

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구  
국제사무국

(43) 국제공개일  
2020년 2월 20일 (20.02.2020) WIPO | PCT



(10) 국제공개번호  
WO 2020/036437 A1

(51) 국제특허분류:

C07D 487/04 (2006.01) C07D 239/42 (2006.01)  
A61K 31/519 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)  
A61K 31/4439 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)  
A61K 31/506 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

(21) 국제출원번호: PCT/KR2019/010369

(22) 국제출원일: 2019년 8월 14일 (14.08.2019)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보:  
10-2018-0095544 2018년 8월 16일 (16.08.2018) KR

(71) 출원인: 재단법인 대구경북첨단의료산업진흥재단  
(DAEGU-GYEONGBUK MEDICAL INNOVATION  
FOUNDATION) [KR/KR]; 41061 대구시 동구 동내로  
88, Daegu (KR). 국립암센터 (NATIONAL CANCER  
CENTER) [KR/KR]; 10408 경기도 고양시 일산동구 일  
산로 323, Gyeonggi-do (KR). 사회복지법인 삼성생명공  
익재단 (SAMSUNG LIFE PUBLIC WELFARE FOUN-  
DATION) [KR/KR]; 04348 서울시 용산구 이태원로55  
길 48, Seoul (KR).

(72) 발명자: 최환근 (CHOI, Hwan Geun); 41061 대구시 동  
구 동내로 88, Daegu (KR). 고은화 (KO, Eunhua); 41061  
대구시 동구 동내로 88, Daegu (KR). 박진희 (PARK, Jin-  
Hee); 41061 대구시 동구 동내로 88, Daegu (KR). 고이경  
(KO, Yi Kyung); 41061 대구시 동구 동내로 88, Daegu  
(KR). 강석용 (KANG, Seock Yong); 41061 대구시 동구  
동내로 88, Daegu (KR). 김소영 (KIM, So Young); 41061  
대구시 동구 동내로 88, Daegu (KR). 장보미 (JANG, Bo  
Mi); 41061 대구시 동구 동내로 88, Daegu (KR). 이승연  
(LEE, Seungyeon); 41061 대구시 동구 동내로 88, Daegu  
(KR). 이선화 (LEE, Sun-Hwa); 41061 대구시 동구 동  
내로 88, Daegu (KR). 김다예 (KIM, Dayea); 41061 대  
구시 동구 동내로 88, Daegu (KR). 이선주 (LEE, Sun  
Joo); 41061 대구시 동구 동내로 88, Daegu (KR). 김상범

(KIM, Sang Bum); 41061 대구시 동구 동내로 88, Daegu  
(KR). 박종배 (PARK, Jong Bae); 10408 경기도 고양시  
일산동구 일산로 323, Gyeonggi-do (KR). 남도현 (NAM,  
Do-Hyun); 06351 서울시 강남구 일원로 81, Seoul (KR).

(74) 대리인: 이원희 (LEE, Won Hee); 06132 서울시 강남구  
테헤란로 147 성지하이츠 2차 8층, Seoul (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국  
내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,  
CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC,  
EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU,  
ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ,  
LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK,  
MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA,  
PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD,  
SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR,  
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

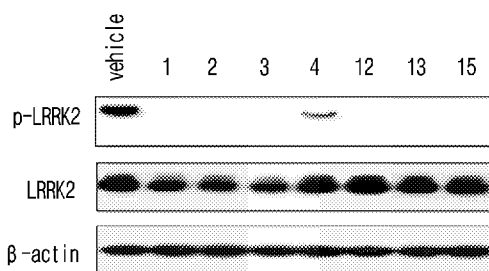
(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역  
내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE,  
LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM,  
ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유  
럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,  
FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK,  
MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI  
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML,  
MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))

(54) Title: SUBSTITUTED HETEROARYL DERIVATIVE, METHOD FOR PRODUCING SAME, AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR PREVENTING OR TREATING PROTEIN KINASE-RELATED DISEASES WHICH CONTAINS SAME AS ACTIVE INGREDIENT

(54) 발명의 명칭: 치환된 헤테로아릴 유도체, 이의 제조방법 및 이를 유효성분으로 함유하는 단백질 키나아제 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물



(57) Abstract: The present invention pertains to: a substituted heteroaryl derivative; a method for producing same; and a pharmaceutical composition which contains same as an active ingredient and is for preventing or treating protein kinase-related diseases. Since the substituted heteroaryl derivative has excellent inhibitory activity against various protein kinases including LRRK2, a pharmaceutical composition containing the substituted heteroaryl derivative as an active ingredient can be useful for treating or preventing protein kinase-related diseases.

(57) 요약서: 치환된 헤테로아릴 유도체, 이의 제조방법 및 이를 유효성분으로 함유하는 단백질 키나아제 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것으로, 상기 치환된 헤테로아릴 유도체는 LRRK2를 포함하는 다양한 단백질 키나아제에 대한 억제활성이 우수하므로, 이를 유효성분으로 함유하는 약학적 조성물은 단백질 키나아제 관련 질환의 치료 또는 예방에 유용하게 사용될 수 있다.



WO 2020/036437 A1

## 명세서

### 발명의 명칭: 치환된 헥테로아릴 유도체, 이의 제조방법 및 이를 유효성분으로 함유하는 단백질 키나아제 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물

#### 기술분야

- [1] 치환된 헥테로아릴 유도체, 이의 제조방법 및 이를 유효성분으로 함유하는 단백질 키나아제 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다.

#### 배경기술

- [2] 단백질 키나아제는 아데노신삼인산(ATP)의 말단 인산기를 단백질의 특정 잔기(타이로신, 세린, 트레오닌)에 전이시키는 반응을 촉매하는 효소로서, 세포외 매개체 및 환경의 변화에 대한 세포의 활성화, 성장 및 분화를 조절하는 신호에 관여한다.
- [3] 부적절하게 높은 단백질 키나아제 활성화는 비정상 세포 작용으로부터 기인하는 다수의 질병과 직접적 또는 간접적으로 연관이 있다. 예를 들면, 돌연변이, 과잉-발현 또는 부적절한 효소 활성화에 관련된 키나아제의 적절한 조절메카니즘의 실패, 또는 사이토카인 또는 키나아제의 업스트림 또는 다운스트림의 신호 전달에 참여하는 인자들의 과잉 또는 결핍 생성에 의해 질병이 야기될 수 있다. 따라서, 키나아제 활성화의 선택적인 억제는 질병 치료를 위한 신약 개발의 유익한 표적이 될 수 있다.
- [4] 뇌암은 뇌조직과 뇌를 싸고 있는 뇌막에서 발생하는 원발성 뇌암과 두개골이나 신체의 다른 부위에서 발생된 암으로부터 전이된 이차성 뇌암을 통칭하는 것이다. 이와 같은 뇌암은 다른 장기에서 발생하는 암과 구분되는 점이 많다. 우선 폐, 위, 유방 등에 생기는 암은 장기별로 한 두 종류에 국한되고, 그 성질이 동일, 유사한 편이다. 그러나 뇌에는 매우 다양한 종류의 암이 발생한다. 예를 들면 다형성아교모세포종, 악성신경교종, 임파선종, 배아세포종, 전이성 종양 등 다양하다.
- [5] 파킨슨병은 뉴런의 만성 진행성 퇴화의 결과이나, 그 원인은 아직 완전히 밝혀지지 않았다. 주요 원인이 알려지지 않았지만, 파킨슨병은 흑색질(substantia nigra; SN)의 도파민성 뉴런(dopaminergic neurons)이 퇴화되는데 그 특징이 있다. 흑색질은 무의식적 운동의 조절을 돕는 하부 뇌 중 일부 또는 뇌간이다. 이러한 뉴런들의 손실로 인한 뇌에서의 도파민 결핍이 관찰 가능한 증상들을 야기한다고 알려져있다. 임상학적으로, 파킨슨병은 안정시 진전(resting tremor), 경직(rigidity), 서동(bradykinesia) 및 자세불안(postural instability)의 주요 증상의 형태로 나타난다. MAO-B 억제제 셀레길린(selegiline) 및 COMT 억제제 엔타카폰(entacapone) 뿐만 아니라 레보도파, 도파민 작용물질(예를 들어, 로티고틴, 프라미펙솔, 브로모크립틴, 로피니롤, 카베르골린, 퍼골리드,

아포모르핀 및 리수라이드), 항콜린제, NMDA 길항제 및  $\beta$ -차단제가 운동 증상의 완화용 약물로 사용된다. 이러한 제제들의 대부분은 도파민 및/또는 콜린 신호 전달에 관여하며, 이로 인해 파킨슨병의 전형적인 운동장애 증상에 영향을 미친다. (특허문헌 1: 대한민국 공개특허 10-2009-0117830)

- [6] LRRK2 (leucin-rich repeat kinase-2)는 류신 풍부 반복 키나아제 집단(leucin-rich repeat kinase family)에 속하는 단백질이며, 중간 유사성이 높은 2527개의 아미노산 배열로 구성되어 있고, 특징적으로 하나의 단백질 안에 GTP가수분해효소(GTPase)와 세린-트레오닌 키나아제(Serine-threonine kinase)활성을 모두 가지고 있다. 발현된 LRRK2는 뇌를 포함한 다양한 기관과 조직에서 관찰되고 있으며, 세포수준에서는 세포질 또는 세포막 및 미토콘드리아 외막에서 존재하는 것으로 알려져 있다. 현재 LRRK2의 정확한 생체 내 기능에 대해서는 연구가 활발히 진행되고 있는데, 기능상 중요한 5개의 도메인(domain)을 가지고 있어, 자가인산화작용(Autophosphorylation)에 의한 자가활성조절작용과 단백질 상호작용 및 효소작용을 통한 세포기능 조절작용이 예상되고 있으며, 특히 샤페론기전(chaperone machinery), 세포골격 배열(cytoskeleton arrangement), 단백질번역기전(protein translational machinery), 시냅스소포 세포내유입(synaptic vesicle endocytosis), 미토젠활성화단백질키나아제신호전달과정(mitogen-activated protein kinases signaling cascades), 유비퀴틴/오토파지단백질 분해과정(ubiquitin/autophagosome protein degradation pathways)이 LRRK2에 의해 조절되는 것으로 알려져 있다.
- [7] 파킨슨병은 대부분이 산발적으로 일어나지만 5-10%의 환자는 가족력을 가지는데 이들 환자 시료의 연구로부터 PARK 1-16의 유전자자리가 현재까지 밝혀졌으며, 그 중 몇 개의 유전자자리에서 돌연변이에 의해 파킨슨병을 유발하는 유전자가 확인되었다. 돌연변이에 의해 파킨슨병을 일으키는 파킨슨병 원인 유전자는 파킨(parkin), PINK1, DJ-1,  $\alpha$ -시누클레인( $\alpha$ -synuclein), LRRK2(leucine-rich repeat kinase 2) 등이 알려져 있다. 이 중 LRRK2 유전자는,  $\alpha$ -시누클레인처럼 상동염색체의 우성 유전자로 2004년에 최초로 보고되었다. LRRK2 돌연변이에 의한 파킨슨병 환자는, 다른 파킨슨병 원인 유전자와는 달리, 그 증상이 산발적 파킨슨병 환자와 아주 유사하다. LRRK2 돌연변이는 가족력이 있는 파킨슨병 환자뿐 아니라 산발적 파킨슨병의 환자의 1-2%에서도 발견되므로 이 유전자의 돌연변이에 의한 파킨슨병 발병 기작을 밝히면 파킨슨병의 발병 기작 이해와 치료제 개발에 큰 도움이 된다.
- [8] 또한, LRRK2는 알츠하이머병과 관련된 경도 인지 손상의 전가, L-도파(Dopa) 유도된 운동이상증, 뉴런 전구 분화와 관련된 CNS 장애, 암, 예컨대 뇌암, 신장암, 유방암, 전립선암, 혈액암 및 폐암 및 급성 골수성 백혈병, 유두상(papillary) 신장 및 갑상선 암종, 다발성 골수종, 근위축성 측삭 경화증, 류마티스 관절염 및 강직 척추염과 관련된 것으로 알려져 있어, LRRK2 활성을 조절하는 데에 효과적인 화합물 및 조성물은 신경퇴행성 질환, CNS 장애, 암, 급성 골수성 백혈병 및

다발성 골수종, 및 염증성 질환 등의 치료효과를 제공할 수 있다.

## 발명의 상세한 설명

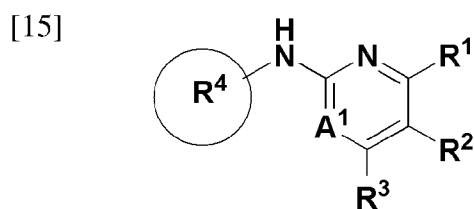
### 기술적 과제

- [9] 본 발명의 일 목적은 치환된 헤테로아릴 유도체를 제공하는 것이다.  
 [10] 본 발명의 다른 목적은 치환된 헤테로아릴 유도체의 제조방법을 제공하는 것이다.  
 [11] 본 발명의 다른 목적은 단백질 키나아제 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

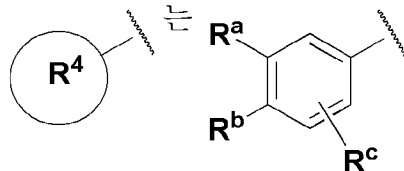
### 과제 해결 수단

- [12] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명의 일 측면에 따라,  
 [13] 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 제공된다:

[14] [화학식 1]



- [16] (상기 화학식 1에서, A<sup>1</sup>은 CH 또는 N이고;  
 [17] R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 독립적으로 수소 또는 직쇄 또는 분지쇄의 C<sub>1-6</sub>알킬이거나, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 이들이 결합된 탄소원자와 함께 피를 형성할 수 있고, 이때, 상기 알킬은 할로젠으로 하나 이상 치환될 수 있고, 상기 피를 할로젠, CN 및 CF<sub>3</sub>로 이루어지는 군으로부터 선택되는 치환기로 하나 이상 치환될 수 있고;  
 [18] R<sup>3</sup>은 직쇄 또는 분지쇄의 C<sub>1-10</sub>알킬, 직쇄 또는 분지쇄의 C<sub>2-10</sub>알케닐, 직쇄 또는 분지쇄의 C<sub>2-10</sub>알카이닐 또는 C<sub>3-7</sub>사이클로알킬이고, 상기 알킬, 알케닐 및 알카이닐은 각각 하이드록실 및 직쇄 또는 분지쇄의 C<sub>1-6</sub>알콕시로 이루어지는 군으로부터 선택되는 치환기로 하나 이상 치환될 수 있고; 및  
 [19] R<sup>4</sup>은



는 R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup> 또는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 5 또는 6원자의 헤테로아릴이고, 이때, 상기 헤테로아릴은 직쇄 또는 분지쇄의 C<sub>1-6</sub>알킬 또는 알콕시; 및 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 3 내지 8원자의 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬카보닐;로 이루어지는 군으로부터 선택되는 치환기로 하나 이상 치환될 수 있고, 이때, 상기 알킬 및 알콕시는 CN으로 하나 이상 치환될 수 있고, 상기 헤테로사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬카보닐은 할로젠 및 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터

선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 3 내지 6원자의 헤테로사이클로알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되는 치환기로 하나이상 치환될 수 있고,

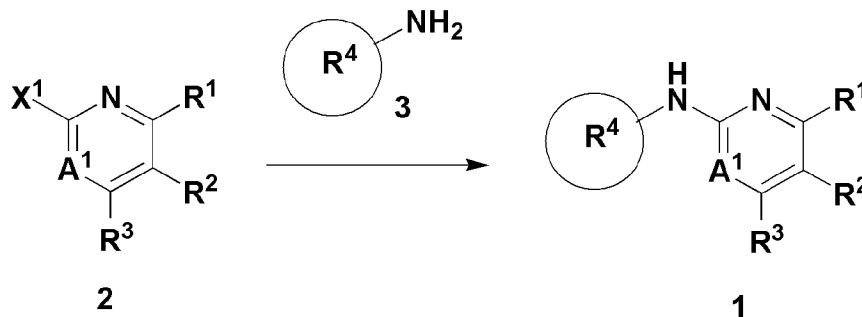
- [20] 상기  $R^a$  및  $R^b$ 는 독립적으로 수소, 할로젠 또는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 3 내지 8원자의 헤테로사이클로알킬카보닐이고, 이때, 상기 헤테로사이클로알킬카보닐은 할로젠 및 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 3 내지 6원자의 헤테로사이클로알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되는 치환기로 하나이상 치환될 수 있고, 또는,  $R^a$  및  $R^b$ 는 이들이 결합된 탄소원자와 함께 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 비치환 또는 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성할 수 있고, 상기 치환된 헤테로사이클로알킬은 직쇄 또는 분지쇄의  $C_{1-6}$ 알킬 및 옥소(=O)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 치환기로 하나 이상 치환될 수 있고,

- [21]  $R^c$ 는 수소, 할로젠 또는 직쇄 또는 분지쇄의  $C_{1-6}$ 알콕시이다).

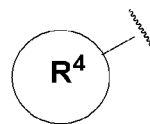
- [22] 본 발명의 다른 측면에 따라, 하기 반응식 1에 나타난 바와 같이, 화학식 2로 표시되는 화합물과 화학식 3으로 표시되는 화합물을 반응시켜, 화학식 4로 표시되는 화합물을 제조하는 단계를 포함하는 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법이 제공된다:

- [23] [반응식 1]

- [24]



- [25] (상기 반응식 1에서,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $A^1$  및  $R^4$ 는 상기 화학식 1에서 정의한



바와 같고; 및  $X^1$ 은 할로젠이다).

- [26] 본 발명의 다른 측면에 따라, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 단백질 키나아제 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물이 제공된다.

- [27] 본 발명의 다른 측면에 따라, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 단백질 키나아제 관련 질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품이 제공된다.

- [28] 본 발명의 다른 측면에 따라, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의

약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 약학적 조성물 또는 건강기능식품 조성물을 필요한 대상에게 투여하는 단계를 포함하는 단백질 키나아제 관련 질환의 예방 또는 치료 방법이 제공된다.

- [29] 본 발명의 다른 측면에 따라, 단백질 키나아제 관련 질환의 예방 또는 치료에 있어서의, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 함유하는 약학적 조성물 또는 건강기능식품 조성물의 용도가 제공된다.

### 발명의 효과

- [30] 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 LRRK2를 포함하는 다양한 단백질 키나아제에 대한 억제활성이 우수하므로, 이를 유효성분으로 함유하는 약학적 조성물은 단백질 키나아제 관련 질환의 치료 또는 예방에 유용하게 사용될 수 있다.

### 도면의 간단한 설명

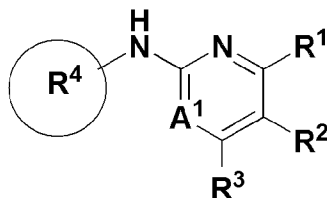
- [31] 도 1 및 2는 본 발명에 따른 화합물들의 448T 세포주에서의 LRRK2 인산화 억제 실험 결과를 나타낸 사진이다.

### 발명의 실시를 위한 최선의 형태

- [32] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.  
 [33] 본 발명의 일 측면은, 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.

- [34] [화학식 1]

[35]

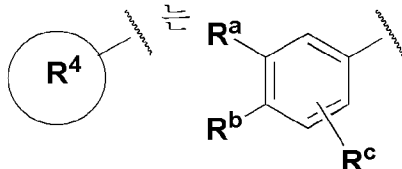


- [36] 상기 화학식 1에서, A<sup>1</sup>은 CH 또는 N이고;

- [37] R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 독립적으로 수소 또는 직쇄 또는 분지쇄의 C<sub>1-6</sub>알킬이거나, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 이들이 결합된 탄소원자와 함께 피를 형성할 수 있고, 이때, 상기 알킬은 할로젠으로 하나이상 치환될 수 있고, 상기 피를 할로젠, CN 및 CF<sub>3</sub>로 이루어지는 군으로부터 선택되는 치환기로 하나이상 치환될 수 있고;

- [38] R<sup>3</sup>은 직쇄 또는 분지쇄의 C<sub>1-10</sub>알킬, 직쇄 또는 분지쇄의 C<sub>2-10</sub>알케닐, 직쇄 또는 분지쇄의 C<sub>2-10</sub>알카이닐 또는 C<sub>3-7</sub>사이클로알킬이고, 상기 알킬, 알케닐 및 알카이닐은 각각 하이드록실 및 직쇄 또는 분지쇄의 C<sub>1-6</sub>알콕시로 이루어지는 군으로부터 선택되는 치환기로 하나 이상 치환될 수 있고; 및

- [39] R<sup>4</sup>은 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터



선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 5 또는 6원자의 헤테로아릴이고,

이때, 상기 헤테로아릴은 직쇄 또는 분지쇄의  $C_{1-6}$ 알킬 또는 알콕시; 및 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 3 내지 8원자의 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬카보닐;로 이루어지는 군으로부터 선택되는 치환기로 하나이상 치환될 수 있고, 이때, 상기 알킬 및 알콕시는 CN으로 하나 이상 치환될 수 있고, 상기 헤테로사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬카보닐은 할로젠 및 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 3 내지 6원자의 헤테로사이클로알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되는 치환기로 하나이상 치환될 수 있고,

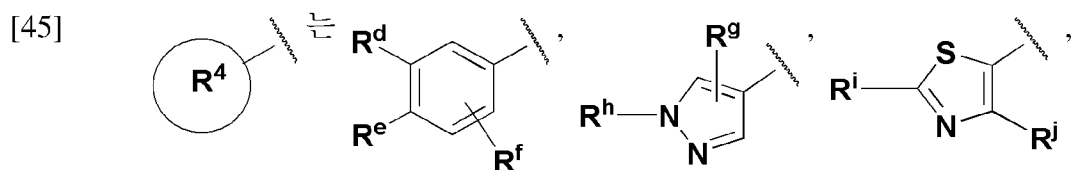
- [40] 상기  $R^a$  및  $R^b$ 는 독립적으로 수소, 할로젠 또는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 3 내지 8원자의 헤테로사이클로알킬카보닐이고, 이때, 상기 헤테로사이클로알킬카보닐은 할로젠 및 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 3 내지 6원자의 헤테로사이클로알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되는 치환기로 하나이상 치환될 수 있고, 또는,  $R^a$  및  $R^b$ 는 이들이 결합된 탄소원자와 함께 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 비치환 또는 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성할 수 있고, 상기 치환된 헤테로사이클로알킬은 직쇄 또는 분지쇄의  $C_{1-6}$ 알킬 및 옥소(=O)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 치환기로 하나 이상 치환될 수 있고,

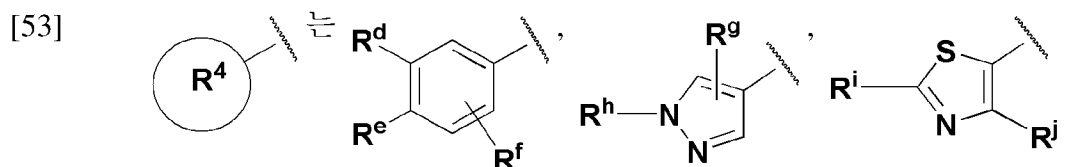
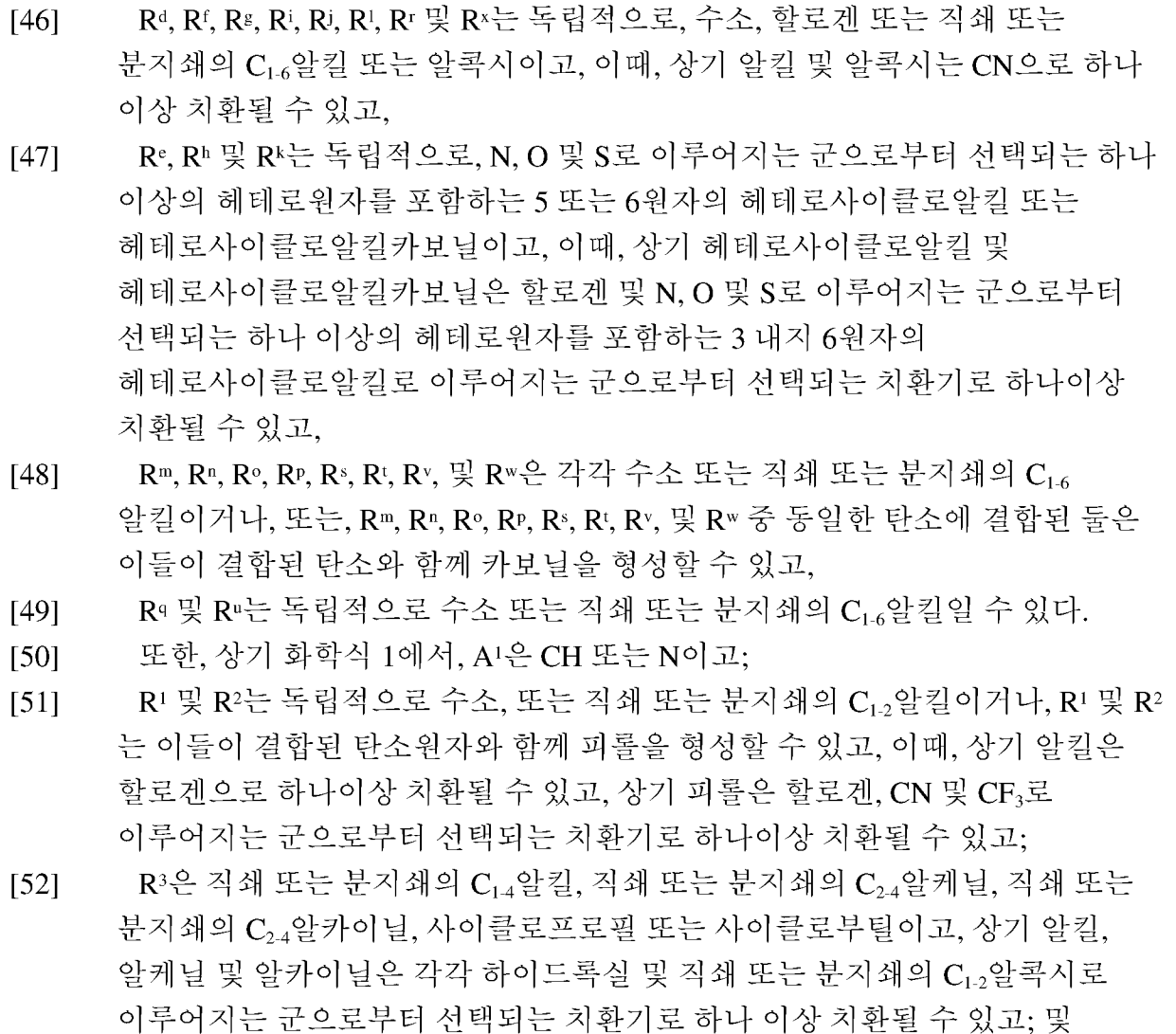
[41]  $R^c$ 는 수소, 할로젠 또는 직쇄 또는 분지쇄의  $C_{1-6}$ 알콕시이다.

[42] 또한, 상기 화학식 1에서,  $A^1$ 은 CH 또는 N이고;

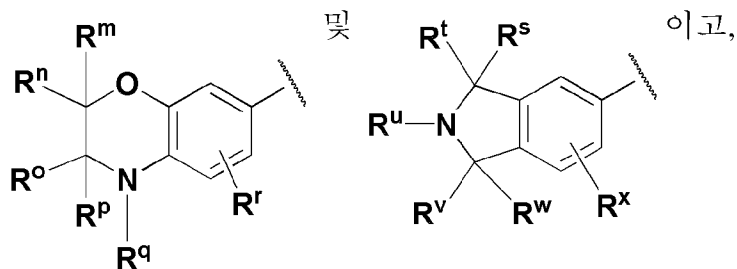
[43]  $R^1$  및  $R^2$ 는 독립적으로 수소 또는 직쇄 또는 분지쇄의  $C_{1-4}$ 알킬이거나,  $R^1$  및  $R^2$ 는 이들이 결합된 탄소원자와 함께 피롤을 형성할 수 있고, 이때, 상기 알킬은 할로젠으로 하나이상 치환될 수 있고, 상기 피롤은 할로젠, CN 및  $CF_3$ 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 치환기로 하나이상 치환될 수 있고;

[44]  $R^3$ 은 직쇄 또는 분지쇄의  $C_{1-6}$ 알킬, 직쇄 또는 분지쇄의  $C_{2-6}$ 알케닐, 직쇄 또는 분지쇄의  $C_{2-6}$ 알카이닐 또는  $C_{3-5}$ 사이클로알킬이고, 상기 알킬, 알케닐 및 알카이닐은 각각 하이드록실 및 직쇄 또는 분지쇄의  $C_{1-4}$ 알콕시로 이루어지는 군으로부터 선택되는 치환기로 하나 이상 치환될 수 있고; 및

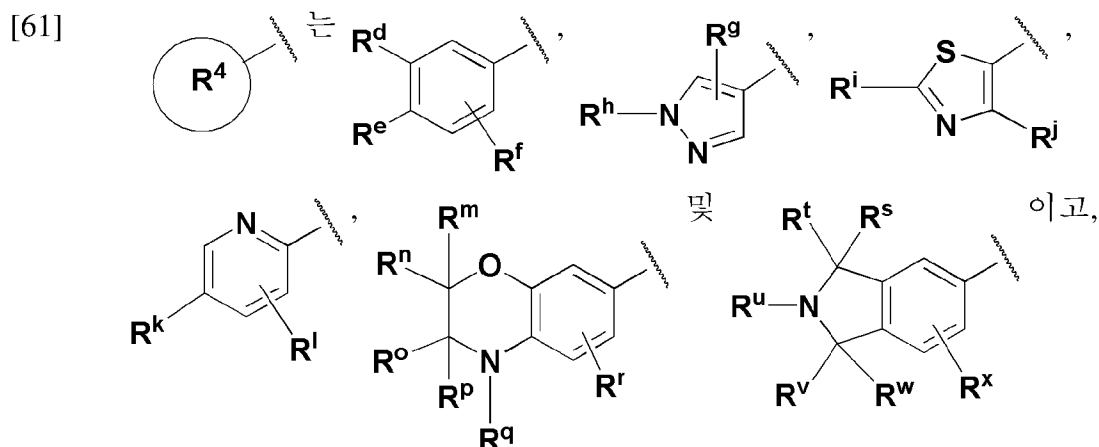




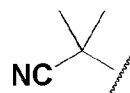




- [54]  $R^d, R^f, R^g, R^i, R^j, R^l, R^r$  및  $R^x$ 는 독립적으로, 수소, 할로겐 또는 직쇄 또는 분지쇄의  $C_{1-3}$ 알킬 또는 알콕시이고, 이때, 상기 알킬 및 알콕시는 CN으로 하나 이상 치환될 수 있고,
- [55]  $R^e, R^h$  및  $R^k$ 는 독립적으로, 모폴리닐, 피페리디닐, 모폴리닐카보닐, 피페라지닐카보닐 또는 피페리디닐카보닐이고, 이때, 상기 모폴리닐, 피페리디닐, 모폴리닐카보닐 피페라지닐카보닐 및 피페리디닐카보닐은 할로겐, 모폴리닐 및 옥세타닐으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 치환기로 하나 이상 치환될 수 있고,
- [56]  $R^m, R^n, R^o, R^p, R^s, R^t, R^v$ , 및  $R^w$ 은 각각 수소 또는 직쇄 또는 분지쇄의  $C_{1-3}$ 알킬이거나, 또는,  $R^m, R^n, R^o, R^p, R^s, R^t, R^v$ , 및  $R^w$  중 동일한 탄소에 결합된 둘은 이들이 결합된 탄소와 함께 카보닐을 형성할 수 있고,
- [57]  $R^q$  및  $R^u$ 는 독립적으로 수소 또는 직쇄 또는 분지쇄의  $C_{1-3}$ 알킬일 수 있다.
- [58] 또한, 상기 화학식 1에서,  $A^1$ 은 CH 또는 N이고;
- [59]  $R^1$  및  $R^2$ 는 독립적으로 수소 또는  $CF_3$ 이거나,  $R^1$  및  $R^2$ 는 이들이 결합된 탄소원자와 함께 피롤을 형성할 수 있고, 이때, 피롤은 F, Cl, CN 및  $CF_3$ 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 치환기로 하나 이상 치환될 수 있고;
- [60]  $R^3$ 은 직쇄 또는 분지쇄의  $C_{1-4}$ 알킬, 바이닐, 에타이닐 또는 사이클로프로필이고, 상기 알킬은 하이드록실 및 직쇄 또는 분지쇄의  $C_{1-2}$ 알콕시로 이루어지는 군으로부터 선택되는 치환기로 하나 이상 치환될 수 있고; 및

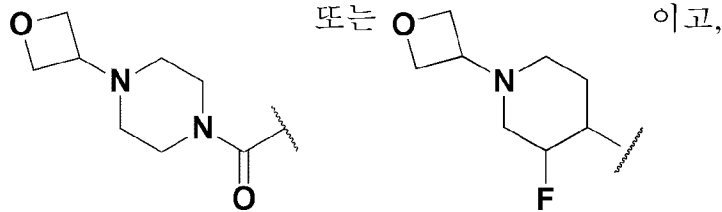
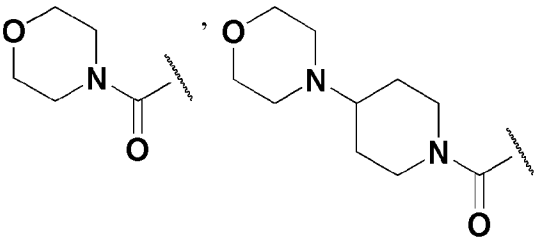


- [62]  $R^d, R^f, R^g, R^i, R^j, R^l, R^r$  및  $R^x$ 는 독립적으로, 수소, F, Cl, OMe 또는



이고,

[63]  $R^e$ ,  $R^h$  및  $R^k$ 는 독립적으로

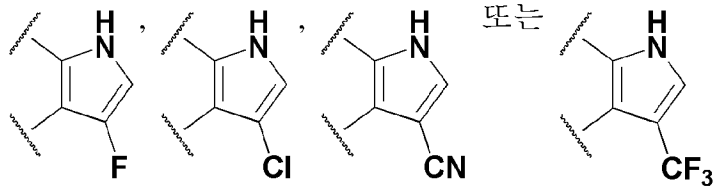


[64]  $R^m$ ,  $R^n$ ,  $R^o$ ,  $R^p$ ,  $R^s$ ,  $R^t$ ,  $R^v$ , 및  $R^w$ 은 각각 수소 또는 메틸이거나,  $R^m$ ,  $R^n$ ,  $R^o$ ,  $R^p$ ,  $R^s$ ,  $R^t$ ,  $R^v$ , 및  $R^w$  중 동일한 탄소에 결합된 둘은 이들이 결합된 탄소와 함께 카보닐을 형성할 수 있고,

[65]  $R^q$  및  $R^u$ 는 독립적으로 수소 또는 메틸일 수 있다.

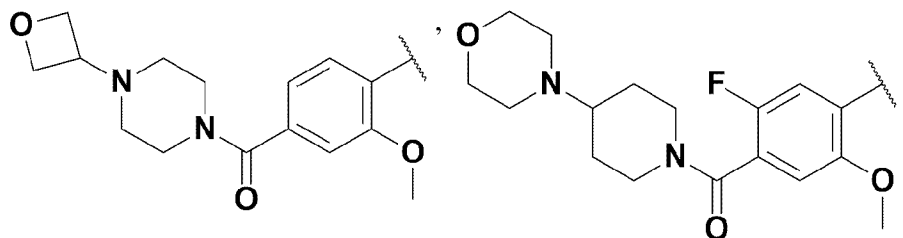
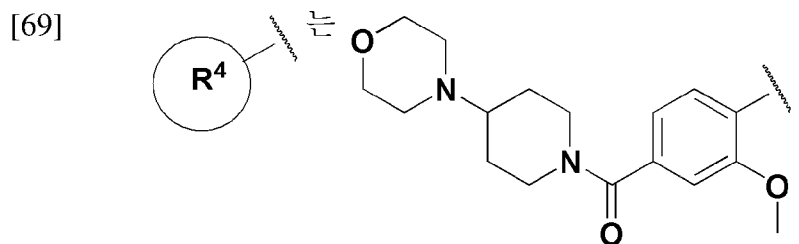
[66] 또한, 상기 화학식 1에서,  $A^1$ 은 CH 또는 N이고;

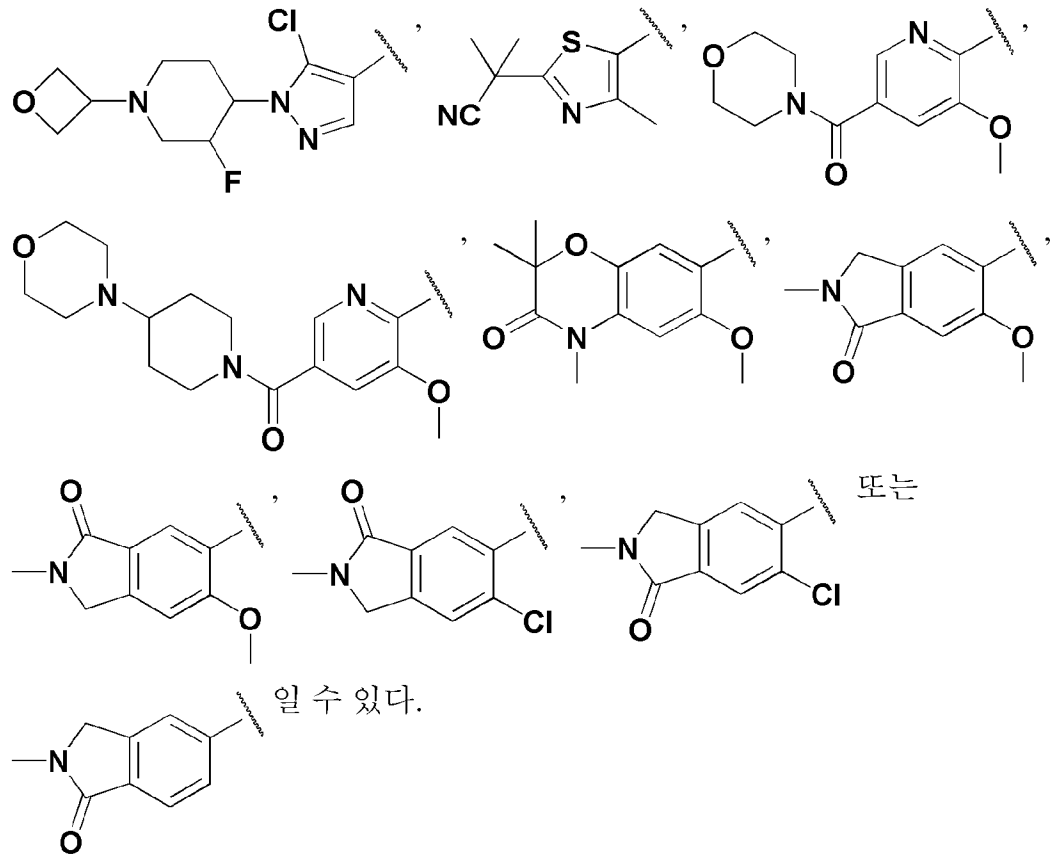
[67]  $R^1$  및  $R^2$ 는 독립적으로 수소 또는  $CF_3$ 이거나,  $R^1$  및  $R^2$ 는 이들이 결합된 탄소원자와 함께



수 있고;

[68]  $R^3$ 은 메틸, 에틸, i-프로필, t-부틸, i-부틸, 하이드록시에틸, 메톡시에틸, 바이닐, 에타이닐 또는 사이클로프로필이고; 및





[70] 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 예로는 하기의 화합물들을 들 수 있다:

[71] <1> (4-((4-사이클로프로필-5-(트리플루오로메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)(모폴리노)메탄온; <2> (4-((4-사이클로프로필-5-(트리플루오로메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)(4-모폴리노피페리딘-1-일); <3> (4-((4-사이클로프로필-5-(트리플루오로메틸)-H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-2-플루오로-5-메톡시페닐)(모폴리노)메탄온; <4> 5-((4-사이클로프로필-5-(트리플루오로메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-6-메톡시-2-메틸이소인돌린-1-온; <5> 6-((4-사이클로프로필-5-(트리플루오로메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-5-메톡시-2-메틸이소인돌린-1-온; <6> 6-클로로-5-((4-사이클로프로필-5-(트리플루오로메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-2-메틸이소인돌린-1-온; <7> 2-(5-((4-사이클로프로필-5-(트리플루오로메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-4-메틸티아졸-2-일)-2-메틸프로판니트릴; <8> 7-((4-사이클로프로필-5-(트리플루오로메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-6-메톡시-2,2,4-트라이메틸-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온; <9> N-(5-클로로-1-((3S,

4S)-3-플루오로-1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-4-사이클로프로필-5-(트리플루오로메틸)-7H-피롤로[2, 3-d]피리미딘-2-아민; <10>  
 (6-((4-사이클로프로필-5-(트리플루오로메틸)-7H-피롤로[2, 3-d]피리미딘-2-일)아미노)-5-메톡시피리딘-3-일)(모폴리노)메탄온; <11>  
 (6-((4-사이클로프로필-5-(트리플루오로메틸)-7H-피롤로[2, 3-d]피리미딘-2-일)아미노)-5-메톡시피리딘-3-일)(4-모폴리닐피페리딘-1-일)메탄온; <12>  
 4-사이클로프로필-2-((2-메톡시-4-(모폴린-4-카보닐)페닐)아미노)-7H-피롤로[2, 3-d]피리미딘-5-카보니트릴; <13>  
 4-사이클로프로필-2-((2-메톡시-4-(4-모폴리노피페리딘-1-카보닐)페닐)아미노)-7H-피롤로[2, 3-d]피리미딘-5-카보니트릴; <14>  
 4-사이클로프로필-2-((5-플루오로-2-메톡시-4-(모폴린-4-카보닐)페닐)아미노)-7H-피롤로[2, 3-d]피리미딘-5-카보니트릴; <15>  
 4-사이클로프로필-2-((6-메톡시-2-메틸-1-옥소이소인돌-5-일)아미노)-7H-피롤로[2, 3-d]피리미딘-5-카보니트릴; <16>  
 4-사이클로프로필-2-((6-메톡시-2-메틸-3-옥소이소인돌-5-일)아미노)-7H-피롤로[2, 3-d]피리미딘-5-카보니트릴; <17>  
 2-((6-클로로-2-메틸-1-옥소이소인돌-5-일)아미노)-4-사이클로프로필-7H-피롤로[2, 3-d]피리미딘-5-카보니트릴; <18>  
 2-((2-(2-시아노프로판-2-일)-4-메틸티아졸-5-일)아미노)-4-사이클로프로필-7H-피롤로[2, 3-d]피리미딘-5-카보니트릴; <19>  
 4-사이클로프로필-2-((6-메톡시-2, 2, 4-트라이메틸-3-옥소-3, 4-다이하이드로-2H-벤조[b][1, 4]옥사진-7-일)아미노)-7H-피롤로[2, 3-d]피리미딘-5-카보니트릴; <20>  
 4-사이클로프로필-2-((3-메톡시-5-(4-모폴리노피페리딘-1-카보닐)피리딘-2-일)아미노)-7H-피롤로[2, 3-d]피리미딘-5-카보니트릴; <21>  
 (4-((5-클로로-4-사이클로프로필-7H-피롤로[2, 3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)(모폴리노)메탄온; <22>  
 (4-((5-클로로-4-사이클로프로필-7H-피롤로[2, 3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)(4-모폴리노피페리딘-1-일)메탄온; <23>  
 (4-((5-클로로-4-사이클로프로필-7H-피롤로[2, 3-d]피리미딘-2-일)아미노)-2-플루오로-5-메톡시페닐)(모폴리노)메탄온; <24>  
 5-((5-클로로-4-사이클로프로필-7H-피롤로[2, 3-d]피리미딘-2-일)아미노)-6-메톡시-2-메틸이소인돌린-1-온; <25>  
 (4-((4-사이클로프로필-7H-피롤로[2, 3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)(모폴리노)메탄온; <26>  
 (4-((4-사이클로프로필-7H-피롤로[2, 3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)(4-모폴리노피페리딘-1-일)메탄온; <27>  
 (4-((4-사이클로프로필-5-플루오로-7H-피롤로[2,

3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)(모폴리노)메탄온; <28>  
 (4-((4-사이클로프로필-5-플루오로-7H-피롤로[2,  
 3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)(4-모폴리노피페리딘-1-일)메탄온;  
 <29> (4-((4-사이클로프로필-5-(트리플루오로메틸)-7H-피롤로[2,  
 3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)(4-(옥세탄-3-일)피페라진-1-일)메탄온;  
 <30> (4-((4-사이클로프로필-3-(트리플루오로메틸)-1H-피롤로[2,  
 3-b]피리딘-6-일)아미노)-3-메톡시페닐)(모폴리노)메탄온; <31>  
 (4-((4-사이클로프로필-3-(트리플루오로메틸)-1H-피롤로[2,  
 3-b]피리딘-6-일)아미노)-3-메톡시페닐)(4-모폴리노피페리딘-1-일); <32>  
 (4-((4-사이클로프로필-3-(트리플루오로메틸)-1H-피롤로[2,  
 3-b]피리딘-6-일)아미노)-2-플루오로-5-메톡시페닐)(모폴리노)메탄온; <33>  
 5-((4-사이클로프로필-3-(트리플루오로메틸)-1H-피롤로[2,  
 3-b]피리딘-6-일)아미노)-6-메톡시-2-메틸이소인단-1-온; <34>  
 6-((4-사이클로프로필-3-(트리플루오로메틸)-1H-피롤로[2,  
 3-b]피리딘-6-일)아미노)-5-메톡시-2-메틸이소인돌린-1-온; <35>  
 6-클로로-5-((4-사이클로프로필-3-(트리플루오로메틸)-1H-피롤로[2,  
 3-b]피리딘-6-일)아미노)-2-메틸이소인단-1-온; <36>  
 5-((4-사이클로프로필-3-(트리플루오로메틸)-1H-피롤로[2,  
 3-b]피리딘-6-일)아미노)-2-메틸이소인돌린-1-온; <37>  
 (6-((4-사이클로프로필-3-(트리플루오로메틸)-1H-피롤로[2,  
 3-b]피리딘-6-일)아미노)-5-메톡시피리딘-3-일)(모폴리노)메탄온; <38>  
 (6-((4-사이클로프로필-3-(트리플루오로메틸)-1H-피롤로[2,  
 3-b]피리딘-6-일)아미노)-5-메톡시피리딘-3-일)(4-모폴리닐피페리딘-1-일)메탄온;  
 <39> 7-((4-사이클로프로필-3-(트리플루오로메틸)-1H-피롤로[2,  
 3-b]피리딘-6-일)아미노)-6-메톡시-2, 2, 4-트라이메틸-2H-벤조[b][1, 4]옥사진-3  
 (4H)-온; <40> 2-(5-((4-사이클로프로필-3-(트리플루오로메틸)-1H-피롤로[2,  
 3-b]피리딘-6-일)아미노)-4-메틸티아졸-2-일)-2-메틸프로판니트릴; <41>  
 4-사이클로프로필-6-((2-메톡시-4-(모폴린-4-카보닐)페닐)아미노)-1H-피롤로[2,  
 3-b]피리딘-3-카보니트릴; <42>  
 4-사이클로프로필-6-((5-플루오로-2-메톡시-4-(모폴린-4-카보닐)페닐)아미노)-1H  
 -피롤로[2, 3-b]피리딘-3-카보나이트릴; <43>  
 4-사이클로프로필-6-((2-메톡시-4-(4-모폴리노피페리딘-1-카보닐)페닐)아미노)-1  
 H-피롤로[2, 3-b]피리딘-3-카보니트릴; <44>  
 6-((6-메톡시-2-메틸-1-옥소이소인돌린-5-일)아미노)-4-사이클로프로필-1H-피롤  
 로[2, 3-b]피리딘-3-카보니트릴; <45>  
 6-((6-클로로-2-메틸-1-옥소이소인돌린-5-일)아미노)-4-사이클로프로필-1H-피롤  
 로[2, 3-b]피리딘-3-카보니트릴; <46>  
 4-사이클로프로필-6-((6-메톡시-2-메틸-3-옥소이소인돌-5-일)아미노)-1H-피롤로[

2, 3-b]피리딘-3-카보니트릴; <47>

4-사이클로프로필-6-((3-메톡시-5-(모폴리노-4-카보닐)피리딘-2-일)아미노)-1H-피롤로[2, 3-b]피리딘-3-카보니트릴; <48>

4-사이클로프로필-6-((3-메톡시-5-(4-모폴리노피페리딘-1-카보닐)피리딘-2-일)아미노)-1H-피롤로[2, 3-b]피리딘-3-카보니트릴; <49>

6-((2-(2-시아노프로판-2-일)-4-메틸티아졸-5-일)아미노)-4-사이클로프로필-1H-피롤로[2, 3-b]피리딘-3-카보니트릴; <50> 4-사이클로프로필-6-((6-메톡시-2, 2, 4-트라이 메틸-3-옥소-3, 4-다이 하이드로-2H-벤조[b][1,

4]옥사진-7-일)아미노)-2H-피롤로[2, 3-b]피리딘-3-카보니트릴; <51>

(4-((4-사이클로프로필-3-(트리플루오로메틸)-1H-피롤로[2, 3-b]피리딘-6-일)아미노)-2-플루오로-5-메톡시페닐)(4-모폴리노피페리딘-1-일)메탄온; <52> (4-((4-사이클로프로필-3-(트리플루오로메틸)-1H-피롤로[2, 3-b]피리딘-6-일)아미노)-3-메톡시페닐)(4-(옥세탄-3-일)피페라진-1-일)메탄온; <53>

4-사이클로프로필-6-((5-플루오로-2-메톡시-4-(4-모폴리노피페리딘-1-카보닐)페닐)아미노)-1H-피롤로[2, 3-b]피리딘-3-카보니트릴; <54>

4-사이클로프로필-6-((2-메톡시-4-(4-(옥세탄-3-일)피페라진-1-카보닐)페닐)아미노)-1H-피롤로[2, 3-b]피리딘-3-카보니트릴; <55>

(4-((4-사이클로프로필-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)(모폴리노)메탄온; <56>

(4-((4-사이클로프로필-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)(4-모폴리노피페리딘-1-일)메탄온; <57>

(4-((4-사이클로프로필-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-2-플루오로-5-메톡시페닐)(모폴리노)메탄온; <58>

5-((4-사이클로프로필-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-6-메톡시-2-메틸이소인돌린-1-온.

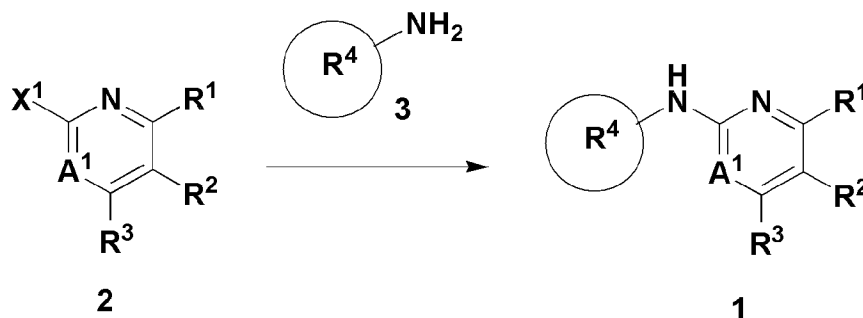
- [72] 본 발명의 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 약학적으로 허용가능한 염의 형태로 사용할 수 있으며, 염으로는 약학적으로 허용가능한 유리산(free acid)에 의해 형성된 산 부가염이 유용하다. 산 부가염은 염산, 질산, 인산, 황산, 브롬화수소산, 요드화수소산, 아질산, 아인산 등과 같은 무기산류, 지방족 모노 및 디카르복실레이트, 페닐-치환된 알카노에이트, 하이드록시 알카노에이트 및 알칸디오에이트, 방향족 산류, 지방족 및 방향족 설폰산류 등과 같은 무독성 유기산, 트리플루오로아세트산, 아세테이트, 안식향산, 구연산, 젖산, 말레인산, 글루콘산, 메탄설폰산, 4-톨루엔설폰산, 주석산, 푸마르산 등과 같은 유기산으로부터 얻는다. 이러한 약학적으로 무독한 염의 종류로는 설페이트, 피로설페이트, 바이설페이트, 설파이트, 바이설파이트, 니트레이트, 포스페이트, 모노하이드로젠 포스페이트, 디하이드로젠 포스페이트, 메타포스페이트, 피로포스페이트 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 플루오라이드,

아세테이트, 프로피오네이트, 데카노에이트, 카프릴레이트, 아크릴레이트, 포메이트, 이소부티레이트, 카프레이트, 헵타노에이트, 프로피올레이트, 옥살레이트, 말로네이트, 석시네이트, 수베레이트, 세바케이트, 푸마레이트, 말리에이트, 부틴-1, 4-디오에이트, 헥산-1, 6-디오에이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 디니트로 벤조에이트, 하이드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트, 프탈레이트, 테레프탈레이트, 벤젠설포네이트, 톨루엔설포네이트, 클로로벤젠설포네이트, 크실렌설포네이트, 페닐아세테이트, 페닐프로피오네이트, 페닐부티레이트, 시트레이트, 락테이트,  $\beta$ -하이드록시부티레이트, 글리콜레이트, 말레이트, 타트레이트, 메탄설포네이트, 프로판설포네이트, 나프탈렌-1-설포네이트, 나프탈렌-2-설포네이트, 만텔레이트 등을 포함한다.

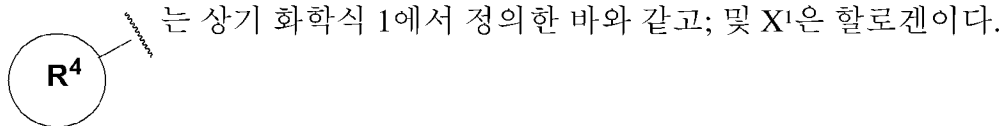
- [73] 본 발명에 따른 산 부가염은 통상의 방법으로 제조할 수 있으며, 예를 들면 화학식 1의 유도체를 메탄올, 에탄올, 아세톤, 메틸렌클로라이드, 아세토니트릴 등과 같은 유기용매에 녹이고 유기산 또는 무기산을 가하여 생성된 침전물을 여과, 건조시켜 제조하거나, 용매와 과량의 산을 감압 증류한 후 건조시켜 유기용매 하에서 결정화시켜서 제조할 수 있다.
- [74] 또한, 염기를 사용하여 약학적으로 허용가능한 금속염을 만들 수 있다. 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염은 예를 들면 화합물을 과량의 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 토금속 수산화물 용액 중에 용해하고, 비용해 화합물 염을 여과하고, 여액을 증발, 건조시켜 얻는다. 이때, 금속염으로는 나트륨, 칼륨 또는 칼슘염을 제조하는 것이 제약상 적합하다. 또한, 이에 대응하는 염은 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염을 적당한 음염(예, 질산은)과 반응시켜 얻는다. 나아가, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염뿐만 아니라, 이로부터 제조될 수 있는 용매화물, 광학 이성질체, 수화물 등을 모두 포함한다.
- [75] 본 발명의 다른 측면은, 하기 반응식 1에 나타난 바와 같이, 화학식 2로 표시되는 화합물과 화학식 3으로 표시되는 화합물을 반응시켜, 화학식 4로 표시되는 화합물을 제조하는 단계를 포함하는 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법을 제공한다.

[76] [반응식 1]

[77]



[78]



- [79] 이하, 본 발명에 따른 상기 제조방법을 상세히 설명한다.
- [80] 본 발명의 반응식 1로 표시되는 제조방법은, 화학식 2로 표시되는 치환된 헤테로아릴 유도체와 화학식 3으로 표시되는 화합물을 반응키는 단계로서, 구체적으로, 화학식 2로 표시되는 화합물의 할로젠과 화학식 3으로 표시되는 화합물의 아민이 반응하여, 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조하는 단계이다.
- [81] 상기 제조방법의 일례로써, 화학식 2로 표시되는 화합물과 화학식 3으로 표시되는 화합물 및 염기를 사용하여 반응을 수행할 수 있으며, 경우에 따라, 금속 촉매로서 팔라듐 촉매를 더 사용할 수도 있다. 이때, 상기 염기로는 세슘카보네이트, 소듐 t-부톡사이드, 포타슘 t-부톡사이드, 소듐하이드록사이드, 소듐카보네이트, 소듐바이카보네이트, 포타슘카보네이트, 소듐하이드라이드 등의 무기염기; 또는 N, N-다이아이소프로필에틸아민(DIPEA), 1, 8-디아자비사이클로[5. 4. 0]-7-운데센(DBU), 피리딘, 트리에틸아민 등의 유기염기;가 있으며, 이를 당량 또는 과량, 단독 또는 혼합하여 사용할 수 있다. 또한, 상기 팔라듐 촉매로는 트리스(다이벤질리덴아세톤)팔라듐(Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>), 팔라듐 차콜(Pd-C), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐 다이클로라이드 (PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), [1, 1-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(PdCl<sub>2</sub>(dppf)), 알릴팔라듐 클로라이드 다이머([PdCl(allyl)]<sub>2</sub>), 팔라듐 아세테이트(Pd(OAc)<sub>2</sub>), 팔라듐 클로라이드(PdCl<sub>2</sub>) 등을 사용할 수 있다. 나아가, 사용 가능한 반응 용매로는 톨루엔, 다이메틸아세트아마이드(DMA), 다이메틸포름아마이드(DMF), 다이메틸설폭사이드(DMSO), 메틸렌 클로라이드, 다이클로로에탄, 물, 에틸아세테이트, 아세트나이트릴; 아이소프로판올, 메탄올, 에탄올, 프로판올 및 부탄올을 포함하는 저급 알코올; 테트라하이드로퓨란(THF), 다이옥산, 에틸에테르, 1, 2-다이메톡시에탄 등을 포함하는 에테르용매; 등이 있으며, 이를 단독 또는 혼합하여 사용할 수 있다.
- [82] 본 발명의 다른 측면은, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 단백질 키나아제 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.
- [83] 상기 단백질 키나아제는 AAK1, ABL1(E255K)-phosphorylated, ABL1(F317I)-nonphosphorylated, ABL1(F317I)-phosphorylated, ABL1(F317L)-nonphosphorylated, ABL1(F317L)-phosphorylated, ABL1(H396P)-nonphosphorylated, ABL1(H396P)-phosphorylated, ABL1(M351T)-phosphorylated, ABL1(Q252H)-nonphosphorylated, ABL1(Q252H)-phosphorylated, ABL1(T315I)-nonphosphorylated, ABL1(T315I)-phosphorylated, ABL1(Y253F)-phosphorylated,



ABL1-nonphosphorylated, ABL1-phosphorylated, ABL2, ACVR1, ACVR1B, ACVR2A, ACVR2B, ACVRL1, ADCK3, ADCK4, AKT1, AKT2, AKT3, ALK, ALK(C1156Y), ALK(L1196M), AMPK-alpha1, AMPK-alpha2, ANKK1, ARK5, ASK1, ASK2, AURKA, AURKB, AURKC, AXL, BIKE, BLK, BMPR1A, MPR1B, BMPR2, BMX, BRAF, BRAF(V600E), BRK, BRSK1, BRSK2, BTK, BUB1, CAMK1, CAMK1B, CAMK1D, CAMK1G, CAMK2A, CAMK2B, CAMK2D, CAMK2G, CAMK4, CAMKK1, CAMKK2, CASK, CDC2L1, CDC2L2, CDC2L5, CDK11, CDK2, CDK3, CDK4, CDK4-cyclinD1, CDK4-cyclinD3, CDK5, CDK7, CDK8, CDK9, CDKL1, CDKL2, CDKL3, CDKL5, CHEK1, CHEK2, CIT, CLK1, CLK2, CLK3, CLK4, CSF1R, CSF1R-autoinhibited, CSK, CSNK1A1, CSNK1A1L, CSNK1D, CSNK1E, CSNK1G1, CSNK1G2, CSNK1G3, CSNK2A1, CSNK2A2, CTK, DAPK1, DAPK2, DAPK3, DCAMKL1, DCAMKL2, DCAMKL3, DDR1, DDR2, DLK, DMPK, DMPK2, DRAK1, DRAK2, DYRK1A, DYRK1B, DYRK2, EGFR, EGFR(E746-A750del), EGFR(G719C), EGFR(G719S), EGFR(L747-E749del, A750P), EGFR(L747-S752del, P753S), EGFR(L747-T751del, Sins), EGFR(L858R), EGFR(L858R, T790M), EGFR(L861Q), EGFR(S752-I759del), EGFR(T790M), EIF2AK1, EPHA1, EPHA2, EPHA3, EPHA4, EPHA5, EPHA6, EPHA7, EPHA8, EPHB1, EPHB2, EPHB3, EPHB4, EPHB6, ERBB2, ERBB3, ERBB4, ERK1, ERK2, ERK3, ERK4, ERK5, ERK8, ERN1, FAK, FER, FES, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR3(G697C), FGFR4, FGR, FLT1, FLT3, FLT3(D835H), FLT3(D835V), FLT3(D835Y), FLT3(ITD), FLT3(ITD, D835V), FLT3(ITD, F691L), FLT3(K663Q), FLT3(N841I), FLT3(R834Q), FLT3-autoinhibited, FLT4, FRK, FYN, GAK, GCN2(Kin. Dom. 2, S808G), GRK1, GRK2, GRK3, GRK4, GRK7, GSK3A, GSK3B, HASPIN, HCK, HIPK1, HIPK2, HIPK3, HIPK4, HPK1, HUNK, ICK, IGF1R, IKK-alpha, IKK-beta, IKK-epsilon, INSR, INSRR, IRAK1, IRAK3, IRAK4, ITK, JAK1(JH1domain-catalytic), JAK1(JH2domain-pseudokinase), JAK2(JH1domain-catalytic), JAK3(JH1domain-catalytic), JNK1, JNK2, JNK3, KIT, KIT(A829P), KIT(D816H), KIT(D816V), KIT(L576P), KIT(V559D), KIT(V559D, T670I), KIT(V559D, V654A), KIT-autoinhibited, LATS1, LATS2, LCK, LIMK1, LIMK2, LKB1, LOK, LRRK2, LRRK2(G2019S), LTK, LYN, LZK, MAK, MAP3K1, MAP3K15, MAP3K2, MAP3K3, MAP3K4, MAP4K2, MAP4K3, MAP4K4, MAP4K5, MAPKAPK2, MAPKAPK5, MARK1, MARK2, MARK3, MARK4, MAST1, MEK1, MEK2, MEK3, MEK4, MEK5, MEK6, MELK, MERTK, MET, MET(M1250T), MET(Y1235D), MINK, MKK7, MKNK1, MKNK2, MLCK, MLK1, MLK2, MLK3, MRCKA, MRCKB, MST1, MST1R, MST2, MST3, MST4, MTOR, MUSK, MYLK, MYLK2, MYLK4, MYO3A, MYO3B, NDR1, NDR2, NEK1, NEK10, NEK11, NEK2, NEK3, NEK4, NEK5, NEK6, NEK7, NEK9, NIK, NIM1, NLK, OSR1, p38-alpha, p38-beta, p38-delta, p38-gamma, PAK1, PAK2, PAK3,

PAK4, PAK6, PAK7, PCTK1, PCTK2, PCTK3, PDGFRA, PDGFRB, PDPK1, PFCDPK1(P. falciparum), PFPK5(P. falciparum), PFTAIRE2, PFTK1, PHKG1, PHKG2, PIK3C2B, PIK3C2G, PIK3CA, PIK3CA(C420R), PIK3CA(E542K), PIK3CA(E545A), PIK3CA(E545K), PIK3CA(H1047L), PIK3CA(H1047Y), PIK3CA(I800L), PIK3CA(M1043I), PIK3CA(Q546K), PIK3CB, PIK3CD, PIK3CG, PIK4CB, PIKFYVE, PIM1, PIM2, PIM3, PIP5K1A, PIP5K1C, PIP5K2B, PIP5K2C, PKAC-alpha, PKAC-beta, PKMYT1, PKN1, PKN2, PKNB(M. tuberculosis), PLK1, PLK2, PLK3, PLK4, PRKCD, PRKCE, PRKCH, PRKCI, PRKCQ, PRKD1, PRKD2, PRKD3, PRKG1, PRKG2, PRKR, PRKX, PRP4, PYK2, QSK, RAF1, RET, RET(M918T), RET(V804L), RET(V804M), RIOK1, RIOK2, RIOK3, RIPK1, RIPK2, RIPK4, RIPK5, ROCK1, ROCK2, ROS1, RPS6KA4(Kin. Dom. 1-N-terminal), RPS6KA4(Kin. Dom. 2-C-terminal), RPS6KA5(Kin. Dom. 1-N-terminal), RPS6KA5(Kin. Dom. 2-C-terminal), RSK1(Kin. Dom. 1, N-terminal), RSK1(Kin. Dom. 2-C-terminal), RSK2(Kin. Dom. 1-N-terminal), RSK2(Kin. Dom. 2-C-terminal), RSK3(Kin. Dom. 1-N-terminal), RSK3(Kin. Dom. 2-C-terminal), RSK4(Kin. Dom. 1-N-terminal), RSK4(Kin. Dom. 2-C-terminal), S6K1, SBK1, SGK, SgK110, SGK2, SGK3, SIK, SIK2, SLK, SNARK, SNRK, SRC, SRMS, SRPK1, SRPK2, SRPK3, STK16, STK33, STK35, STK36, STK39, SYK, TAK1, TAOK1, TAOK2, TAOK3, TBK1, TEC, TESK1, TGFBR1, TGFBR2, TIE1, TIE2, TLK1, TLK2, TNK1, TNK2, TNKI3K, TRKA, TRKB, TRKC, TRPM6, TSSK1B, TSSK3, TTK, TXK, TYK2(JH1domain-catalytic), TYK2(JH2domain-pseudokinase), TYRO3, ULK1, ULK2, ULK3, VEGFR2, VPS34, VRK2, WEE1, WEE2, WNK1, WNK2, WNK3, WNK4, YANK1, YANK2, YANK3, YES, YSK1, YSK4, ZAK 및 ZAP70으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상일 수 있다.

- [84] 또한, 상기 단백질 키나아제 관련 질환은 암, 퇴행성 뇌질환, 및 염증질환으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상일 수 있다. 상기 퇴행성 뇌질환은 알츠하이머 질환, 파킨슨 질환, 루게릭병, 치매, 헌팅턴 질환, 다발성 경화증, 근위축성 측삭 경화증, 중풍, 뇌졸중, 및 경도 인지장애로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상일 수 있다. 상기 염증질환은 피부염, 알레르기, 위궤양, 십이지장궤양, 간염, 식도염, 위염, 장염, 췌장염, 대장염, 신장염, 전신부종, 국소부종, 관절염, 각막염, 기관지염, 홍막염, 복막염, 척추염, 염증성 통증, 요도염, 방광염, 치주염, 및 치은염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상일 수 있다. 상기 암은 뇌암, 뇌종양, 양성성상세포종, 악성성상세포종, 뇌하수체 선종, 뇌수막종, 뇌림프종, 핍지교종, 두개내인종, 상의세포종, 뇌간종양, 두경부 종양, 후두암, 구인두암, 비강/부비동암, 비인두암, 침샘암, 하인두암, 갑상선암, 구강암, 흉부종양, 소세포성 폐암, 비소세포성 폐암, 흉선암, 종격동 종양, 식도암, 유방암, 남성유방암, 복부종양, 위암, 간암, 담낭암, 담도암, 췌장암, 소장암, 대장암, 직장암, 항문암, 방광암, 신장암, 남성 생식기종양,

음경암, 전립선암, 여성생식기종양, 자궁경부암, 자궁내막암, 난소암, 자궁육종, 질암, 여성외부생식기암, 여성요도암, 및 피부암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상일 수 있다.

- [85] 상기 화합물은 ABL1(F317L)-phosphorylated, ABL1(H396P)-nonphosphorylated, ABL1(Q252H)-nonphosphorylated, ALK, ALK(C1156Y), ALK(L1196M), ASK1, BRSK1, BUB1, CAMK1B, CAMK2A, CAMKK2, CHEK2, CLK1, CLK2, CLK4, CSF1R-autoinhibited, CSNK1A1, CSNK1A1L, CSNK1D, CSNK1E, CSNK1G3, DAPK1, DAPK2, DAPK3, DRAK1, DRAK2, DYRK1A, DYRK1B, DYRK2, EPHA7, EPHA8, FAK, FER, FLT3(D835V), FLT3(ITD, F691L), GAK, GCN2(Kin. Dom. 2, S808G), HIPK2, HIPK3, HIPK4, HUNK, ICK, INSR, INSR, JNK1, JNK2, JNK3, KIT, KIT(L576P), KIT(V559D), KIT-autoinhibited, LRRK2, LRRK2(G2019S), LTK, LYN, MAP3K15, MAP3K2, MAPKAPK2, MAPKAPK5, MEK3, MEK4, MEK5, MEK6, MKK7, MKNK2, MYLK, MYLK2, NIK, NIM1, OSR1, p38-alpha, PHKG1, PHKG2, PIK3C2B, PIK4CB, PIKFYVE, PIP5K1C, PIP5K2C, PLK1, PLK4, PRKCD, PRKD1, PRKD2, PRKD3, PYK2, RIPK4, RIPK5, RPS6KA4(Kin. Dom. 2-C-terminal), RPS6KA5(Kin. Dom. 1-N-terminal), RPS6KA5(Kin. Dom. 2-C-terminal), RSK3(Kin. Dom. 2-C-terminal), STK33, STK35, STK39, SYK, TEC, TNK2, TSSK1B, TTK, TXK, YES, YSK4 및 ZAP70로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 키나아제에 대한 억제활성을 나타낼 수 있다.
- [86] 본 발명의 화학식 1로 표시되는 화합물은 LRRK2, LRRK2(G2019S), DYRK1A, CLK1 키나아제 대하여 우수한 억제활성을 나타내므로(실험예 1 참조), LRRK2, LRRK2(G2019S), DYRK1A, CLK1 키나아제와 관련된 질환의 치료 또는 예방용 약학적 조성물로 유용하게 사용될 수 있다.
- [87] 또한, 본 발명의 화학식 1로 표시되는 화합물은 ABL1(F317L)-phosphorylated, ABL1(H396P)-nonphosphorylated, ABL1(Q252H)-nonphosphorylated, ALK, ALK(C1156Y), ALK(L1196M), ASK1, BRSK1, BUB1, CAMK1B, CAMK2A, CAMKK2, CHEK2, CLK1, CLK2, CLK4, CSF1R-autoinhibited, CSNK1A1, CSNK1A1L, CSNK1D, CSNK1E, CSNK1G3, DAPK1, DAPK2, DAPK3, DRAK1, DRAK2, DYRK1A, DYRK1B, DYRK2, EPHA7, EPHA8, FAK, FER, FLT3(D835V), FLT3(ITD, F691L), GAK, GCN2(Kin. Dom. 2, S808G), HIPK2, HIPK3, HIPK4, HUNK, ICK, INSR, INSR, JNK1, JNK2, JNK3, KIT, KIT(L576P), KIT(V559D), KIT-autoinhibited, LRRK2, LRRK2(G2019S), LTK, LYN, MAP3K15, MAP3K2, MAPKAPK2, MAPKAPK5, MEK3, MEK4, MEK5, MEK6, MKK7, MKNK2, MYLK, MYLK2, NIK, NIM1, OSR1, p38-alpha, PHKG1, PHKG2, PIK3C2B, PIK4CB, PIKFYVE, PIP5K1C, PIP5K2C, PLK1, PLK4, PRKCD, PRKD1, PRKD2, PRKD3, PYK2, RIPK4, RIPK5, RPS6KA4(Kin. Dom. 2-C-terminal), RPS6KA5(Kin. Dom. 1-N-terminal), RPS6KA5(Kin. Dom. 2-C-terminal), RSK3(Kin. Dom.

2-C-terminal), STK33, STK35, STK39, SYK, TEC, TNK2, TSSK1B, TTK, TXK, YES, YSK4, ZAP70 키나아제에 대하여 조절 백분율 35% 보다 작은 값을 나타내어(실험예 2 참조), 상기 나열된 효소에 대하여 억제 활성을 나타내므로, 상기 키나아제 관련 질환의 치료 또는 예방용 약학적 조성물로 유용하게 사용될 수 있다.

- [88] 또한, 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물은 뇌종양 환자 유래 세포주인 448T 세포주에서의 LRRK2 인산화를 효과적으로 억제함으로써, LRRK2 관련 질환의 치료 또는 예방용 약학적 조성물로 유용하게 사용될 수 있으며, 특히, 뇌암 또는 파킨슨병 치료 또는 예방용 약학적 조성물로 유용하게 사용될 수 있다.
- [89] 본 발명의 약학적 조성물은 암의 치료에 사용될 때, 개별 치료제로 투여하거나, 다른 사용중인 항암제와 병용투여하여 사용할 수 있다.
- [90] 본 발명의 다른 측면은, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 암, 염증질환 및 퇴행성 뇌질환으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.
- [91] 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 임상 투여시에 경구 및 비경구의 여러 가지 제형으로 투여될 수 있다. 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충전제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제된다. 경구투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등 이 포함되며, 이러한 고형제제는 하나 이상의 화합물에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 탄산칼슘, 수크로오스(sucrose) 또는 락토오스(lactose), 젤라틴 등을 섞어 조제된다. 또한 단순한 부형제 이외에 스테아린산 마그네슘, 탈크 등과 같은 윤활제들도 사용된다. 경구투여를 위한 액상제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데 흔히 사용되는 단순 희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다. 비경구투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제가 포함된다. 비수성용제, 현탁용제로는 프로필렌글리콜(propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다.
- [92] 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효 성분으로 하는 약학적 조성물은 비경구 투여할 수 있으며, 비경구 투여는 피하주사, 정맥주사, 근육 내 주사 또는 흉부 내 주사를 주입하는 방법에 의한다.
- [93] 이때, 비경구 투여용 제형으로 제제화하기 위하여 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 안정제 또는 완충제와 함께 물에 혼합하여 용액 또는 현탁액으로 제조하고, 이를 앰플 또는 바이알 단위 투여형으로 제조할 수 있다. 상기 조성물은 멸균되고/되거나 방부제, 안정화제,

수화제 또는 유화 촉진제, 삼투압 조절을 위한 염 및/또는 완충제 등의 보조제, 및 기타 치료적으로 유용한 물질을 함유할 수 있으며, 통상적인 방법인 혼합, 과립화 또는 코팅 방법에 따라 제제화할 수 있다.

- [94] 경구 투여용 제형으로는 예를 들면 정제, 환제, 경/연질 캡셀제, 액제, 현탁제, 유화제, 시럽제, 과립제, 엘릭시르제, 트로키제 등이 있는데, 이들 제형은 유효성분 이외에 희석제(예: 락토즈, 텍스트로즈, 수크로즈, 만니톨, 솔비톨, 셀룰로즈 및/또는 글리신), 활택제(예: 실리카, 탈크, 스테아르산 및 그의 마그네슘 또는 칼슘염 및/또는 폴리에틸렌 글리콜)를 함유하고 있다. 정제는 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 전분 페이스트, 젤라틴, 메틸셀룰로즈, 나트륨 카복시메틸셀룰로즈 및/또는 폴리비닐피롤리딘 등과 같은 결합제를 함유할 수 있으며, 경우에 따라 전분, 한천, 알긴산 또는 그의 나트륨 염 등과 같은 붕해제 또는 비등 혼합물 및/또는 흡수제, 착색제, 향미제, 및 감미제를 함유할 수 있다.
- [95] 본 발명의 다른 측면에 따라, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 단백질 키나아제 관련 질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품이 제공된다.
- [96] 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 식품에 그대로 첨가하거나 다른 식품 또는 식품 성분과 함께 사용될 수 있고, 통상적인 방법에 따라 적절하게 사용될 수 있다. 유효성분의 혼합량은 그의 사용 목적(예방 또는 개선용)에 따라 적합하게 결정될 수 있다. 일반적으로, 건강식품 중의 상기 화합물의 양은 전체 식품 중량의 0.1 내지 90 중량부로 가할 수 있다. 그러나 건강 및 위생을 목적으로 하거나 또는 건강 조절을 목적으로 하는 장기간의 섭취의 경우에는 상기 양은 상기 범위 이하일 수 있으며, 안전성 면에서 아무런 문제가 없기 때문에 유효성분은 상기 범위 이상의 양으로도 사용될 수 있다.
- [97] 또한, 본 발명의 건강 기능성 음료 조성물은 지시된 비율로 필수 성분으로서 상기 화합물을 함유하는 외에는 다른 성분에는 특별한 제한이 없으며 통상의 음료와 같이 여러 가지 향미제 또는 천연 탄수화물 등을 추가 성분으로서 함유할 수 있다. 상술한 천연 탄수화물의 예는 모노사카라이드, 예를 들어, 포도당, 과당 등; 디사카라이드, 예를 들어 말토스, 슈크로스 등; 및 폴리사카라이드, 예를 들어 텍스트린, 시클로텍스트린 등과 같은 통상적인 당, 및 자일리톨, 소르비톨, 에리트리톨 등의 당알콜이다. 상술한 것 이외의 향미제로서 천연 향미제(타우마틴, 스테비아 추출물(예를 들어 레바우디오시드 A, 글리시르히진 등) 및 합성 향미제(사카린, 아스파르탐 등)를 유리하게 사용할 수 있다. 상기 천연 탄수화물의 비율은 본 발명의 조성물 100 g당 일반적으로 약 1 내지 20 g, 바람직하게는 약 5 내지 12 g이다.
- [98] 나아가, 상기 외에 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물은 여러 가지 영양제, 비타민, 광물(전해질), 합성 풍미제 및 천연 풍미제 등의 풍미제, 착색제 및 증진제(치즈, 초콜릿 등), 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알코올,

탄산음료에 사용되는 탄산화제 등을 함유할 수 있다. 그 밖에 본 발명의 화학식 1로 표시되는 화합물은 천연 과일 주스 및 과일 주스 음료 및 야채 음료의 제조를 위한 과육을 함유할 수 있다.

[99] 본 발명의 다른 측면에 따라, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 약학적 조성물 또는 건강기능식품 조성물을 필요한 대상에게 투여하는 단계를 포함하는 단백질 키나아제 관련 질환의 예방 또는 치료 방법이 제공된다.

[100] 본 발명의 다른 측면에 따라, 단백질 키나아제 관련 질환의 예방 또는 치료에 있어서의, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 함유하는 약학적 조성물 또는 건강기능식품 조성물의 용도가 제공된다.

[101]

### 발명의 실시를 위한 형태

[102] 이하, 본 발명을 실시예 및 실험예에 의해 상세히 설명한다. 단, 하기 실시예 및 실험예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기 실시예 및 실험예에 한정되는 것은 아니다.

[103] <분석 및 정제 조건>

[104] 1. HPLC 분석 조건(A)

[105] 기기명: Shimadzu

[106] 컬럼: YMC-pack pro C18, 150x4.6mm I.D., 5  $\mu$ m, 40°C

[107] 이동상: 5%→100% 아세트니트릴/H<sub>2</sub>O + 0.1% TFA,

[108] 분석시간 : 9분, 유속 : 1ml/min

[109] UV detector: 254nm

[110] 2. HPLC 분석 조건 (B)

[111] 기기명: Thermo Scientific Ultimate 3000RSLC

[112] 컬럼: Kinetex® 2.6  $\mu$ M Biphenyl 100Å, 100x2.1mm

[113] 이동상: 5%→100% 아세트니트릴/H<sub>2</sub>O + 0.1% TFA,

[114] 분석시간 : 4.5분, 유속 : 1.2ml/min

[115] UV detector: 254nm

[116] 3. LC-MS 분석 조건

[117] 기기명: Shimadzu LCMS-2020

[118] 컬럼: ACE Excel2 C18, 75x2.1 mm

[119] 이동상: 아세트니트릴/H<sub>2</sub>O + 0.1% TFA

[120] 유속 : 1mL/min

[121] UV detector: 254nm

[122] 4. MPLC 정제 조건

[123] 기기명: CombiFlash®Rf+

[124] UV detector: 254nm

[125] 5. Prep-HPLC 정제 조건

[126] 기기명: Gilson GX-281, 321 pump, UV/VIS-155

[127] 컬럼: Luna® 10 vM C18 (2) 100 Å, 250x21.2 mm

[128] 이동상: 아세토니트릴/ 0.1% TFA H<sub>2</sub>O

[129] 유속 : 15mL/min

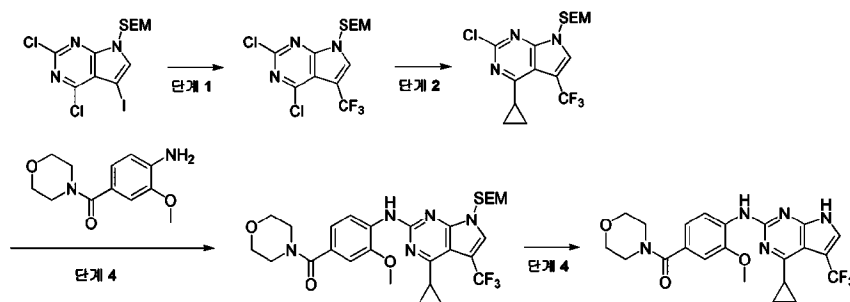
[130] UV detector: 254nm

[131] 6. <sup>1</sup>H NMR

[132] 기기명: Brucler Avance (400 MHz)

[133] <실시예 1> (4-((4-사이클로프로필-5-(트리플루오로메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)(모폴리노)메탄온의 제조

[134]



[135] 단계 1: 2,

4-디클로로-5-(트리플루오로메틸)-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘의 제조

[136] CuI (0.25 당량), KF (3.0 당량), 1, 10-phenanthroline (0.25 당량)을 DMSO (0.25 M)에 녹인 후, 상온에서 trimethyl borate (3.0 당량), 2,

4-디클로로-5-(트리플루오로메틸)-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (1.0 당량), trimethyl(trifluoromethyl)silane (3 당량)을 첨가하고, 온도를 60 °C로 올린 후, 12시간 동안 교반하였다. 그 반응물에 얼음물을 넣은 후, EtOAc로 유기물을 추출하였다(x3). 모아진 유기층은 brine으로 씻어준 후, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>를 이용해 남은 물을 제거하였다. 그 반응물은 MPLC (EtOAc:Hex)를 통해 정제되었고 노란색 액체의 목적화합물을 수득하였다.(수율: 30%)

[137] 단계 2:

2-클로로-4-사이클로프로필-5-(트리플루오로메틸)-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘의 제조

[138] 2,

4-디클로로-5-(트리플루오로메틸)-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (3.0 당량)을 1, 4-dioxane (0.15 M)에 녹인 후, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1.0 당량), Ag<sub>2</sub>O (1.0 당량), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0.1 당량)를 첨가하고, 질소하에서 1분 동안 초음파 처리하여 가스를 제거하였다. 그 반응물을 마이크로웨이브를 이용하여 130 °C에서 1 시간 동안 반응시켰다. 반응 혼합물을 셀라이트로 여과하고, EtOAc와

MeOH로 씻어주었다. 얻어진 여과액을 농축한 후, MPLC (EtOAc:Hex)를 통해 정제하였고 노란색 액체의 목적화합물을 수득하였다.(수율: 48%)

[139] 단계 3:

(4-((4-사이클로프로필-5-(트리플루오로메틸)-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2, 3-d]피리미딘-2-일)아미노)메톡시페닐)(모폴리노)메탄온의 제조

[140] 상기 단계 2에서 제조한 화합물 (1.0 당량),

(4-아미노-3-메톡시페닐)(모폴리노)메탄온 (1.0 당량)과  $K_2CO_3$  (5.0 당량)를 sec-BuOH (0.1 M)에 첨가하여 녹인 후, 1분 동안 초음파 처리하여 가스를 제거하였다. 반응 혼합물에  $Pd_2(dba)_3$  (0.1 당량) 및 Xphos (0.1 당량)을 100 °C에서 첨가한 후, 1 시간 동안 반응시켰다. 반응 후, 반응 혼합물을 셀라이트로 여과하고, EtOAc와 MeOH로 씻어주었다. 얻어진 여과액을 농축한 후, 얻어진 노란색 고체의 목적 화합물을 더 이상의 정제 없이 그 다음 단계에 사용하였다.

[141] 단계 4: (4-((4-사이클로프로필-5-(트리플루오로메틸)-7H-피롤로[2, 3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)(모폴리노)메탄온의 제조

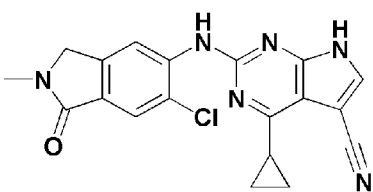
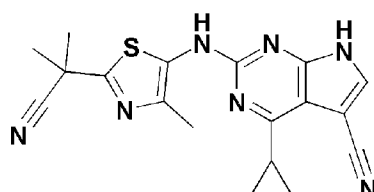
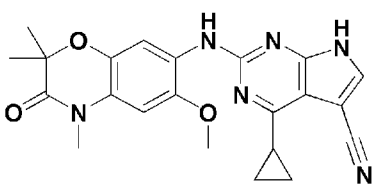
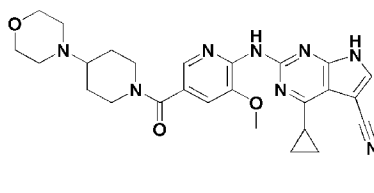
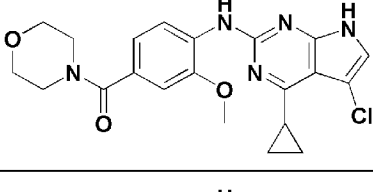
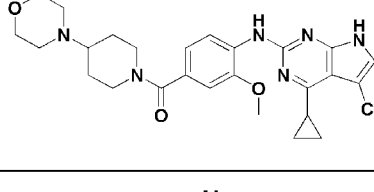
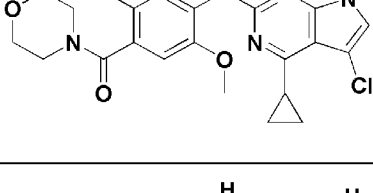
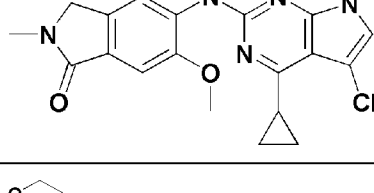
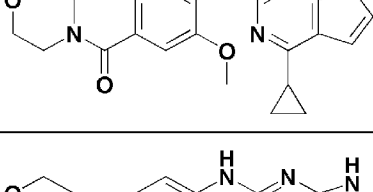
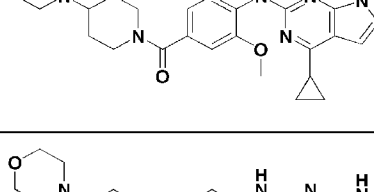
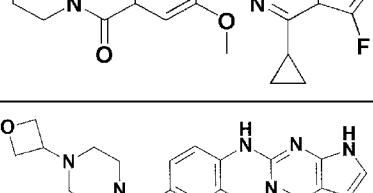
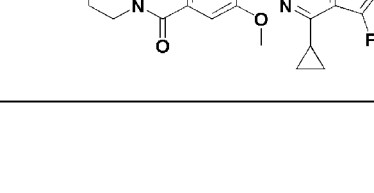
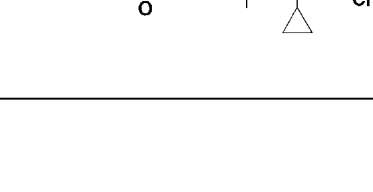
[142] (4-((4-사이클로프로필-5-(트리플루오로메틸)-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2, 3-d]피리미딘-2-일)아미노)메톡시페닐)(모폴리노)메탄온 (1.0 당량)을  $CH_2Cl_2$  (0.05 M)에 녹인 후, 상온에서 TFA (100 당량)를 첨가하였다. 4시간 반응 후, 용매는 제거되었다. 농축된 혼합물을 다시 THF (0.03 M)에 녹인 후, 상온에서 sat.  $Na_2CO_3$  (0.03 M)를 첨가하고 14시간 동안 반응하였다. 반응 후, 결과물은 EtOAc로 희석한 다음, 물과 brine으로 순차적으로 씻어냈다. 그 유기층은  $Na_2SO_4$ 로 남아있는 물을 제거하였다. 그 혼합물은 prep-HPLC를 통해 정제되었고 노란색 액체의 목적 화합물을 수득하였다.(수율: 35 %)

[143] 상기 실시예 1과 유사한 방법으로 실시예 2 내지 28을 제조하였으며, 실시예 1 내지 28의 화학구조를 하기 표 1에, 화합물명과 mass 및 UPLC 분석 결과를 하기 표 2에 정리하여 나타내었다.



[144] [표1]

| 실시예 | 화학구조 | 실시예 | 화학구조 |
|-----|------|-----|------|
| 1   |      | 2   |      |
| 3   |      | 4   |      |
| 5   |      | 6   |      |
| 7   |      | 8   |      |
| 9   |      | 10  |      |
| 11  |      | 12  |      |
| 13  |      | 14  |      |
| 15  |      | 16  |      |

|    |                                                                                     |    |                                                                                       |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 17 |    | 18 |    |
| 19 |    | 20 |    |
| 21 |    | 22 |    |
| 23 |   | 24 |   |
| 25 |  | 26 |  |
| 27 |  | 28 |  |
| 29 |  |    |                                                                                       |

[145] [표2]

| 실시<br>예 | 화합물명                                                                            | <sup>1</sup> H NMR, MS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 수율(<br>%) | HPLC r.t.<br>(min)(분<br>석조건) |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|------------------------------|
| 1       | (4-((4-사이클로프로필-5-(트리플루오로메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)(모폴리노)메탄온        | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, TFA salt, MeOD-d <sub>4</sub> ) δ 8.67 (d, J=8.28 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.07-7.05 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.79-3.59 (m, 8H), 2.53-2.48 (m, 1H), 1.38-1.35 (m, 2H), 1.28-1.25 (m, 2H); 462[M+H] <sup>+</sup>                                                                                | 35        | 6.95/100<br>%/(A)            |
| 2       | (4-((4-사이클로프로필-5-(트리플루오로메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)(4-모폴리노피페리딘-1-일) | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, TFA salt, MeOD-d <sub>4</sub> ) δ 8.69 (d, J=8.16Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.09-7.07 (m, 2H), 4.11-3.98 (m, 3H), 4.08 (s, 3H), 3.81-3.76 (m, 2H), 3.61-3.46 (m, 3H), 3.38-3.29 (m, 1H), 3.27-2.94 (m, 4H), 2.56-2.46 (m, 1H), 2.29-2.16 (m, 2H), 1.80-1.65 (m, 2H), 1.37-1.24(m, 4H); 545[M+H] <sup>+</sup> | 34        | 5.51/100<br>%/(A)            |
| 3       | (4-((4-사이클로프로필-5-(트리플루오로메틸)-H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-2-플루오로-5-메톡시페닐)(모폴리노)메탄온  | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, TFA salt, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.44 (s, 1H), 8.46 (d, J=12.36Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.02 (d, J=6.24Hz, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.64-3.56 (m, 8H), 2.37-2.32 (m, 1H), 1.25-1.23(m, 2 H), 1.17-1.15 (m, 2H); 480[M+H] <sup>+</sup>                                                            | 23        | 7.36/99<br>%/(A)             |
| 4       | 5-((4-사이클로프로필-5-(트리플루오로메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-6-메톡시-2-메틸이소인돌린-1-온       | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, TFA salt, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.41 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.36-2.35 (m, 1 H), 1.25-1.24                                                                                                                         | 25        | 7.29/100<br>%/(A)            |

|   |                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                      |    |               |
|---|---------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|---------------|
|   |                                                                                                   | (m, 2H), 1.15-1.13 (m, 2H);<br>418[M+H] <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                 |    |               |
| 5 | 6-((4-사이클로프로필-5-(트리플루오로메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-5-메톡시-2-메틸이소인돌린-1-온                         | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, TFA salt, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.48 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.37-2.29 (m, 1 H), 1.24-1.23 (m, 2H), 1.14-1.11 (m, 2H); 418[M+H] <sup>+</sup>      | 9  | 6.78/99 %/A   |
| 6 | 6-클로로-5-((4-사이클로프로필-5-(트리플루오로메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-2-메틸이소인돌린-1-온                         | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, TFA salt, MeOD-d <sub>4</sub> ) δ 8.92 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.67 (d, J=1.08, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.50-2.49 (m, 1H), 1.35-1.29 (m, 4H); 422[M+H] <sup>+</sup>                                                             | 4  | 7.60/98 %/(A) |
| 7 | 2-(5-((4-사이클로프로필-5-(트리플루오로메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-4-메틸티아졸-2-일)-2-메틸프로판니트릴                  | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, TFA salt, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.28 (br s, 1H), 9.60 (br s, 1H), 7.86 (s, 1H), 2.36-2.29 (m, 4H), 1.77 (s, 6H), 1.34-1.29 (m, 2H), 1.19-1.12 (m, 2H); 407[M+H] <sup>+</sup>                                                         | 40 | 7.77/97%/ (A) |
| 8 | 7-((4-사이클로프로필-5-(트라이플루오로메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-6-메톡시-2,2,4-트라이메틸-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, TFA salt, DMSO-d <sub>4</sub> ) δ 12.35-12.34 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.35-2.28 (m, 1H), 1.39 (s, 6H), 1.23-1.19 (m, 2H), 1.14-1.09 (m, 2H); 462[M+H] <sup>+</sup> | 8  | 7.99/98%/ (A) |
| 9 | N-(5-클로로-1-((3S,4S)-3-플루오로-1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-4-사이클로프로필-5-(트리플루오로메틸)-7H-피롤로[2,      | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, TFA salt, MeOD-d <sub>4</sub> ) δ 8.09(s, 1H), 7.54(s, 1H), 5.24-5.11(m, 1H), 4.81-4.76 (m, 4H), 4.51-4.32(m, 1H), 3.79-3.74(m, 1H), 3.48-3.30(m, 2H), 3.13-3.00(m,                                                                     | 25 | 5.67/100%/(A) |

|    |                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |    |               |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|---------------|
|    | 3-d]피리미딘-2-아민                                                                            | 2H), 2.45-2.39(m, 3H), 1.29-1.19(m, 2H), 1.13-1.09(m, 2H); 500 [M+H] <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                             |    |               |
| 10 | (6-((4-사이클로프로필-5-(트리플루오로메틸)-7H-피롤로[2, 3-d]피리미딘-2-일)아미노)-5-메톡시피리딘-3-일)(모폴리노)메탄온           | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.04 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.75-3.48 (m, 8H), 2.59-2.54 (m, 1H), 1.35-1.33 (m, 2H), 1.25-1.14 (m, 2H); 463[M+H] <sup>+</sup>                                                                                                                                                | 59 | 2.05/98%/ (B) |
| 11 | (6-((4-사이클로프로필-5-(트리플루오로메틸)-7H-피롤로[2, 3-d]피리미딘-2-일)아미노)-5-메톡시피리딘-3-일)(4-모폴리닐피페리딘-1-일)메탄온 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, TFA salt, MeOD-d <sub>4</sub> ) δ 8.16 (d, J=1.56 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.79 (d, J=1.44 Hz, 1H), 4.16 (s, 3H), 4.16-3.99 (m, 4H), 3.98-3.75 (m, 2H), 3.56-3.52 (m, 3H), 3.30-3.18 (m, 4H), 2.68-2.64 (m, 1H), 2.31-2.19 (m, 2H), 1.88-1.80 (m, 2H), 1.52-1.49 (m, 2H), 1.46-1.39 (m, 2H); 546[M+H] <sup>+</sup> | 42 | 4.67/99%/ (A) |
| 12 | 4-사이클로프로필-2-((2-메톡시-4-(모폴리닐-4-카보닐)페닐)아미노)-7H-피롤로[2, 3-d]피리미딘-5-카보닐트릴                     | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>4</sub> ) δ 12.64 (s, 1H), 8.41-8.39 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.06-7.01 (d, 1H), 3.61 (s, 4H), 3.53 (s, 4H), 2.67-2.56 (m, 1H), 1.27-1.21 (m, 4H); 419[M+H] <sup>+</sup>                                                                                                     | 33 | 6.52/98 %/(A) |
| 13 | 4-사이클로프로필-2-((2-메톡시-4-(4-모폴리노피페리딘-1-카보닐)페닐)아미노)-7H-피롤로[2, 3-d]피리미딘-5-카보닐트릴               | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ 8.68-8.66 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.07-7.06 (d, 1H), 4.13-4.10 (d, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.80-3.74 (t, 2H), 3.58-3.48 (m, 4H), 3.27-3.21 (m, 4H), 2.75-2.66(m, 1H), 2.75-2.66 (m, 1H), 2.21-2.18 (m, 2H), 1.75-1.67 (m, 2H), 1.38-1.34 (m, 2H);                    | 41 | 5.04/97 %/(A) |

|    |                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                 |    |               |
|----|---------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|---------------|
|    |                                                                           | 502[M+H] <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                           |    |               |
| 14 | 4-사이클로프로필-2-((5-플루오로-2-메톡시-4-(모폴린-4-카보닐)페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보닐트릴 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>4</sub> ) δ 12.72 (s, 1H), 8.42-8.39 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.02-7.00 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.64 (s, 4H), 3.56 (s, 4H), 2.67 (m, 1H), 1.26-1.21 (m, 4H); 437[M+H] <sup>+</sup> | 25 | 6.86/99 %/(A) |
| 15 | 4-사이클로프로필-2-((6-메톡시-2-메틸-1-옥소이소인돌-5-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보닐트릴      | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>4</sub> ) δ 12.71 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.62-2.55 (m, 1H), 1.28-1.22 (m, 4H); 375[M+H] <sup>+</sup>                               | 8  | 6.64/90 %/(A) |
| 16 | 4-사이클로프로필-2-((6-메톡시-2-메틸-3-옥소이소인돌-5-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보닐트릴      | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>4</sub> ) δ 12.79 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.18-8.17 (d, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.06(s, 3H), 2.60-2.55(m, 1H), 1.26-1.19 (m, 4H); 375[M+H] <sup>+</sup>              | 8  | 6.95/98 %/(A) |
| 17 | 2-((6-클로로-2-메틸-1-옥소이소인돌-5-일)아미노)-4-사이클로프로필-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보닐트릴      | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>4</sub> ) δ 12.68 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.21-8.20 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.16 (s, 3H), 3.07(s, 3H), 2.56-2.54 (s, 3H), 1.23-1.14 (m, 4H); 379[M+H] <sup>+</sup>                           | 6  | 6.95/91 %/(A) |
| 18 | 2-((2-(2-시아노프로판-2-일)-4-메틸티아졸-5-일)아미노)-4-사이클로프로필-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카보닐트릴 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, TFA salt, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.58 (br s, 1H), 9.68 (br s, 1H), 8.19 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 2.61-2.55 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 1.77 (s, 6H) 1.34-1.30 (m, 2H), 1.26-1.20                                                          | 54 | 2.36/98%/ (A) |

|    |                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |    |               |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|---------------|
|    |                                                                                                          | (m, 2H); 364[M+H] <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |    |               |
| 19 | 4-사이클로프로필-2-((6-메톡시-2, 2, 4-트라이메틸-3-옥소-3, 4-다이하이드로-2H-벤조[b][1, 4]옥사진-7-일)아미노)-7H-피롤로[2, 3-d]피리미딘-5-카보니트릴 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, TFA salt, DMSO-d <sub>4</sub> ) δ 12.63-12.62 (s, 1H), 8.15-8.14 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 2.57-2.54 (m, 1H), 1.39 (s, 6H), 1.22-1.19 (m, 4H); 419[M+H] <sup>+</sup>                                                                                        | 41 | 7.34/98%/ (A) |
| 20 | 4-사이클로프로필-2-((3-메톡시-5-(4-모폴리노피페리딘-1-카보닐)피리딘-2-일)아미노)-7H-피롤로[2, 3-d]피리미딘-5-카보니트릴                          | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, TFA salt, MeOD-d <sub>4</sub> ) δ 8.20 (s, 1H), 8.16 (d, J=1.44 Hz, 1H), 7.81 (d, J=1.40 Hz, 1H), 4.16 (s, 3H), 4.11-4.01 (m, 2H), 3.98-3.75 (m, 2H), 3.60-3.48 (m, 4H), 3.35-3.05 (m, 5H), 2.93-2.89 (m, 1H), 2.31-2.18 (m, 2H), 1.87-1.76 (m, 2H), 1.52-1.49 (m, 2H), 1.47-1.44 (m, 2H); 503[M+H] <sup>+</sup> | 24 | 4.22/99%/ (A) |
| 21 | (4-((5-클로로-4-사이클로프로필-7H-피롤로[2, 3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)(모폴리노)메탄온                                       | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, Methanol-d <sub>4</sub> ) δ 8.68 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.08 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.88-3.58 (m, 8H), 3.09-3.04 (m, 1H), 1.41-1.37 (m, 2H), 1.35-1.31 (m, 2H); 428[M+H] <sup>+</sup>                                                                                      | 39 | 6.55/98 %/(A) |
| 22 | (4-((5-클로로-4-사이클로프로필-7H-피롤로[2, 3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)(4-모폴리노피페리딘-1-일)메탄온                             | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, Methanol-d <sub>4</sub> ) δ 8.67 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.08 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.22-4.08 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.90-3.74 (m, 2H), 3.62-3.48 (m, 3H), 3.34-3.00 (m, 6H), 2.32-2.14 (m, 2H), 1.80-1.72                                                                               | 48 | 5.13/98 %/(A) |

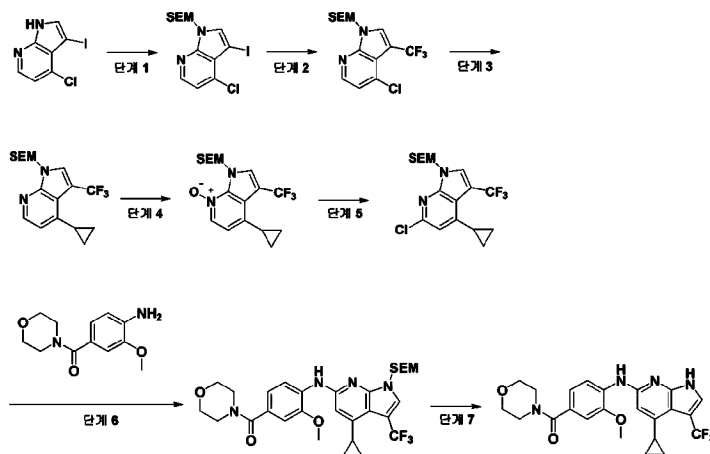
|    |                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |    |                  |
|----|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|------------------|
|    |                                                                          | (m, 2H), 1.41-1.32 (m, 4H);<br>511[M+H] <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |    |                  |
| 23 | (4-((5-클로로-4-사이클로프로필-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-2-플루오로-5-메톡시페닐)(모폴리노)메탄온 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, MeOH-d <sub>4</sub> )<br>δ 8.60-5.57 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.00-6.99 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.77 (m, 4H), 3.66 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.09-3.03 (m, 1H), 1.40-1.35 (m, 2H), 1.33-1.29 (m, 2H); 446[M+H] <sup>+</sup>                                                                                                | 20 | 7.39/91<br>%/(A) |
| 24 | 5-((5-클로로-4-사이클로프로필-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-6-메톡시-2-메틸이소인돌린-1-온       | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>4</sub> )<br>δ 11.94 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.39-7.38 (d, 2H), 7.23 (s, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.89-2.86 (m, 1H), 1.26-1.23 (m, 2H), 1.20-1.13 (m, 2H); 384[M+H] <sup>+</sup>                                                                                                               | 27 | 6.86/98<br>%/(A) |
| 25 | (4-((4-사이클로프로필-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)(모폴리노)메탄온              | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, Methanol-d <sub>4</sub> ) δ 8.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.80-3.48 (m, 8H), 2.59-2.52 (m, 1H), 1.55-1.51 (m, 4H); 394[M+H] <sup>+</sup>                                                                                                | 25 | 4.77/98<br>%/(A) |
| 26 | (4-((4-사이클로프로필-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)(4-모폴리노피페리딘-1-일)메탄온    | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, Methanol-d <sub>4</sub> ) δ 8.68 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.12 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.25-4.07 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.91-3.72 (m, 2H), 3.60-3.49 (m, 3H), 3.32-2.90 (m, 4H), 2.59-2.52 (m, 1H), 2.35-2.17 (m, 2H), 1.80-1.72 (m, 2H), 1.54-1.51 (m, 4H); 477[M+H] <sup>+</sup> | 28 | 4.18/98<br>%/(A) |



|    |                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |      |               |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|---------------|
| 27 | (4-((4-사이클로프로필-5-플루오로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)(모폴리노)메탄온                      | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, MeOD-d <sub>4</sub> ) δ 8.66-8.64 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.15-7.12 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.08-7.06 (m, 2H), 4.01 (s, 1H), 3.70 (m, 8H), 2.61-2.55 (m, 1H), 1.43-1.37 (m, 4H); 412[M+H] <sup>+</sup>                                                                                                          | 35   | 6.03/95 %/(A) |
| 28 | (4-((4-사이클로프로필-5-플루오로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)(4-모폴리노피페리딘-1-일)메탄온            | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, MeOD-d <sub>4</sub> ) δ 8.70-8.68 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.09-7.07 (d, 1H), 6.99-6.98 (d, 1H), 4.10 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.78 (m, 2H), 3.54-3.48 (m, 3H), 3.26(m, 4H), 2.58-2.52 (m, 1H), 2.21-2.18 (m, 2H), 1.75-1.67 (m, 2H), 1.40-1.36 (m, 2H), 1.34-1.29 (m, 2H); 495[M+H] <sup>+</sup> | 17   | 4.86/91 %/(A) |
| 29 | (4-((4-사이클로프로필-5-(트리플루오로메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)(4-(옥세탄-3-일)피페라진-1-일)메탄온 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, TFA, MeOD) δ 8.74 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.18-7.12 (m, 2H), 4.94-4.89 (m, 2H), 4.85-4.80 (m, 2H), 4.39-4.30 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 4.02-3.90 (m, 4H), 3.27-3.17 (m, 4H), 2.55-2.48 (m, 1H), 1.39-1.33 (m, 2H), 1.22-1.15 (m, 2H); 517.3 [M+H] <sup>+</sup>                                    | 37.9 | 1.41/95%/ (A) |

[146] <실시예 30> (4-((4-사이클로프로필-3-(트리플루오로메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)아미노)-3-메톡시페닐)(모폴리노)메탄온의 제조

[147]



[148] 단계 1: 4-클로로-3-요오도-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2, 3-b]피리딘의 제조

[149] 질소 하에서 4-클로로-3-요오도-1H-피롤로[2, 3-b]피리딘 (1.0 당량)을 DMF (0.3 M)에 녹인 후, 0 °C에서 NaH (1.2 당량)을 3-4번에 나눠서 첨가하였다. 반응 혼합물을 1 시간 동안 20 °C에서 반응시키고, (2-(chloromethoxy)ethyl)trimethylsilane (1.2 당량)을 추가로 넣어준 뒤 2 시간 동안 20 °C에서 더 교반하였다. 그 반응물에 얼음물을 넣은 후, EtOAc로 유기물을 추출하였다(x3). 모아진 유기층은 brine으로 씻어준 후, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>를 이용해 남은 물을 제거하였다. 그 반응물은 MPLC (EtOAc:Hex)를 통해 정제되었고 노란색 고체의 목적화합물을 수득하였다.(수율: 75%)

[150] 단계 2: 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2, 3-b]피리딘의 제조

[151] CuI (5.0 당량), KF (5.0 당량)을 진공에 가까운 감압 하에서 2시간 동안 150 °C로 온도를 유지한채 반응을 진행하였다. 그 반응물을 실온으로 온도를 떨어뜨린 후에, 질소 하에서 trimethyl(trifluoromethyl)silane (5.0 당량)을 DMF와 NMP (1:1 비율, 총 0.2 M)에 녹인 후 실린지를 통해 넣어주었다. 반응 혼합물을 1시간 동안 실온에서 반응시키고, 추가로 질소하에서 4-클로로-3-요오도-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2, 3-b]피리딘 (1.0 당량)을 DMF와 NMP (1:1 비율, 총 0.2 M)에 녹인 후 실린지를 통해 넣어주었다. 이 반응물은 50 °C에서 14시간 동안 교반하였다. 그 반응물에 얼음물을 넣은 후, EtOAc로 유기물을 추출하였다(x3). 모아진 유기층은 brine으로 씻어준 후, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>를 이용해 남은 물을 제거하였다. 그 반응물은 MPLC (EtOAc:Hex)를 통해 정제되었고 하얀색 고체의 목적화합물을 수득하였다.(수율: 82%)

[152] 단계 3:

4-사이클로프로필-3-(트리플루오로메틸)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2, 3-b]피리딘의 제조

- [153] 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2, 3-b]피리딘 (1.0 당량)을 toluene (0.15 M)에 녹인 후, cyclopropylboronic acid (2.0 당량), cesium carbonate (2.0 당량), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.15 당량), Davephos (0.1 당량)를 첨가하고, 질소하에서 1분 동안 초음파 처리하여 가스를 제거하였다. 그 반응물을 마이크로웨이브를 이용하여 120 °C에서 40분 동안 반응시켰다. 반응 혼합물을 셀라이트로 여과하고, EtOAc와 MeOH로 씻어주었다. 얻어진 여과액은 농축한 후, MPLC (EtOAc:Hex)를 통해 정제하였고 하얀색 고체의 목적화합물을 수득하였다.(수율: 60%)

[154] 단계 4:

4-(사이클로프로필-3-(트리플루오로메틸)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2, 3-b]피리딘-7-옥사이드의 제조

- [155] 4-사이클로프로필-3-(트리플루오로메틸)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2, 3-b]피리딘 (1.0 당량)을 chloroform (0.15 M)에 녹인 후, 3-Chloroperbenzoic acid (3.0 당량)를 넣어주고 환류 장치를 이용하여 75 °C에서 16시간 동안 반응을 진행하였다. 이 반응물은 0 °C에서 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>와 물을 첨가하여 반응을 종결시켰고, DCM으로 유기물을 추출하였다(x3). 모아진 유기층은 brine으로 씻어준 후, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>를 이용해 남은 물을 제거하였다. 그 반응물은 MPLC (MeOH:DCM)를 통해 정제되었고 노란색 고체의 목적화합물을 수득하였다.(수율: 72%)

[156] 단계 5:

6-클로로-4-사이클로프로필-3-(트리플루오로메틸)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2, 3-b]피리딘의 제조

- [157] 4-(사이클로프로필-3-(트리플루오로메틸)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[2, 3-b]피리딘-7-옥사이드 (1.0 당량)을 DMF (0.15 M)에 녹인 후, Methanesulfonyl chloride를 첨가하고 80 °C에서 20분 동안 반응시켰다. 이 반응물은 0 °C에서 물을 첨가하여 반응을 종결시켰고, 추가적으로 aq. NaHCO<sub>3</sub>를 사용하여 pH 8을 적정 후에 EtOAc로 유기물을 추출하였다(x3). 모아진 유기층은 brine으로 씻어준 후, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>를 이용해 남은 물을 제거하였다. 그 반응물은 MPLC (MeOH:DCM)를 통해 정제되었고 아이보리색 고체의 목적화합물을 수득하였다.(수율: 74%)

[158] 단계 6:

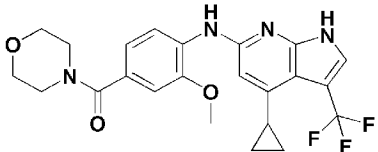
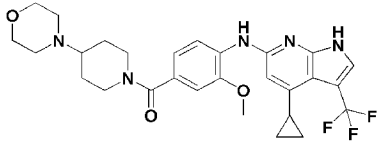
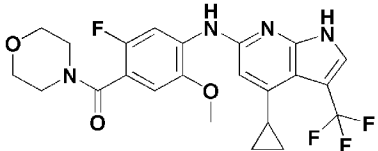
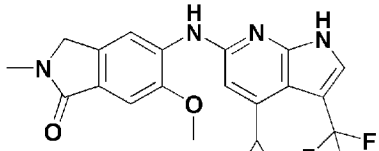
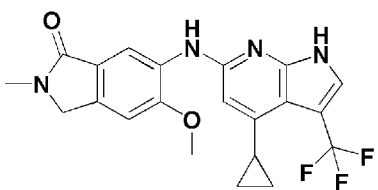
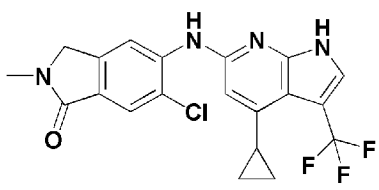
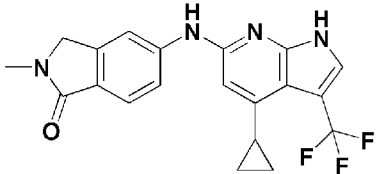
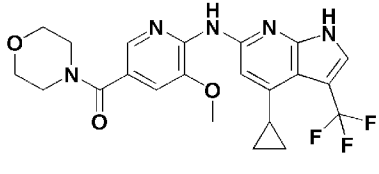
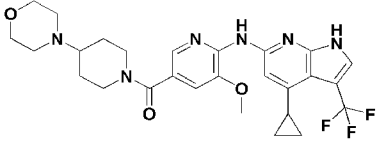
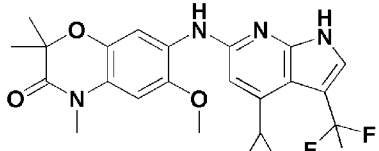
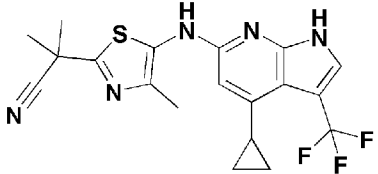
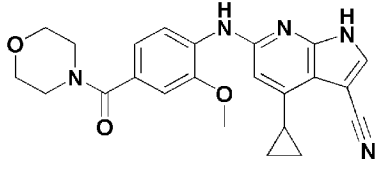
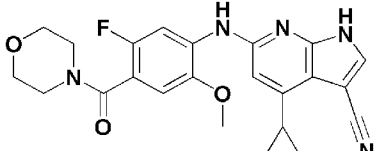
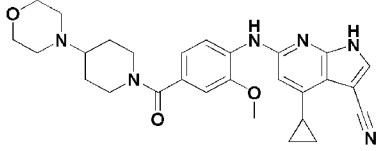
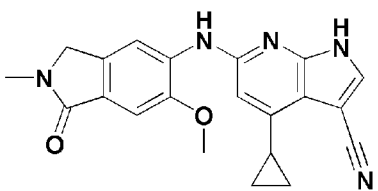
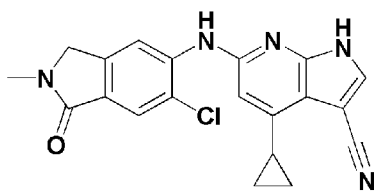
4-((4-사이클로프로필-5-(트리플루오로메틸)-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2, 3-d]피리딘-2-일)아미노)메톡시페닐)(모폴리노)메탄온의 제조

- [159] 상기 단계 1에서 제조한 화합물 (1.0 당량), 4-아미노-3-메톡시페닐)(모폴리노)메탄온 (1.0 당량)과 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(5.0 당량)를 sec-BuOH (0.1 M)에 첨가하여 녹인 후, 1분 동안 초음파 처리하여 가스를

제거하였다. 반응 혼합물에  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (0.1 당량) 및 Xphos (0.1 당량)을 100 °C에서 첨가한 후, 1 시간 동안 반응시켰다. 반응 후, 반응 혼합물을 셀라이트로 여과하고, EtOAc와 MeOH로 씻어주었다. 얻어진 여과액을 농축한 후, 얻어진 노란색 고체의 목적 화합물을 더 이상의 정제 없이 그 다음 단계에 사용하였다.

- [160] 단계 7: (4-((4-사이클로프로필-5-(트리플루오로메틸)-7H-피롤로[2, 3-d]피리딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)(모폴리노)메탄온의 제조
- [161] (4-((4-사이클로프로필-5-(트리플루오로메틸)-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2, 3-d]피리딘-2-일)아미노)메톡시페닐)(모폴리노)메탄온 (1.0 당량)을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.05 M)에 녹인 후, 상온에서 TFA (100 당량)를 첨가하였다. 4시간 반응 후, 용매는 제거되었다. 농축된 혼합물을 다시 THF (0.03 M)에 녹인 후, 상온에서 sat.  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0.03 M)를 첨가하고 14시간 동안 반응하였다. 반응 후, 결과물은 EtOAc로 희석한 다음, 물과 brine으로 순차적으로 씻어냈다. 그 유기층은  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 남아있는 물을 제거하였다. 그 혼합물은 prep-HPLC를 통해 정제되었고 노란색 액체의 목적 화합물을 수득하였다.(수율: 24 %)
- [162] 상기 실시예 30과 유사한 방법으로 실시예 31 내지 54를 제조하였으며, 실시예 30 내지 54의 화학구조를 하기 표 3에, 화합물명과 mass 및 UPLC 분석 결과를 하기 표 4에 정리하여 나타내었다.

[163] [표3]

| 실시예 | 화학구조                                                                                | 실시예 | 화학구조                                                                                  |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 30  |    | 31  |    |
| 32  |    | 33  |    |
| 34  |    | 35  |    |
| 36  |   | 37  |   |
| 38  |  | 39  |  |
| 40  |  | 41  |  |
| 42  |  | 43  |  |
| 44  |  | 45  |  |

|    |  |    |  |
|----|--|----|--|
| 46 |  | 47 |  |
| 48 |  | 49 |  |
| 50 |  | 51 |  |
| 52 |  | 53 |  |
| 54 |  |    |  |

[164] [표4]

| 실시<br>예 | 화합물명                                                                           | <sup>1</sup> H NMR, MS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 수율(<br>%) | HPLC r.t.<br>(min)(분<br>석조건) |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|------------------------------|
| 30      | (4-((4-사이클로프로필-3-(트리플루오로메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)아미노)-3-메톡시페닐)(모폴리노)메탄온        | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, Methanol-d <sub>4</sub> ) δ 8.33 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.93 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.68-3.38 (m, 8H), 2.24-2.18 (m, 1H), 1.01-0.97 (m, 2H), 0.80-0.76 (m, 2H); 461[M+H] <sup>+</sup>                                                                                                                   | 28        | 2.65/97%/ (A)                |
| 31      | (4-((4-사이클로프로필-3-(트리플루오로메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)아미노)-3-메톡시페닐)(4-모폴리노피페리딘-1-일) | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, Methanol-d <sub>4</sub> ) δ 8.50 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.94 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.68-4.14 (m, 2H), 4.04-3.92 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.70-3.58 (m, 2H), 3.45-3.32 (m, 3H), 3.15-2.80 (m, 4H), 2.24-2.17 (m, 1H), 2.14-2.04 (m, 2H), 1.63-1.51 (m, 2H), 0.99-0.95 (m, 2H), 0.78-0.74 (m, 2H); 544[M+H] <sup>+</sup> | 28        | 2.19/94%/ (A)                |
| 32      | (4-((4-사이클로프로필-3-(트리플루오로메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)아미노)-2-플루오로-5-메톡시페닐)(모폴리노)메탄온 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, Methanol-d <sub>4</sub> ) δ 8.65 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.81 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.70-3.60 (m, 4H), 3.58-3.50 (m, 2H), 3.38-3.30 (m, 2H), 2.24-2.17 (m, 1H), 0.99-0.95 (m, 2H), 0.79-0.75 (m, 2H); 479[M+H] <sup>+</sup>                                                                                          | 23        | 2.65/97%/ (A)                |
| 33      | 5-((4-사이클로프로필-3-(트리플루오로메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)아미노)-6-메톡시-2-메틸이소인단-1-온        | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, Methanol-d <sub>4</sub> ) δ 8.71 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.24-2.17 (m, 1H), 0.99-0.95 (m, 2H), 0.79-0.75 (m, 2H); 417[M+H] <sup>+</sup>                                                                                                                                                | 25        | 2.53/98%/ (A)                |

|    |                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |    |               |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|---------------|
| 34 | 6-((4-사이클로프로필-3-(트리플루오로메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)아미노)-5-메톡시-2-메틸이소인돌린-1-온               | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, Methanol-d <sub>4</sub> ) δ 8.60 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.24-2.18 (m, 1H), 1.02-0.97 (m, 2H), 0.80-0.76 (m, 2H); 421[M+H] <sup>+</sup>                                                                                                                | 13 | 2.49/94%/ (A) |
| 35 | 6-클로로-5-((4-사이클로프로필-3-(트리플루오로메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)아미노)-2-메틸이소인돌린-1-온               | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, Methanol-d <sub>4</sub> ) δ 8.74 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.26-2.20 (m, 1H), 0.99-0.95 (m, 2H), 0.81-0.77 (m, 2H); 421[M+H] <sup>+</sup>                                                                                                                              | 18 | 2.61/97%/ (A) |
| 36 | 5-((4-사이클로프로필-3-(트리플루오로메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)아미노)-2-메틸이소인돌린-1-온                     | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, Methanol-d <sub>4</sub> ) δ 8.14 (s, 1H), 7.53-7.47 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.24-2.17 (m, 1H), 0.99-0.95 (m, 2H), 0.75-0.71 (m, 2H); 421[M+H] <sup>+</sup>                                                                                                                         | 19 | 2.39/96%/ (A) |
| 37 | (6-((4-사이클로프로필-3-(트리플루오로메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)아미노)-5-메톡시피리딘-3-일)(모폴리노)메탄온           | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, Methanol-d <sub>4</sub> ) δ 7.93 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.77-3.52 (m, 8H), 2.42-2.38 (m, 1H), 1.19-1.15 (m, 2H), 0.92-0.89 (m, 2H); 462[M+H] <sup>+</sup>                                                                                                                         | 27 | 2.40/93%/ (A) |
| 38 | (6-((4-사이클로프로필-3-(트리플루오로메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)아미노)-5-메톡시피리딘-3-일)(4-모폴리닐피페리딘-1-일)메탄온 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, TFA salt, MeOD-d <sub>4</sub> ) δ 8.08 (d, J=1.56 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.73 (d, J=1.48, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.17 (s, 3H), 4.15-4.00 (m, 2H), 3.99-3.79 (m, 2H), 3.56-3.48 (m, 4H), 3.35-2.95 (m, 5H), 2.50-2.46 (m, 1H), 2.35-2.20 (m, 2H), 1.87-1.78 (m, 2H), 1.28-1.23 (m, 2H), 1.00-0.96 (m, 2H); 545[M+H] <sup>+</sup> | 19 | 4.87/98%/ (A) |



|    |                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |    |               |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|---------------|
| 39 | 7-((4-사이클로프로필-3-(트리플루오로메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)아미노)-6-메톡시-2, 2, 4-트라이메틸-2H-벤조[b][1, 4]옥사진-3(4H)-온 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, TFA salt, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.02 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 2.20-2.11 (m, 1H), 1.60-1.01 (m, 2H), 0.84-0.81 (m, 2H); 461[M+H] <sup>+</sup>                         | 45 | 7.87/99%/(A)  |
| 40 | 2-(5-((4-사이클로프로필-3-(트리플루오로메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)아미노)-4-메틸티아졸-2-일)-2-메틸프로판니트릴                    | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, TFA salt, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.28 (br s, 1H), 9.60 (br s, 1H), 7.86 (s, 1H), 2.36-2.29 (m, 4H), 1.77 (s, 6H) 1.34-1.29 (m, 2H), 1.19-1.12 (m, 2H); 407[M+H] <sup>+</sup>                                                                            | 40 | 7.77/97%/(A)  |
| 41 | 4-사이클로프로필-6-((2-메톡시-4-(모폴린-4-카보닐)페닐)아미노)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카보니트릴                                  | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, TFA salt, Methanol-d <sub>4</sub> ) δ 8.66 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.04 (d J = 8.3 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.87-3.58 (m, 8H), 2.58-2.52 (m, 1H), 1.19-1.14 (m, 2H), 0.95-0.91 (m, 2H), 418[M+H] <sup>+</sup>        | 14 | 6.20/99%/(A)  |
| 42 | 4-사이클로프로필-6-((5-플루오로-2-메톡시-4-(모폴린-4-카보닐)페닐)아미노)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카보나이트릴                          | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, TFA salt, Methanol-d <sub>4</sub> ) δ 8.77 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.55 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.85-3.62 (m, 6H), 3.52-3.39 (m, 2H), 2.58-2.52 (m, 1H), 1.19-1.14 (m, 2H), 0.95-0.91 (m, 2H); 436[M+H] <sup>+</sup> | 8  | 6.52/100%/(A) |
| 43 | 4-사이클로프로필-6-((2-메톡시-4-(4-모폴리노피페리딘-1-카보닐)페닐)아미노)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카보니트릴                           | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, TFA salt, Methanol-d <sub>4</sub> ) δ 8.69 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.06 (d J = 8.3 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.18-4.02 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.94-3.69 (m, 2H), 3.60-3.44 (m,                                                      | 16 | 5.04/100%/(A) |

|    |                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                               |    |                |
|----|------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|----------------|
|    | 트릴                                                                     | 3H), 3.29-2.91 (m, 6H), 2.58-2.52 (m, 1H), 2.31-2.18 (m, 2H), 1.78-1.62 (m, 2H), 1.19-1.14 (m, 2H), 0.95-0.91 (m, 2H); 501[M+H] <sup>+</sup>                                                                                                                  |    |                |
| 44 | 6-((6-메톡시-2-메틸-1-옥소이소인돌린-5-일)아미노)-4-사이클로프로필-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카보니트릴   | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, TFA salt, DMSO-d <sub>4</sub> ) δ 8.83 (s, 1H), 8.40 (s, NH), 8.08 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.56-2.53 (m, 1H), 1.21-1.09 (m, 2H), 0.97-0.83 (m, 2H); 374[M+H] <sup>+</sup> | 4  | 6.43/93%/ (A)  |
| 45 | 6-((6-클로로-2-메틸-1-옥소이소인돌린-5-일)아미노)-4-사이클로프로필-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카보니트릴   | 378[M+H] <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                         | 5  | 6.53/96%/ (A)  |
| 46 | 4-사이클로프로필-6-((6-메톡시-2-메틸-3-옥소이소인돌-5-일)아미노)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카보니트릴    | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, TFA salt, Methanol-d <sub>4</sub> ) δ 8.79 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.56-2.53 (m, 1H), 1.26-1.16 (m, 2H), 0.98-0.89 (m, 2H); 374[M+H] <sup>+</sup>           | 9  | 6.30/99%/ (A)  |
| 47 | 4-사이클로프로필-6-((3-메톡시-5-(모폴린-4-카보닐)피리딘-2-일)아미노)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카보니트릴 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, Methanol-d <sub>4</sub> ) δ 8.04 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.77-3.52 (m, 8H), 2.69-2.58 (m, 1H), 1.28-1.21 (m, 2H), 0.96-0.92 (m, 2H); 419[M+H] <sup>+</sup>                              | 24 | 2.12/96%/ (A)  |
| 48 | 4-사이클로프로필-6-((3-메톡시-5-(4-모폴리노피페리딘-1-카보                                 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, TFA salt, MeOD-d <sub>4</sub> ) δ 8.11 (m, 2H), 7.76 (d, J=1.4 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.18 (s,                                                                                                                                   | 51 | 4.40/100%/ (A) |

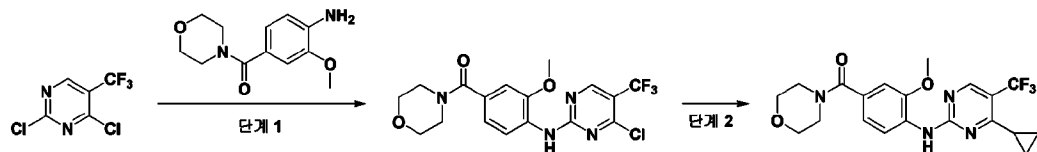
|    |                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |      |               |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|---------------|
|    | 닐)피리딘-2-일)아미노)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카보닐트릴                                                                | <sup>1</sup> H), 4.12-4.01 (m, 2H), 3.89-3.75 (m, 2H), 3.59-3.53 (m, 4H), 3.30-3.01 (m, 5H), 2.73-2.66 (m, 1H), 2.28-2.22 (m, 2H), 1.89-1.78 (m, 2H), 1.34-1.29 (m, 2H), 1.02-0.99 (m, 2H); 502[M+H] <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                           |      |               |
| 49 | 6-((2-(2-시아노프로판-2-일)-4-메틸티아졸-5-일)아미노)-4-사이클로프로필-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카보닐트릴                               | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, TFA salt, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.38 (br s, 1H), 9.30 (br s, 1H), 8.03 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 2.48-2.43 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.77 (s, 6H) 1.19-1.13 (m, 2H), 0.86-0.82 (m, 2H); 363[M+H] <sup>+</sup>                                                                                                                                                         | 24   | 6.89/97%/ (A) |
| 50 | 4-사이클로프로필-6-(((6-메톡시-2, 2, 4-트라이메틸-3-옥소-3, 4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-7-일)아미노)-2H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카보닐트릴 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, TFA salt, DMSO-d <sub>4</sub> ) δ 12.32 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 2.46-2.39 (m, 1H), 1.38 (s, 6H), 1.14-1.09 (m, 2H), 0.87-0.83 (m, 2H); 418[M+H] <sup>+</sup>                                                                                                                                | 44   | 7.17/99%/ (A) |
| 51 | (4-((4-사이클로프로필-3-(트리플로오로메틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일)아미노)-2-플로오로-5-메톡시페닐)(4-모폴리노피페리딘-1-일)메탄온               | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.13 (s, 1H), 8.70 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.47 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.56 (s, 5H), 3.34 (s, 3H), 3.05 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 2.80 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 2.45 (s, 4H), 2.20 (s, 1H), 1.80 (d, J = 42.6 Hz, 2H), 1.33 (s, 2H), 1.07 (s, 2H), 0.85 (s, 2H); 562.4 [M+H] <sup>+</sup> | 31.8 | 1.45/95%/ (A) |
| 52 | (4-((4-사이클로프로필-3-(트리플로오로메틸)-1H-피롤로[2,                                                                  | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.03 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.96                                                                                                                                                                                                                                                                            | 28.2 | 1.46/95%/ (A) |

|    |                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |      |               |
|----|---------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|---------------|
|    | 3-b)피리딘-6-일)아미노)-3-메톡시페닐)(4-(옥세탄-3-일)피페라진-1-일)메탄온                               | (dd, J = 5.0, 3.0 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.54 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 4.44 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.56 (s, 4H), 3.44 (dd, J = 10.4, 5.1 Hz, 1H), 2.28 (s, 4H), 2.19 (s, 1H), 1.89 (s, 1H), 1.05 (s, 3H), 0.84 (s, 3H); 516.3 [M+H] <sup>+</sup>                                                                                                    |      |               |
| 53 | 4-사이클로프로필-6-((5-플로오로-2-메톡시-4-(4-모폴리노피페리딘-1-카보닐)페닐)아미노)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카보닐트릴 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.42 (s, 1H), 8.66 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.48 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.57 (s, 5H), 3.06 (s, 1H), 2.79 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.91 (s, 2H), 1.78 (s, 1H), 1.43-1.21 (m, 3H), 1.16 (s, 3H), 0.88 (s, 3H); 519.4 [M+H] <sup>+</sup> | 26.8 | 1.30/95%/ (A) |
| 54 | 4-사이클로프로필-6-((2-메톡시-4-(4-(옥세탄-3-일)피페라진-1-카보닐)페닐)아미노)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카보닐트릴   | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.36 (s, 1H), 8.67 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.04 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.71 (s, 4H), 4.22 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.02 (s, 4H), 2.46 (s, 1H), 1.15 (s, 2H), 0.88 (s, 2H); 473.4 [M+H] <sup>+</sup>                                    | 48.4 | 1.26/95%/ (A) |

[165] <실시예 55>

(4-((4-사이클로프로필-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)(모폴리노)메탄온의 제조

[166]



[167] 단계 1:

(4-((4-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)(모폴리노)메탄온의 제조

[168] 2, 4-디클로로-5-(트리플루오로메틸)피리미딘 (1 당량)을 Acetonitrile (0.3M)에 녹인 후, 상온에서 (4-아미노-3-메톡시페닐)(모폴리노)메탄온 (1 당량), sat.sodium

bicarbonate solution (3 당량)을 첨가하고, 3시간 동안 교반 하였다. 반응 후, 반응 혼합물을 셀라이트로 여과하고, EtOAc와 MC로 씻어주었다. 얻어진 여과액을 농축한 후, 얻어진 노란색 고체의 목적 화합물을 더 이상의 정제 없이 그 다음 단계에 사용하였다.(수율: 100%). MS(*m/z*) : 417 [M+1]<sup>+</sup>.

[169] 단계 2:

(4-((4-사이클로프로필-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)(모폴리노)메탄온의 제조

[170] (4-((4-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)(모폴리노)메탄온 (1 당량)을 1, 4-dioxane (0.04M)에 녹인 후, 상온에서 사이클로프로필보로닉 엑시드 (5 당량), palladium(II) acetate (0.1 당량), tricyclohexylphosphine (0.2 당량) and cesium(I) fluoride salt (3 당량)을 첨가하고, 질소하에서 1분 동안 초음파 처리하여 가스를 제거하였다. 그 후, 90 °C 에서 12 시간 동안 교반 하였다. 반응 후, 결과물은 EtOAc로 희석한 다음, 물과 brine으로 순차적으로 씻어냈다. 그 유기층은 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 남아있는 물을 제거하였다. 그 혼합물은 prep-HPLC를 통해 정제되었고 하얀색 고체의 목적 화합물을 수득하였다.(수율: 3 %) MS(*m/z*) : 423 [M+1]<sup>+</sup>.

[171] 상기 실시예 55과 유사한 방법으로 실시예 56 내지 58를 제조하였으며, 실시예 55 내지 58의 화학구조를 하기 표 5에, 화합물명과 mass 및 UPLC 분석 결과를 하기 표 6에 정리하여 나타내었다.

[172] [표5]

| 실시예 | 화학구조 | 실시예 | 화학구조 |
|-----|------|-----|------|
| 55  |      | 56  |      |
| 57  |      | 58  |      |

[173] [표6]

| 실시<br>예 | 화합물명                                                                 | <sup>1</sup> H NMR, MS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 수율(<br>%) | HPLC r.t.<br>(min)(분<br>석조건) |
|---------|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|------------------------------|
| 55      | (4-((4-사이클로프로필-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)(모폴리노)메탄온           | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, TFA salt, Methanol-d <sub>4</sub> ) δ 8.52 (s, 1H), 8.35 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8.3 Hz, 1.8 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.70 (br s, 8 H), 2.28-2.24 (m, 1H), 1.33-1.27 (m, 2H), 1.21-1.18 (m, 2H); 423[M+H] <sup>+</sup>                                                                                                      | 3         | 2.59/100%/(B)                |
| 56      | (4-((4-사이클로프로필-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)(4-모폴리노피페리딘-1-일)메탄온 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, TFA salt, Methanol-d <sub>4</sub> ) δ 8.53 (s, 1H), 8.36 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 8.3 Hz, 1.8 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.77 (t, J = 12.2 Hz, 2H), 3.56-3.47 (m, 3H), 3.22 (t, J = 12.2 Hz, 2H), 2.27-2.21 (m, 3H), 1.76-1.68 (m, 2H), 1.33-1.28 (m, 2H), 1.22-1.17 (m, 2H); 506[M+H] <sup>+</sup> | 7         | 2.19/92%/(B)                 |
| 57      | (4-((4-사이클로프로필-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-2-플루오로-5-메톡시페닐)(모폴리노)메탄온    | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, TFA salt, Methanol-d <sub>4</sub> ) δ 8.59 (s, 1H), 8.31 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.77-3.76 (m, 4H), 3.66 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 3.43 (br s, 2H), 2.30-2.27 (m, 1H), 1.35-1.27 (m, 2H), 1.25-1.20 (m, 2H); 441[M+H] <sup>+</sup>                                                                                            | 2         | 2.65/95%/(B)                 |
| 58      | 5-((4-사이클로프로필-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-6-메톡시-2-메틸이소인돌린-1-온         | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, TFA salt, Methanol-d <sub>4</sub> ) δ 8.55 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.28-2.26 (m, 1H), 1.44-1.31 (m, 2H), 1.23-1.20 (m, 2H); 379[M+H] <sup>+</sup>                                                                                                                                                         | 6         | 2.61/97%/(B)                 |

[174] &lt;실험예 1&gt; 본 발명에 따른 화합물의 효소 활성 평가

[175] 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물의 효소 활성을 평가하기 위하여, 하기와 같은 실험을 수행하였다. 화합물로는 본 발명에서 제조한 실시예

화합물을 사용하였으며, 효소는 LRRK2, LRRK2(G2019S), DYRK1A, CLK1 키나아제를 사용하였고, 상기 키나아제에 대한 억제활성을 평가하였다. 구체적인 실험방법은 하기와 같다.

- [176] 구체적으로, Substrate를 염기성 반응 완충용액 (20 mM Hepes (pH 7.5), 10 mM  $MgCl_2$ , 1 mM EGTA, 0.02% Brij35, 0.02 mg/ml BSA, 0.1 mM  $Na_3VO_4$ , 2 mM DTT, 1% DMSO)에 첨가한 다음 반응에 필요한 cofactor를 넣어주었다. 다음으로, LRRK2, LRRK2(G2019S), DYRK1A, CLK1 키나아제를 첨가하여 혼합해준 후, 실시예 화합물 각각을 Acoustic technology (Echo550; nanoliter range)를 이용하여 첨가하였다. 상온에 20분 동안 방치한 다음  $^{33}SYK$ -ATP (specific activity 10 mCi/ml)를 넣어 반응을 시작하였다. 상온에서 2시간 동안 반응시킨 뒤 P81 exchange paper에 spotting이 되도록 하였다. 반응이 끝난 후, 키나아제 활성도는 filter-binding method를 사용하여 검출하였다.
- [177] 하기 표 7에 실시예 화합물의 LRRK2, LRRK2(G2019S), DYRK1A, CLK1에 대한 억제 활성도를 정리하여 나타내었다.
- [178] 측정된 키나아제의  $IC_{50}$  값을 10nM 미만인 경우 A등급, 10 ~ 100nM인 경우 B등급 100nM 초과인 경우 C등급으로 분류하여 하기 표 5에 정리하여 나타내었다.

[179] [표7]

| 실시예 | LRRK2 | LRRK2(G2019S) | DYRK1A | CLK1 |
|-----|-------|---------------|--------|------|
| 1   | A     | A             | B      | A    |
| 2   | A     | A             | A      | A    |
| 3   | A     | A             | B      | A    |
| 4   | B     | B             | B      | A    |
| 5   | C     | B             | B      | B    |
| 6   | C     | B             | B      | B    |
| 7   | A     | A             | B      | A    |
| 8   | C     | B             | C      | B    |
| 9   | B     | A             | A      | A    |
| 10  | C     | C             | C      | B    |
| 11  | B     | B             | C      | B    |
| 12  | A     | A             | B      | A    |
| 13  | A     | A             | A      | A    |
| 14  | A     | A             | B      | A    |
| 15  | B     | B             | B      | C    |
| 16  | B     | B             | B      | B    |
| 17  | C     | B             | C      | C    |
| 18  | A     | A             | B      | A    |
| 19  | A     | A             | C      | B    |
| 20  | B     | B             | C      | C    |
| 21  | A     | A             | B      | A    |
| 22  | A     | A             | C      | C    |
| 23  | A     | A             | C      | B    |
| 24  | B     | A             | C      | B    |
| 25  | A     | A             | C      | C    |
| 26  | NA    | NA            | NA     | NA   |
| 27  | A     | A             | C      | C    |
| 28  | B     | A             | C      | C    |



|    |    |    |    |    |
|----|----|----|----|----|
| 30 | B  | B  | B  | A  |
| 31 | B  | B  | B  | A  |
| 32 | C  | C  | C  | B  |
| 33 | C  | C  | C  | B  |
| 34 | C  | C  | C  | C  |
| 35 | C  | C  | C  | B  |
| 36 | C  | C  | C  | B  |
| 37 | A  | A  | B  | A  |
| 38 | B  | A  | B  | A  |
| 39 | NA | NA | NA | NA |
| 40 | A  | A  | B  | A  |
| 41 | A  | A  | B  | B  |
| 42 | B  | B  | A  | B  |
| 43 | A  | A  | B  | B  |
| 44 | C  | C  | C  | C  |
| 45 | C  | C  | C  | C  |
| 46 | C  | C  | C  | C  |
| 47 | A  | A  | B  | B  |
| 48 | A  | A  | B  | A  |
| 49 | B  | B  | C  | C  |
| 50 | B  | B  | C  | C  |

[180] 상기 표 7에서, NA는 no activity를 의미한다.상기 표 7에 나타난 바와 같이,

[181] 본 발명의 실시예 화합물들은 LRRK2, LRRK2(G2019S), DYRK1A, CLK1 키나아제 대하여 우수한 억제활성을 나타냄을 확인하였다.

[182] <실험예 2> 본 발명에 따른 화합물의 키나아제 저해활성 평가 실험

[183] 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물의 다양한 키나아제에 대한 저해활성을 평가하기 위하여, 하기와 같은 실험을 수행하였다. 화합물로는 본 발명에서 제조한 실시예 1, 12, 30 및 43의 화합물을 사용하였으며, 효소는 하기 표 8-12에 나타낸 468개의 키나아제를 사용하였으며, 각 키나아제에 대한 억제활성을 평가하여, 그 결과를 하기 표 8-10에 나타내었다. 구체적인 실험방법은 하기와 같다.

[184] 본 발명의 실시예 화합물 중, 선별된 실시예 1, 12, 30 및 43에 대하여, DiscoverX

사에 의뢰하여 효소(kinase) 선택성을 측정하기로 하고, scanMAX™ Kinase 분석용 패널을 사용하여 실험을 진행하였다. 이때, 효소에 처리되는 약물의 농도는 DMSO에 1  $\mu$ M로 하였고, 다음 식 1과 같은 방법으로 조절 백분율(% control)을 정하였고, 그 결과를 하기 표 8-10에 나타내었다.

[185] [식 1]

[186] 
$$(\text{실시예 화합물-양성 대조군})/(\text{음성 대조군-양성대조군}) \times 100$$

[187] 여기서, 상기 양성 대조군은 0%의 조절 백분율을 나타내는 화합물을 말하며, 음성 대조군은 DMSO로 100%의 조절 백분율을 나타낸다. 또한, 본 발명의 효소 선택성은 각각의 효소에 대하여 조절 백분율이 < 35%(즉, 35% 미만)이면 해당 효소에 대하여 활성을 갖는 것으로 판단하였다.

[188] [표8]

| 키나아제                                   | 실시<br>예1 | 실시<br>예12 | 실시<br>예30 | 실시<br>예43 | 키나아제  | 실시<br>예1 | 실시<br>예12 | 실시<br>예30 | 실시<br>예43 |
|----------------------------------------|----------|-----------|-----------|-----------|-------|----------|-----------|-----------|-----------|
| AAK1                                   | 76       | 49        | 100       | 99        | CDKL1 | 100      | 93        | 77        | 78        |
| ABL1(E255<br>K)-phosphory<br>lated     | 72       | 88        | 93        | 100       | CDKL2 | 96       | 100       | 100       | 84        |
| ABL1(F317I)<br>-nonphosphor<br>ylated  | 63       | 93        | 100       | 100       | CDKL3 | 100      | 100       | 100       | 100       |
| ABL1(F317I)<br>-phosphorylat<br>ed     | 50       | 59        | 100       | 77        | CDKL5 | 71       | 90        | 100       | 98        |
| ABL1(F317L<br>) -nonphospho<br>rylated | 61       | 94        | 97        | 95        | CHEK1 | 100      | 92        | 86        | 93        |
| ABL1(F317L<br>) -phosphoryla<br>ted    | 29       | 67        | 100       | 90        | CHEK2 | 1.9      | 4.3       | 64        | 100       |
| ABL1(H396P<br>) -nonphospho<br>rylated | 34       | 96        | 100       | 79        | CIT   | 83       | 82        | 100       | 83        |
| ABL1(H396P<br>) -phosphoryla<br>ted    | 69       | 92        | 100       | 92        | CLK1  | 1.8      | 1.2       | 2         | 2         |
| ABL1(M351<br>T)-phosphory<br>lated     | 49       | 92        | 100       | 88        | CLK2  | 3        | 6         | 4.7       | 6.8       |
| ABL1(Q252<br>H)-nonphosp<br>horylated  | 26       | 94        | 100       | 72        | CLK3  | 47       | 35        | 87        | 88        |
| ABL1(Q252<br>H)-phosphory<br>lated     | 73       | 91        | 100       | 95        | CLK4  | 2.9      | 4         | 0.6       | 1.8       |
| ABL1(T315I)                            | 84       | 97        | 100       | 100       | CSF1R | 90       | 68        | 100       | 100       |

|                            |     |     |     |     |                     |     |      |     |      |
|----------------------------|-----|-----|-----|-----|---------------------|-----|------|-----|------|
| -nonphosphorylated         |     |     |     |     |                     |     |      |     |      |
| ABL1(T315I)-phosphorylated | 80  | 92  | 85  | 69  | CSF1R-autoinhibited | 88  | 12   | 100 | 42   |
| ABL1(Y253F)-phosphorylated | 95  | 100 | 100 | 100 | CSK                 | 55  | 83   | 100 | 100  |
| ABL1-nonphosphorylated     | 53  | 100 | 65  | 55  | CSNK1A1             | 58  | 2    | 74  | 8.1  |
| ABL1-phosphorylated        | 70  | 97  | 77  | 84  | CSNK1A1L            | 82  | 3.1  | 100 | 21   |
| ABL2                       | 97  | 97  | 100 | 100 | CSNK1D              | 41  | 2.2  | 68  | 6.2  |
| ACVR1                      | 100 | 100 | 100 | 100 | CSNK1E              | 47  | 0.15 | 70  | 0.85 |
| ACVR1B                     | 99  | 96  | 100 | 100 | CSNK1G1             | 90  | 58   | 100 | 50   |
| ACVR2A                     | 100 | 100 | 100 | 95  | CSNK1G2             | 100 | 62   | 100 | 35   |
| ACVR2B                     | 100 | 100 | 100 | 100 | CSNK1G3             | 94  | 24   | 100 | 32   |
| ACVRL1                     | 100 | 100 | 100 | 95  | CSNK2A1             | 95  | 93   | 100 | 76   |
| ADCK3                      | 79  | 90  | 100 | 100 | CSNK2A2             | 100 | 68   | 100 | 100  |
| ADCK4                      | 89  | 98  | 100 | 83  | CTK                 | 85  | 95   | 100 | 94   |
| AKT1                       | 83  | 100 | 100 | 100 | DAPK1               | 40  | 13   | 100 | 38   |
| AKT2                       | 95  | 95  | 100 | 92  | DAPK2               | 17  | 6.4  | 100 | 33   |
| AKT3                       | 100 | 97  | 100 | 100 | DAPK3               | 29  | 8.8  | 100 | 29   |
| ALK                        | 1.8 | 6.6 | 54  | 20  | DCAMKL1             | 53  | 86   | 100 | 73   |
| ALK(C1156Y)                | 0.2 | 2   | 89  | 15  | DCAMKL2             | 72  | 79   | 100 | 95   |
| ALK(L1196M)                | 8.9 | 28  | 100 | 43  | DCAMKL3             | 100 | 100  | 100 | 96   |
| AMPK-alpha1                | 100 | 100 | 100 | 95  | DDR1                | 79  | 100  | 100 | 94   |
| AMPK-alpha2                | 96  | 100 | 100 | 100 | DDR2                | 78  | 69   | 100 | 100  |
| ANKK1                      | 78  | 93  | 100 | 87  | DLK                 | 94  | 93   | 100 | 100  |

|                 |     |     |     |     |                                  |     |     |     |     |
|-----------------|-----|-----|-----|-----|----------------------------------|-----|-----|-----|-----|
| ARK5            | 87  | 68  | 100 | 100 | DMPK                             | 81  | 94  | 100 | 100 |
| ASK1            | 99  | 16  | 100 | 100 | DMPK2                            | 92  | 100 | 100 | 100 |
| ASK2            | 69  | 69  | 100 | 82  | DRAK1                            | 81  | 24  | 98  | 49  |
| AURKA           | 100 | 97  | 100 | 98  | DRAK2                            | 60  | 3.6 | 60  | 16  |
| AURKB           | 99  | 100 | 100 | 82  | DYRK1A                           | 0   | 1.6 | 13  | 1.6 |
| AURKC           | 100 | 71  | 100 | 100 | DYRK1B                           | 6.9 | 10  | 0   | 12  |
| AXL             | 98  | 99  | 100 | 83  | DYRK2                            | 5   | 6.5 | 60  | 8   |
| BIKE            | 98  | 70  | 85  | 99  | EGFR                             | 84  | 80  | 96  | 100 |
| BLK             | 96  | 100 | 88  | 100 | EGFR(E746-<br>A750del)           | 90  | 100 | 100 | 100 |
| BMPR1A          | 100 | 87  | 100 | 100 | EGFR(G719<br>C)                  | 78  | 90  | 99  | 100 |
| BMPR1B          | 100 | 100 | 86  | 74  | EGFR(G719<br>S)                  | 75  | 74  | 99  | 100 |
| BMPR2           | 97  | 100 | 100 | 64  | EGFR(L747-<br>E749del,<br>A750P) | 77  | 73  | 100 | 100 |
| BMX             | 83  | 95  | 100 | 100 | EGFR(L747-<br>S752del,<br>P753S) | 87  | 100 | 90  | 100 |
| BRAF            | 66  | 91  | 100 | 84  | EGFR(L747-<br>T751del,<br>Sins)  | 70  | 92  | 97  | 100 |
| BRAF(V600<br>E) | 69  | 100 | 100 | 80  | EGFR(L858<br>R)                  | 71  | 80  | 100 | 100 |
| BRK             | 87  | 95  | 100 | 100 | EGFR(L858<br>R, T790M)           | 57  | 52  | 100 | 89  |
| BRSK1           | 100 | 14  | 100 | 100 | EGFR(L861<br>Q)                  | 65  | 95  | 75  | 100 |
| BRSK2           | 100 | 75  | 100 | 100 | EGFR(S752-I<br>759del)           | 83  | 97  | 100 | 100 |
| BTK             | 84  | 100 | 100 | 64  | EGFR(T790<br>M)                  | 67  | 57  | 100 | 100 |

|                   |     |     |     |     |         |     |     |     |     |
|-------------------|-----|-----|-----|-----|---------|-----|-----|-----|-----|
| BUB1              | 61  | 15  | 100 | 62  | EIF2AK1 | 100 | 79  | 100 | 100 |
| CAMK1             | 61  | 52  | 100 | 97  | EPHA1   | 89  | 99  | 100 | 100 |
| CAMK1B            | 28  | 37  | 86  | 94  | EPHA2   | 87  | 94  | 100 | 100 |
| CAMK1D            | 66  | 54  | 100 | 77  | EPHA3   | 89  | 97  | 97  | 100 |
| CAMK1G            | 69  | 67  | 100 | 99  | EPHA4   | 93  | 74  | 100 | 91  |
| CAMK2A            | 24  | 54  | 94  | 93  | EPHA5   | 100 | 99  | 100 | 100 |
| CAMK2B            | 35  | 71  | 100 | 100 | EPHA6   | 95  | 96  | 100 | 100 |
| CAMK2D            | 39  | 76  | 91  | 100 | EPHA7   | 100 | 6.5 | 95  | 100 |
| CAMK2G            | 60  | 93  | 100 | 100 | EPHA8   | 100 | 13  | 81  | 100 |
| CAMK4             | 94  | 100 | 90  | 96  | EPHB1   | 100 | 91  | 98  | 100 |
| CAMKK1            | 54  | 84  | 100 | 87  | EPHB2   | 100 | 100 | 99  | 90  |
| CAMKK2            | 21  | 61  | 100 | 87  | EPHB3   | 94  | 95  | 100 | 97  |
| CASK              | 77  | 89  | 100 | 82  | EPHB4   | 77  | 99  | 100 | 100 |
| CDC2L1            | 88  | 94  | 98  | 100 | EPHB6   | 35  | 100 | 92  | 100 |
| CDC2L2            | 83  | 86  | 100 | 100 | ERBB2   | 79  | 93  | 100 | 71  |
| CDC2L5            | 77  | 100 | 100 | 95  | ERBB3   | 86  | 100 | 100 | 79  |
| CDK11             | 100 | 100 | 100 | 100 | ERBB4   | 93  | 92  | 100 | 100 |
| CDK2              | 100 | 100 | 100 | 100 | ERK1    | 100 | 100 | 100 | 100 |
| CDK3              | 96  | 100 | 100 | 100 | ERK2    | 99  | 100 | 100 | 97  |
| CDK4              | 88  | 94  | 100 | 92  | ERK3    | 91  | 100 | 75  | 100 |
| CDK4-cyclin<br>D1 | 94  | 100 | 100 | 61  | ERK4    | 71  | 93  | 70  | 100 |
| CDK4-cyclin<br>D3 | 88  | 91  | 100 | 90  | ERK5    | 77  | 49  | 100 | 35  |
| CDK5              | 100 | 98  | 98  | 100 | ERK8    | 94  | 62  | 100 | 100 |
| CDK7              | 62  | 100 | 100 | 96  | ERN1    | 46  | 69  | 100 | 70  |
| CDK8              | 98  | 100 | 100 | 100 | FAK     | 52  | 33  | 80  | 77  |
| CDK9              | 72  | 94  | 100 | 100 | FER     | 32  | 11  | 48  | 100 |

[189] [표9]

| 키나아제               | 실시<br>예1 | 실시<br>예12 | 실시<br>예30 | 실시<br>예43 | 키나아제     | 실시<br>예1 | 실시<br>예12 | 실시<br>예30 | 실시<br>예43 |
|--------------------|----------|-----------|-----------|-----------|----------|----------|-----------|-----------|-----------|
| FES                | 74       | 60        | 100       | 100       | MAK      | 85       | 100       | 100       | 100       |
| FGFR1              | 90       | 100       | 100       | 98        | MAP3K1   | 96       | 90        | 100       | 72        |
| FGFR2              | 70       | 69        | 100       | 100       | MAP3K15  | 96       | 6         | 100       | 56        |
| FGFR3              | 86       | 90        | 100       | 100       | MAP3K2   | 31       | 95        | 100       | 63        |
| FGFR3(G697C)       | 82       | 94        | 100       | 100       | MAP3K3   | 82       | 89        | 100       | 100       |
| FGFR4              | 69       | 62        | 100       | 100       | MAP3K4   | 85       | 88        | 100       | 100       |
| FGR                | 77       | 99        | 95        | 100       | MAP4K2   | 84       | 84        | 92        | 94        |
| FLT1               | 83       | 74        | 100       | 100       | MAP4K3   | 100      | 88        | 100       | 86        |
| FLT3               | 98       | 96        | 100       | 88        | MAP4K4   | 88       | 86        | 96        | 93        |
| FLT3(D835H)        | 100      | 96        | 100       | 100       | MAP4K5   | 100      | 97        | 100       | 100       |
| FLT3(D835V)        | 18       | 38        | 100       | 60        | MAPKAPK2 | 97       | 12        | 71        | 64        |
| FLT3(D835Y)        | 62       | 59        | 100       | 95        | MAPKAPK5 | 47       | 20        | 100       | 56        |
| FLT3(ITD)          | 65       | 59        | 100       | 100       | MARK1    | 90       | 86        | 100       | 98        |
| FLT3(ITD, D835V)   | 37       | 75        | 100       | 54        | MARK2    | 96       | 75        | 100       | 100       |
| FLT3(ITD, F691L)   | 53       | 34        | 100       | 50        | MARK3    | 96       | 100       | 100       | 100       |
| FLT3(K663Q)        | 88       | 78        | 100       | 100       | MARK4    | 100      | 87        | 100       | 98        |
| FLT3(N841I)        | 85       | 92        | 100       | 98        | MAST1    | 100      | 94        | 100       | 100       |
| FLT3(R834Q)        | 74       | 74        | 100       | 76        | MEK1     | 80       | 93        | 93        | 79        |
| FLT3-autoinhibited | 80       | 100       | 99        | 93        | MEK2     | 89       | 100       | 100       | 75        |
| FLT4               | 88       | 96        | 88        | 100       | MEK3     | 100      | 0.4       | 100       | 4.3       |

|                               |     |     |     |     |                 |     |     |     |     |
|-------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----------------|-----|-----|-----|-----|
| FRK                           | 88  | 100 | 100 | 100 | MEK4            | 22  | 0   | 100 | 0   |
| FYN                           | 83  | 100 | 100 | 100 | MEK5            | 17  | 21  | 85  | 100 |
| GAK                           | 96  | 9.1 | 100 | 36  | MEK6            | 60  | 27  | 100 | 61  |
| GCN2(Kin.D<br>om.2,<br>S808G) | 11  | 100 | 97  | 94  | MELK            | 75  | 46  | 100 | 69  |
| GRK1                          | 90  | 87  | 92  | 46  | MERTK           | 100 | 96  | 100 | 100 |
| GRK2                          | 74  | 83  | 82  | 71  | MET             | 85  | 87  | 95  | 99  |
| GRK3                          | 68  | 74  | 97  | 86  | MET(M1250<br>T) | 75  | 100 | 100 | 100 |
| GRK4                          | 76  | 71  | 92  | 100 | MET(Y1235<br>D) | 97  | 48  | 75  | 100 |
| GRK7                          | 80  | 80  | 100 | 100 | MINK            | 96  | 57  | 100 | 58  |
| GSK3A                         | 83  | 90  | 97  | 100 | MKK7            | 78  | 31  | 100 | 77  |
| GSK3B                         | 81  | 97  | 100 | 68  | MKNK1           | 95  | 98  | 100 | 70  |
| HASPIN                        | 100 | 91  | 95  | 61  | MKNK2           | 82  | 32  | 100 | 66  |
| HCK                           | 81  | 100 | 71  | 93  | MLCK            | 53  | 62  | 100 | 57  |
| HIPK1                         | 99  | 26  | 72  | 85  | MLK1            | 91  | 100 | 100 | 100 |
| HIPK2                         | 20  | 20  | 100 | 53  | MLK2            | 86  | 100 | 100 | 97  |
| HIPK3                         | 12  | 25  | 100 | 92  | MLK3            | 98  | 96  | 72  | 100 |
| HIPK4                         | 22  | 89  | 100 | 100 | MRCKA           | 94  | 100 | 100 | 83  |
| HPK1                          | 90  | 100 | 100 | 97  | MRCKB           | 92  | 95  | 100 | 100 |
| HUNK                          | 100 | 6.4 | 52  | 15  | MST1            | 96  | 100 | 46  | 100 |
| ICK                           | 8.2 | 100 | 100 | 77  | MST1R           | 100 | 91  | 100 | 100 |
| IGF1R                         | 95  | 91  | 81  | 99  | MST2            | 96  | 100 | 100 | 100 |
| IKK-alpha                     | 83  | 90  | 100 | 84  | MST3            | 90  | 80  | 100 | 100 |
| IKK-beta                      | 92  | 96  | 100 | 87  | MST4            | 72  | 97  | 100 | 86  |
| IKK-epsilon                   | 86  | 95  | 100 | 100 | MTOR            | 91  | 93  | 100 | 100 |
| INSR                          | 94  | 26  | 100 | 93  | MUSK            | 50  | 100 | 100 | 100 |
| INSRR                         | 14  | 3.2 | 100 | 90  | MYLK            | 87  | 0   | 9.6 | 0   |
| IRAK1                         | 59  | 100 | 100 | 84  | MYLK2           | 0   | 100 | 100 | 100 |



|                                      |     |     |     |      |           |     |     |     |     |
|--------------------------------------|-----|-----|-----|------|-----------|-----|-----|-----|-----|
| IRAK3                                | 97  | 100 | 100 | 100  | MYLK4     | 100 | 87  | 100 | 94  |
| IRAK4                                | 100 | 100 | 100 | 88   | MYO3A     | 89  | 71  | 100 | 100 |
| ITK                                  | 91  | 98  | 100 | 100  | MYO3B     | 69  | 69  | 77  | 86  |
| JAK1(JH1do<br>main-catalyti<br>c)    | 100 | 89  | 100 | 100  | NDR1      | 66  | 100 | 100 | 56  |
| JAK1(JH2do<br>main-pseudo<br>kinase) | 73  | 37  | 100 | 77   | NDR2      | 79  | 89  | 100 | 100 |
| JAK2(JH1do<br>main-catalyti<br>c)    | 75  | 91  | 100 | 55   | NEK1      | 84  | 79  | 100 | 100 |
| JAK3(JH1do<br>main-catalyti<br>c)    | 79  | 87  | 100 | 88   | NEK10     | 89  | 59  | 99  | 94  |
| JNK1                                 | 78  | 0   | 77  | 0    | NEK11     | 73  | 83  | 100 | 61  |
| JNK2                                 | 17  | 0   | 95  | 0    | NEK2      | 83  | 95  | 91  | 100 |
| JNK3                                 | 12  | 0   | 100 | 0.05 | NEK3      | 100 | 79  | 77  | 30  |
| KIT                                  | 18  | 25  | 100 | 93   | NEK4      | 63  | 100 | 100 | 75  |
| KIT(A829P)                           | 81  | 70  | 100 | 100  | NEK5      | 87  | 100 | 100 | 100 |
| KIT(D816H)                           | 62  | 99  | 100 | 54   | NEK6      | 85  | 99  | 100 | 100 |
| KIT(D816V)                           | 90  | 55  | 100 | 99   | NEK7      | 93  | 97  | 75  | 100 |
| KIT(L576P)                           | 78  | 8.1 | 100 | 58   | NEK9      | 97  | 93  | 96  | 100 |
| KIT(V559D)                           | 86  | 11  | 100 | 69   | NIK       | 99  | 14  | 100 | 22  |
| KIT(V559D,<br>T670I)                 | 90  | 74  | 100 | 97   | NIM1      | 32  | 90  | 100 | 83  |
| KIT(V559D,<br>V654A)                 | 85  | 59  | 99  | 100  | NLK       | 89  | 54  | 100 | 100 |
| KIT-autoinhi<br>bited                | 95  | 29  | 98  | 64   | OSR1      | 71  | 24  | 100 | 74  |
| LATS1                                | 87  | 88  | 100 | 100  | p38-alpha | 12  | 100 | 100 | 100 |
| LATS2                                | 100 | 100 | 100 | 100  | p38-beta  | 74  | 86  | 100 | 100 |
| LCK                                  | 73  | 99  | 100 | 100  | p38-delta | 100 | 95  | 100 | 95  |

|               |      |     |     |     |           |     |     |     |     |
|---------------|------|-----|-----|-----|-----------|-----|-----|-----|-----|
| LIMK1         | 49   | 100 | 100 | 100 | p38-gamma | 81  | 100 | 47  | 100 |
| LIMK2         | 100  | 100 | 100 | 100 | PAK1      | 73  | 95  | 91  | 98  |
| LKB1          | 92   | 100 | 100 | 100 | PAK2      | 88  | 92  | 100 | 93  |
| LOK           | 95   | 100 | 100 | 98  | PAK3      | 67  | 100 | 85  | 92  |
| LRRK2         | 90   | 0.9 | 71  | 1.4 | PAK4      | 100 | 90  | 100 | 100 |
| LRRK2(G2019S) | 1.1  | 0.6 | 52  | 0   | PAK6      | 90  | 95  | 100 | 100 |
| LTK           | 0.55 | 29  | 12  | 73  | PAK7      | 90  | 98  | 100 | 96  |
| LYN           | 24   | 100 | 100 | 98  | PCTK1     | 94  | 100 | 100 | 82  |
| LZK           | 100  | 87  | 62  | 67  | PCTK2     | 92  | 85  | 100 | 86  |

[190] [표10]

| 키나아제                  | 실시<br>예1 | 실시<br>예12 | 실시<br>예30 | 실시<br>예43 | 키나아제                       | 실시<br>예1 | 실시<br>예12 | 실시<br>예30 | 실시<br>예43 |
|-----------------------|----------|-----------|-----------|-----------|----------------------------|----------|-----------|-----------|-----------|
| PCTK3                 | 88       | 90        | 97        | 100       | RSK1(Kin.Dom.1-N-terminal) | 77       | 100       | 94        | 100       |
| PDGFRA                | 79       | 74        | 97        | 100       | RSK1(Kin.Dom.2-C-terminal) | 90       | 62        | 100       | 100       |
| PDGFRB                | 76       | 81        | 95        | 93        | RSK2(Kin.Dom.1-N-terminal) | 66       | 95        | 100       | 52        |
| PDPK1                 | 79       | 84        | 100       | 57        | RSK2(Kin.Dom.2-C-terminal) | 75       | 93        | 100       | 69        |
| PFCDPK1(P.falciparum) | 89       | 100       | 100       | 78        | RSK3(Kin.Dom.1-N-terminal) | 89       | 100       | 100       | 91        |
| PFPK5(P.falciparum)   | 100      | 97        | 100       | 77        | RSK3(Kin.Dom.2-C-terminal) | 89       | 28        | 100       | 18        |
| PFTAIRE2              | 80       | 88        | 87        | 100       | RSK4(Kin.Dom.1-N-terminal) | 47       | 89        | 100       | 66        |
| PFTK1                 | 93       | 100       | 100       | 100       | RSK4(Kin.Dom.2-C-terminal) | 84       | 73        | 100       | 97        |
| PHKG1                 | 84       | 28        | 100       | 67        | S6K1                       | 67       | 95        | 93        | 72        |
| PHKG2                 | 48       | 21        | 81        | 25        | SBK1                       | 80       | 97        | 100       | 82        |
| PIK3C2B               | 8.8      | 100       | 100       | 100       | SGK                        | 95       | 37        | 100       | 38        |
| PIK3C2G               | 93       | 87        | 100       | 100       | SgK110                     | 83       | 100       | 100       | 100       |
| PIK3CA                | 87       | 100       | 100       | 100       | SGK2                       | 100      | 93        | 100       | 51        |
| PIK3CA(C420R)         | 100      | 99        | 88        | 100       | SGK3                       | 100      | 94        | 100       | 75        |

|                |     |     |     |     |       |     |     |     |     |
|----------------|-----|-----|-----|-----|-------|-----|-----|-----|-----|
| PIK3CA(E542K)  | 91  | 79  | 94  | 88  | SIK   | 78  | 98  | 100 | 100 |
| PIK3CA(E545A)  | 99  | 100 | 67  | 90  | SIK2  | 84  | 100 | 100 | 100 |
| PIK3CA(E545K)  | 98  | 84  | 85  | 56  | SLK   | 90  | 100 | 100 | 100 |
| PIK3CA(H1047L) | 100 | 64  | 99  | 100 | SNARK | 85  | 75  | 100 | 89  |
| PIK3CA(H1047Y) | 100 | 100 | 100 | 100 | SNRK  | 93  | 69  | 100 | 100 |
| PIK3CA(I800L)  | 82  | 86  | 75  | 58  | SRC   | 89  | 95  | 86  | 93  |
| PIK3CA(M1043I) | 80  | 96  | 100 | 100 | SRMS  | 67  | 93  | 100 | 75  |
| PIK3CA(Q546K)  | 96  | 97  | 100 | 100 | SRPK1 | 91  | 76  | 100 | 100 |
| PIK3CB         | 99  | 71  | 100 | 80  | SRPK2 | 86  | 87  | 100 | 78  |
| PIK3CD         | 100 | 48  | 96  | 97  | SRPK3 | 91  | 82  | 98  | 100 |
| PIK3CG         | 54  | 100 | 100 | 99  | STK16 | 84  | 64  | 74  | 83  |
| PIK4CB         | 93  | 15  | 100 | 89  | STK33 | 79  | 19  | 43  | 14  |
| PIKFYVE        | 34  | 100 | 100 | 74  | STK35 | 22  | 95  | 99  | 100 |
| PIM1           | 93  | 94  | 100 | 72  | STK36 | 95  | 100 | 100 | 100 |
| PIM2           | 87  | 99  | 89  | 93  | STK39 | 93  | 5.2 | 100 | 17  |
| PIM3           | 92  | 90  | 99  | 81  | SYK   | 2.6 | 23  | 59  | 100 |
| PIP5K1A        | 99  | 71  | 100 | 75  | TAK1  | 79  | 39  | 100 | 91  |
| PIP5K1C        | 95  | 26  | 100 | 49  | TAOK1 | 73  | 84  | 100 | 90  |
| PIP5K2B        | 96  | 81  | 100 | 67  | TAOK2 | 87  | 100 | 100 | 86  |
| PIP5K2C        | 98  | 4.5 | 100 | 5.6 | TAOK3 | 88  | 86  | 87  | 81  |
| PKAC-alpha     | 37  | 100 | 100 | 99  | TBK1  | 86  | 95  | 50  | 94  |
| PKAC-beta      | 96  | 95  | 100 | 100 | TEC   | 96  | 4.3 | 98  | 100 |
| PKMYT1         | 94  | 75  | 100 | 100 | TESK1 | 100 | 93  | 100 | 100 |

|                          |     |     |     |     |                                      |     |     |     |     |
|--------------------------|-----|-----|-----|-----|--------------------------------------|-----|-----|-----|-----|
| PKN1                     | 86  | 97  | 100 | 100 | TGFBR1                               | 84  | 100 | 100 | 100 |
| PKN2                     | 86  | 97  | 100 | 100 | TGFBR2                               | 92  | 100 | 100 | 95  |
| PKNB(M.tu<br>berculosis) | 87  | 91  | 100 | 100 | TIE1                                 | 100 | 47  | 100 | 100 |
| PLK1                     | 73  | 15  | 100 | 66  | TIE2                                 | 65  | 89  | 100 | 100 |
| PLK2                     | 80  | 91  | 100 | 73  | TLK1                                 | 94  | 94  | 100 | 100 |
| PLK3                     | 95  | 98  | 100 | 78  | TLK2                                 | 84  | 100 | 100 | 100 |
| PLK4                     | 93  | 0.9 | 100 | 33  | TNIK                                 | 100 | 83  | 100 | 100 |
| PRKCD                    | 12  | 98  | 100 | 100 | TNK1                                 | 88  | 100 | 62  | 84  |
| PRKCE                    | 89  | 99  | 100 | 64  | TNK2                                 | 88  | 16  | 100 | 100 |
| PRKCH                    | 76  | 98  | 100 | 100 | TNNI3K                               | 73  | 71  | 100 | 100 |
| PRKCI                    | 93  | 92  | 90  | 98  | TRKA                                 | 78  | 100 | 100 | 62  |
| PRKCQ                    | 99  | 81  | 82  | 92  | TRKB                                 | 87  | 100 | 100 | 49  |
| PRKD1                    | 97  | 30  | 97  | 15  | TRKC                                 | 97  | 100 | 100 | 66  |
| PRKD2                    | 95  | 22  | 100 | 3.4 | TRPM6                                | 78  | 100 | 100 | 82  |
| PRKD3                    | 70  | 17  | 100 | 8.7 | TSSK1B                               | 88  | 31  | 100 | 94  |
| PRKG1                    | 89  | 92  | 100 | 100 | TSSK3                                | 69  | 65  | 100 | 78  |
| PRKG2                    | 92  | 91  | 100 | 98  | TTK                                  | 94  | 9.8 | 31  | 3.2 |
| PRKR                     | 100 | 100 | 100 | 74  | TXK                                  | 9.5 | 98  | 100 | 100 |
| PRKX                     | 100 | 38  | 100 | 100 | TYK2(JH1d<br>omain-cataly<br>tic)    | 90  | 95  | 100 | 35  |
| PRP4                     | 99  | 96  | 100 | 85  | TYK2(JH2d<br>omain-pseud<br>okinase) | 88  | 100 | 100 | 81  |
| PYK2                     | 87  | 16  | 100 | 95  | TYRO3                                | 97  | 100 | 100 | 100 |
| QSK                      | 67  | 91  | 100 | 68  | ULK1                                 | 95  | 81  | 100 | 64  |
| RAF1                     | 71  | 100 | 100 | 100 | ULK2                                 | 84  | 100 | 100 | 75  |
| RET                      | 100 | 100 | 93  | 100 | ULK3                                 | 100 | 98  | 97  | 53  |
| RET(M918T<br>)           | 83  | 100 | 100 | 100 | VEGFR2                               | 97  | 97  | 81  | 74  |
| RET(V804L)               | 97  | 84  | 100 | 100 | VPS34                                | 94  | 97  | 100 | 95  |

|                               |     |     |     |      |       |     |     |     |     |
|-------------------------------|-----|-----|-----|------|-------|-----|-----|-----|-----|
| )                             |     |     |     |      |       |     |     |     |     |
| RET(V804M)                    | 96  | 88  | 100 | 100  | VRK2  | 94  | 100 | 100 | 73  |
| RIOK1                         | 92  | 49  | 100 | 100  | WEE1  | 92  | 100 | 99  | 98  |
| RIOK2                         | 66  | 82  | 100 | 96   | WEE2  | 100 | 100 | 100 | 100 |
| RIOK3                         | 72  | 46  | 100 | 100  | WNK1  | 100 | 100 | 100 | 97  |
| RIPK1                         | 57  | 97  | 100 | 100  | WNK2  | 78  | 84  | 100 | 79  |
| RIPK2                         | 83  | 80  | 100 | 100  | WNK3  | 87  | 84  | 100 | 95  |
| RIPK4                         | 100 | 100 | 23  | 75   | WNK4  | 79  | 100 | 100 | 71  |
| RIPK5                         | 95  | 12  | 71  | 24   | YANK1 | 99  | 93  | 100 | 100 |
| ROCK1                         | 41  | 90  | 100 | 80   | YANK2 | 96  | 100 | 100 | 100 |
| ROCK2                         | 82  | 75  | 100 | 66   | YANK3 | 89  | 94  | 100 | 90  |
| ROS1                          | 84  | 57  | 90  | 100  | YES   | 99  | 34  | 100 | 100 |
| RPS6KA4(Kin.Dom.1-N-terminal) | 54  | 91  | 100 | 100  | YSK1  | 89  | 79  | 78  | 87  |
| RPS6KA4(Kin.Dom.2-C-terminal) | 93  | 0.1 | 99  | 0.55 | YSK4  | 100 | 5.1 | 100 | 44  |
| RPS6KA5(Kin.Dom.1-N-terminal) | 16  | 94  | 100 | 100  | ZAK   | 59  | 92  | 100 | 100 |
| RPS6KA5(Kin.Dom.2-C-terminal) | 100 | 6.8 | 100 | 87   | ZAP70 | 85  | 18  | 100 | 58  |

[191] 상기 표 8 내지 12에 나타난 바와 같이, 본 발명의 실시예 화합물은 ABL1(F317L)-phosphorylated, ABL1(H396P)-nonphosphorylated, ABL1(Q252H)-nonphosphorylated, ALK, ALK(C1156Y), ALK(L1196M), ASK1, BRSK1, BUB1, CAMK1B, CAMK2A, CAMKK2, CHEK2, CLK1, CLK2, CLK4, CSF1R-autoinhibited, CSNK1A1, CSNK1A1L, CSNK1D, CSNK1E, CSNK1G3, DAPK1, DAPK2, DAPK3, DRAK1, DRAK2, DYRK1A, DYRK1B, DYRK2, EPHA7, EPHA8, FAK, FER, FLT3(D835V), FLT3(ITD, F691L), GAK, GCN2(Kin.Dom.2, S808G), HIPK2, HIPK3, HIPK4, HUNK, ICK, INSR, INSR, JNK1, JNK2, JNK3, KIT, KIT(L576P), KIT(V559D), KIT-autoinhibited, LRRK2,

LRRK2(G2019S), LTK, LYN, MAP3K15, MAP3K2, MAPKAPK2, MAPKAPK5, MEK3, MEK4, MEK5, MEK6, MKK7, MKNK2, MYLK, MYLK2, NIK, NIM1, OSR1, p38-alpha, PHKG1, PHKG2, PIK3C2B, PIK4CB, PIKFYVE, PIP5K1C, PIP5K2C, PLK1, PLK4, PRKCD, PRKD1, PRKD2, PRKD3, PYK2, RIPK4, RIPK5, RPS6KA4(Kin.Dom.2-C-terminal), RPS6KA5(Kin.Dom.1-N-terminal), RPS6KA5(Kin.Dom.2-C-terminal), RSK3(Kin.Dom.2-C-terminal), STK33, STK35, STK39, SYK, TEC, TNK2, TSSK1B, TTK, TXK, YES, YSK4, ZAP70 키나아제에 대하여 조절 백분율 35% 보다 작은 값을 가지는 것을 알 수 있다.

[192] 이는 본 발명의 실시예 화합물이 상기 나열된 효소에 대하여 억제 활성을 갖고 있음을 나타내는 것이며, 이로부터 상기 나열된 효소와 관련된 질환에 사용시 유용한 효과가 있음을 암시하는 것이다.

[193] 따라서, 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물은

ABL1(F317L)-phosphorylated, ABL1(H396P)-nonphosphorylated, ABL1(Q252H)-nonphosphorylated, ALK, ALK(C1156Y), ALK(L1196M), ASK1, BRSK1, BUB1, CAMK1B, CAMK2A, CAMKK2, CHEK2, CLK1, CLK2, CLK4, CSF1R-autoinhibited, CSNK1A1, CSNK1A1L, CSNK1D, CSNK1E, CSNK1G3, DAPK1, DAPK2, DAPK3, DRAK1, DRAK2, DYRK1A, DYRK1B, DYRK2, EPHA7, EPHA8, FAK, FER, FLT3(D835V), FLT3(ITD, F691L), GAK, GCN2(Kin.Dom.2, S808G), HIPK2, HIPK3, HIPK4, HUNK, ICK, INSR, INSR, JNK1, JNK2, JNK3, KIT, KIT(L576P), KIT(V559D), KIT-autoinhibited, LRRK2, LRRK2(G2019S), LTK, LYN, MAP3K15, MAP3K2, MAPKAPK2, MAPKAPK5, MEK3, MEK4, MEK5, MEK6, MKK7, MKNK2, MYLK, MYLK2, NIK, NIM1, OSR1, p38-alpha, PHKG1, PHKG2, PIK3C2B, PIK4CB, PIKFYVE, PIP5K1C, PIP5K2C, PLK1, PLK4, PRKCD, PRKD1, PRKD2, PRKD3, PYK2, RIPK4, RIPK5, RPS6KA4(Kin.Dom.2-C-terminal), RPS6KA5(Kin.Dom.1-N-terminal), RPS6KA5(Kin.Dom.2-C-terminal), RSK3(Kin.Dom.2-C-terminal), STK33, STK35, STK39, SYK, TEC, TNK2, TSSK1B, TTK, TXK, YES, YSK4, ZAP70 키나아제 관련 질환의 치료 또는 예방용 약학적 조성물로 유용하게 사용될 수 있다.

[194] <실험예 3> 본 발명에 따른 화합물의 뇌암 세포주에서의 인산화 억제 실험

[195] 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물의 뇌암 세포주에서의 인산화 억제활성을 평가하기 위하여, 뇌암 세포주로 알려져있는 448T 세포주에서의 인산화 억제활성 실험을 수행하였다. 화합물은 본 발명에서 제조한 실시예 1, 2, 3, 4, 9, 12, 13, 15, 21, 22, 23, 및 24의 화합물을 사용하였으며, 그 결과를 도 1 및 2에 나타내었다. 구체적인 실험 방법은 하기와 같다.

[196] 먼저, 448T 세포주를 사용하여 60 mm dish에  $0.75 \sim 1 \times 10^6$ 개의 세포를 시딩한 뒤 하루 동안 부착시켰다. 화합물의 최종농도가 100 nM이 되도록 첨가한 다음 37 °C CO<sub>2</sub> 배양기에서 24시간 동안 배양하였다. 배양액을 모아 세포를 회수한 뒤 RIPA buffer (50 mM Tris-HCl pH 7.5, 150 mM NaCl, 1% Sodium Deoxycholate,

0.1% SDS, 1% Triton X-100)에 protease inhibitor (Roche, 11836153001) 및 phosphatase inhibitor (GenDEPOT, P3200-001)가 들어간 혼합액을 각 30~50  $\mu$ l씩 넣어주었다. Ice에 두고 10분마다 vortexing을 3회 반복하였다. 원심분리 (13000 rpm, 4°C, 20분)하여 상층액을 옮긴 뒤 BCA 정량법으로 단백질 농도를 측정하고, 5X sample buffer (1 M Tris-HCl pH 6.8, 10% SDS, 50% Glycerol, 5% beta-mercaptoethanol, 1% Bromophenol blue)를 섞어주었다(sample buffer의 최종농도는 1X). 그 후 75°C에서 5분간 둔 다음 웨스턴 블롯을 진행한다.

[197] 웨스턴 블롯 방법은 다음과 같이 수행되었다. Gel에 20  $\mu$ g/well를 넣어 전기영동을 진행 (100V에서 1시간)한 뒤 단백질을 PVDF membrane으로 transfer 하였다(250 mA, 100분). Membrane은 5% skim milk로 blocking (상온, 1시간)한 다음 1차항체 (p-LRRK2, LRRK2, beta-actin)에 넣어 반응시켰다(4°C, 18시간). 1차 항체를 TBST buffer로 세척하고 (10분, 6회), 2차 항체 (Goat anti-rabbit IgG-HRP)에 넣어 반응시킨 후 (상온, 1시간) TBST buffer로 세척하였다 (10분, 6회). Membrane을 GE ECL plus solution에 5분간 반응시킨 다음 X-ray film으로 검출하였다.

[198] 도 1 및 2는 본 발명에 따른 화합물들의 448T 세포주에서의 LRRK2 인산화 억제 실험 결과를 나타낸 사진이다.

[199] 도 1 및 2에 나타난 바와 같이, 본 발명에 따른 화합물을 처리했을 때, 뇌종양 환자 유래 세포주인 448T 세포주에서의 LRRK2 인산화가 억제되는 것을 알 수 있다. 또한, 본 발명에 따른 화합물을 처리하지 않았을 때와 비교하여 검출되는 P-LRRK2의 양이 현저히 낮은 것을 확인할 수 있다. 이는 본 발명에 따른 화합물이 LRRK2의 인산화를 효과적으로 억제한다는 것을 의미한다.

[200] 따라서, 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물은 암 유발 세포 내의 LRRK2 인산화를 효과적으로 억제시키므로 LRRK2 관련 질환의 치료 또는 예방용 약학적 조성물로 유용하게 사용될 수 있으며, 특히, 뇌암 또는 파킨슨병 치료에 유용하게 사용할 수 있다.

### 산업상 이용가능성

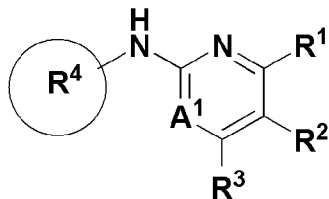
[201] 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 단백질 키나아제 관련 질환의 치료 또는 예방에 유용하게 사용될 수 있다.



## 청구범위

[청구항 1] 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:

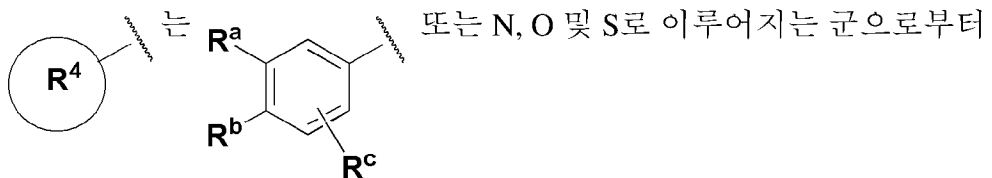
[화학식 1]



(상기 화학식 1에서, A<sup>1</sup>은 CH 또는 N이고;

R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 독립적으로 수소 또는 직쇄 또는 분지쇄의 C<sub>1-6</sub>알킬이거나, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 이들이 결합된 탄소원자와 함께 피롤을 형성할 수 있고, 이때, 상기 알킬은 할로젠으로 하나이상 치환될 수 있고, 상기 피롤은 할로젠, CN 및 CF<sub>3</sub>로 이루어지는 군으로부터 선택되는 치환기로 하나이상 치환될 수 있고;

R<sup>3</sup>은 직쇄 또는 분지쇄의 C<sub>1-10</sub>알킬, 직쇄 또는 분지쇄의 C<sub>2-10</sub>알케닐, 직쇄 또는 분지쇄의 C<sub>2-10</sub>알카이닐 또는 C<sub>3-7</sub>사이클로알킬이고, 상기 알킬, 알케닐 및 알카이닐은 각각 하이드록실 및 직쇄 또는 분지쇄의 C<sub>1-6</sub>알콕시로 이루어지는 군으로부터 선택되는 치환기로 하나 이상 치환될 수 있고; 및



선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 5 또는 6원자의 헤테로아릴이고, 이때, 상기 헤테로아릴은 직쇄 또는 분지쇄의 C<sub>1-6</sub>알킬 또는 알콕시; 및 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 3 내지 8원자의 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬카보닐;로 이루어지는 군으로부터 선택되는 치환기로 하나이상 치환될 수 있고, 이때, 상기 알킬 및 알콕시는 CN으로 하나 이상 치환될 수 있고, 상기 헤테로사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬카보닐은 할로젠 및 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 3 내지 6원자의 헤테로사이클로알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되는 치환기로 하나이상 치환될 수 있고,

상기 R<sup>a</sup> 및 R<sup>b</sup>는 독립적으로 수소, 할로젠 또는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 3 내지 8원자의 헤테로사이클로알킬카보닐이고, 이때, 상기

헤테로사이클로알킬카보닐은 할로젠 및 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 3 내지 6원자의 헤테로사이클로알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되는 치환기로 하나 이상 치환될 수 있고, 또는,  $R^a$  및  $R^b$ 는 이들이 결합된 탄소원자와 함께 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 비치환 또는 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성할 수 있고, 상기 치환된 헤테로사이클로알킬은 직쇄 또는 분지쇄의  $C_{1-6}$ 알킬 및 옥소(=O)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 치환기로 하나 이상 치환될 수 있고,  $R^c$ 는 수소, 할로젠 또는 직쇄 또는 분지쇄의  $C_{1-6}$ 알콕시이다).

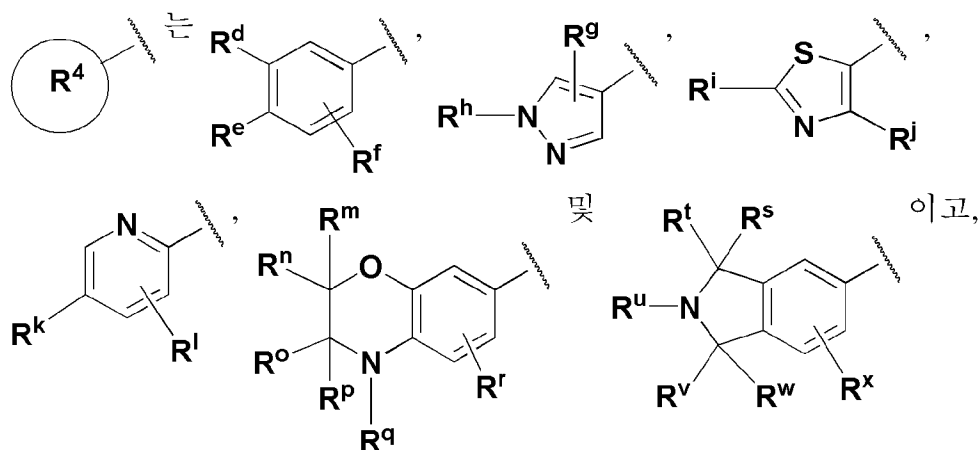
[청구항 2]

제1항에 있어서,

$A^1$ 은 CH 또는 N이고;

$R^1$  및  $R^2$ 는 독립적으로 수소 또는 직쇄 또는 분지쇄의  $C_{1-4}$ 알킬이거나,  $R^1$  및  $R^2$ 는 이들이 결합된 탄소원자와 함께 피롤을 형성할 수 있고, 이때, 상기 알킬은 할로젠으로 하나 이상 치환될 수 있고, 상기 피롤은 할로젠, CN 및  $CF_3$ 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 치환기로 하나 이상 치환될 수 있고;

$R^3$ 은 직쇄 또는 분지쇄의  $C_{1-6}$ 알킬, 직쇄 또는 분지쇄의  $C_{2-6}$ 알케닐, 직쇄 또는 분지쇄의  $C_{2-6}$ 알카이닐 또는  $C_{3-5}$ 사이클로알킬이고, 상기 알킬, 알케닐 및 알카이닐은 각각 하이드록실 및 직쇄 또는 분지쇄의  $C_{1-4}$ 알콕시로 이루어지는 군으로부터 선택되는 치환기로 하나 이상 치환될 수 있고; 및



$R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, R^i, R^j, R^k, R^l, R^m, R^n, R^o, R^p, R^q, R^r$  및  $R^x$ 는 독립적으로, 수소, 할로젠 또는 직쇄 또는 분지쇄의  $C_{1-6}$ 알킬 또는 알콕시이고, 이때, 상기 알킬 및 알콕시는 CN으로 하나 이상 치환될 수 있고,  $R^e, R^h$  및  $R^k$ 는 독립적으로, N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 5 또는 6원자의 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬카보닐이고, 이때, 상기 헤테로사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬카보닐은 할로젠

및 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의  
 헤테로원자를 포함하는 3 내지 6원자의 헤테로사이클로알킬로  
 이루어지는 군으로부터 선택되는 치환기로 하나이상 치환될 수 있고,  
 $R^m, R^n, R^o, R^p, R^s, R^t, R^v$ , 및  $R^w$ 은 각각 수소 또는 직쇄 또는 분지쇄의  $C_{1-6}$   
 알킬이거나,  $R^m, R^n, R^o, R^p, R^s, R^t, R^v$ , 및  $R^w$  중 동일한 탄소에 결합된 둘은  
 이들이 결합된 탄소와 함께 카보닐을 형성할 수 있고,  
 $R^q$  및  $R^u$ 는 독립적으로 수소 또는 직쇄 또는 분지쇄의  $C_{1-6}$ 알킬인 것을  
 특징으로 하는,

화합물, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

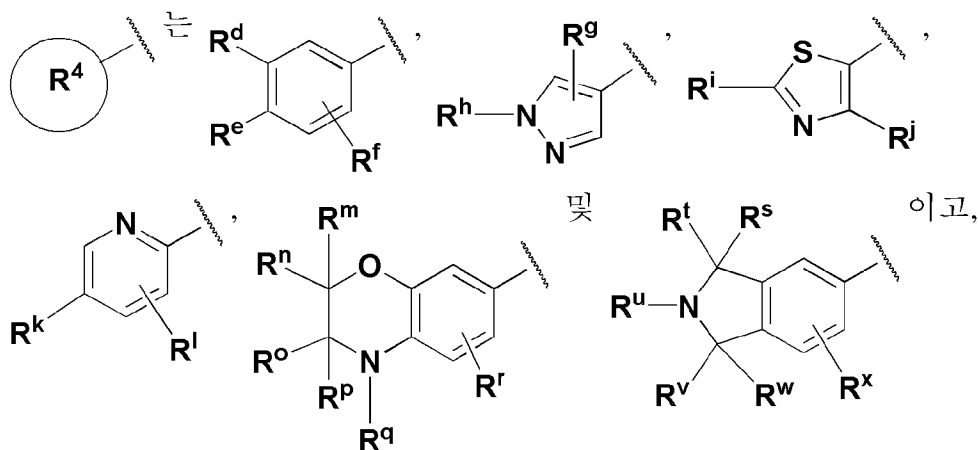
[청구항 3]

제1항에 있어서,

$A^1$ 은 CH 또는 N이고;

$R^1$  및  $R^2$ 는 독립적으로 수소, 또는 직쇄 또는 분지쇄의  $C_{1-2}$ 알킬이거나,  $R^1$   
 및  $R^2$ 는 이들이 결합된 탄소원자와 함께 피롤을 형성할 수 있고, 이때,  
 상기 알킬은 할로젠으로 하나이상 치환될 수 있고, 상기 피롤은 할로젠,  
 CN 및  $CF_3$ 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 치환기로 하나이상 치환될  
 수 있고;

$R^3$ 은 직쇄 또는 분지쇄의  $C_{1-4}$ 알킬, 직쇄 또는 분지쇄의  $C_{2-4}$ 알케닐, 직쇄  
 또는 분지쇄의  $C_{2-4}$ 알카이닐, 사이클로프로필 또는 사이클로부틸이고,  
 상기 알킬, 알케닐 및 알카이닐은 각각 하이드록실 및 직쇄 또는 분지쇄의  
 $C_{1-2}$ 알콕시로 이루어지는 군으로부터 선택되는 치환기로 하나 이상  
 치환될 수 있고; 및



$R^d, R^f, R^g, R^i, R^j, R^l, R^r$  및  $R^x$ 는 독립적으로, 수소, 할로젠 또는 직쇄 또는  
 분지쇄의  $C_{1-3}$ 알킬 또는 알콕시이고, 이때, 상기 알킬 및 알콕시는 CN으로  
 하나 이상 치환될 수 있고,  $R^e, R^h$  및  $R^k$ 는 독립적으로, 모폴리닐,  
 피페리디닐, 모폴리닐카보닐, 피페라지닐카보닐 또는  
 피페리디닐카보닐이고, 이때, 상기 모폴리닐, 피페리디닐,  
 모폴리닐카보닐 피페라지닐카보닐, 및 피페리디닐카보닐은 할로젠,  
 모폴리닐 및 옥세타닐으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 치환기로

하나이상 치환될 수 있고,

$R^m, R^n, R^o, R^p, R^s, R^t, R^v$ , 및  $R^w$ 은 각각 수소 또는 직쇄 또는 분지쇄의  $C_{1-3}$  알킬이거나,  $R^m, R^n, R^o, R^p, R^s, R^t, R^v$ , 및  $R^w$  중 동일한 탄소에 결합된 둘은 이들이 결합된 탄소와 함께 카보닐을 형성할 수 있고,

$R^q$  및  $R^u$ 는 독립적으로 수소 또는 직쇄 또는 분지쇄의  $C_{1-3}$ 알킬인 것을 특징으로 하는,

화합물, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

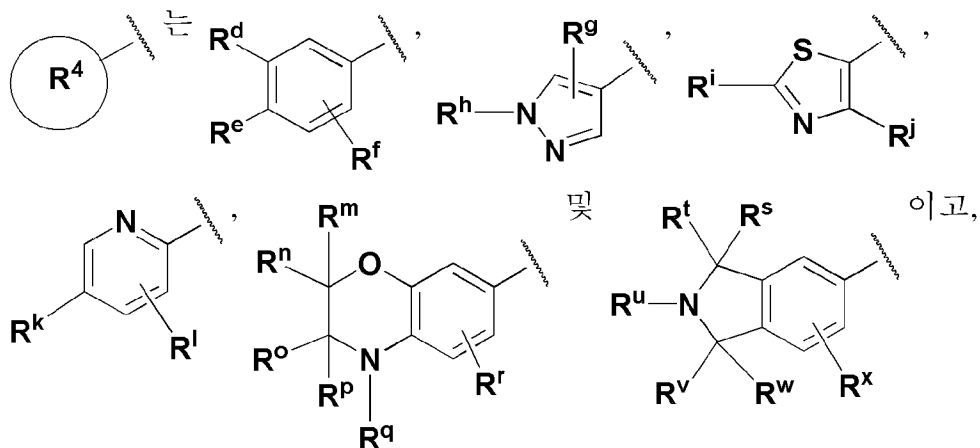
[청구항 4]

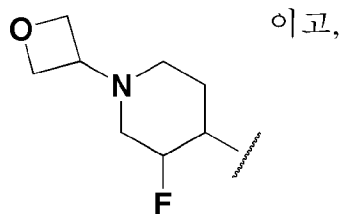
제1항에 있어서,

$A^1$ 은 CH 또는 N이고;

$R^1$  및  $R^2$ 는 독립적으로 수소 또는  $CF_3$ 이거나,  $R^1$  및  $R^2$ 는 이들이 결합된 탄소원자와 함께 피롤을 형성할 수 있고, 이때, 피롤은 F, Cl, CN 및  $CF_3$ 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 치환기로 하나이상 치환될 수 있고;

$R^3$ 은 직쇄 또는 분지쇄의  $C_{1-4}$ 알킬, 바이닐, 에타이닐 또는 사이클로프로필이고, 상기 알킬은 하이드록실 및 직쇄 또는 분지쇄의  $C_{1-2}$  알콕시로 이루어지는 군으로부터 선택되는 치환기로 하나 이상 치환될 수 있고; 및





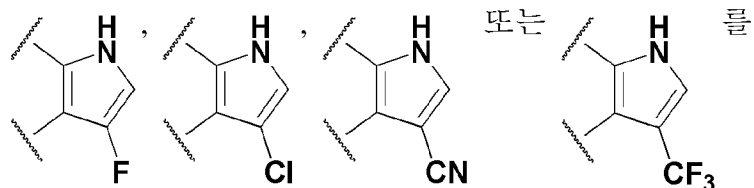
$R^m, R^n, R^o, R^p, R^s, R^t, R^v$ , 및  $R^w$ 은 각각 수소 또는 메틸이거나,  $R^m, R^n, R^o, R^p, R^s, R^t, R^v$ , 및  $R^w$  중 동일한 탄소에 결합된 둘은 이들이 결합된 탄소와 함께 카보닐을 형성할 수 있고,

$R^q$  및  $R^u$ 는 독립적으로 수소 또는 메틸인 것을 특징으로 하는, 화합물, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[청구항 5] 제1항에 있어서,

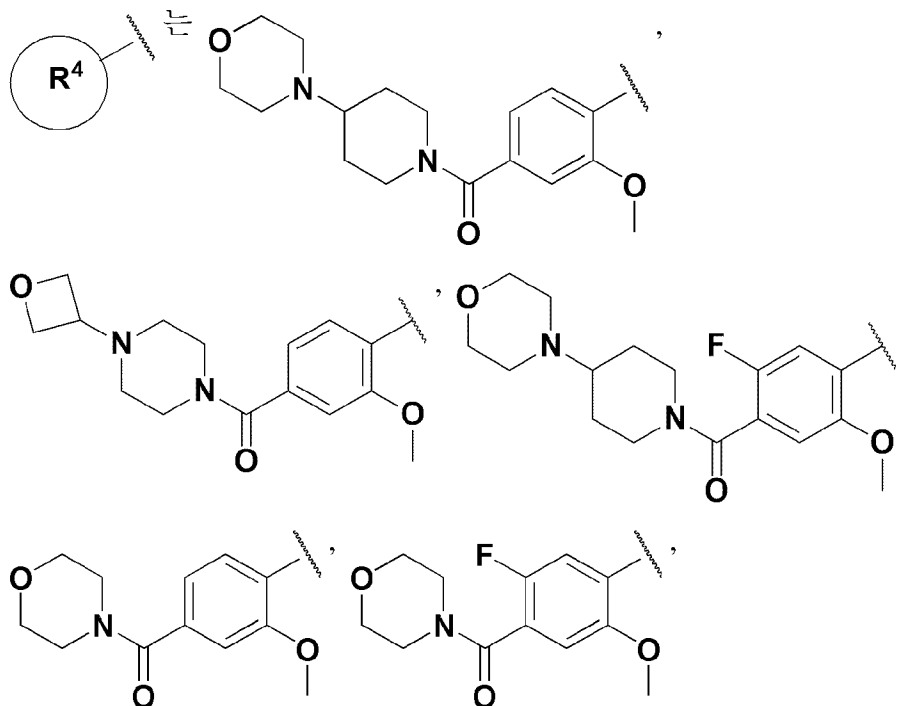
$A^1$ 은 CH 또는 N이고;

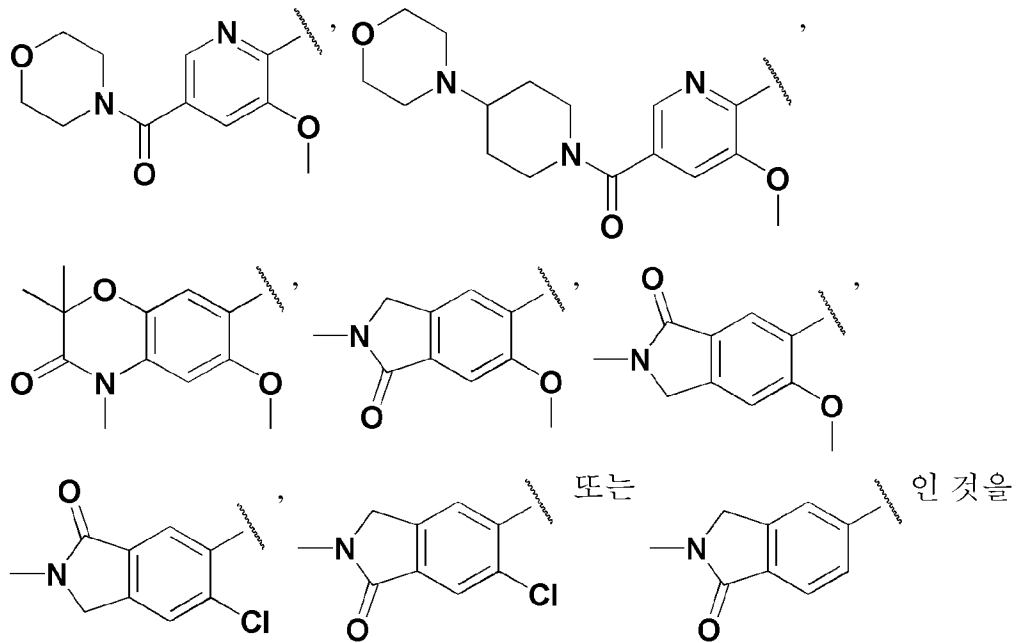
$R^1$  및  $R^2$ 는 독립적으로 수소 또는  $CF_3$ 이거나,  $R^1$  및  $R^2$ 는 이들이 결합된 탄소원자와 함께



형성할 수 있고;

$R^3$ 은 메틸, 에틸, i-프로필, t-부틸, i-부틸, 하이드록시에틸, 메톡시에틸, 바이닐, 에타이닐 또는 사이클로프로필이고; 및





특징으로 하는,

화합물, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[청구항 6]

제1항에 있어서,

상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 하기 화합물 군으로부터 선택되는 어느 하나인 화합물, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:

- <1> (4-((4-사이클로프로필-5-(트리플루오로메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)(모폴리노)메탄온; <2> (4-((4-사이클로프로필-5-(트리플루오로메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)(4-모폴리노피페리딘-1-일); <3> (4-((4-사이클로프로필-5-(트리플루오로메틸)-H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-2-플루오로-5-메톡시페닐)(모폴리노)메탄온; <4> 5-((4-사이클로프로필-5-(트리플루오로메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-6-메톡시-2-메틸이소인돌린-1-온; <5> 6-((4-사이클로프로필-5-(트리플루오로메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-5-메톡시-2-메틸이소인돌린-1-온; <6> 6-클로로-5-((4-사이클로프로필-5-(트리플루오로메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-2-메틸이소인돌린-1-온; <7> 2-(5-((4-사이클로프로필-5-(트리플루오로메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-4-메틸티아졸-2-일)-2-메틸프로판니트릴; <8> 7-((4-사이클로프로필-5-(트라이플루오로메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-6-메톡시-2,2,4-트라이메틸-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온; <9> N-(5-클로로-1-((3S,4S)-3-플루오로-1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-4-사이클

로프로필-5-(트리플루오로메틸)-7H-피롤로[2, 3-d]피리미딘-2-아민; <10>  
 (6-((4-사이클로프로필-5-(트리플루오로메틸)-7H-피롤로[2, 3-d]피리미딘-2-일)아미노)-5-메톡시피리딘-3-일)(모폴리노)메탄온; <11>  
 (6-((4-사이클로프로필-5-(트리플루오로메틸)-7H-피롤로[2, 3-d]피리미딘-2-일)아미노)-5-메톡시피리딘-3-일)(4-모폴리닐피페리딘-1-일)메탄온; <12>  
 4-사이클로프로필-2-((2-메톡시-4-(모폴린-4-카보닐)페닐)아미노)-7H-피롤로[2, 3-d]피리미딘-5-카보니트릴; <13>  
 4-사이클로프로필-2-((2-메톡시-4-(4-모폴리노피페리딘-1-카보닐)페닐)아미노)-7H-피롤로[2, 3-d]피리미딘-5-카보니트릴; <14>  
 4-사이클로프로필-2-((5-플루오로-2-메톡시-4-(모폴린-4-카보닐)페닐)아미노)-7H-피롤로[2, 3-d]피리미딘-5-카보니트릴; <15>  
 4-사이클로프로필-2-((6-메톡시-2-메틸-1-옥소이소인돌-5-일)아미노)-7H-피롤로[2, 3-d]피리미딘-5-카보니트릴; <16>  
 4-사이클로프로필-2-((6-메톡시-2-메틸-3-옥소이소인돌-5-일)아미노)-7H-피롤로[2, 3-d]피리미딘-5-카보니트릴; <17>  
 2-((6-클로로-2-메틸-1-옥소이소인돌-5-일)아미노)-4-사이클로프로필-7H-피롤로[2, 3-d]피리미딘-5-카보니트릴; <18>  
 2-((2-(2-시아노프로판-2-일)-4-메틸티아졸-5-일)아미노)-4-사이클로프로필-7H-피롤로[2, 3-d]피리미딘-5-카보니트릴; <19>  
 4-사이클로프로필-2-((6-메톡시-2, 2, 4-트라이메틸-3-옥소-3, 4-다이하이드로-2H-벤조[b][1, 4]옥사진-7-일)아미노)-7H-피롤로[2, 3-d]피리미딘-5-카보니트릴; <20>  
 4-사이클로프로필-2-((3-메톡시-5-(4-모폴리노피페리딘-1-카보닐)피리딘-2-일)아미노)-7H-피롤로[2, 3-d]피리미딘-5-카보니트릴; <21>  
 (4-((5-클로로-4-사이클로프로필-7H-피롤로[2, 3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)(모폴리노)메탄온; <22>  
 (4-((5-클로로-4-사이클로프로필-7H-피롤로[2, 3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)(4-모폴리노피페리딘-1-일)메탄온; <23>  
 (4-((5-클로로-4-사이클로프로필-7H-피롤로[2, 3-d]피리미딘-2-일)아미노)-2-플루오로-5-메톡시페닐)(모폴리노)메탄온; <24>  
 5-((5-클로로-4-사이클로프로필-7H-피롤로[2, 3-d]피리미딘-2-일)아미노)-6-메톡시-2-메틸이소인돌린-1-온; <25>  
 (4-((4-사이클로프로필-7H-피롤로[2, 3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)(모폴리노)메탄온; <26>  
 (4-((4-사이클로프로필-7H-피롤로[2, 3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)(4-모폴리노피페리딘-1-일)메탄온; <27>  
 (4-((4-사이클로프로필-5-플루오로-7H-피롤로[2,

3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)(모폴리노)메탄온; <28>  
 (4-((4-사이클로프로필-5-플루오로-7H-피롤로[2,  
 3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)(4-모폴리노피페리딘-1-일)메탄  
 온; <29> (4-((4-사이클로프로필-5-(트리플루오로메틸)-7H-피롤로[2,  
 3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)(4-(옥세탄-3-일)피페라진-1-일)  
 메탄온; <30> (4-((4-사이클로프로필-3-(트리플루오로메틸)-1H-피롤로[2,  
 3-b]피리딘-6-일)아미노)-3-메톡시페닐)(모폴리노)메탄온; <31>  
 (4-((4-사이클로프로필-3-(트리플루오로메틸)-1H-피롤로[2,  
 3-b]피리딘-6-일)아미노)-3-메톡시페닐)(4-모폴리노피페리딘-1-일); <32>  
 (4-((4-사이클로프로필-3-(트리플루오로메틸)-1H-피롤로[2,  
 3-b]피리딘-6-일)아미노)-2-플루오로-5-메톡시페닐)(모폴리노)메탄온;  
 <33> 5-((4-사이클로프로필-3-(트리플루오로메틸)-1H-피롤로[2,  
 3-b]피리딘-6-일)아미노)-6-메톡시-2-메틸이소인단-1-온; <34>  
 6-((4-사이클로프로필-3-(트리플루오로메틸)-1H-피롤로[2,  
 3-b]피리딘-6-일)아미노)-5-메톡시-2-메틸이소인돌린-1-온; <35>  
 6-클로로-5-((4-사이클로프로필-3-(트리플루오로메틸)-1H-피롤로[2,  
 3-b]피리딘-6-일)아미노)-2-메틸이소인단-1-온; <36>  
 5-((4-사이클로프로필-3-(트리플루오로메틸)-1H-피롤로[2,  
 3-b]피리딘-6-일)아미노)-2-메틸이소인돌린-1-온; <37>  
 (6-((4-사이클로프로필-3-(트리플루오로메틸)-1H-피롤로[2,  
 3-b]피리딘-6-일)아미노)-5-메톡시피리딘-3-일)(모폴리노)메탄온; <38>  
 (6-((4-사이클로프로필-3-(트리플루오로메틸)-1H-피롤로[2,  
 3-b]피리딘-6-일)아미노)-5-메톡시피리딘-3-일)(4-모폴리닐피페리딘-1-일)  
 메탄온; <39> 7-((4-사이클로프로필-3-(트리플루오로메틸)-1H-피롤로[2,  
 3-b]피리딘-6-일)아미노)-6-메톡시-2, 2, 4-트라이메틸-2H-벤조[b][1,  
 4]옥사진-3 (4H)-온; <40>  
 2-(5-((4-사이클로프로필-3-(트리플루오로메틸)-1H-피롤로[2,  
 3-b]피리딘-6-일)아미노)-4-메틸티아졸-2-일)-2-메틸프로판니트릴; <41>  
 4-사이클로프로필-6-((2-메톡시-4-(모폴린-4-카보닐)페닐)아미노)-1H-피  
 롤로[2, 3-b]피리딘-3-카보니트릴; <42>  
 4-사이클로프로필-6-((5-플루오로-2-메톡시-4-(모폴린-4-카보닐)페닐)아  
 미노)-1H-피롤로[2, 3-b]피리딘-3-카보나이트릴; <43>  
 4-사이클로프로필-6-((2-메톡시-4-(4-모폴리노피페리딘-1-카보닐)페닐)아  
 미노)-1H-피롤로[2, 3-b]피리딘-3-카보니트릴; <44>  
 6-((6-메톡시-2-메틸-1-옥소이소인돌린-5-일)아미노)-4-사이클로프로필-1  
 H-피롤로[2, 3-b]피리딘-3-카보니트릴; <45>  
 6-((6-클로로-2-메틸-1-옥소이소인돌린-5-일)아미노)-4-사이클로프로필-1  
 H-피롤로[2, 3-b]피리딘-3-카보니트릴; <46>



4-사이클로프로필-6-((6-메톡시-2-메틸-3-옥소이소인돌-5-일)아미노)-1H-피롤로[2, 3-b]피리딘-3-카보니트릴; <47>

4-사이클로프로필-6-((3-메톡시-5-(모폴리노-4-카보닐)피리딘-2-일)아미노)-1H-피롤로[2, 3-b]피리딘-3-카보니트릴; <48>

4-사이클로프로필-6-((3-메톡시-5-(4-모폴리노피페리딘-1-카보닐)피리딘-2-일)아미노)-1H-피롤로[2, 3-b]피리딘-3-카보니트릴; <49>

6-((2-(2-시아노프로판-2-일)-4-메틸티아졸-5-일)아미노)-4-사이클로프로필-1H-피롤로[2, 3-b]피리딘-3-카보니트릴; <50>

4-사이클로프로필-6-((6-메톡시-2, 2, 4-트라이 메틸-3-옥소-3, 4-다이 하이드로-2H-벤조[b][1, 4]옥사진-7-일)아미노)-2H-피롤로[2, 3-b]피리딘-3-카보니트릴; <51>

(4-((4-사이클로프로필-3-(트리플로오로메틸)-1H-피롤로[2, 3-b]피리딘-6-일)아미노)-2-플로오로-5-메톡시페닐)(4-모폴리노피페리딘-1-일)메탄온; <52>

(4-((4-사이클로프로필-3-(트리플로오로메틸)-1H-피롤로[2, 3-b]피리딘-6-일)아미노)-3-메톡시페닐)(4-(옥세탄-3-일)피페라진-1-일)메탄온; <53>

4-사이클로프로필-6-((5-플로오로-2-메톡시-4-(4-모폴리노피페리딘-1-카보닐)페닐)아미노)-1H-피롤로[2, 3-b]피리딘-3-카보니트릴; <54>

4-사이클로프로필-6-((2-메톡시-4-(4-(옥세탄-3-일)피페라진-1-카보닐)페닐)아미노)-1H-피롤로[2, 3-b]피리딘-3-카보니트릴; <55>

(4-((4-사이클로프로필-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)(모폴리노)메탄온; <56>

(4-((4-사이클로프로필-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)(4-모폴리노피페리딘-1-일)메탄온; <57>

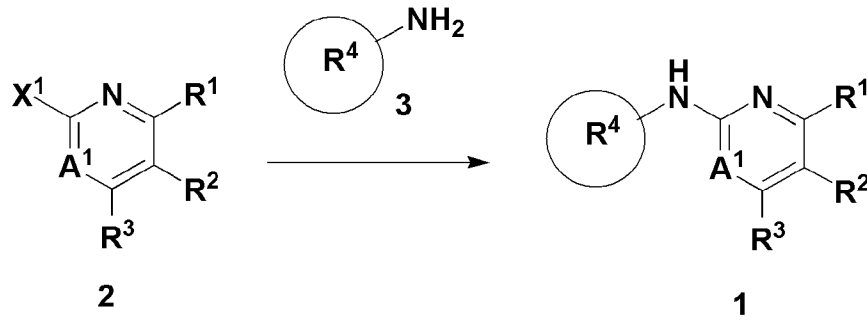
(4-((4-사이클로프로필-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-2-플루오로-5-메톡시페닐)(모폴리노)메탄온; 및 <58>

5-((4-사이클로프로필-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-6-메톡시-2-메틸이소인돌린-1-온.

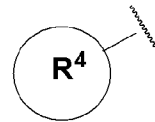
[청구항 7]

하기 반응식 1에 나타난 바와 같이, 화학식 2로 표시되는 화합물과 화학식 3으로 표시되는 화합물을 반응시켜, 화학식 4로 표시되는 화합물을 제조하는 단계를 포함하는 제1항의 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법:

[반응식 1]



(상기 반응식 1에서, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, A<sup>1</sup> 및



는 제1항의 화학식 1에서

정의한 바와 같고; 및 X<sup>1</sup>은 할로젠이다).

[청구항 8] 제1항의 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 단백질 키나아제 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

[청구항 9] 제8항에 있어서,

상기 단백질 키나아제는 AAK1, ABL1(E255K)-phosphorylated, ABL1(F317I)-nonphosphorylated, ABL1(F317I)-phosphorylated, ABL1(F317L)-nonphosphorylated, ABL1(F317L)-phosphorylated, ABL1(H396P)-nonphosphorylated, ABL1(H396P)-phosphorylated, ABL1(M351T)-phosphorylated, ABL1(Q252H)-nonphosphorylated, ABL1(Q252H)-phosphorylated, ABL1(T315I)-nonphosphorylated, ABL1(T315I)-phosphorylated, ABL1(Y253F)-phosphorylated, ABL1-nonphosphorylated, ABL1-phosphorylated, ABL2, ACVR1, ACVR1B, ACVR2A, ACVR2B, ACVRL1, ADCK3, ADCK4, AKT1, AKT2, AKT3, ALK, ALK(C1156Y), ALK(L1196M), AMPK-alpha1, AMPK-alpha2, ANKK1, ARK5, ASK1, ASK2, AURKA, AURKB, AURKC, AXL, BIKE, BLK, BMPR1A, MPR1B, BMPR2, BMX, BRAF, BRAF(V600E), BRK, BRSK1, BRSK2, BTK, BUB1, CAMK1, CAMK1B, CAMK1D, CAMK1G, CAMK2A, CAMK2B, CAMK2D, CAMK2G, CAMK4, CAMKK1, CAMKK2, CASK, CDC2L1, CDC2L2, CDC2L5, CDK11, CDK2, CDK3, CDK4, CDK4-cyclinD1, CDK4-cyclinD3, CDK5, CDK7, CDK8, CDK9, CDKL1, CDKL2, CDKL3, CDKL5, CHEK1, CHEK2, CIT, CLK1, CLK2, CLK3, CLK4, CSF1R, CSF1R-autoinhibited, CSK, CSNK1A1, CSNK1A1L, CSNK1D, CSNK1E, CSNK1G1, CSNK1G2, CSNK1G3, CSNK2A1, CSNK2A2, CTK, DAPK1, DAPK2, DAPK3, DCAMKL1, DCAMKL2, DCAMKL3, DDR1, DDR2, DLK, DMPK, DMPK2, DRAK1, DRAK2, DYRK1A, DYRK1B, DYRK2, EGFR, EGFR(E746-A750del), EGFR(G719C), EGFR(G719S), EGFR(L747-E749del, A750P), EGFR(L747-S752del, P753S),

EGFR(L747-T751del, Sins), EGFR(L858R), EGFR(L858R, T790M),  
 EGFR(L861Q), EGFR(S752-I759del), EGFR(T790M), EIF2AK1, EPHA1,  
 EPHA2, EPHA3, EPHA4, EPHA5, EPHA6, EPHA7, EPHA8, EPHB1,  
 EPHB2, EPHB3, EPHB4, EPHB6, ERBB2, ERBB3, ERBB4, ERK1, ERK2,  
 ERK3, ERK4, ERK5, ERK8, ERN1, FAK, FER, FES, FGFR1, FGFR2,  
 FGFR3, FGFR3(G697C), FGFR4, FGR, FLT1, FLT3, FLT3(D835H),  
 FLT3(D835V), FLT3(D835Y), FLT3(ITD), FLT3(ITD, D835V), FLT3(ITD,  
 F691L), FLT3(K663Q), FLT3(N841I), FLT3(R834Q), FLT3-autoinhibited,  
 FLT4, FRK, FYN, GAK, GCN2(Kin.Dom.2, S808G), GRK1, GRK2, GRK3,  
 GRK4, GRK7, GSK3A, GSK3B, HASPIN, HCK, HIPK1, HIPK2, HIPK3,  
 HIPK4, HPK1, HUNK, ICK, IGF1R, IKK-alpha, IKK-beta, IKK-epsilon,  
 INSR, INSR, IRAK1, IRAK3, IRAK4, ITK, JAK1(JH1domain-catalytic),  
 JAK1(JH2domain-pseudokinase), JAK2(JH1domain-catalytic),  
 JAK3(JH1domain-catalytic), JNK1, JNK2, JNK3, KIT, KIT(A829P),  
 KIT(D816H), KIT(D816V), KIT(L576P), KIT(V559D), KIT(V559D, T670I),  
 KIT(V559D, V654A), KIT-autoinhibited, LATS1, LATS2, LCK, LIMK1,  
 LIMK2, LKB1, LOK, LRRK2, LRRK2(G2019S), LTK, LYN, LZK, MAK,  
 MAP3K1, MAP3K15, MAP3K2, MAP3K3, MAP3K4, MAP4K2, MAP4K3,  
 MAP4K4, MAP4K5, MAPKAPK2, MAPKAPK5, MARK1, MARK2,  
 MARK3, MARK4, MAST1, MEK1, MEK2, MEK3, MEK4, MEK5, MEK6,  
 MELK, MERTK, MET, MET(M1250T), MET(Y1235D), MINK, MKK7,  
 MKNK1, MKNK2, MLCK, MLK1, MLK2, MLK3, MRCKA, MRCKB,  
 MST1, MST1R, MST2, MST3, MST4, MTOR, MUSK, MYLK, MYLK2,  
 MYLK4, MYO3A, MYO3B, NDR1, NDR2, NEK1, NEK10, NEK11, NEK2,  
 NEK3, NEK4, NEK5, NEK6, NEK7, NEK9, NIK, NIM1, NLK, OSR1,  
 p38-alpha, p38-beta, p38-delta, p38-gamma, PAK1, PAK2, PAK3, PAK4,  
 PAK6, PAK7, PCTK1, PCTK2, PCTK3, PDGFRA, PDGFRB, PDPK1,  
 PFCDPK1(P.falciparum), PFPK5(P.falciparum), PFTAIRE2, PFTK1, PHKG1,  
 PHKG2, PIK3C2B, PIK3C2G, PIK3CA, PIK3CA(C420R), PIK3CA(E542K),  
 PIK3CA(E545A), PIK3CA(E545K), PIK3CA(H1047L), PIK3CA(H1047Y),  
 PIK3CA(I800L), PIK3CA(M1043I), PIK3CA(Q546K), PIK3CB, PIK3CD,  
 PIK3CG, PIK4CB, PIKFYVE, PIM1, PIM2, PIM3, PIP5K1A, PIP5K1C,  
 PIP5K2B, PIP5K2C, PKAC-alpha, PKAC-beta, PKMYT1, PKN1, PKN2,  
 PKNB(M.tuberculosis), PLK1, PLK2, PLK3, PLK4, PRKCD, PRKCE,  
 PRKCH, PRKCI, PRKCQ, PRKD1, PRKD2, PRKD3, PRKG1, PRKG2,  
 PRKR, PRKX, PRP4, PYK2, QSK, RAF1, RET, RET(M918T), RET(V804L),  
 RET(V804M), RIOK1, RIOK2, RIOK3, RIPK1, RIPK2, RIPK4, RIPK5,  
 ROCK1, ROCK2, ROS1, RPS6KA4(Kin.Dom.1-N-terminal),

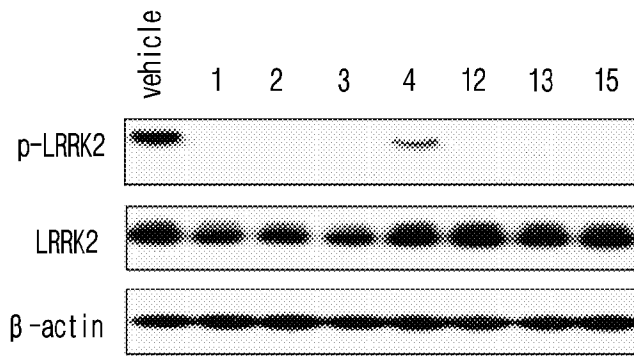
RPS6KA4(Kin.Dom.2-C-terminal), RPS6KA5(Kin.Dom.1-N-terminal),  
 RPS6KA5(Kin.Dom.2-C-terminal), RSK1(Kin.Dom.1, N-terminal),  
 RSK1(Kin.Dom.2-C-terminal), RSK2(Kin.Dom.1-N-terminal),  
 RSK2(Kin.Dom.2-C-terminal), RSK3(Kin.Dom.1-N-terminal),  
 RSK3(Kin.Dom.2-C-terminal), RSK4(Kin.Dom.1-N-terminal),  
 RSK4(Kin.Dom.2-C-terminal), S6K1, SBK1, SGK, SgK110, SGK2, SGK3,  
 SIK, SIK2, SLK, SNARK, SNRK, SRC, SRMS, SRPK1, SRPK2, SRPK3,  
 STK16, STK33, STK35, STK36, STK39, SYK, TAK1, TAOK1, TAOK2,  
 TAOK3, TBK1, TEC, TESK1, TGFBR1, TGFBR2, TIE1, TIE2, TLK1, TLK2,  
 TNIK, TNK1, TNK2, TNNI3K, TRKA, TRKB, TRKC, TRPM6, TSSK1B,  
 TSSK3, TTK, TXK, TYK2(JH1domain-catalytic),  
 TYK2(JH2domain-pseudokinase), TYRO3, ULK1, ULK2, ULK3, VEGFR2,  
 VPS34, VRK2, WEE1, WEE2, WNK1, WNK2, WNK3, WNK4, YANK1,  
 YANK2, YANK3, YES, YSK1, YSK4, ZAK 및 ZAP70으로 이루어진  
 군으로부터 선택되는 1종 이상인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

- [청구항 10] 제8항에 있어서,  
 상기 단백질 키나아제 관련 질환은 암, 퇴행성 뇌질환, 및 염증질환으로  
 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상인 것을 특징으로 하는 약학적  
 조성물.
- [청구항 11] 제10항에 있어서,  
 상기 퇴행성 뇌질환은 알츠하이머 질환, 파킨슨 질환, 루게릭병, 치매,  
 헌팅턴 질환, 다발성 경화증, 근위축성 측삭 경화증, 중풍, 뇌졸중, 및 경도  
 인지장애로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상인 것을 특징으로  
 하는 약학적 조성물.
- [청구항 12] 제10항에 있어서,  
 상기 염증질환은 피부염, 알레르기, 위궤양, 십이지장궤양, 간염, 식도염,  
 위염, 장염, 췌장염, 대장염, 신장염, 전신부종, 국소부종, 관절염, 각막염,  
 기관지염, 홍막염, 복막염, 척추염, 염증성 통증, 요도염, 방광염, 치주염,  
 및 치은염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상인 것을 특징으로  
 하는 약학적 조성물.
- [청구항 13] 제10항에 있어서,  
 상기 암은 뇌암, 뇌종양, 양성성상세포종, 악성성상세포종, 뇌하수체  
 선종, 뇌수막종, 뇌림프종, 핍지교종, 두개내인종, 상의세포종, 뇌간종양,  
 두경부 종양, 후두암, 구인두암, 비강/부비동암, 비인두암, 침샘암,  
 하인두암, 갑상선암, 구강암, 흉부종양, 소세포성 폐암, 비소세포성 폐암,  
 흉선암, 종격동 종양, 식도암, 유방암, 남성유방암, 복부종양, 위암, 간암,  
 담낭암, 담도암, 췌장암, 소장암, 대장암, 직장암, 항문암, 방광암, 신장암,  
 남성 생식기종양, 음경암, 전립선암, 여성생식기종양, 자궁경부암,

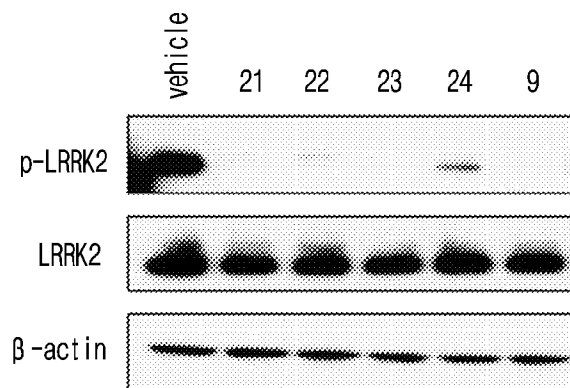
자궁내막암, 난소암, 자궁육종, 질암, 여성외부생식기암, 여성요도암, 및 피부암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

- [청구항 14] 제8항에 있어서,  
 상기 화합물은 ABL1(F317L)-phosphorylated, ABL1(H396P)-nonphosphorylated, ABL1(Q252H)-nonphosphorylated, ALK, ALK(C1156Y), ALK(L1196M), ASK1, BRSK1, BUB1, CAMK1B, CAMK2A, CAMKK2, CHEK2, CLK1, CLK2, CLK4, CSF1R-autoinhibited, CSNK1A1, CSNK1A1L, CSNK1D, CSNK1E, CSNK1G3, DAPK1, DAPK2, DAPK3, DRAK1, DRAK2, DYRK1A, DYRK1B, DYRK2, EPHA7, EPHA8, FAK, FER, FLT3(D835V), FLT3(ITD, F691L), GAK, GCN2(Kin.Dom.2, S808G), HIPK2, HIPK3, HIPK4, HUNK, ICK, INSR, INSR, JNK1, JNK2, JNK3, KIT, KIT(L576P), KIT(V559D), KIT-autoinhibited, LRRK2, LRRK2(G2019S), LTK, LYN, MAP3K15, MAP3K2, MAPKAPK2, MAPKAPK5, MEK3, MEK4, MEK5, MEK6, MKK7, MKNK2, MYLK, MYLK2, NIK, NIM1, OSR1, p38-alpha, PHKG1, PHKG2, PIK3C2B, PIK4CB, PIKFYVE, PIP5K1C, PIP5K2C, PLK1, PLK4, PRKCD, PRKD1, PRKD2, PRKD3, PYK2, RIPK4, RIPK5, RPS6KA4(Kin.Dom.2-C-terminal), RPS6KA5(Kin.Dom.1-N-terminal), RPS6KA5(Kin.Dom.2-C-terminal), RSK3(Kin.Dom.2-C-terminal), STK33, STK35, STK39, SYK, TEC, TNK2, TSSK1B, TTK, TXK, YES, YSK4 및 ZAP70로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 키나아제에 대한 억제활성을 나타내는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

[도1]



[도2]



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2019/010369

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 487/04(2006.01)i, A61K 31/519(2006.01)i, A61K 31/4439(2006.01)i, A61K 31/506(2006.01)i, C07D 239/42(2006.01)i, A61P 25/28(2006.01)i, A61P 29/00(2006.01)i, A61P 35/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D 487/04; A61K 31/437; A61K 31/519; C07D 401/12; C07D 401/14; A61K 31/4439; A61K 31/506; C07D 239/42; A61P 25/28; A61P 29/00; A61P 35/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean utility models and applications for utility models: IPC as above

Japanese utility models and applications for utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal), STN (Registry, Caplus) & Keywords: protein kinase, pyrimidine, pyrrole

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                        | Relevant to claim No. |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X         | WO 2017-087905 A1 (DENALI THERAPEUTICS INC.) 26 May 2017<br>See abstract, page 34; and claims 1, 57, 60.                                                                                                                                                  | 1-14                  |
| X         | KR 10-2016-0106623 A (GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY DEVELOPMENT LIMITED) 12 September 2016<br>See abstract; paragraphs [0094], [0101], [0140], [0894]-[0925]; and claims 1, 16.                                                                   | 1-14                  |
| X         | KR 10-2016-0106622 A (GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY DEVELOPMENT LIMITED) 12 September 2016<br>See abstract; paragraphs [0273], [0313]-[0330], [2528]-[2560]; and claim 1.                                                                         | 1-14                  |
| X         | WILLIAMSON, D. S. et al. Design of Leucine-Rich Repeat Kinase 2 (LRRK2) Inhibitors Using a Crystallographic Surrogate Derived from Checkpoint Kinase 1 (CHK1). Journal of Medicinal Chemistry. 2017, vol. 60, pages 8945-8962<br>See the entire document. | 1-14                  |
| X         | HATCHER, J. M. et al. Discovery of a pyrrolopyrimidine (JH-II-127), a highly potent, selective, and brain penetrant LRRK2 inhibitor. ACS Medicinal Chemistry Letters. 2015, vol. 6, pages 584-589<br>See the entire document.                             | 1-14                  |



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 NOVEMBER 2019 (25.11.2019)

Date of mailing of the international search report

25 NOVEMBER 2019 (25.11.2019)

Name and mailing address of the ISA/KR



Korean Intellectual Property Office  
Government Complex Daejeon Building 4, 189, Cheongsu-ro, Seo-gu,  
Daejeon, 35208, Republic of Korea

Facsimile No. +82-42-481-8578

Authorized officer

Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.

**PCT/KR2019/010369**

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|---------------------|-------------------------|---------------------|
| WO 2017-087905 A1                         | 26/05/2017          | US 2018-0327391 A1      | 15/11/2018          |
| KR 10-2016-0106623 A                      | 12/09/2016          | AU 2015-210554 A1       | 07/07/2016          |
|                                           |                     | AU 2018-200271 A1       | 01/02/2018          |
|                                           |                     | CA 2937430 A1           | 06/08/2015          |
|                                           |                     | CN 105980388 A          | 28/09/2016          |
|                                           |                     | CN 105980388 B          | 16/01/2018          |
|                                           |                     | EP 3099694 A1           | 07/12/2016          |
|                                           |                     | EP 3099694 B1           | 16/01/2019          |
|                                           |                     | ES 2717757 T3           | 25/06/2019          |
|                                           |                     | JP 2017-504635 A        | 09/02/2017          |
|                                           |                     | JP 6474826 B2           | 27/02/2019          |
|                                           |                     | RU 2016134751 A         | 02/03/2018          |
|                                           |                     | US 2017-0022204 A1      | 26/01/2017          |
|                                           |                     | US 9815841 B2           | 14/11/2017          |
|                                           |                     | WO 2015-113451 A1       | 06/08/2015          |
| KR 10-2016-0106622 A                      | 12/09/2016          | AU 2015-210593 A1       | 07/07/2016          |
|                                           |                     | AU 2018-200277 A1       | 01/02/2018          |
|                                           |                     | CA 2937431 A1           | 06/08/2015          |
|                                           |                     | CL 2016001895 A1        | 09/12/2016          |
|                                           |                     | CN 105940004 A          | 14/09/2016          |
|                                           |                     | CN 105940004 B          | 02/02/2018          |
|                                           |                     | CR 20160348 A           | 28/04/2017          |
|                                           |                     | DO P2016000195 A        | 31/10/2016          |
|                                           |                     | EA 029774 B1            | 31/05/2018          |
|                                           |                     | EA 201691514 A1         | 30/12/2016          |
|                                           |                     | EP 3099695 A1           | 07/12/2016          |
|                                           |                     | EP 3099695 A4           | 12/07/2017          |
|                                           |                     | IL 246579 A             | 30/05/2019          |
|                                           |                     | JP 2017-504631 A        | 09/02/2017          |
|                                           |                     | JP 6422986 B2           | 14/11/2018          |
|                                           |                     | MA 39219 A1             | 29/09/2017          |
|                                           |                     | MA 39219 B1             | 30/11/2018          |
|                                           |                     | MX 2016009893 A         | 31/10/2016          |
|                                           |                     | PE 14432016 A1          | 06/01/2017          |
|                                           |                     | PH 12016501307 A1       | 15/08/2016          |
|                                           |                     | SG 11201605342 A        | 30/08/2016          |
|                                           |                     | UA 118369 C2            | 10/01/2019          |
|                                           |                     | US 10087186 B2          | 02/10/2018          |
|                                           |                     | US 2017-0015668 A1      | 19/01/2017          |
|                                           |                     | US 2018-0354956 A1      | 13/12/2018          |
|                                           |                     | WO 2015-113452 A1       | 06/08/2015          |



**A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))**

**C07D 487/04(2006.01)i, A61K 31/519(2006.01)i, A61K 31/4439(2006.01)i, A61K 31/506(2006.01)i, C07D 239/42(2006.01)i, A61P 25/28(2006.01)i, A61P 29/00(2006.01)i, A61P 35/00(2006.01)i**

**B. 조사된 분야**

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

C07D 487/04; A61K 31/437; A61K 31/519; C07D 401/12; C07D 401/14; A61K 31/4439; A61K 31/506; C07D 239/42; A61P 25/28; A61P 29/00; A61P 35/00

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌

한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC  
일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))

eKOMPASS(특허청 내부검색 시스템), STN (Registry, Caplus) & 키워드: 단백질 키나아제 (protein kinase), 피리미딘 (pyrimidine), 피롤 (pyrrole)

**C. 관련 문헌**

| 카테고리* | 인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재                                                                                                                                                                                                         | 관련 청구항 |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| X     | WO 2017-087905 A1 (DENALI THERAPEUTICS INC.) 2017.05.26<br>요약; 페이지 34; 및 청구항 1, 57, 60 참조.                                                                                                                                         | 1-14   |
| X     | KR 10-2016-0106623 A (글락소스미스클라인 인텔렉추얼 프로퍼티 디벨로프먼트 리미티드) 2016.09.12<br>요약; 단락 [0094], [0101], [0140], [0894]-[0925]; 및<br>청구항 청구항 1, 16 참조.                                                                                         | 1-14   |
| X     | KR 10-2016-0106622 A (글락소스미스클라인 인텔렉추얼 프로퍼티 디벨로프먼트 리미티드) 2016.09.12<br>요약; 단락 [0273], [0313]-[0330], [2528]-[2560]; 및 청구항 1 참조.                                                                                                     | 1-14   |
| X     | WILLIAMSON, D. S. 등, "Design of Leucine-Rich Repeat Kinase 2 (LRRK2) Inhibitors Using a Crystallographic Surrogate Derived from Checkpoint Kinase 1 (CHK1)",<br>Journal of Medicinal Chemistry, 2017, 60권, 페이지 8945-8962<br>전문 참조. | 1-14   |
| X     | HATCHER, J. M. 등, "Discovery of a pyrrolopyrimidine (JH-II-127), a highly potent, selective, and brain penetrant LRRK2 inhibitor",<br>ACS Medicinal Chemistry Letters, 2015, 6권, 페이지 584-589<br>전문 참조.                             | 1-14   |

☐ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다.

☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

\* 인용된 문헌의 특별 카테고리:

"A" 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌

"D" 본 국제출원에서 출원인이 인용한 문헌

"E" 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후 "X"에 공개된 선출원 또는 특허 문헌

"L" 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌

"O" 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌

"P" 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌

"T" 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌

"X" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.

"Y" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.

"&" 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

국제조사의 실제 완료일

2019년 11월 25일 (25.11.2019)

국제조사보고서 발송일

2019년 11월 25일 (25.11.2019)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소



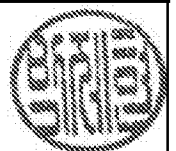
대한민국 특허청  
(35208) 대전광역시 서구 청사로 189,  
4동 (둔산동, 정부대전청사)

팩스 번호 +82-42-481-8578

심사관

박제현

전화번호 +82-42-481-3349



| 국제조사보고서에서<br>인용된 특허문헌 | 공개일        | 대응특허문헌             | 공개일        |
|-----------------------|------------|--------------------|------------|
| WO 2017-087905 A1     | 2017/05/26 | US 2018-0327391 A1 | 2018/11/15 |
| KR 10-2016-0106623 A  | 2016/09/12 | AU 2015-210554 A1  | 2016/07/07 |
|                       |            | AU 2018-200271 A1  | 2018/02/01 |
|                       |            | CA 2937430 A1      | 2015/08/06 |
|                       |            | CN 105980388 A     | 2016/09/28 |
|                       |            | CN 105980388 B     | 2018/01/16 |
|                       |            | EP 3099694 A1      | 2016/12/07 |
|                       |            | EP 3099694 B1      | 2019/01/16 |
|                       |            | ES 2717757 T3      | 2019/06/25 |
|                       |            | JP 2017-504635 A   | 2017/02/09 |
|                       |            | JP 6474826 B2      | 2019/02/27 |
|                       |            | RU 2016134751 A    | 2018/03/02 |
|                       |            | US 2017-0022204 A1 | 2017/01/26 |
|                       |            | US 9815841 B2      | 2017/11/14 |
|                       |            | WO 2015-113451 A1  | 2015/08/06 |
| KR 10-2016-0106622 A  | 2016/09/12 | AU 2015-210593 A1  | 2016/07/07 |
|                       |            | AU 2018-200277 A1  | 2018/02/01 |
|                       |            | CA 2937431 A1      | 2015/08/06 |
|                       |            | CL 2016001895 A1   | 2016/12/09 |
|                       |            | CN 105940004 A     | 2016/09/14 |
|                       |            | CN 105940004 B     | 2018/02/02 |
|                       |            | CR 20160348 A      | 2017/04/28 |
|                       |            | DO P2016000195 A   | 2016/10/31 |
|                       |            | EA 029774 B1       | 2018/05/31 |
|                       |            | EA 201691514 A1    | 2016/12/30 |
|                       |            | EP 3099695 A1      | 2016/12/07 |
|                       |            | EP 3099695 A4      | 2017/07/12 |
|                       |            | IL 246579 A        | 2019/05/30 |
|                       |            | JP 2017-504631 A   | 2017/02/09 |
|                       |            | JP 6422986 B2      | 2018/11/14 |
|                       |            | MA 39219 A1        | 2017/09/29 |
|                       |            | MA 39219 B1        | 2018/11/30 |
|                       |            | MX 2016009893 A    | 2016/10/31 |
|                       |            | PE 14432016 A1     | 2017/01/06 |
|                       |            | PH 12016501307 A1  | 2016/08/15 |
|                       |            | SG 11201605342 A   | 2016/08/30 |
|                       |            | UA 118369 C2       | 2019/01/10 |
|                       |            | US 10087186 B2     | 2018/10/02 |
|                       |            | US 2017-0015668 A1 | 2017/01/19 |
|                       |            | US 2018-0354956 A1 | 2018/12/13 |
|                       |            | WO 2015-113452 A1  | 2015/08/06 |