (nM)	CDK9/K IC ₅₀ (nM)	FMS IC ₅₀ (nM)	PI3K δ IC ₅₀ (nM)
1	0.2	0.2	ND	ND	ND	ND	ND	ND	1330	3360
2	6	6.9	ND	ND	ND	ND	ND	ND	>5000	ND
3	3	5.7	ND	ND	ND	ND	ND	ND	>5000	ND
4	0.7	0.1	130	12	ND	ND	ND	ND	566	>5000
5	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	>3630	ND
6	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	82	ND
8	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	>5000	ND
9	>183	173	ND	ND	ND	ND	ND	ND	>5000	ND
10	4.5	2.5	ND	ND	ND	ND	ND	ND	570	ND
11	6	8	ND	ND	ND	ND	ND	ND	250	ND
12	12	2	3.9	0.7	7.2	ND	ND	ND	29	674
13	2	1.5	ND	ND	ND	ND	ND	ND	2	ND
14	3.5	2	ND	ND	ND	ND	ND	ND	49	ND
15	37	30	ND	ND	ND	ND	ND	ND	22	ND
16	1	1	ND	ND	ND	ND	ND	ND	2.5	ND
17	8	3.5	ND	ND	ND	ND	ND	ND	21	ND
18	10	15	ND	ND	ND	ND	ND	ND	19	ND
19	1	1	ND	ND	ND	ND	ND	ND	3	ND
20	95	187	ND	ND	ND	ND	ND	ND	17	ND
21	6	8	ND	ND	ND	ND	ND	ND	163	ND
22	2	2	ND	ND	ND	ND	ND	ND	6.5	ND
23	2	2	ND	ND	ND	ND	ND	ND	25	4885
24	9	5	5.8	4.6	ND	3.5	96	4	14	>10000
25	6	4	6.7	3.4	ND	3.6	145	5	5	6100

[1389]

26	10	134	ND	ND	ND	ND	ND	ND	61	ND
27	1	5	ND	ND	ND	ND	ND	ND	7.5	ND
28	1	11	ND	ND	ND	ND	ND	ND	123	ND
29	1	13	ND	ND	ND	ND	ND	ND	2.5	ND
30	1	13	ND	ND	ND	ND	ND	ND	79	ND
31	2.5	32	ND	ND	ND	ND	ND	ND	49	ND
32	12	21	ND	ND	ND	ND	ND	ND	177	ND
33	1.5	1.5	3	2	ND	1	54	2	48	ND
34	3	6	ND	ND	ND	ND	ND	ND	42	ND
35	2.5	3	ND	ND	ND	ND	ND	ND	58	ND
36	4	5	ND	ND	ND	ND	ND	ND	102	ND
37	6.5	3.5	ND	ND	ND	ND	ND	ND	18	ND
38	1.5	2	3	2	ND	2	163	2	40	ND
39	4	7.5	ND	ND	ND	ND	ND	ND	33	ND
47	3.5	4	ND	ND	ND	ND	ND	ND	2.5	ND
52	89	200	ND	ND	ND	ND	ND	ND	14	ND
178	48	98	ND	ND	ND	ND	ND	ND	5	ND
206	56	100	ND	ND	ND	ND	ND	ND	2.5	ND
436	1.5	2	82	8	ND	38	2360	73	>5000	ND
437	4	5	9	3	ND	7.7	85	4	3	ND
438	41	74	ND	ND	ND	ND	ND	ND	5	ND
439	7.5	20	ND	ND	ND	ND	ND	ND	6	ND
440	2	2	ND	ND	ND	ND	ND	ND	24	34994
441	1	0.6	ND	ND	ND	ND	ND	ND	526	>50000
442	2	1	73	7	ND	27	1160	41	353	>50000
443	3	3	ND	ND	ND	ND	ND	ND	950	>50000
444	1.6	3.4	ND	ND	ND	ND	ND	ND	67	>50000
445	31	69	ND	ND	ND	ND	ND	ND	69	>50000

[1390]

446	3.9	8.8	679	68	ND	ND	>10000	280	1115	21768
447	1.1	1.6	238	36	ND	ND	>10000	243	1678	>50000
448	3.2	8.8	ND	ND	ND	ND	ND	ND	8	8015
449	1.1	0.9	ND	ND	ND	ND	ND	ND	9.5	4485
450	0.5	0.3	ND	ND	ND	ND	ND	ND	214	>50000
451	28	27	ND	ND	ND	ND	ND	ND	28	>50000
452	20	45	ND	ND	ND	ND	ND	ND	8	589
453	12	30	ND	ND	ND	ND	ND	ND	>5000	>50000
454	18	83	ND	ND	ND	ND	ND	ND	>5000	>50000
455	4.5	3	ND	ND	ND	ND	ND	ND	1.5	13136
456	4	3.5	< 1	< 1	ND	ND	ND	ND	4	19499
457	3.5	7.5	ND	ND	ND	ND	ND	ND	68	ND
458	0.5	10	ND	ND	ND	ND	ND	ND	29	ND
460	13	18	ND	ND	ND	ND	ND	ND	>5000	ND
461	3.5	9	ND	ND	ND	ND	ND	ND	17	ND
462	5.5	9	ND	ND	ND	ND	ND	ND	25	ND
463	1.5	3.5	ND	ND	ND	ND	ND	ND	17	ND
464	8.5	22	ND	ND	ND	ND	ND	ND	42	ND
465	37	123	ND	ND	ND	ND	ND	ND	66	397
466	4	10	ND	ND	ND	ND	ND	ND	35	1114
467	4	5	ND	ND	ND	ND	ND	ND	14	2427
468	8	8	ND	ND	ND	ND	ND	ND	36	3785
469	> 196	200	ND	ND	ND	ND	ND	ND	46	>30000
470	2	19	ND	ND	ND	ND	ND	ND	142	3672
471	10	53	ND	ND	ND	ND	ND	ND	454	1994
472	2.5	5	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	29072
473	54	105	ND	ND	ND	ND	ND	ND	7	3167
474	0.5	4.5	ND	ND	ND	ND	ND	ND	776	1164

[1391]

476	4	25	ND	ND	ND	ND	ND	ND	174	703
477	3.5	4.5	158	25	ND	ND	ND	ND	752	>50000
478	9	27	453	97	ND	ND	ND	ND	2215	33705
479	2.5	5	213	44	ND	ND	ND	ND	2597	ND
480	5.5	14	ND	ND	ND	ND	ND	ND	82	1159
481	1	4	69	24	ND	ND	ND	ND	426	>20000
482	3	16	155	29	ND	ND	ND	ND	1751	>50000
483	25	20	181	44	ND	ND	ND	ND	>5000	>50000
484	20	93	ND	ND	ND	ND	ND	ND	>5000	>50000
485	7.5	22	ND	ND	ND	ND	ND	ND	3248	>50000
486	16	41	ND	ND	ND	ND	ND	ND	>5000	>50000
487	55	111.5	ND	ND	ND	ND	ND	ND	>5000	>50000
488	101	200	ND	ND	ND	ND	ND	ND	>5000	>50000
489	90	159	ND	ND	ND	ND	ND	ND	>5000	>50000
490	2	9.5	ND	ND	ND	ND	ND	ND	2117	>50000
491	21	31	ND	ND	ND	ND	ND	ND	4586	>50000
495	14	39	5	2	ND	ND	ND	ND	ND	ND
496	>161	>200	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
497	6	14	85	14	ND	ND	ND	ND	ND	ND
498	1	3	223	155	ND	ND	ND	ND	ND	ND
499	15	26	69	19	ND	ND	ND	ND	ND	ND
500	16	34	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
501	2	5	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
502	12	28	69	74	ND	ND	ND	ND	ND	ND
503	5	18	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
504	141	>200	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
505	23	60	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
506	2	2	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

[1392]

507	6	13	1.3	3.2	ND	ND	ND	ND	ND	ND
509	5	10	78	33	ND	ND	ND	ND	ND	ND
510	3	4	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
511	ND	16	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
512	1	2	2	< 1	ND	ND	ND	ND	ND	ND
513	2	8	< 1	3	ND	ND	ND	ND	ND	ND
515	145	>200	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
516	1	4	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
517	1.5	4	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
518	4	28	1187	560	ND	ND	ND	ND	ND	ND
520	9	77	< 1	< 1	ND	ND	ND	ND	ND	ND
521	5.5	19.8	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
522	36	105	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
523	20	51	21	74	ND	ND	ND	ND	ND	ND
524	3.5	7.5	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
788	2	4	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
790	ND	3	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
791	9	41	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
792	4	4	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
843	65	24	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
844	31	35	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
845	23	29	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
846	3	4	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
847	44	107	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
848	44	110	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

ND: 결정되지 않음

[1393]

[1394] 실시예 B2. 단일 제제로서 암 세포 증식 검정법에서 화합물의 역가의 결정.

[1395] 시험 화합물의 효과는 각종 조직유형을 가진 7가지 세포주에서 연구되었다. 암 세포(표 3)는 대수 성장기 동안 수거되어 계수되었다. 세포 농도를 각 배지로 적절한 수치로 조정하고 96-웰 플레이트에 90 μ l의 세포 현탁액을 첨가하였다. 세포를 파종한 후에, 세포가 균일하게 분포되도록 플레이트를 온화하게 진탕하고 제1일에 37 $^{\circ}$ C, 5% CO₂에서 인큐베이션하였다.

표 3

세포 배양 조건

번호	세포주	병리조직학	Rb 상태	배지
1	A549	폐 선암종	양성	DMEM+10%FBS
2	HCT-116	결장직장 암종	양성	McCoy' s 5a+10%FBS
3	MCF-7	유방 선암종	양성	MEM+10%FBS
4	ZR-75-30	유방 유관암종	양성	RPMI-1640+10%FBS
5	Hs-578T	유방 상피 암종	양성	RPMI-1640+10%FBS
6	BT-549	유방 유관암종	음성	RPMI 1640+10%FBS
7	DU4475	유방 암종	음성	RPMI 1640+10%FBS

[1396]

[1397]

세포는, 배양 배지로 시험 화합물 스톡 용액(DMSO 중 10mM)을 연속 희석시켜 2일째에 목적하는 농도 범위(예컨대, 1.1nM 내지 10 μM) 내에서 7 내지 9개 농도의 시험 화합물로 처리하였다. 처리 기간은 세포 유형에 따라서 24 내지 168시간의 범위였다. 세포 생존력은 처리 후 Promega(카탈로그 번호: G7572)에 의해 권장되는 바와 같은 Cell Titer-Glo®에 의해, 또는 Sigma Aldrich(카탈로그 번호: 각각 11647229001 및 R7017)에 의해 권장되는 바와 같은 Brdu ELISA 검정법 또는 레자주린 검정법(resazurin assay)에 의해 평가하였다.

[1398]

세포 생존력 데이터는 GraphPad Prism(버전 5, GraphPad Software, Inc., 캘리포니아주 샌디에고 소재)을 이용해서 플롯팅하였다. 또한, GraphPad Prism 내에서 에스자형 용량 반응 및 가변 기울기를 이용하는 비선형 회귀 모델을 이용해서 개별 시험 화합물의 IC₅₀값을 계산하였다. IC₅₀값은 표 4에 부여된다. 24 내지 168시간 동안 처리된 추가의 화합물은 표 5에 나타낸다.

표 4

화합물 번호	IC ₅₀ (nM)						
	A549	HCT116	MCF-7	ZR-75-30	Hs-578T	BT-549	DU4475
처리 기간(h)	72	72	72	24	24	24	168
1	65	515	68	49	60	3200	575
12	<13	<13	<10	ND	ND	230	40

ND: 결정되지 않음

[1399]

표 5

화합물 번호	IC ₅₀ (nM)			
	A549	MCF-7	BT-549	DU4475
4	ND	110	ND	ND
6	ND	30	ND	ND
9	ND	3255	ND	ND
10	ND	280	ND	ND
11	ND	225	ND	ND
13	ND	3.8	ND	ND
14	ND	11	ND	ND
15	ND	114	ND	ND
16	ND	3.8	ND	ND
17	ND	15	ND	ND
18	ND	< 10	ND	ND
19	ND	< 10	ND	ND
20	ND	145	ND	ND
21	ND	< 10	ND	ND
22	ND	< 10	ND	ND
23	ND	< 10	ND	ND
24	ND	< 10	< 370	10
25	ND	25	< 1110	46
26	ND	163	ND	ND
27	ND	40	ND	ND
28	ND	150	ND	ND
29	ND	48	ND	ND
30	ND	233	ND	ND
31	ND	193	ND	ND
32	ND	130	ND	ND
33	ND	< 14	ND	40
34	ND	50	ND	ND
35	ND	20	ND	ND
36	ND	40	ND	ND
37	ND	< 14	ND	ND

[1400]

38	ND	20	ND	45
39	ND	45	ND	ND
47	ND	20	ND	ND
52	ND	695	ND	ND
178	ND	210	ND	ND
206	ND	670	ND	ND
436	390	165	ND	383
437	ND	45	ND	ND
438	ND	200	ND	ND
439	ND	90	ND	ND
440	ND	30	ND	ND
441	ND	95	ND	ND
442	465	125	ND	503
443	ND	285	ND	ND
444	ND	1250	ND	ND
445	ND	120	ND	ND
446	ND	850	ND	385
447	ND	300	ND	230
448	ND	50	ND	ND
449	ND	50	ND	ND
450	ND	240	ND	ND
451	ND	30	ND	ND
452	ND	50	ND	ND
453	ND	695	ND	ND
454	ND	920	ND	ND
455	ND	<4	ND	ND
456	ND	<4	ND	ND
457	ND	55	ND	30
458	ND	30	ND	35
460	ND	595	ND	ND
461	ND	30	ND	50
462	ND	40	ND	65
463	ND	20	ND	25
464	ND	85	ND	80
465	ND	80	ND	ND
466	ND	105	ND	ND
467	ND	185	ND	ND

[1401]

468	ND	95	ND	ND
469	ND	495	ND	ND
470	ND	100	ND	75
471	ND	45	ND	110
472	ND	30	ND	570
473	ND	30	ND	55
474	ND	300	ND	940
476	ND	65	ND	135
477	ND	280	ND	1100
478	ND	665	ND	1685
479	ND	240	ND	ND
480	ND	190	ND	435
481	ND	85	ND	345
482	ND	230	ND	540
483	ND	460	ND	665
484	ND	1345	ND	2485
485	ND	470	ND	555
486	ND	325	ND	1450
487	ND	615	ND	2170
488	ND	830	ND	2565
489	ND	1820	ND	4505
490	ND	80	ND	420
491	ND	465	ND	450
495	ND	110	ND	310
496	ND	1450	ND	3420
497	ND	40	ND	95
498	ND	170	ND	465
499	ND	175	ND	345
500	ND	625	ND	2495
501	ND	140	ND	1015
502	ND	435	ND	405
503	ND	240	ND	1260
504	ND	1940	ND	4150
505	ND	1037	ND	3440
506	ND	354	ND	1495
507	ND	< 5	ND	20
509	ND	1086	ND	1475

[1402]

510	ND	293	ND	1970
511	ND	648	ND	3790
512	ND	6	ND	465
513	ND	17	ND	50
515	ND	2501	ND	> 10000
516	ND	155	ND	995
517	ND	108	ND	275
518	ND	1020	ND	1330
520	ND	13	ND	< 7
521	ND	3670	ND	7705
522	ND	345	ND	395
523	ND	55	ND	75
524	ND	332	ND	ND
788	ND	130	ND	920
790	ND	17	ND	20
791	ND	90	ND	205
792	ND	32	ND	75

ND: 결정되지 않음

[1403]

[1404]

추가적 세포주에서의 세포 증식에 대한 화합물 24의 효과(표 6)를 연구하였다. 세포를 대수 성장기 동안 수거하고 계수하였다. 세포 농도는 각각의 배지로 적정한 농도로 조정하고, 96-웰 플레이트에 90 μ l의 세포 현탁액을 첨가하였다. 세포를 첨가한 때에, 세포가 균일하게 분포되도록 플레이트를 온화하게 진탕하였다. 세포를 37 $^{\circ}$ C, 5% CO₂에서 인큐베이션하였다. 그 다음 날, 세포를 시험 화합물로 처리하였다. 화합물 스톱 용액의 3X 연속 희석액을 각각의 용매로 제조하였다. 스톱 용액을 배양 배지로 희석시켜, 10 \times 작업 용액을 만들었다. 10 μ l(10X) 약물 용액을 각 웰에 (각 농도에 대해서 세별로) 분배시켰다. 플레이트를 5% CO₂와 함께 37 $^{\circ}$ C에서 가습 인큐베이터에서 72시간 동안 인큐베이션하였다. 플레이트 판독을 위하여, CTG 용액을 해동시키고 실온으로 평형화시켰다. 웰마다 50 μ l의 CTG를 첨가하고, 이 내용물을 플레이트 진탕기 상에서 2분 동안 혼합하고, Envision 플레이트 판독기(PerkinElmer)를 사용해서 발광 신호를 기록하기 전에 10분 인큐베이션을 행하였다.

표 6

화합물 24에 의한 암세포 증식의 저해.

	MOLM-13	OCI-AML3	SU-DHL-4	U2932	NCI-H929	RPMI-8226
과중 밀도 (세포/웰)	6000	8000	10000	8000	10000	6000
화합물 24 IC ₅₀ (nM)	20	36	42	29	44	65

[1405]

[1406]

추가적 시험 화합물은 세포 과중 밀도 및/또는 인큐베이션 지속시간과 같은 가능한 변수와 함께 유사한 증식 방법을 이용해서 동일 및/또는 다른 암 세포주에서 연구될 것이다. 시험 화합물의 처리 후 세포 주기 상 분포는 DAPI 염색을 이용하는 유세포 분석기를 이용해서 연구될 것이다. 세포 노화는 장시간(예컨대, 14일) 동안 세포를 연속해서 처리하고 나서, 노화 연관- β -갈락토시다제(SA β GAL)에 대해서 세포주를 염색한 후에 평가될 것이다.

[1407]

실시예 B3. pRb 수준의 결정

[1408]

사이클린 D:Cdk4/6 복합체에 의한 망막모세포종 단백질(pRb)의 하이포-인산화(hypo-phosphorylation)는, CDK4 또는 CDK6 저해와 연관된 임상적으로 관련된 바이오마커인 활성 pRb를 초래한다. CDK4/6의 기능적 활성도의 확인적 척도로서, RB1의 Ser780 인산화 상태가 평가되었다. MCF-7 세포를 6-웰 세포-배양 플레이트 내 2.5 \times 10⁵ 내지 3.0 \times 10⁶개 세포/웰로 플레이트팅하고, 10% FBS가 보충된 MEM 배지에서 37 $^{\circ}$ C에서 24시간 동안 인큐베이션하

였다. 세포를 각종 농도(예컨대, 0.01, 0.1, 1 μM)에서 시험 화합물을 함유하는 배지로 또는 DMSO(≤1%)로 두 벌로 24시간 동안 처리하였다. 인큐베이션 기간 후에, 배지를 제거하고, 세포를 빙랭 PBS로 한번 헹구고, 1mM PMSF 및 프로테아제 저해제를 함유하는 0.2ml의 Cell Lysis 완충액으로 용해시켰다. 단백질 농도는 Bradford 방법에 따라서 추정하였다. 용해 및 pRb 측정은 제조사의 ELISA 키트 프로토콜 및 완충액(Cell Signaling Technology, 카탈로그 번호: 13016C)에 따라서 수행하였다. 시험 화합물의 pRb 저해는 비히클 대조군의 백분율로서 계산하였다. 값은 표 7에 부여되어 있다.

표 7

화합물 번호	pRb 저해 %		
	1 μM	0.1 μM	0.01 μM
1	89	80	77
12	81	81	-5

[1409]

[1410] CDK4 또는 CDK6 저해(예컨대, pRB 및 티미딘 키나제(TK))와 연관된 임상적으로 관련된 바이오마커에 대한 추가의 암 세포주에서의 선택된 시험 화합물의 효과는 선택적 항체와 함께 ELISA 또는 웨스턴 블로팅(Western Blotting) 방법을 이용해서 평가한다.

[1411] 실시예 B4. 조합 요법을 이용하는 암 세포 증식 검정법에서 화합물의 역가 및 조합 효과의 결정.

[1412] 세포 증식에 대한 시험 화합물의 효과는, CTG, 레자주린 및/또는 Brdu 검정법을 이용해서 또 다른 항암 요법(예컨대, 유방암에 대한 아로마타제 저해제 및/또는 선택적 에스트로겐 수용체 분해제)과 조합하여 에스트로겐 수용체 과발현 암 세포와 같은 추가의 암 세포주에서 연구된다. 96-웰 플레이트에 과종된 세포는 각 제제에 대해서 용량 반응 곡선을 얻기 위하여 단일 제제로 처리된다. 세포는 또한 용량 반응 곡선에서 사용된 용량의 모든 상이한 조합에서 2가지 약물을 조합함으로써 생성된 매트릭스에 기초하여 약물의 조합으로 처리된다. 조합 매트릭스 방법 대신에, 약물이 5 이상의 고정 희석 비율로 조합되는 고정 약물 비율 희석 방법이 또한 이용될 수 있다. 상가, 상승작용 또는 길항작용 등과 같은 조합된 처리 효과는, 약물 조합에서 상가 효과(CI = 1), 상승작용(CI < 1), 또는 길항작용(CI > 1)을 나타내는 조합 지수(combination index: CI) 값으로, 중앙-효과 원리(Chou TC. Cancer Res 2010;70:440-6)를 이용해서 결정된다.

[1413] 실시예 B5. 이종이식 또는 공통유전자 모델에서의 생체내 약리학 연구

[1414] 시험 화합물의 항-종양 활성도는 예를 들어 유방암 종양 모델에서 마우스의 각종 인간 종양 이종이식 또는 공통 유전자 모델에 대해서 연구된다. 유방암 종양 모델에 대해서, 단일 제제로서 또는 다른 항암 요법과 조합하여 Rb-양성 또는 Rb-음성 종양에 대한 시험 화합물의 효과는 비히클 대조군에 대한 처리군 간의 종양 용적의 차이를 평가함으로써 결정된다. Rb에 대한 세린-780의 인산화 상태는 종양 조직에서 평가되고 Rb-양성 이종이식 모델(들)에서 항종양 반응과 비교된다. 추가의 약역학 종점(예컨대, FoxM1, E2F1, c-Myc 및 사이클린 D1)은 처리 후 각종 시점에서 수집된 종양 조직에서 연구된다. 노화의 유도는 SAβGAL을 측정함으로써 각종 처리군으로부터의 종양 샘플에서 평가된다.

[1415] 실시예 B6. MC-38 마우스 모델에서의 생체내 약리학 연구

[1416] MC-38 무린 결장직장암 모델의 치료에서의 화합물 24의 치료적 효능은 항 mPD-1 항체와 조합하여 평가되었다. 배양된 MC-38 세포를 수거하고 90% 초과 생존도로 1×10^7 세포/ml의 밀도로 기본 배지에 재현탁하였다. 암컷 C57BL/6 마우스에게 종양 발달을 위하여 0.1ml 기본 배지에서 1×10^6 개 세포로 우측 옆구리에 피하 접종하였다. 처리는 종양 크기가 45 내지 72mm³(평균 종양 크기 56mm³)에 도달했을 때 종양 접종 후 5일째에 시작하였다. 시험 물품은 실험 설계표(표 8)에 나타난 바와 같은 미리 결정된 요법에 따라서 마우스에 투여되었다. 제형은 이하의 표 9에서와 같이 제조되었다.

표 8

효능 연구에 대한 군 및 처리

군	n	처리	투여량 (mg/kg)	투여 용적 (ml/kg)	투여 경로	스케줄
1	10	비히클 대조군*	-	10	PO	QD x 21 일
2	10	항 mPD-1	10	10	IP	BIW x 2 주
3	5	항 mPD-1+ 화합물 24	10 + 10	10 + 10	IP + PO	BIW x 2 주 + BIW x 2 주
4	5	화합물 24	10	10	PO	BIW x 2 주

[1417]

[1418] 비히클은 0.5% HPMC Methocel K100 LV + 0.1% Polysorbate 80이었다(pH는 두 화합물에 대해서 시트르산으로 3.8로 조절하였다).

표 9

제형 제조

화합물	패키지	제조	농도 mg/ml	저장
비히클	--	1. 유리병에 199.8 ml의 물을 첨가하였다. 2. 유리병에 1g 의 HPMC Methocel K100 LV 을 첨가하고 이를 교반하였다. 3. 유리병에 0.2 ml 의 Polysorbate 80 을 첨가하고, 균질 용액이 얻어질 때까지 철저히 혼합하였다. 4. 시트르산으로 pH 를 3.8 로 조절하고, 이 용액을 4°C 에서 유지시켰다.	--	4°C
화합물 24	30.43 mg /바이알	1. 깨끗한 보로실리케이션 유리 바이알에 8.85 mg의 화합물 24 를 칭량해넣고; 2. 화합물 24 를 8 ml의 비히클 용액에 가용화시키고 격렬하게 보텍싱하고; 3. 시트르산으로 pH 를 3.8 로 조절하고, 이 현탁액을 4°C 에서 유지시키고 7 일 이내에 사용하였다	1	4°C
항 mPD-1	6.27 mg /ml	1. 10 ml 튜브에 6.27 ml의 PBS 를 첨가하였다. 2. 상기 튜브에 1.19 ml의 스톱 용액을 첨가하고 철저히 혼합하였다.	1	4°C

주석: 제형이 초음파처리 및 격렬한 보텍스(vortex)에 의해 사용 직전에 균질화되었음을 보증하였음.

[1419]

- [1420] 체중 변화
- [1421] 모든 처리군은 내성이 좋았다. MC-38 종양을 보유하는 암컷 C57BL/6 마우스에서의 평균(±SEM) 체중 변화 및 상대 변화율(%)은 도 1 및 도 2에 도시되어 있다. 도 1에서, 데이터점은 군 평균 체중을 나타낸다. 오차 막대는 평균의 표준 오차(SEM)를 나타낸다. 도 2에서, 데이터점은 체중의 군 평균 퍼센트를 나타낸다. 오차 막대는 평균의 표준 오차(SEM)를 나타낸다.
- [1422] 종양 측정 및 종점
- [1423] 종양 크기는 캘리퍼를 이용해서 2차원에서 주 3회 측정하고, 용적은 식: $V = 0.5a \times b^2$ (여기서 a 및 b는 각각 종양의 긴 직경 및 짧은 직경임)을 사용해서 mm³로 표현하였다. 이어서, 종양 크기는 종양 성장 저해(TGI) 및 T/C 값 둘 다의 계산을 위하여 사용되었다.
- [1424] TGI는 이하에 열거된 화학식을 이용해서 각 군에 대해서 계산된다:
- [1425]
$$TGI(\%) = [1 - (TV_{\text{처리_제N일}} - TV_{\text{처리_제0일}}) / (TV_{\text{비히클_제N일}} - TV_{\text{비히클_제0일}})] \times 100\%$$
- [1426] TV_{처리_제N일}은 주어진 일자에서의 처리군의 평균 종양 용적이고, TV_{처리_제0일}은 처음 처리 일자에서의 처리군의 평균 종양 용적이며, TV_{비히클_제N일}은 주어진 일자에서의 비히클 대조군의 평균 종양 용적이고, TV_{비히클_제0일}은 처음 처리 일자에서의 비히클 군의 평균 종양 용적이다.
- [1427] T/C값(퍼센트)은 항종양 효과의 표시이고, 이하와 같이 계산된다:
- [1428]
$$T/C(\%) = RTV_{\text{처리}} / RTV_{\text{대조군}} \times 100\%$$
- [1429] (RTV_{처리}: 처리군의 평균 RTV; RTV_{대조군}: 비히클 처리군의 평균 RTV).
- [1430]
$$RTV(\text{상대 종양 용적}) = TV_{\text{제N일}} / TV_{\text{제0일}}$$
- [1431] TV_{제N일} 및 TV_{제0일}은 각각 제N일 및 제0일에서의 종양 용적이다. T/C(%) ≤ 42%는 유의한 항종양 활성도로 간주되고, < 10%는 미국 국립암연구소 기준(National Cancer Institute criteria)에 의해 고도로 유의한 항종양 활성도로 간주된다.
- [1432] 비히클, 항-mPD-1, 화합물 24 및 항-mPD-1 + 화합물 24로 투여된 MC-38 종양을 보유하는 암컷 C57BL/6 마우스에서 시간 경과에 따른 종양 용적의 평균±SEM은 표 10에 나타낸다. 계산된 종양 성장 저해는 표 11에 나타낸다.

표 10

시간 경과에 따른 종양 용적

일	종양 용적 (mm ³) ^a			
	비히클	항-mPD-1	항-mPD-1 10 mg/kg	화합물 24
		10 mg/kg	화합물 24 10 mg/kg	10 mg/kg
0	57 ± 3	56 ± 3	56 ± 4	58 ± 4
2	94 ± 8	89 ± 12	88 ± 5	89 ± 13
5	213 ± 30	164 ± 20	127 ± 20	165 ± 20
7	400 ± 56	228 ± 35	152 ± 37	280 ± 47
9	754 ± 128	343 ± 70	164 ± 86	462 ± 62
12	1342 ± 187	650 ± 177	246 ± 126	929 ± 197
14			453 ± 208	1493 ± 267
16			597 ± 278	1892 ± 353
19			1094 ± 434	

주석: a. 평균 ± SEM; 군 1 및 군 2에 대해서 n=10, 군 3 및 군 4에 대해서 n=5

[1433]

표 11

제12일에 TV 측정에 기초하여 계산된 평균 ± SEM 종양 성장 저해

처리	종양 크기	RTV	T/C (%)	TGI (%)	p 값 ^b	p 값 ^c
	(mm ³) ^a					
	제 12 일째	제 12 일째				
비히클	1342 ± 187	23.62 ± 3.31	--	--	--	
항-mPD-1(10 mg/kg)	650 ± 177	11.99 ± 3.44	50.76	53.06	<0.001	
항-mPD-1(10 mg/kg)+화합물 24 10 mg/kg	246 ± 126	4.74 ± 2.71	20.07	85.16	<0.001	<0.001
화합물 24 10 mg/kg	929 ± 197	15.59 ± 2.41	66.00	32.19	<0.01	

주석:
a. 평균 ± SEM.
b. 모든 군은 군 1 과 비교되었다
c. 조합군은 군 2 와 비교되었다

[1434]

[1435] 종양 성장 곡선은 도 3A 및 도 3B에 도시되어 있다. 데이터점은 군 평균을 나타내고, 오차 막대는 평균의 표준 오차(SEM)를 나타낸다. 개별적인 종양 성장 곡선은 도 4A 내지 도 4D에 도시되어 있다. 종양 성장 저해 곡선은 도 5에 도시되어 있다.

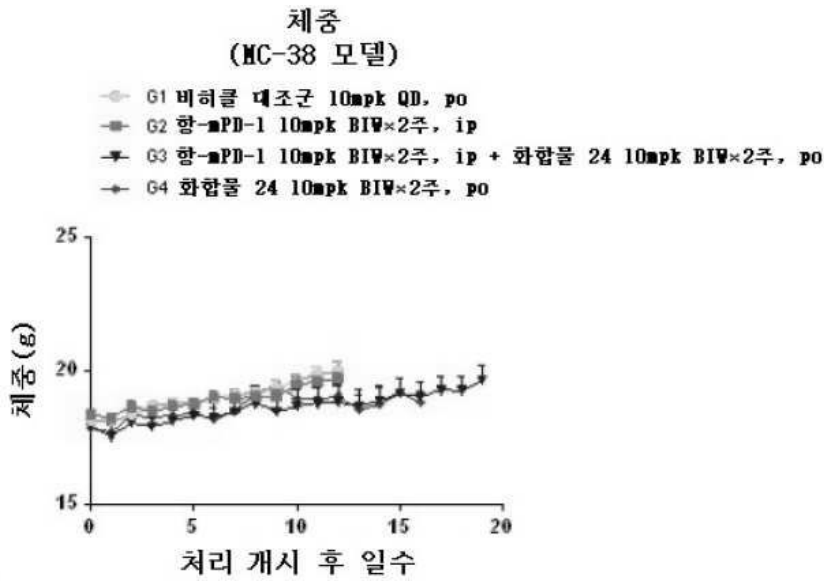
[1436] 생존 곡선

[1437] 종점까지의 시간 Kaplan-Meier 생존 곡선은 Graphpad를 이용해서 플롯팅되고, 도 6에 제시되어 있다. 종점은 종양 용적이 2000mm³에 도달한 것으로 정의된다.

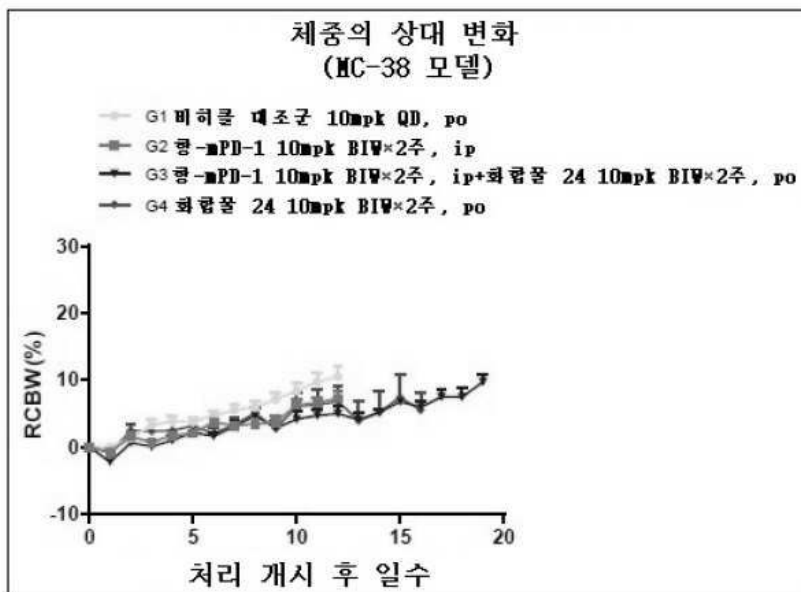
[1438] 이상의 본 발명은 이해의 명료화를 목적으로 해서 예시 및 실시예에 의해서 일부 상세히 설명하였지만, 상기 교시에 비추어 소정의 약간의 변화 및 변형이 실시될 것임은 당업자에게 명백하다. 따라서, 상세한 설명 및 실시예들은 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

도면

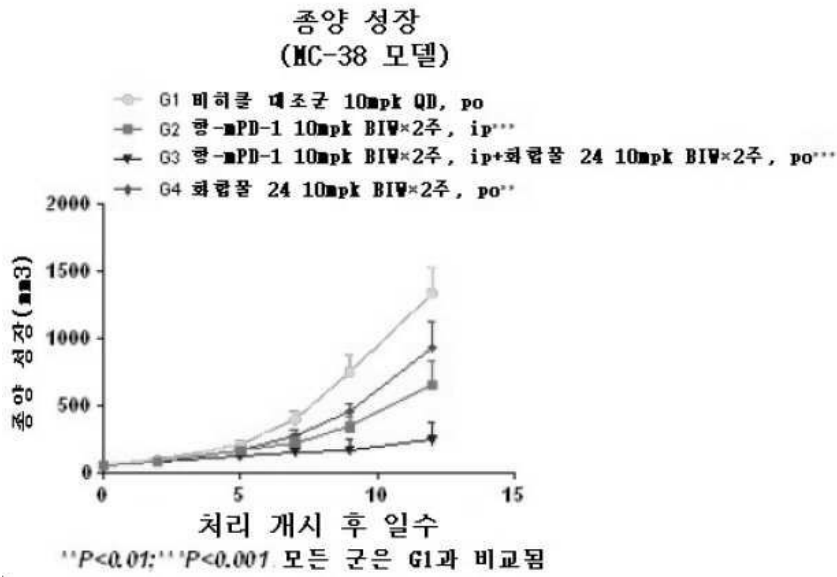
도면1



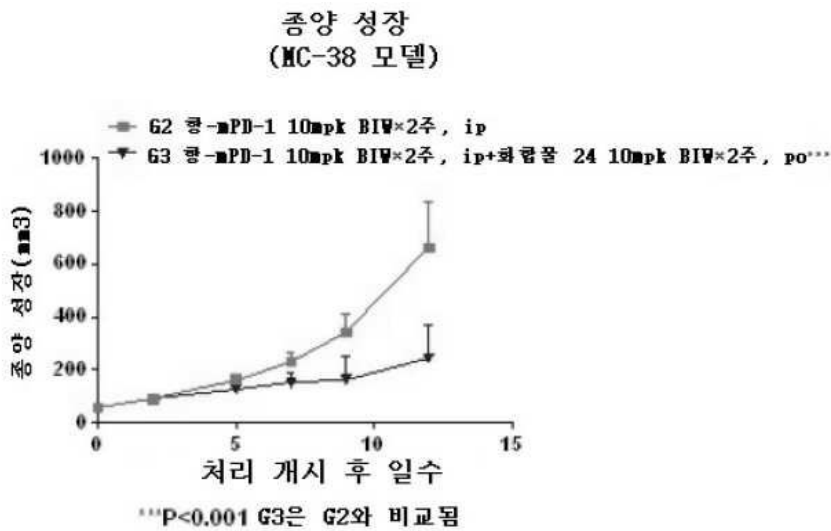
도면2



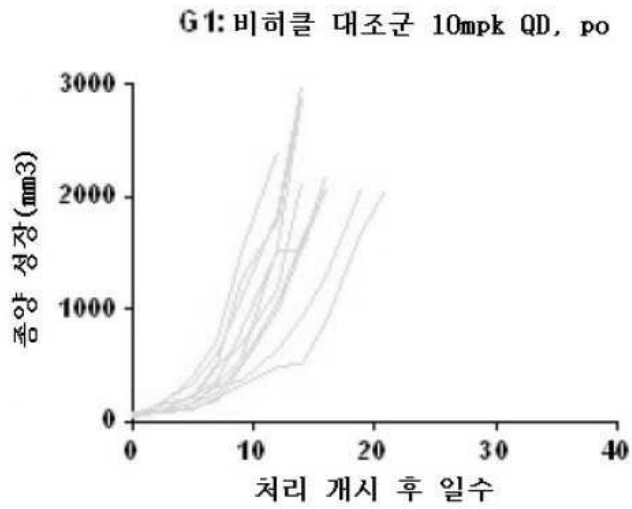
도면3a



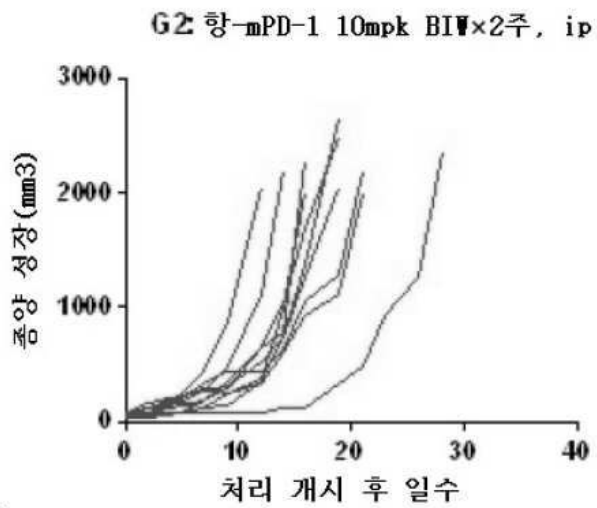
도면3b



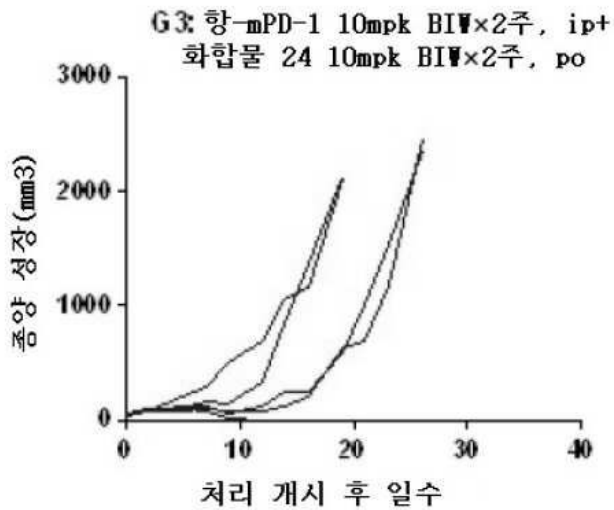
도면4a



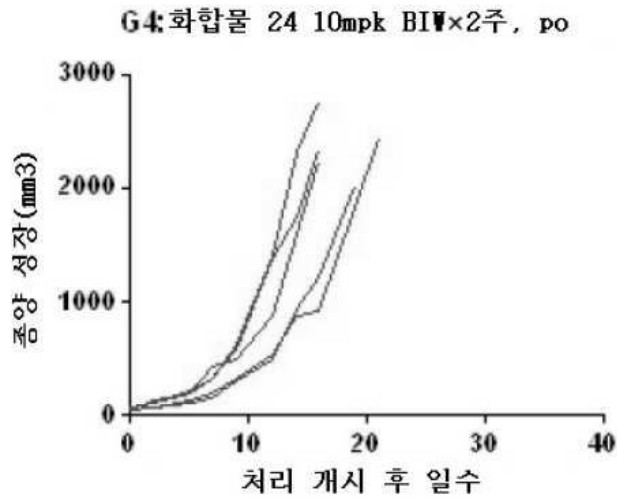
도면4b



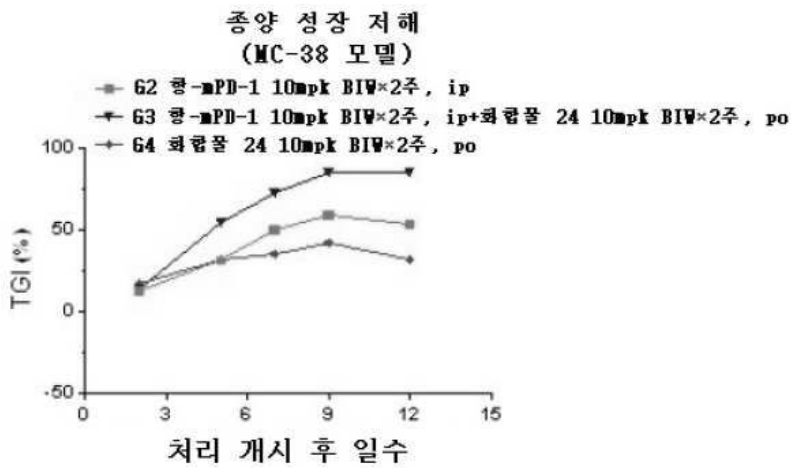
도면4c



도면4d



도면5



도면6

