



등록특허 10-2671350



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년05월30일
(11) 등록번호 10-2671350
(24) 등록일자 2024년05월28일

(51) 국제특허분류 (Int. Cl.)
C07D 471/04 (2006.01) *A61K 31/437* (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) *A61K 31/517* (2006.01)
A61K 31/522 (2006.01) *A61K 31/5377* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) *A61P 31/16* (2006.01)

(52) CPC특허분류
C07D 471/04 (2022.08)
A61K 31/437 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2018-7019477

(22) 출원일자(국제) 2016년12월08일
심사청구일자 2021년08월17일

(85) 번역문제출일자 2018년07월06일

(65) 공개번호 10-2018-0088466

(43) 공개일자 2018년08월03일

(86) 국제출원번호 PCT/CN2016/109079

(87) 국제공개번호 WO 2017/097234
국제공개일자 2017년06월15일

(30) 우선권주장
201510908329.2 2015년12월09일 중국(CN)

(56) 선행기술조사문헌
JP2007531760 A*
JP2012530713 A*
WO2015073481 A1
Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters,
Volume 25, Issue 9, 1 May 2015, Pages
1990-1994
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
선샤인 레이크 파르마 컴퍼니 리미티드
중국 523000 광동 동관 송산 레이크 노던 인더스
트리얼 에어리어

(72) 발명자
장 임준
중국 523871 광동 동관 창안 타운 상샤 젠안 로드
넘버 368 동양광 하이-테크 파크
런 칭원
중국 523871 광동 동관 창안 타운 상샤 젠안 로드
넘버 368 동양광 하이-테크 파크
(뒷면에 계속)

(74) 대리인
유미특허법인

전체 청구항 수 : 총 25 항

심사관 : 강신건

(54) 발명의 명칭 인플루엔자 바이러스 복제 저해제, 활용 방법 및 그 용도

(57) 요약

본 발명은 인플루엔자 바이러스 복제 저해제로서 새로운 유형의 화합물을 유형, 상기 화합물의 제조 방법, 상기 화합물을 포함하는 약학적 조성물 및 인플루엔자의 치료에 있어 상기 화합물 및 약학적 조성물의 용도를 제공한다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/506 (2013.01)

A61K 31/517 (2013.01)

A61K 31/522 (2013.01)

A61K 31/5377 (2013.01)

A61K 45/06 (2013.01)

A61P 31/16 (2018.01)

A61K 2300/00 (2023.05)

(72) 발명자

탕 창화

중국 523871 광동 동관 창안 타운 샹샤 젠안 로드

넘버 368 동양광 하이-테크 파크

린 샤오홍

중국 523871 광동 동관 창안 타운 샹샤 젠안 로드

넘버 368 동양광 하이-테크 파크

인 준준

중국 523871 광동 동관 창안 타운 샹샤 젠안 로드
넘버 368 동양광 하이-테크 파크

이 카이

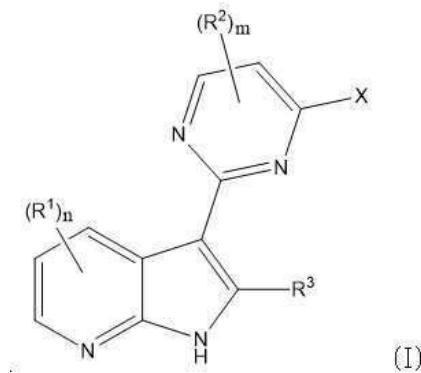
중국 523871 광동 동관 창안 타운 샹샤 젠안 로드
넘버 368 동양광 하이-테크 파크

명세서

청구범위

청구항 1

식 (I)을 가진 화합물, 또는 이의 입체이성질체, 호변이성질체, N-산화물, 용매화물, 또는 약제학적으로 허용가능한 염:



상기 식에서,

각각의 R^1 및 R^3 는 독립적으로 H, F, Cl, Br, OR^b , $-NR^cR^d$, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{3-8} 사이클로알킬, 또는 C_{6-10} 아릴이고, 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{3-8} 사이클로알킬, 및 C_{6-10} 아릴은 독립적으로 비-치환되거나 또는 F, Cl, Br, CN, OR^b , $-NR^cR^d$, C_{1-6} 알킬, 또는 C_{1-6} 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 치환되고;

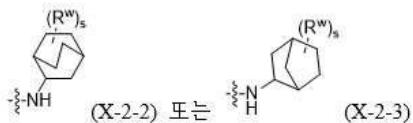
n 은 0, 1, 2 또는 3이고;

각각의 R^2 는 독립적으로 F, C_{2-6} 알케닐, OR^b (여기서, R^b 는 C_{6-10} 아릴임), C_{3-12} 카보사이클릴, 3-12원성 헤테로사이클릴, C_{6-10} 아릴, 또는 5-14원성 헤테로아릴이거나; 또는 2개의 인접한 R^2 가, 이들에 부착된 원자와 함께, C_{3-12} 카보사이클릭 고리, 3-12원성 헤테로사이클릭 고리, C_{6-10} 방향족 고리 또는 5-10원성 헤테로방향족 고리를 형성하고, 여기서 각각의 C_{2-6} 알케닐, C_{3-12} 카보사이클릴, 3-12원성 헤�테로사이클릴, C_{6-10} 아릴, 5-14원성 헤테로아릴, C_{3-12} 카보사이클릭 고리, 3-12원성 헤�테로사이클릭 고리, C_{6-10} 방향족 고리 및 5-10원성 헤테로방향족 고리는 독립적으로 비-치환되거나 또는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R' 으로 치환되되, 단, m 이 1이면, R^2 는 F가 아니고, m 이 2인 경우, 2개의 R' 은 동시에 F가 아니며;

각각의 R' 은 독립적으로 F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=O$, OR^b , $-NR^cR^d$, R^bO-C_{1-4} 알킬렌, $R^dR^cN-C_{1-4}$ 알킬렌, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_{1-10} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 3-6원성 헤테로사이클릴, C_{6-10} 아릴, C_{6-10} 아릴- C_{1-4} 알킬렌, 또는 5-6원성 헤테로아릴이고, 여기서 각각의 C_{1-10} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 3-6원성 헤�테로사이클릴, C_{6-10} 아릴, C_{6-10} 아릴- C_{1-4} 알킬렌, 및 5-6원성 헤�테로아릴은 독립적으로 비-치환되거나 또는 F, Cl, Br, CN, NO_2 , OR^b , $-NR^cR^d$, C_{1-6} 알킬, 또는 C_{1-6} 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 치환되며;

m 은 1 또는 2이고;

X는 하기 하위-식들 중 하나이고:



각각의 R^w 는 독립적으로 F, Cl, Br, CN, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, 또는 C_{1-6} 알킬이고, 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 독립적으로 비-치환되거나 또는 1, 2, 3 또는 4개의 U로 치환되며;

각각의 U는 독립적으로 F, Cl, Br, NO_2 , CN, $=O$, N_3 , OR^b , $-NR^cR^d$, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 할로알킬이고;

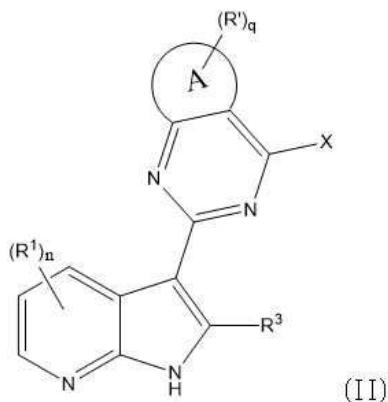
s는 독립적으로 0, 1, 2 또는 3이고; 및

각각의 R^a , R^b , R^c , 및 R^d 는 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-6} 사이클로알킬, 3-6원성 헤테로사이클릴, 또는 C_{6-10} 아릴이거나; 또는 R^c 및 R^d 는 이들에 부착된 질소 원자와 함께 3-6원성 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-6} 사이클로알킬, 3-6원성 헤�테로사이클릴, C_{6-10} 아릴, 및 3-6원성 헤테로사이클릭 고리는 독립적으로 비-치환되거나 또는 F, Cl, CN, OH, NH_2 , C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시 또는 C_{1-6} 알킬아미노로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 치환됨.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 화합물이 식 (II)를 가지며:



상기 식에서,

A는 C_{3-12} 카보사이클릭 고리, 3-12원성 헤테로사이클릭 고리, C_{6-10} 방향족 고리 또는 5-10원성 헤테로방향족 고리이고; 및

q는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5인, 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서,

각각의 R^1 및 R^3 가 독립적으로 H, F, Cl, OR^b , $-NR^cR^d$, C_{1-3} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 또는 폐닐이고, 여기서 각각의 C_{1-3} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 및 폐닐은 독립적으로 비-치환되거나 또는 F, Cl, OR^b , $-NR^cR^d$, C_{1-3} 알킬, 또는

C_{1-3} 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 치환되는, 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서,

각각의 R^2 가 독립적으로 F, C_{2-6} 알키닐, OR^b (여기서, R^b 는 C_{6-10} 아릴임), C_{3-6} 카보사이클릴, 5-6원성 헤테로사이클릴, 페닐, 나프틸, 또는 5-6원성 헤테로아릴이거나; 또는 2개의 인접한 R^2 가, 이들에 부착된 원자와 함께, C_{5-6} 카보사이클릭 고리, 5-6원성 헤�테로사이클릭 고리, 벤젠 고리 또는 5-6원성 헤테로방향족 고리를 형성하고, 여기서 각각의 C_{2-6} 알키닐, C_{3-6} 카보사이클릴, 5-6원성 헤�테로사이클릴, 페닐, 나프틸, 5-6원성 헤�테로아릴, C_{5-6} 카보사이클릭 고리, 5-6원성 헤�테로사이클릭 고리, 벤젠 고리 및 5-6원성 헤�테로방향족 고리는 독립적으로 비-치환되거나 또는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R' 으로 치환되되, 단, m 이 1이면, R^2 는 F가 아니고, m 이 2인 경우, 2개의 R' 은 동시에 F가 아닌, 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서,

각각의 R' 이 독립적으로 F, Cl, Br, CN, NO_2 , OR^b , $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_{1-9} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 5-6원성 헤�테로사이클릴, 페닐, 페닐- C_{1-2} 알킬렌 또는 5-6원성 헤�테로아릴이고, 여기서 각각의 C_{1-9} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 5-6원성 헤�테로사이클릴, 페닐, 페닐- C_{1-2} 알킬렌 및 5-6원성 헤테로아릴은 독립적으로 비-치환되거나 또는 F, Cl, Br, CN, NO_2 , OR^b , $-NR^cR^d$, 메틸, 에틸, n -프로필 또는 i -프로필로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 치환되는, 화합물.

청구항 6

제1항에 있어서,

각각의 R^a , R^b , R^c , 및 R^d 가 독립적으로 H, 메틸, 에틸, i -프로필, n -프로필, n -부틸, t -부틸, C_{1-3} 할로알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 3-6원성 헤�테로사이클릴, 페닐이거나; 또는 R^c 및 R^d 가 이들에 부착된 질소 원자와 함께 5-6원성 헤�테로사이클릭 고리를 형성하며, 여기서 각각의 메틸, 에틸, i -프로필, n -프로필, n -부틸, t -부틸, C_{3-6} 사이클로알킬, 3-6원성 헤�테로사이클릴, 페닐 및 5-6원성 헤�테로사이클릭 고리는 독립적으로 비-치환되거나 또는 F, Cl, CN, OH, NH_2 , C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬 또는 메톡시로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 치환되는, 화합물.

청구항 7

제1항에 있어서,

각각의 R^w 는 독립적으로 F, Cl, Br, CN, NO_2 , $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, 메틸, 에틸, i -프로필, n -프로필, n -부틸, 또는 t -부틸이고, 여기서 각각의 메틸, 에틸, i -프로필, n -프로필, n -부틸, 및 t -부틸은 독립적으로 비-치환되거나 또는 1, 2, 3 또는 4개의 U로 치환되며; 및

각각의 U는 독립적으로 F, Cl, Br, CF_3 , NO_2 , CN, $=O$, N_3 , OR^b , $-NR^cR^d$, 메틸, 에틸, i -프로필, n -프로필, n -부틸 또는 t -부틸인, 화합물.

청구항 8

제2항에 있어서,

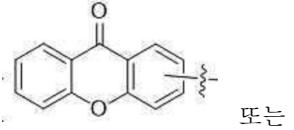
A가 C_{5-6} 카보사이클릭 고리, 5-6원성 헤�테로사이클릭 고리, 벤젠 고리, 나프탈렌 고리 또는 5-6원성 헤�테로방향

족 고리인, 화합물.

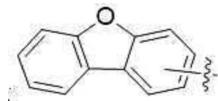
청구항 9

제1항에 있어서,

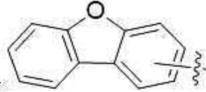
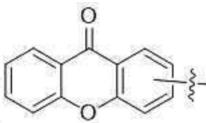
각각의 R^2 가 독립적으로 F, 에티닐, 프로피닐, OR^b (여기서, R^b 는 페닐임), C_{3-6} 카보사이클릴, 5-6원성 헤테로사이클릴, 페닐, 나프틸, 푸릴, 벤조푸릴, 피롤릴, 피리딜, 피라졸릴, 이미다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 옥사다이아졸릴, 1,3,5-트리아지닐, 티아졸릴, 티에닐, 벤조티에닐, 피라지닐, 피리다지



닐, 피리미딜, 인돌릴, 푸리닐, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 페녹스티닐 (phenoxthinyll), 또는



이고, 여기서 각각의 에티닐, 프로피닐, C_{3-6} 카보사이클릴, 5-6원성 헤�테로사이클릴, 페닐, 나프틸, 푸릴, 벤조푸릴, 피롤릴, 피리딜, 피라졸릴, 이미다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 옥사다이아졸릴, 1,3,5-트리아지닐, 티아졸릴, 티에닐, 벤조티에닐, 피라지닐, 피리다지닐, 피리미딜,



인돌릴, 푸리닐, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 페녹스티닐, 및 는 독립적으로 비-치환되거나 또는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R' 으로 치환되되, 단, m 이 1이면, R^2 는 F가 아니고, m 이 2인 경우, 2개의 R' 은 동시에 F가 아닌, 화합물.

청구항 10

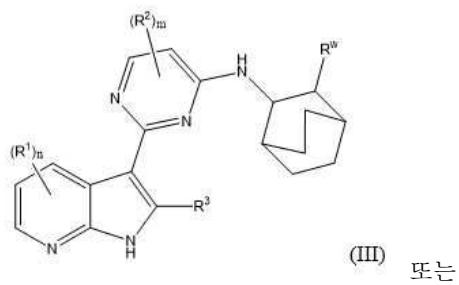
제2항에 있어서,

A가 C_{5-6} 카보사이클릭 고리, 5-6원성 헤테로사이클릭 고리, 벤젠, 나프탈렌, 푸란, 벤조푸란, 피롤, 피리дин, 피라졸, 이미다졸, 벤조이미다졸, 트리아졸, 테트라졸, 옥사졸, 옥사다이아졸, 1,3,5-트리아진, 티아졸, 티오펜, 벤조티펜, 피라진, 피리다진, 피리미딘, 인돌, 푸린, 퀴놀린 또는 이소퀴놀린인, 화합물.

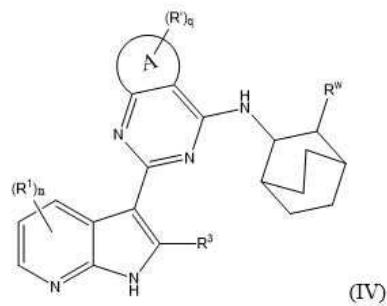
청구항 11

제1항에 있어서,

상기 화합물이 식 (III) 또는 (IV) 을 가지는 것인, 화합물:



(III) 또는

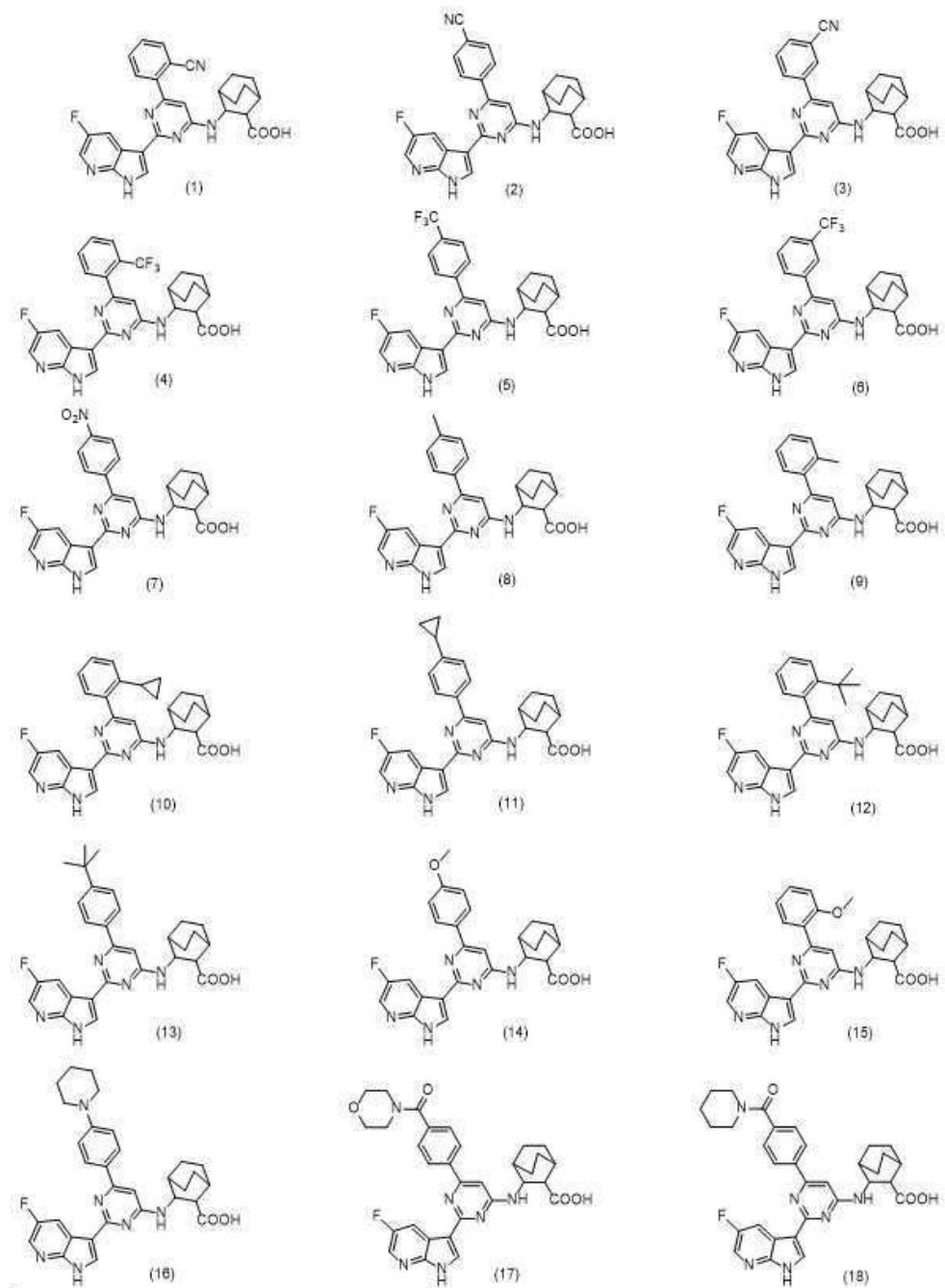


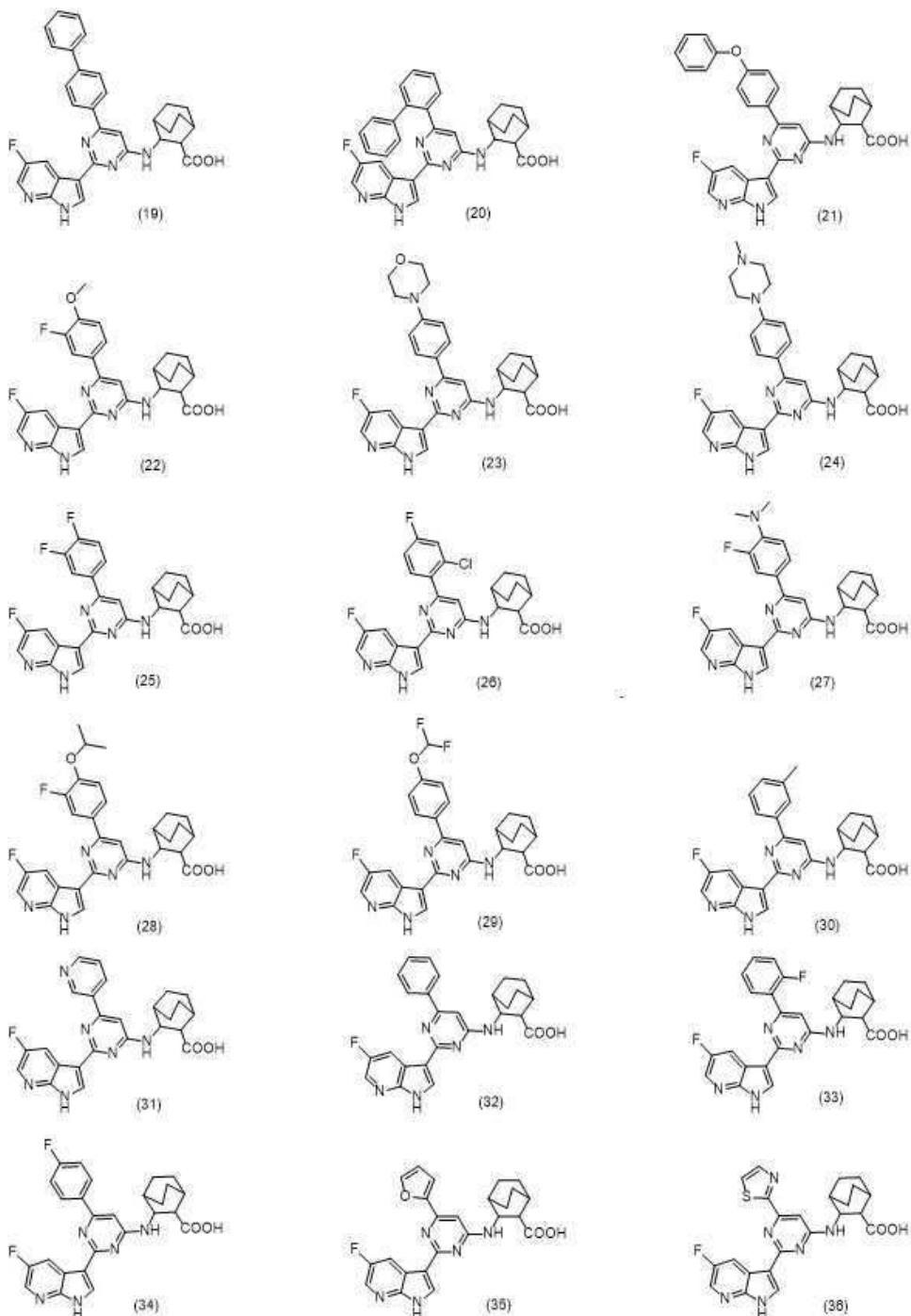
(IV)

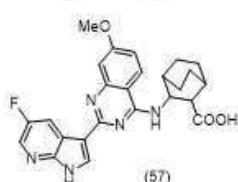
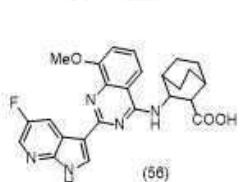
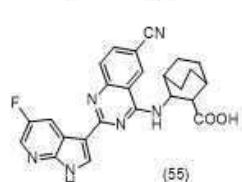
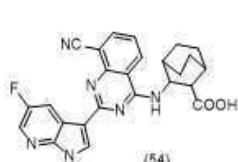
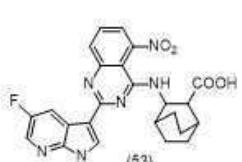
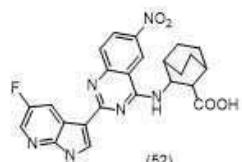
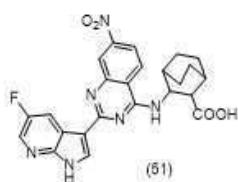
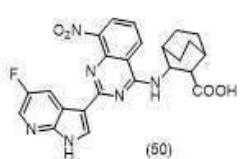
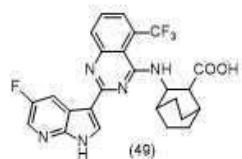
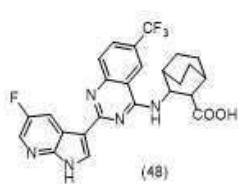
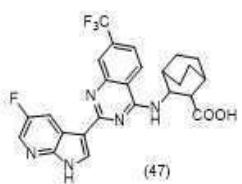
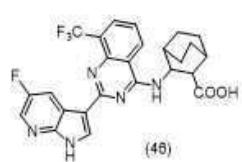
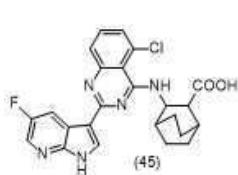
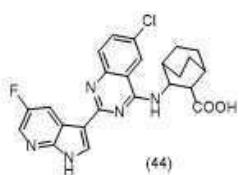
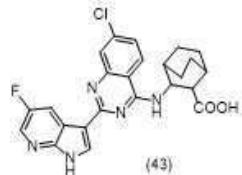
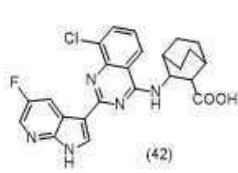
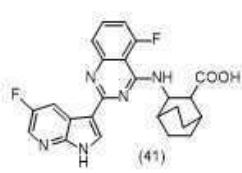
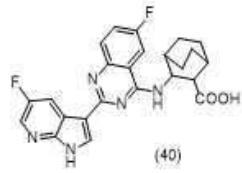
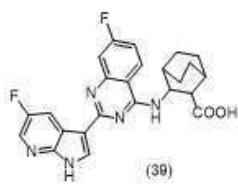
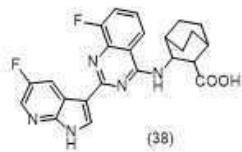
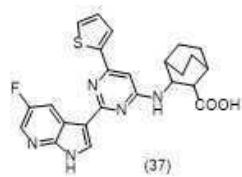
청구항 12

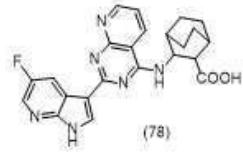
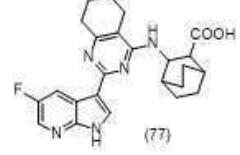
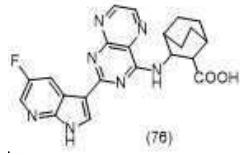
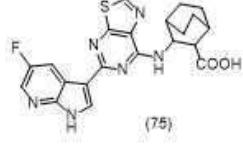
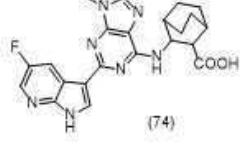
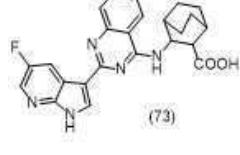
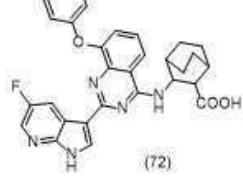
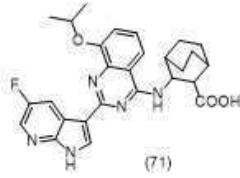
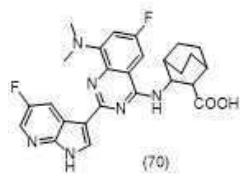
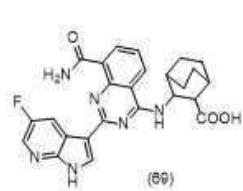
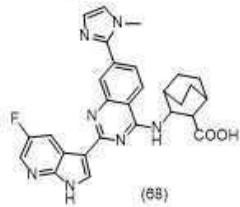
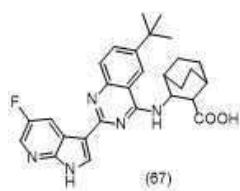
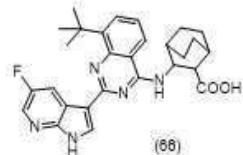
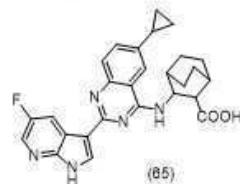
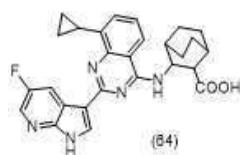
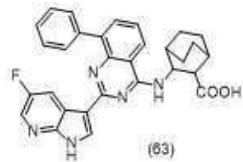
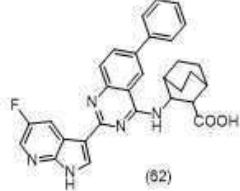
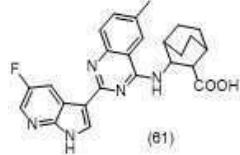
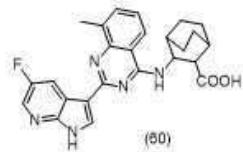
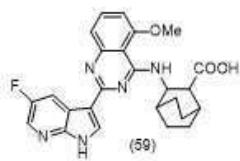
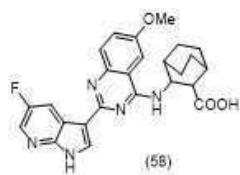
제1항에 있어서,

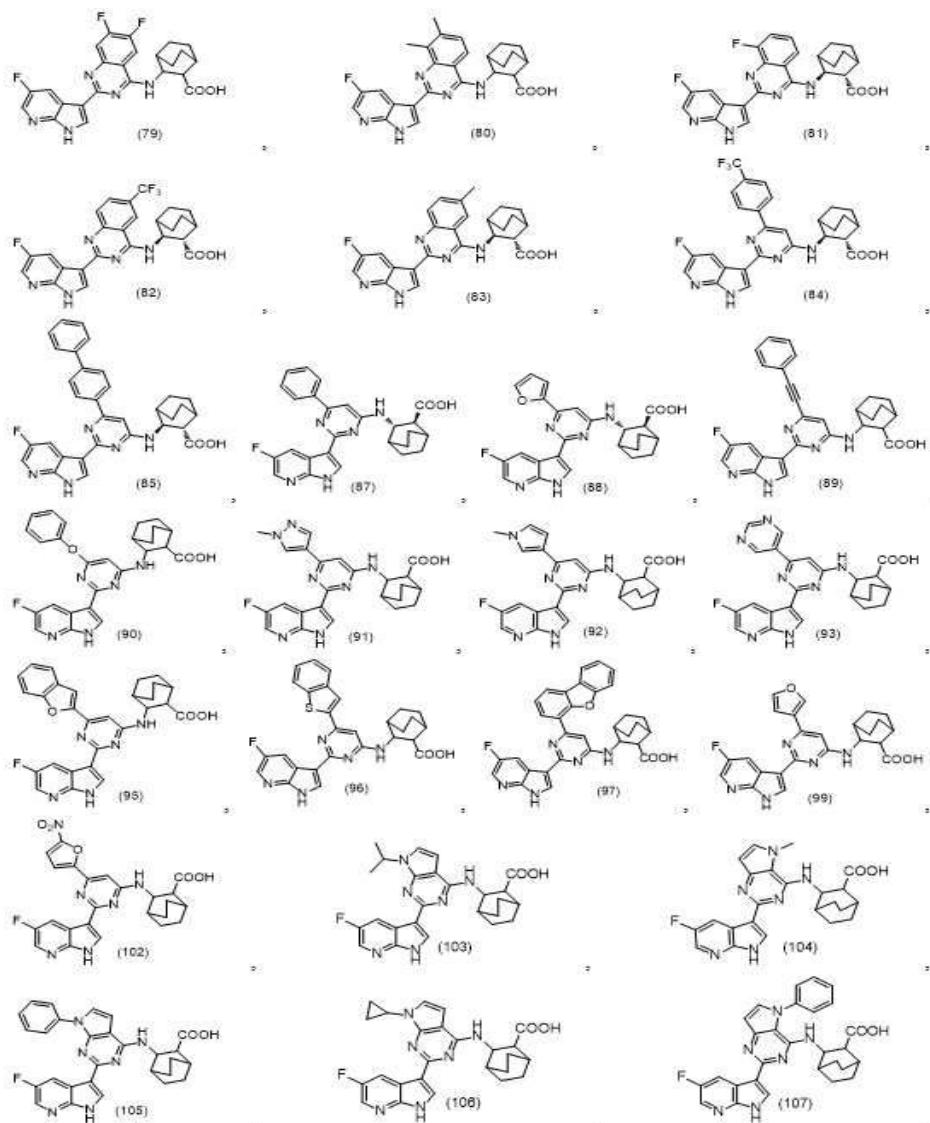
하기 구조들 중 하나를 가진 화합물, 또는 이의 입체이성질체, 호변이성질체, N-산화물, 용매화물, 또는 약제학적으로 허용가능한 염:

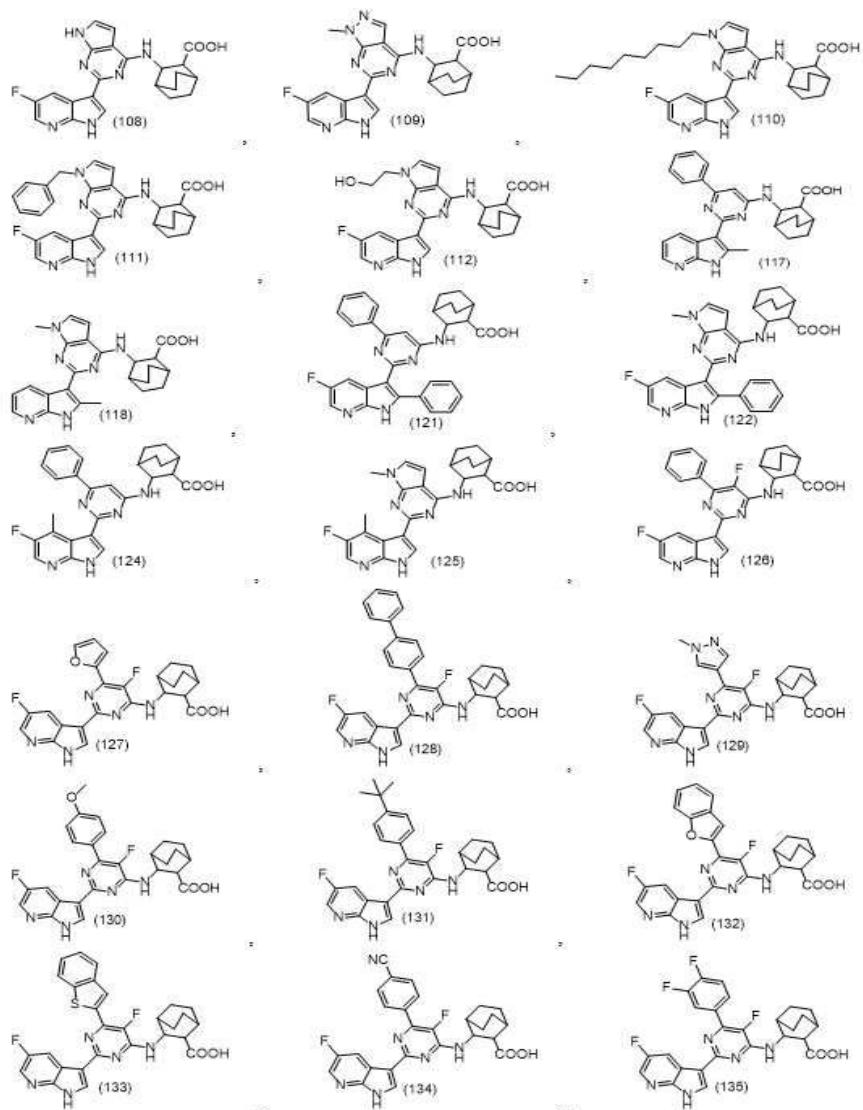


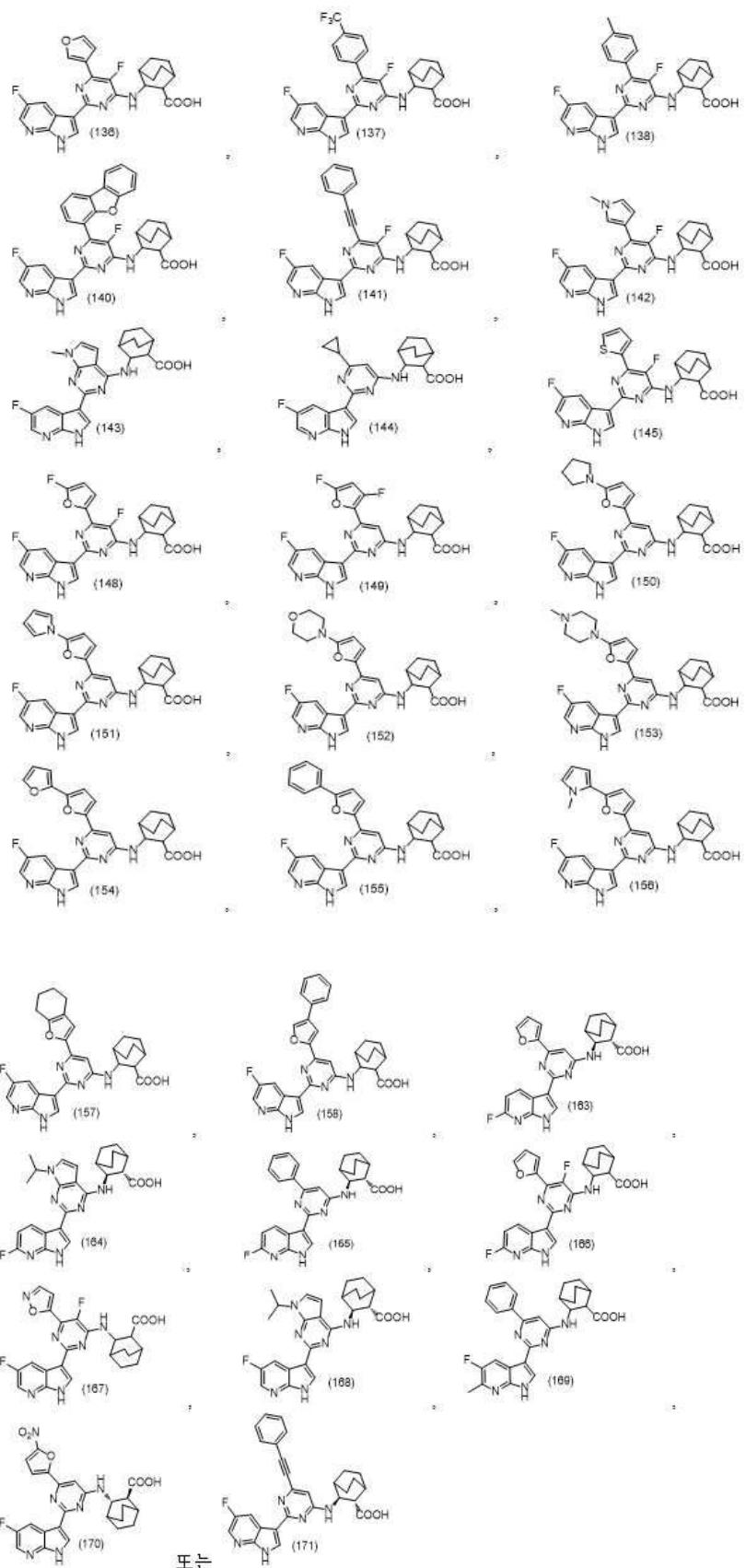












청구항 13

제1항에 있어서,

바이러스 감염에 의해 유발되는 장애 또는 질환을 예방, 관리, 치료 또는 완화하는데 사용하기 위한 것인, 화합

물.

청구항 14

제13항에 있어서,

상기 바이러스 감염이 인플루엔자 바이러스 감염인, 화합물.

청구항 15

제1항에 있어서,

인플루엔자 바이러스의 RNA 중합효소를 저해하는데 사용하기 위한 것인, 화합물.

청구항 16

제1항에 있어서,

바이러스 감염에 의해 유발되는 장애 또는 질환을 예방, 관리, 치료 또는 완화하기 위한 약제의 제조에 사용하기 위한 것인, 화합물.

청구항 17

제16항에 있어서,

상기 바이러스 감염이 인플루엔자 바이러스 감염인, 화합물.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 유효량으로 포함하고, 바이러스 감염에 의해 유발되는 장애 또는 질환을 예방, 관리, 치료 또는 완화하는데 사용되는, 약학적 조성물.

청구항 19

제18항에 있어서,

약제학적으로 허용가능한 담체, 보강제, 비히클 또는 이들의 조합물을 더 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 20

제18항에 있어서,

하나 이상의 치료학적 물질을 더 포함하며,

상기 치료학적 물질이 항-인플루엔자 바이러스 제제 또는 항-인플루엔자 바이러스 백신인, 약학적 조성물.

청구항 21

제20항에 있어서,

상기 치료학적 물질이 아만타딘 (amantadine), 리만타딘 (rimantadine), 오셀타미비르 (oseltamivir), 자나미비르 (zanamivir), 페라미비르 (peramivir), 라니나미비르 (laninamivir), 라니나미비르 옥타노에이트 수화물 (laninamivir octanoate hydrate), 파비피라비르 (favipiravir), 아르비돌 (arbidol), 리바비린 (ribavirin), 스타키플린 (stachyflin), 인가비린 (ingavirin), 플루다제 (fludase), CAS no.1422050-75-6, 인플루엔자 백신 또는 이들의 조합물인, 약학적 조성물.

청구항 22

제18항에 있어서,

상기 바이러스 감염이 인플루엔자 바이러스 감염인, 약학적 조성물.

청구항 23

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 유효

량으로 포함하는 약학적 조성물을 치료학적 유효량으로 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 인간을 제외한 개체에서 바이러스 감염에 의해 유발되는 장애 또는 질환을 예방, 관리, 치료 또는 완화하는 방법.

청구항 24

제23항에 있어서,

상기 바이러스 감염이 인플루엔자 바이러스 감염인, 방법.

청구항 25

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 유효량으로 포함하는 약학적 조성물을 치료학적 유효량으로 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 인간을 제외한 개체에서 인플루엔자 바이러스의 RNA 중합효소를 저해하는 방법.

청구항 26

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001]

관련 출원에 대한 교차-참조

[0002]

본 출원은 중국 지적재산기구에 2015년 12월 9일자로 출원된 중국 출원번호 201510908329.2에 대한 우선권을 주장하며, 이의 전체 내용이 원용에 의해 본 명세서에 포함된다.

[0003]

발명의 기술 분야

[0004]

본 발명은 약학 분야에 관한 것으로, 보다 상세하게는 인플루엔자 바이러스 복제 저해제로서 사용되는 새로운 화합물, 이의 제조 방법, 이 화합물을 포함하는 약학적 조성물 및 인플루엔자 치료에 있어 화합물 및 약학적 조성물의 용도에 관한 것이다. 특히, 본 발명의 화합물은 인플루엔자 바이러스의 RNA 중합효소의 저해제로서 사용될 수 있다.

배경 기술

[0005]

인플루엔자는, 인플루엔자 바이러스에 의해 유발되며 높은 유병률, 광범위하고 빠른 전파가 특징적인, 급성 호흡기 감염 질환으로, 인간 건강에 유해하다. 인플루엔자 바이러스는 면역계가 약한 노인과 어린이, 그리고 폐렴 또는 심폐 부전과 같이 면역약화된 환자들에서 심각한 증상들을 야기할 수 있다. 인플루엔자 바이러스는 인플루엔자 바이러스를 H1N1으로 지칭한 영국인 월슨 스미스에 의해 최초로 발견되었다. H는 혈구응집소를 나타내고; N은 뉴라미다제를 나타내며; 숫자는 상이한 타입을 표시한다. 인플루엔자 바이러스는 발견된 이래로 여러번 대유행을 일으켰으며, 인플루엔자 바이러스의 발병은 거의 10년 주기로 발생하여, 전세계적으로 상당한 손실을 초래한다. 인플루엔자는 전 세계적으로 매년 발생을 전파하여, 사망자 약 25만명 내지 50만명과 중증 질환 사례 약 300만명 내지 500만건이 발생하고 있으며, 전세계적으로 인구의 전체 약 5% - 15%가 감염된다. 매번 대유행은 인간에서 새로운 균주의 출현이 원인이었다. 일반적으로, 이러한 새로운 균주는 기존의 인플루엔자 바이러스가 다른 동물 종에서 인간에게로 전파됨으로써 발생한다.

[0006]

인플루엔자 바이러스는 오르토믹소비리대 (orthomyxovirida) 과, 인플루엔자 바이러스 속에 속하는 RNA 바이러스이다. 인플루엔자 바이러스는, 비리온 핵 단백질 (NP)과 기질 단백질 (M)의 항원 특징 및 유전자 특징의 차이에 따라, A, B, C 세 가지 유형으로 분류된다. 이러한 3가지 유형의 인플루엔자 바이러스는 생화학적 특징과 생물학적 특징이 유사하다. 바이러스 입자는 직경이 80-120 nm이며, 필라멘트 형태일 수도 있지만, 일반적으로 거의 구형이다. 바이러스는 3개의 층으로 구성되는데, 내층은 핵 단백질 (NP), P 단백질 및 RNA를 함유한 바이러스 뉴클레오팜시드이다. NP는 유형 특이성 및 항원 안정성을 가진 가용성 항원 (S 항원)이다. P 단백질 (P1, P2, P3)은 RNA 전사 및 복제에 필요한 중합효소일 수 있다. 바이러스의 중간 막은 지질 층과 막 단백질 층 (M P)으로 구성되며, MP는 항원 안정성과 유형 특이성을 가지고 있다. 외층은 2종의 서로 다른 당단백질 돌기, 즉 헬어글루터닌 (H) 및 뉴라미다제 (N)로 이루어진 방사상 결절 (radial tuber)이다. H는 민감성 세포 표면에 바이러스 흡착을 위한 도구로서 적혈구의 응집을 일으킬 수 있으며, N은, 점액 단백질과 세포 표면에 특이적인 당

단백질 수용체의 말단에 위치한 N-아세틸뉴라민산을 가수분해할 수 있는, 바이러스 복제가 완료된 후 세포 표면에서 해리되기 위한 도구이다. H와 N 둘다 변이 특징이 있으며, 균주 특이적인 항원을 가지고 있어, 이의 항체는 예방 효과를 가진다.

[0007] 인플루엔자바이러스 A는 인플루엔자 A 바이러스 한종이 있다. 야생 수생 조류 (wild aquatic bird)가 매우 다양한 인플루엔자 A의 자연 숙주이다. 때때로, 바이러스는 다른 종으로 전파되어, 가축에 치명적인 질병을 유발하거나 또는 인간 인플루엔자 유행을 야기할 수 있다. A형 바이러스는 3가지 유형의 인플루엔자들 중 가장 병독성이 높은 인간 병원체이며, 가장 심각한 질환을 야기하며, 다른 종으로 전파되어 인간 인플루엔자 유행을 유발할 수 있다. 인플루엔자 A 바이러스는 이들 바이러스에 대한 항체 반응을 토대로 여러가지 혈청형으로 세분할 수 있다. 인간에서 확증된 혈청형은, 확인된 인간 유행성 사망자 수로 순위를 매겼을 때, 1918년 스페인 독감을 유발한 H1N1; 1957년에 아시아 독감을 유발한 H2N2; 1968년 홍콩 독감을 유행시킨 H3N2; 2007-2008년 인플루엔자 시즌에 유행성 위협을 야기한 H5N1; 희귀한 동물원성 감염 가능성 (zoonotic potential)을 가진 H7N7; 인간 및 돼지에서 유행한 H1N2; H9N2; H7N2; H7N3; 및 H10N7이다.

[0008] 인플루엔자바이러스 B로는 인플루엔자 B 바이러스 한종이 있으며, 이는 국지적인 유행성 인플루엔자를 유발하지만, 인플루엔자 대유행은 유발하지 못한다. 인플루엔자 B 감염에 감수성인 것으로 알려진 유일한 동물이 사람과 바다표범이다. 이 타입의 인플루엔자는 A형 보다 2-3배 천천히 변이가 발생하며, 그래서 유전자 다양성이 낮고, 인플루엔자 B 혈청형도 한가지뿐이다. 인플루엔자 B에 대한 일정 수준의 면역성은, 항원 다양성 부족으로 인해, 일반적으로 어린 나이에 획득된다. 그러나, 인플루엔자 B는 지속적인 면역이 가능하지 않을 정도로 변형된다. 이러한 항원 변화 속도 저하가, 제한된 숙주 범위 (교차 종의 항원 이동 저해)와 결합되어, 인플루엔자 B의 유행이 발생되지 않게 한다.

[0009] 인플루엔자바이러스 C로는 인플루엔자 C 바이러스 한종이 있으며, 이는 산발적인 형태로 존재하며, 일반적으로 어린이에게서 경미한 질병만 유발한다. 인플루엔자바이러스 C는 일반적으로 인플루엔자 유행을 유발하지 못하며, 인간 및 돼지에 감염된다.

[0010] 바이러스는 특이하게, 계놈이 하나의 조각으로 된 핵산이 아니며, 분절화된 (-) 센스 RNA 조각 7개 또는 8개를 가지고 있다. 인플루엔자 A 바이러스의 계놈은 단백질 11종을 코딩한다: 햄어글루티닌 (H), 뉴라미다제 (N), 핵단백질 (N), M1, M2, NS1, NS2 (NEP), PA, PB1 (중합효소 베이직 1), PB1-F2 및 PB2. 햄어글루티닌 (H) 및 뉴라미다제 (N)는 바이러스 입자의 외측에 존재하는 2개의 큰 당단백질이다. HA는 바이러스의 타겟 세포에의 결합과 바이러스 계놈의 타겟 세포로의 도입을 매개하는 렉틴이고, NA는 성숙한 바이러스 입자에 결합하는 당을 절단함으로써 감염된 세포에서 후대 바이러스를 방출하는데 관여한다. 즉, 이들 단백질이 항바이러스제의 표적이다. 또한, 이들 단백질은 항체를 생성시킬 수 있는 항원이다. 인플루엔자 A 바이러스는 H 및 N에 대한 항체 반응을 토대로 서브타입들로 분류된다. 이러한 HA 및 NA의 여러가지 타입들은, 예를 들어 H5N1과 같이, H 및 N 차이에 따라 구성된다.

[0011] 백신 접종과 항-바이러스제의 사용이 인플루엔자 유행에 대응하는 중요한 도구이다. 독감 바이러스 항원의 높은 돌연변이율로 인해, 백신을 인플루엔자 유행 전에 대량 생산할 수 없다. 인플루엔자에 대해 사용되는 2가지 유형의 항바이러스제는 M2 단백질 저해제 (아만타딘 (amantadine) 및 리만타딘 (rimantadine)) 및 뉴라미다제 저해제 (오셀타미비르 (oseltamivir), 자나미비르 (zanamivir), 페라미비르 (peramivir) 및 라니나미비르 (laninamivir))이다. 그러나 인플루엔자 바이러스는 이를 약물 모두에 약물 내성을 나타낸다. 따라서, 새로운 항-인플루엔자 치료제에 대한 지속적인 요구가 존재하고 있다.

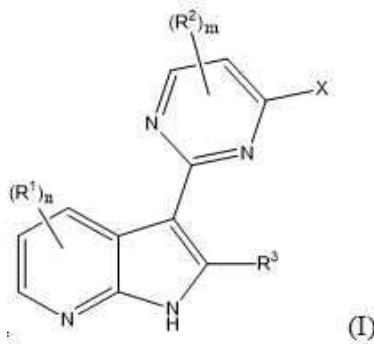
[0012] 새로운 기전을 가진 새로운 항-바이러스제로서 파비피라비르 (favipiravir)가 출시되었으며, 이는 바이러스 유전자 복제 저해를 표적으로 하기 위해 인플루엔자 바이러스의 RNA 중합효소를 저해함으로써 항-바이러스 작용을 수행하지만, 인플루엔자 바이러스에 대한 치료학적 효과 및 약물 내성은 여전히 입증이 필요한 실정이다. 따라서, 이러한 기전의 항-인플루엔자 제제로서 또 다른 화합물에 대한 연구가 여전히 필요한 실정이다.

발명의 내용

[0013] 본 발명은 인플루엔자 바이러스의 RNA 중합효소 저해제로서 사용되는 새로운 유형의 화합물을 개시한다. 이 화합물 및 이의 조성물은 환자에서 바이러스 감염을 예방, 관리, 치료 또는 완화하기 위한 약제의 제조에 사용될 수 있다.

[0014] 일 측면에서, 본 발명은 식 (I)을 가진 화합물, 또는 이의 임체이성질체, 호변이성질체, N-산화물, 용매화물,

대사산물, 약제학적으로 허용가능한 염 또는 프로드력을 제공한다.



[0015]

[0016] 상기 식에서, R¹, R², R³, X, m 및 n은 본원에 정의된 바와 같이 정의된다.

[0017]

특정 구현예들에서, 각각의 R¹ 및 R³는 독립적으로 H, F, Cl, Br, CN, NO₂, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, OR^b, -NR^cR^d, R^bO-C₁₋₄ 알킬렌, R^dR^cN-C₁₋₄ 알킬렌, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₈ 사이클로알킬, C₃₋₈ 사이클로알킬-С₁₋₄ 알킬렌, 3-12원성 헤테로사이클릴, (3-12원성 헤테로사이클릴)-C₁₋₄ 알킬렌, C₆₋₁₀ 아릴, C₆₋₁₀ 아릴-C₁₋₄ 알킬렌, 5-10원성 헤테로아릴 또는 (5-10원성 헤�테로아릴)-C₁₋₄ 알킬렌이고, 여기서 각각의 C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₈ 사이클로알킬, C₃₋₈ 사이클로알킬-C₁₋₄ 알킬렌, 3-12원성 헤�테로사이클릴, (3-12원성 헤�테로사이클릴)-C₁₋₄ 알킬렌, C₆₋₁₀ 아릴, C₆₋₁₀ 아릴-C₁₋₄ 알킬렌, 5-10원성 헤�테로아릴 및 (5-10원성 헤�테로아릴)-C₁₋₄ 알킬렌은 독립적으로 비-치환되거나 또는 F, Cl, Br, CN, OR^b, -NR^cR^d, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, R^bO-C₁₋₄ 알킬렌 또는 R^dR^cN-C₁₋₄ 알킬렌으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 치환되며;

[0018]

n은 0, 1, 2 또는 3이고;

[0019]

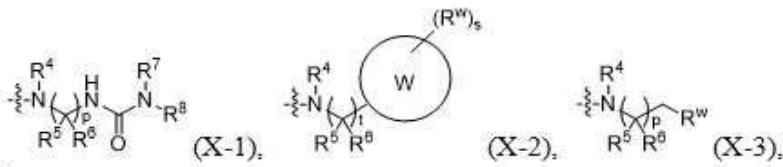
각각의 R²는 독립적으로 F, C₂₋₆ 알키닐, OR^b, C₃₋₁₂ 카보사이클릴, C₃₋₁₂ 카보사이클릴-C₁₋₄ 알킬렌, 3-12원성 헤테로사이클릴, (3-12원성 헤�테로사이클릴)-C₁₋₄ 알킬렌, C₆₋₁₀ 아릴, C₆₋₁₀ 아릴-C₁₋₄ 알킬렌, 5-14원성 헤테로아릴, (5-14원성 헤�테로아릴)-C₁₋₄ 알킬렌이거나; 또는 2개의 인접한 R²는, 이들에 부착된 원자와 함께, C₃₋₁₂ 카보사이클릭 고리, 3-12원성 헤�테로사이클릭 고리, C₆₋₁₀ 방향족 고리 또는 5-10원성 헤테로방향족 고리를 형성하고, 여기서 각각의 C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₁₂ 카보사이클릴, C₃₋₁₂ 카보사이클릴-C₁₋₄ 알킬렌, 3-12원성 헤�테로사이클릴, (3-12원성 헤�테로사이클릴)-C₁₋₄ 알킬렌, C₆₋₁₀ 아릴, C₆₋₁₀ 아릴-C₁₋₄ 알킬렌, 5-14원성 헤�테로아릴, (5-14원성 헤�테로아릴)-C₁₋₄ 알킬렌, C₃₋₁₂ 카보사이클릭 고리, 3-12원성 헤�테로사이클릭 고리, C₆₋₁₀ 방향족 고리 및 5-10원성 헤�테로방향족 고리는 독립적으로 비-치환되거나 또는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R'으로 치환되되, 단, m이 1이면, R²는 F가 아니며;

[0020]

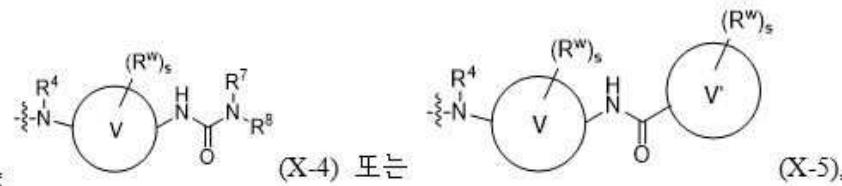
각각의 R'은 독립적으로 F, Cl, Br, CN, NO₂, 옥소 (=O), OR^b, -NR^cR^d, R^bO-C₁₋₄ 알킬렌, R^dR^cN-C₁₋₄ 알킬렌, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁₋₁₀ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₃₋₆ 사이클로알킬, C₃₋₆ 사이클로알킬-C₁₋₄ 알킬렌, 3-6원성 헤�테로사이클릴, (3-6원성 헤�테로사이클릴)-C₁₋₄ 알킬렌, C₆₋₁₀ 아릴, C₆₋₁₀ 아릴-C₁₋₄ 알킬렌, 5-6원성 헤테로아릴 또는 (5-6원성 헤�테로아릴)-C₁₋₄ 알킬렌이고, 여기서 각각의 C₁₋₁₀ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₃₋₆ 사이클로알킬, C₃₋₆ 사이클로알킬-C₁₋₄ 알킬렌, 3-6원성 헤�테로사이클릴, (3-6원성 헤�테로사이클릴)-C₁₋₄ 알킬렌, C₆₋₁₀ 아릴, C₆₋₁₀ 아릴-C₁₋₄ 알킬렌, 5-6원성 헤�테로아릴 및 (5-6원성 헤�테로아릴)-C₁₋₄ 알킬렌은 독립적으로 비-치환되거나 또는 F, Cl, Br, CN, NO₂, OR^b, -NR^cR^d, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, R^bO-C₁₋₄ 알킬렌 또는 R^dR^cN-C₁₋₄ 알킬렌으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 치환되며;

[0021] m은 1 또는 2이고;

[0022] X는 하기 하위-식들 중 하나이고:



[0023]



[0024]

[0025] 상기 식에서, R⁴는 H 또는 C₁₋₆ 알킬이고, 여기서 C₁₋₆ 알킬은 1, 2, 3 또는 4개의 U로 선택적으로 치환되고;

[0026] 각각의 R⁵, R⁶, R⁷ 및 R⁸은 독립적으로 H 또는 C₁₋₆ 알킬이거나; 또는 R⁵ 및 R⁶는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 C₃₋₈ 사이클로알킬 기, 3-6원성 헤테로사이클릭 고리, C₆₋₁₀ 방향족 고리 또는 5-10원성 헤테로방향족 고리를 형성하거나; 또는 R⁷ 및 R⁸은 이들에 부착된 질소 원자와 함께 3-6원성 헤테로사이클릭 고리 또는 5-10원성 헤테로방향족 고리를 형성하며, 여기서 각각의 C₁₋₆ 알킬, C₃₋₈ 사이클로알킬, 3-6원성 헤�테로사이클릭 고리, C₆₋₁₀ 방향족 고리 또는 5-10원성 헤�테로방향족 고리는 독립적으로 비-치환되거나 또는 1, 2, 3 또는 4개의 U로 치환되며;

[0027] W는 C₃₋₁₂ 카보사이클릭 고리 또는 3-12원성 헤�테로사이클릭 고리이고;

[0028] 각각의 V 및 V'은 독립적으로 C₃₋₁₂ 사이클로알칸 고리, 3-12원성 헤�테로사이클릭 고리, C₆₋₁₀ 방향족 고리 또는 5-10원성 헤�테로방향족 고리이고;

[0029] 각각의 R^w는 독립적으로 F, Cl, Br, CN, NO₂, 옥소 (=O), -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -S(=O)R^e, -S(=O)NR^cC(=O)R^a, -S(=O)NR^cR^d, (R^bO)₂P(=O)-C₀₋₂ 알킬렌, OR^b, -NR^cR^d, R^bO-C₁₋₂ 알킬렌, R^dR^cN-C₁₋₂ 알킬렌, C₁₋₆ 알킬, 5-6원성 헤테로아릴 또는 5-6원성 헤테로사이클릴이고, 여기서 각각의 C₁₋₆ 알킬, 5-6원성 헤�테로아릴 또는 5-6원성 헤�테로사이클릴은 독립적으로 비-치환되거나 또는 1, 2, 3 또는 4개의 U로 치환되며;

[0030] 각각의 U는 독립적으로 F, Cl, Br, NO₂, CN, 옥소 (=O), N₃, OR^b, -NR^cR^d, C₁₋₆ 알킬 또는 C₁₋₆ 할로알킬이고;

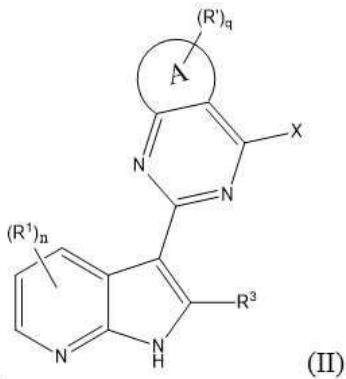
[0031] 각각의 s 및 t는 독립적으로 0, 1, 2 또는 3이고;

[0032] p는 1, 2 또는 3이고; 및

[0033] 각각의 R^a, R^b, R^c, R^d 및 R^e는 독립적으로 H, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₆ 사이클로알킬, C₃₋₆ 사이클로알킬-C₁₋₄ 알킬렌, 3-6원성 헤�테로사이클릴, (3-6원성 헤�테로사이클릴)-C₁₋₄ 알킬렌, C₆₋₁₀ 아릴, C₆₋₁₀ 아릴-C₁₋₄ 알킬렌, 5-10원성 헤�테로아릴, (5-10원성 헤�테로아릴)-C₁₋₄ 알킬렌이거나; 또는 R^c 및 R^d는 이들에 부착된 질소 원자와 함께 3-6원성 헤�테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 각각의 C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₆ 사이클로알킬, C₃₋₆ 사이클로알킬-C₁₋₄ 알킬렌, 3-6원성 헤�테로사이클릴, (3-6원성 헤�테로사이클릴)-C₁₋₄ 알킬렌, C₆₋₁₀ 아릴, C₆₋₁₀ 아릴-C₁₋₄ 알킬렌, 5-10원성 헤�테로아릴, (5-10원성 헤�테로아릴)-C₁₋₄ 알킬렌 및 3-6원성 헤�테로사이클릭 고리는 독립적으로 비-치환되거나 또는 F, Cl, CN, OH, NH₂, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 알콕시 또는 C₁₋₆ 알킬아미노로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 치환된다.

[0034]

다른 구현예들에서, 본 발명은 식 (II)를 가진 화합물, 또는 이의 입체이성질체, 호변이성질체, N-산화물, 용매화물, 대사산물, 약제학적으로 허용가능한 염 또는 프로드럭에 관한 것이다.



[0035]

[0036] 상기 식에서, A, R^1 , R^3 , X, R' , n 및 q는 본원에 정의된 바와 같이 정의된다.

[0037] 다른 구현예들에서, A는 C_{3-12} 카보사이클릭 고리, 3-12원성 헤테로사이클릭 고리, C_{6-10} 방향족 고리 또는 5-10원성 헤테로방향족 고리이고; 및

[0038] q는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이다.

[0039] 다른 구현예들에서, 각각의 R^1 및 R^3 는 독립적으로 H, F, Cl, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, OR^b , $-NR^cR^d$, C_{1-3} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 5-6원성 헤테로사이클릴, 폐닐 또는 5-6원성 헤테로아릴이고, 여기서 각각의 C_{1-3} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 5-6원성 헤테로사이클릴, 폐닐 또는 5-6원성 헤테로아릴은 독립적으로 비-치환되거나 또는 F, Cl, OR^b , $-NR^cR^d$, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬 또는 R^bO-C_{1-2} 알킬렌으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 치환된다.

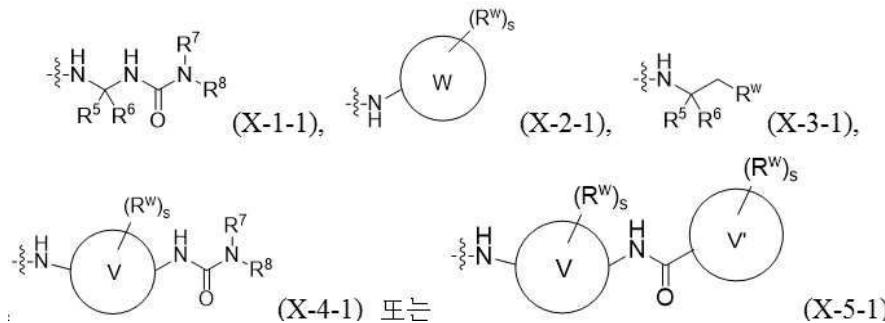
[0040] 다른 구현예들에서, 각각의 R^2 는 독립적으로 F, C_{2-6} 알키닐, OR^b , C_{3-6} 카보사이클릴, C_{3-6} 카보사이클릴- C_{1-2} 알킬렌, 5-6원성 헤테로사이클릴, (5-6원성 헤테로사이클릴)- C_{1-2} 알킬렌, 폐닐, 나프틸, 폐닐- C_{1-2} 알킬렌, 5-6원성 헤테로아릴, (5-6원성 헤�테로아릴)- C_{1-2} 알킬렌이거나; 또는 2개의 인접한 R^2 는, 이들에 부착된 원자와 함께, C_{5-6} 카보사이클릭 고리, 5-6원성 헤�테로사이클릭 고리, 벤젠 고리 또는 5-6원성 헤테로방향족 고리를 형성하고, 여기서 각각의 C_{2-6} 알키닐, C_{3-6} 카보사이클릴, C_{3-6} 카보사이클릴- C_{1-2} 알킬렌, 5-6원성 헤�테로사이클릴, (5-6원성 헤�테로사이클릴)- C_{1-2} 알킬렌, 폐닐, 나프틸, 폐닐- C_{1-2} 알킬렌, 5-6원성 헤�테로아릴, (5-6원성 헤�테로아릴)- C_{1-2} 알킬렌, C_{5-6} 카보사이클릭 고리, 5-6원성 헤�테로사이클릭 고리, 벤젠 고리 및 5-6원성 헤�테로방향족 고리는 독립적으로 비-치환되거나 또는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R' 으로 치환되되, 단, m이 1이면, R^2 는 F가 아니다.

[0041] 다른 구현예들에서, 각각의 R' 은 독립적으로 F, Cl, Br, CN, NO_2 , OR^b , $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_{1-9} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 5-6원성 헤�테로사이클릴, 폐닐, 폐닐- C_{1-2} 알킬렌 또는 5-6원성 헤테로아릴이고, 여기서 각각의 C_{1-9} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 5-6원성 헤�테로사이클릴, 폐닐, 폐닐- C_{1-4} 알킬렌 및 5-6원성 헤�테로아릴은 독립적으로 비-치환되거나 또는 F, Cl, Br, CN, NO_2 , OR^b , $-NR^cR^d$, 메틸, 에틸, n -프로필 또는 i -프로필로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 치환된다.

[0042] 다른 구현예들에서, 각각의 R^a , R^b , R^c , R^d 및 R^e 는 독립적으로 H, 메틸, 에틸, i -프로필, n -프로필, n -부틸, t -부틸, C_{1-3} 할로알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, C_{3-6} 사이클로알킬- C_{1-2} 알킬렌, 3-6원성 헤테로사이클릴, 폐닐, 폐닐- C_{1-2} 알킬렌이거나; 또는 R^c 및 R^d 는 이들에 부착된 질소 원자와 함께 5-6원성 헤테로사이클릭 고리를 형성하며, 여기서 각각의 메틸, 에틸, i -프로필, n -프로필, n -부틸, t -부틸, C_{3-6} 사이클로알킬, C_{3-6} 사이클로알킬- C_{1-2} 알킬

렌, 3-6원성 헤테로사이클릴, 페닐, 페닐- C_{1-2} 알킬렌 및 5-6원성 헤테로사이클릭 고리는 독립적으로 비-치환되거나 또는 F, Cl, CN, OH, NH₂, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 할로알킬 또는 메톡시로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 치환된다.

[0043] 다른 구현예들에서, X는 하기 하위-식들 중 하나이고:



[0044]

[0045] 상기 식에서, W, V, V', R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ 및 s는 본원에 정의된 바와 같이 정의된다.

[0046]

다른 구현예들에서, W는 C₆₋₈ 카보사이클릭 고리 또는 6-8원성 헤테로사이클릭 고리이다.

[0047]

다른 구현예들에서, V는 C₃₋₈ 사이클로알칸 고리, 3-8원성 헤테로사이클릭 고리, 벤젠 고리 또는 5-6원성 헤테로방향족 고리이다.

[0048]

다른 구현예들에서, V'은 C₃₋₈ 사이클로알칸 고리, 3-8원성 헤테로사이클릭 고리, 벤젠 고리 또는 5-6원성 헤테로방향족 고리이다.

[0049]

다른 구현예들에서, 각각의 R^w는 독립적으로 F, Cl, Br, CN, NO₂, 옥소 (=O), -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -S(=O)R^e, -S(=O)₂NR^cC(=O)R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, (R^bO)₂P(=O)-C₀₋₂ 알킬렌, OR^b, -NR^cR^d, R^bO-C₁₋₂ 알킬렌, R^dR^cN-C₁₋₂ 알킬렌, 메틸, 에틸, i-프로필, n-프로필, n-부틸, t-부틸, 테트라졸릴, 이속사졸릴, 옥사졸릴, 1,2,4-옥사다이아졸릴, 1,3,4-옥사다이아졸릴 또는 피라졸릴이고, 여기서 각각의 메틸, 에틸, i-프로필, n-프로필, n-부틸, t-부틸, 테트라졸릴, 이속사졸릴, 옥사졸릴, 1,2,4-옥사다이아졸릴, 1,3,4-옥사다이아졸릴 및 피라졸릴은 독립적으로 비-치환되거나 또는 1, 2, 3 또는 4개의 U로 치환된다.

[0050]

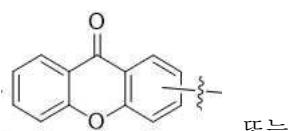
다른 구현예들에서, 각각의 U는 독립적으로 F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, 옥소 (=O), N₃, OR^b, -NR^cR^d, 메틸, 에틸, i-프로필, n-프로필, n-부틸 또는 t-부틸이다.

[0051]

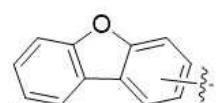
다른 구현예들에서, A는 C₅₋₆ 카보사이클릭 고리, 5-6원성 헤테로사이클릭 고리, 벤젠 고리, 나프탈렌 고리 또는 5-6원성 헤테로방향족 고리이다.

[0052]

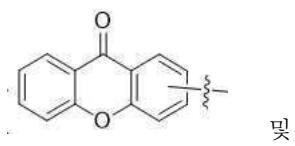
다른 구현예들에서, 각각의 R²는 독립적으로 F, 에티닐, 프로파닐, OR^b, C₃₋₆ 카보사이클릴, 5-6원성 헤테로사이클릴, 페닐, 나프틸, 페닐-C₁₋₂ 알킬렌, 푸릴, 벤조푸릴, 피롤릴, 피리딜, 피라졸릴, 이미다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 옥사다이아졸릴, 1,3,5-트리아지닐, 티아졸릴, 티에닐, 벤조티에닐, 피



라지닐, 피리다지닐, 피리미딜, 인돌릴, 푸리닐, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 페녹스티닐, 또는

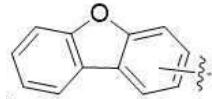


이고, 여기서 각각의 에티닐, 프로파닐, C₃₋₆ 카보사이클릴, 5-6원성 헤테로사이클릴, 페닐, 나프틸, 페닐-C₁₋₂ 알킬렌, 푸릴, 벤조푸릴, 피롤릴, 피리딜, 피라졸릴, 이미다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 옥사다이아졸릴, 1,3,5-트리아지닐, 티아졸릴, 티에닐, 벤조티에닐, 피라지닐, 피리



다지닐, 피리미딜, 인돌릴, 푸리닐, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 페녹스티닐,

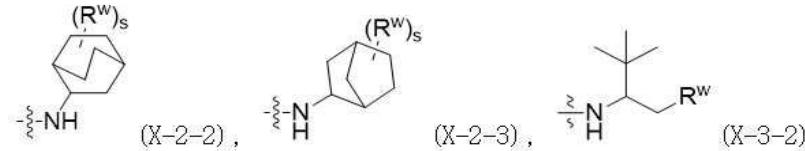
및



는 독립적으로 비-치환되거나 또는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R'으로 치환되되, 단, m이 1이면, R'은 F가 아니다.

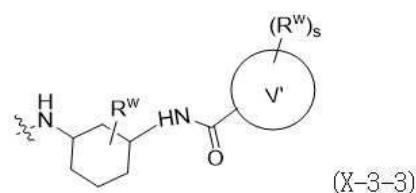
[0053]

다른 구현예들에서, X는 하기 하위-식들 중 하나이고:



[0054]

또는



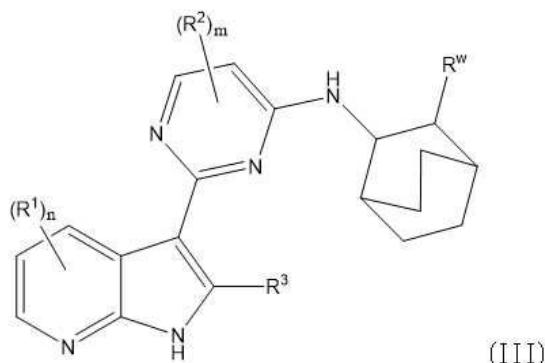
[0055] 상기 식에서, R^W, s 및 V'은 본원에 정의된 바와 같이 정의된다.

[0056]

다른 구현예들에서, A는 C₅₋₆ 카보사이클릭 고리, 5-6원성 헤테로사이클릭 고리, 벤젠, 나프탈렌, 푸란, 벤조푸란, 피롤, 피리딘, 피라졸, 이미다졸, 벤조이미다졸, 트리아졸, 테트라졸, 옥사졸, 옥사다이아졸, 1,3,5-트리아진, 티아졸, 티오펜, 벤조티펜, 피라진, 피리다진, 피리미딘, 인돌, 푸린, 퀴놀린 또는 이소퀴놀린이다.

[0057]

다른 구현예들에서, 본 발명은 식 (III)을 가진 화합물, 또는 이의 입체이성질체, 호변이성질체, N-산화물, 용매화물, 대사산물, 약제학적으로 허용가능한 염 또는 프로드럭에 관한 것이다.



[0058]

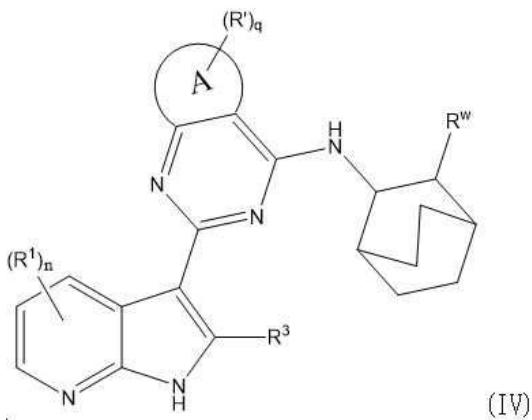
(III)

[0059]

상기 식에서, R^1, R^2, R^3, m, n 및 R^W는 본원에 정의된 바와 같이 정의된다.

[0060]

다른 구현예들에서, 본 발명은 식 (IV)을 가진 화합물, 또는 이의 입체이성질체, 호변이성질체, N-산화물, 용매화물, 대사산물, 약제학적으로 허용가능한 염 또는 프로드럭에 관한 것이다.

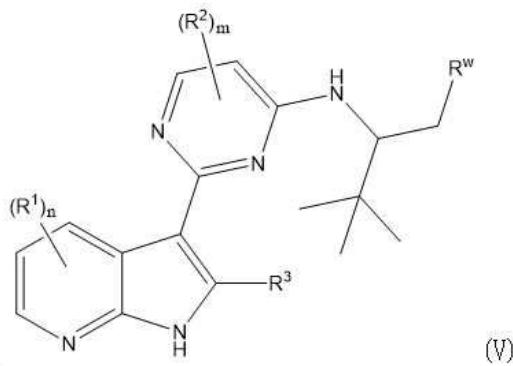


[0061]

[0062] 상기 식에서, A, R¹, R³, R', n, q 및 R^w는 본원에 정의된 바와 같이 정의된다.

[0063]

다른 구현예들에서, 본 발명은 식 (V)을 가진 화합물, 또는 이의 임체이성질체, 호변이성질체, N-산화물, 용매화물, 대사산물, 약제학적으로 허용가능한 염 또는 프로드럭에 관한 것이다.

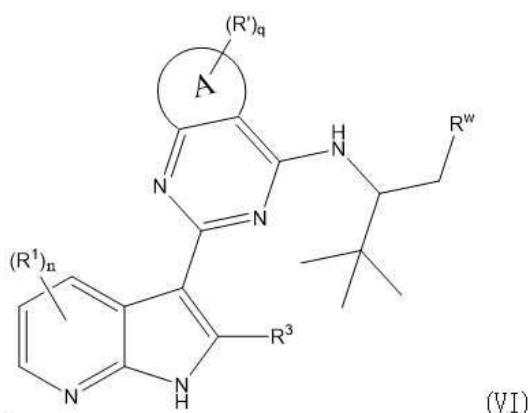


[0064]

[0065] 상기 식에서, R¹, R², R³, m, n 및 R^w는 본원에 정의된 바와 같이 정의된다.

[0066]

다른 구현예들에서, 본 발명은 식 (VI)을 가진 화합물, 또는 이의 임체이성질체, 호변이성질체, N-산화물, 용매화물, 대사산물, 약제학적으로 허용가능한 염 또는 프로드럭에 관한 것이다.

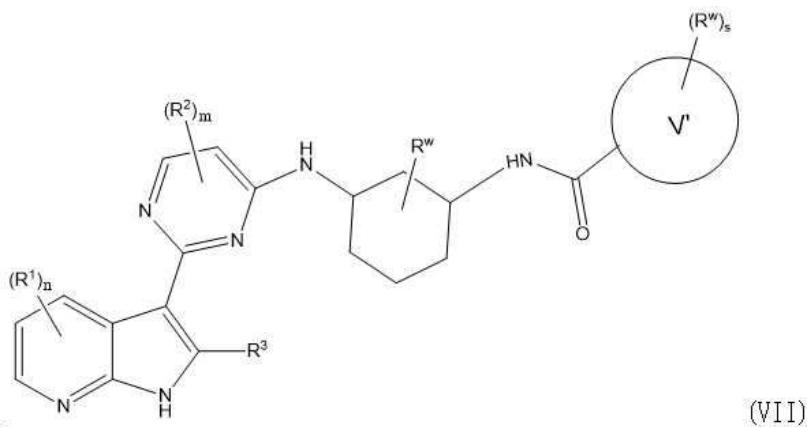


[0067]

[0068] 상기 식에서, A, R¹, R³, R', n, q 및 R^w는 본원에 정의된 바와 같이 정의된다.

[0069]

다른 구현예들에서, 본 발명은 식 (VII)을 가진 화합물, 또는 이의 임체이성질체, 호변이성질체, N-산화물, 용매화물, 대사산물, 약제학적으로 허용가능한 염 또는 프로드럭에 관한 것이다.

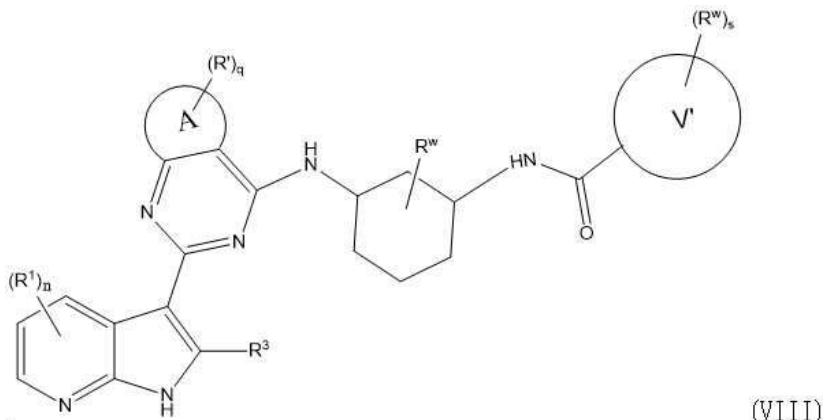


[0070]

[0071] 상기 식에서, R^1 , R^2 , R^3 , m , n , s , V' 및 R^w 는 본원에 정의된 바와 같이 정의된다.

[0072]

[0072] 다른 구현예들에서, 본 발명은 식 (VIII)을 가진 화합물, 또는 이의 입체이성질체, 호변이성질체, N-산화물, 용매화물, 대사산물, 약제학적으로 허용가능한 염 또는 프로드럭에 관한 것이다.



[0073]

[0074] 상기 식에서, A , R^1 , R^3 , R' , n , q , s , V' 및 R^w 는 본원에 정의된 바와 같이 정의된다.

[0075]

[0075] 일 측면에서, 본 발명은 본원에 기술된 화합물을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0076]

[0076] 특정 구현예들에서, 본원에 제시된 약학적 조성물은 약제학적으로 허용가능한 담체, 보강제, 비히클 또는 이들의 조합물을 더 포함한다.

[0077]

[0077] 특정 구현예들에서, 본원에 제시된 약학적 조성물은 하나 이상의 치료학적 물질을 더 포함한다.

[0078]

[0078] 다른 구현예들에서, 본원에 개시된 치료학적 물질은 항-인플루엔자 바이러스 제제 또는 항-인플루엔자 바이러스 백신이다.

[0079]

[0079] 다른 구현예들에서, 약학적 조성물은 액체, 고체, 반-고체, 젤 또는 스프레이 형태이다.

[0080]

[0080] 다른 구현예들에서, 본원에 개시된 약학적 조성물에서, 치료학적 물질은 아만타딘 (amantadine), 리만타딘 (rimantadine), 오셀타미비르 (oseltamivir), 자나미비르 (zanamivir), 페라미비르 (peramivir), 라니나미비르 (laninamivir), 라니나미비르 옥타노에이트 수화물 (laninamivir octanoate hydrate), 파비피라비르 (favipiravir), 아르비돌 (arbidol), 리바비린 (ribavirin), 스타키플린 (stachyflin), 인가비린 (ingavirin), 플루다제 (fludase), CAS no.1422050-75-6, JNJ-872, AL-794, 인플루엔자 백신 (FluMist Quadrivalent®, Fluarix® Quadrivalent, Fluzone® Quadrivalent, Flucelvax® 또는 FluBlok®) 또는 이들의 조합이다.

[0081]

[0081] 다른 측면에서, 본 발명은 환자에서 바이러스 감염에 의해 유발되는 장애 또는 질환을 예방, 관리, 치료 또는 완화하기 위한 약제의 제조에 있어 본원에 기술된 화합물 또는 약학적 조성물의 용도를 제공한다.

[0082]

[0082] 특정 구현예들에서, 본원에 기술된 바이러스 감염은 인플루엔자 바이러스 감염이다.

[0083]

[0083] 다른 측면에서, 본 발명은 인플루엔자 바이러스의 RNA 중합효소를 저해하기 위한 약제의 제조에 있어 본원에 기

술된 화합물 또는 약학적 조성물의 용도를 제공한다.

[0084] 다른 측면에서, 본 발명은 바이러스 감염에 의해 유발되는 장애 또는 질환을 예방, 관리, 치료 또는 완화하는데 사용하기 위한 본원에 기술된 화합물 또는 약학적 조성물을 제공한다.

[0085] 특정 구현예들에서, 본원에 기술된 바이러스 감염은 인플루엔자 바이러스 감염이다.

[0086] 다른 측면에서, 본 발명은 인플루엔자 바이러스의 RNA 중합효소를 저해하는데 사용하기 위한 본원에 기술된 화합물 또는 약학적 조성물을 제공한다.

[0087] 다른 측면에서, 본 발명은 본원에 기술된 화합물 또는 약학적 조성물을 치료학적 유효량으로 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 환자에서 바이러스 감염에 의해 유발되는 장애 또는 질환을 예방, 관리, 치료 또는 완화하는 방법을 제공한다.

[0088] 특정 구현예들에서, 본원에 기술된 바이러스 감염은 인플루엔자 바이러스 감염이다.

[0089] 다른 측면에서, 본 발명은 본원에 기술된 화합물 또는 약학적 조성물을 치료학적 유효량으로 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 환자에서 인플루엔자 바이러스의 RNA 중합효소를 저해하는 방법을 제공한다.

[0090] 달리 언급되지 않은 한, 본원에 개시된 화합물의 모든 입체이성질체, 기하 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 수화물, 대사산물, 염 및 약제학적으로 허용가능한 프로드럭이 본 발명의 범위에 포함된다.

[0091] 일 구현예에서, 염은 약제학적으로 허용가능한 염이다. 용어 "약제학적으로 허용가능한"은, 물질 또는 조성물이 제형을 구성하는 다른 성분들과 화학적으로 및/또는 독성적으로 혼용가능하여야 하며, 및/또는 포유류를 이것으로 치료할 수 있다는 것을 의미한다.

[0092] 다른 구현예에서, 염이 반드시 약제학적으로 허용가능한 염인 것은 아니며, 본 발명의 화합물의 제조 및/또는 정제 및/또는 본 발명의 화합물의 거울상 이성질체를 분리하기 위한 중간산물로서 유용할 수 있다.

[0093] 또한, 본원에 개시된 화합물은, 이의 염을 비롯하여, 수화물 형태로 수득할 수 있거나, 또는 이의 결정화에 사용되는 다른 용매를 포함할 수 있다. 본 발명의 화합물은 선천적으로 또는 설계상 약제학적으로 허용가능한 용매 (물 포함)와 용매화물을 형성할 수 있으며, 따라서, 본 발명은 용매화된 형태와 비-용매화된 형태를 모두 포함하는 것으로 의도된다.

[0094] 다른 구현예에서, 본원에 개시된 화합물은 여러개의 비대칭 센터를 포함할 수 있으며, 따라서 일반적으로 지칭되는 라세믹 혼합물의 형태로 존재할 수 있다. 또한, 전체 라세믹 혼합물, 라세믹 혼합물의 일부 및 분리에 의해 정제된 거울상 이성질체 및 부분입체 이성질체 모두 본 발명의 일부를 구성하는 것으로 의도된다.

[0095] 본원에 개시된 화합물은 로타머, 회전장애 이성질체, 호변이성질체 또는 이들의 혼합물 등의 가능한 이성질체 형태로 존재할 수 있다. 로타머, 회전장애 이성질체 등의 이성질체의 혼합물, 이성질체, 로타머, 회전장애 이성질체, 호변이성질체의 혼합물의 일부, 및 로타머, 회전장애 이성질체, 분리를 통해 정제된 호변이성질체 등의 이성질체는 본 발명의 일부를 구성하는 것으로 의도된다.

[0096] 다른 측면에서, 본 발명의 화합물은 본원에 정의된 바와 같이 동위원소 농축 화합물, 예를 들어, ^3H , ^{14}C 및 ^{18}F 와 같은 방사성 동위원소 또는 ^2H 및 ^{13}C 와 같은 비-방사성 동위원소가 존재하는 화합물을 포함한다.

[0097] 다른 측면에서, 본 발명은 식 (I)의 화합물을 제조, 분리 또는 정제하는 방법을 제공한다.

[0098] 전술한 내용들은 주로 본원에 기술된 특정 측면들을 요약 개시한 것이며, 사실상 제한하고자 하는 것은 아니다. 이를 측면들과 다른 측면 및 구현예들은 아래에서 보다 충분히 설명된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0099] 이제 본 발명의 특정 구현예들을 들어 상세히 기술될 것이며, 그 예는 첨부된 구조와 식으로 예시된다. 본 발명은 청구범위에 의해 규정되는 본 발명의 범위에 포함될 수 있는 모든 대안, 변형 및 균등물을 포함하는 것으로 의도된다. 당해 기술 분야의 당업자는 본원에 언급된 실무에 사용될 수 있는, 본원에 기재된 것들과 유사하거나 또는 등가의 다수 방법들과 물질들을 인지할 것이다. 본 발명은 어떠한 방식으로도 본원에 기재된 방법 및 물질로 제한되지 않는다. 본원에 포함된 문헌, 특허 및 유사 매체들 중 하나 이상이, 비-제한적인 예로, 정의된 용어, 용어 사용, 기술된 기법 등을 비롯하여 본원과 다르거나 또는 상반될 경우에는, 본원을 우선한다.

[0100] 본 발명의 일부 특징들은 명확하게 나타내기 위해 별도의 구현예로 기술되어 있지만, 이 또한 하나의 구현예로 조합되어 제공될 수 있는 것으로 이해된다. 반대로, 본 발명의 다양한 특징들이 간결하게 나타내기 위해 하나의 구현예로 기술되어 있지만, 이 역시 각각 분리되거나 또는 임의의 적합한 하위-조합으로도 제공될 수 있다.

[0101] 달리 언급되지 않은 한, 본원에 기술된 모든 기술 용어 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 기술 분야의 당업자가 통상적으로 이해하는 의미와 동일한 의미를 가진다. 본원에 언급된 모든 특허 및 간행물들은 그 전체가 원용에 의해 본 명세서에 포함된다.

[0102] 본원에서, 달리 기재되지 않은 한, 하기 정의들이 적용될 것이다. 본 발명의 목적 상, 화학원소는 원소 주기율표, CAS 버전, 및 *Handbook of Chemistry and Physics*, 75 th Ed. 1994에 따라 식별된다. 또한, 유기 화학의 일반적인 원리는 Thomas Sorrell *et al.*, "Organic Chemistry", University Science Books, Sausalito: 1999, 및 Michael B. Smith *et al.*, "March's Advanced Organic Chemistry", John Wiley & Sons, New York: 2007에 기술되어 있으며, 이들 문헌의 전체 내용은 원용에 의해 본 명세서에 포함된다.

[0103] 본원에서, 용어 "개체"는 동물을 지칭한다. 전형적으로, 동물은 포유류이다. 개체는 또한 예를 들어, 영장류(예, 인간), 소, 양, 염소, 말, 개, 고양이, 토끼, 뱃, 마우스, 어류, 조류 등을 지칭한다. 특정 구현예들에서, 개체는 영장류이다. 또 다른 구현예에서, 개체는 인간이다.

[0104] 용어 "개체"는 본 발명에서 "환자"와 상호호환적으로 사용될 수 있다. 용어 "개체" 및 "환자"는 동물(예, 닭, 메추라기 또는 칠면조와 같은 조류 또는 포유류), 특히 비-영장류(예, 소, 돼지, 말, 양, 토끼, 기니아피그, 뱃, 개, 고양이 및 마우스) 및 영장류(예, 원숭이, 침팬지 및 인간) 등의 포유류, 보다 구체적으로는 인간을 의미한다. 일부 구현예에서, 개체는 인간을 제외한 동물, 예를 들어, 가축(예, 말, 소, 돼지 또는 양) 또는 애완동물(예, 개, 고양이, 기니아피그 또는 토끼)이다. 다른 구현예에서, "환자"는 인간을 의미한다.

[0105] 또한, 본원에 주어진 임의의 식은 화합물의 동위원소 비-농화된 형태 뿐 아니라 동위원소 농화된 형태를 나타내는 것으로 의도된다. 동위원소 농화된 화합물은 하나 이상의 원자가 선택한 원자량 또는 질량수를 가진 원자로 치환된 것을 제외하고는 본원에 주어진 식으로 표시되는 구조를 가진다. 본 발명의 화합물에 병합될 수 있는 동위원소의 예로는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 황, 불소 및 염소의 동위원소, 예를 들어 ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{16}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{36}S , ^{18}F 및 ^{37}Cl 등을 각각 포함한다.

[0106] 전술한 동위원소 또는 다른 원소의 동위원소를 포함하는 본원에 기술된 화합물 또는 이의 약제학적 염은 본 발명의 범위에 포함된다. 본 발명의 일부 동위원소-표지된 화합물, 예를 들어, 방사성 동위원소, 예를 들어 ^3H 또는 ^{14}C 가 병합된 화합물은 약물 및/또는 물질의 조직 분포 분석에 유용하다. 삼중 수소화된, 즉, ^3H 및 탄소-14, 즉, ^{14}C 와 같은 동위원소는 제조 및 검출 용이성으로 인해 바람직하다. 나아가, 헤비 동위원소로의 치환, 특히 중수소(즉, ^2H 또는 D)로 치환하면 대사 안정성 증가, 예컨대 생체내 반감기 증가, 필요 용량 저하 또는 치료학적 인덱스 개선으로 인해 일부 치료학적 효과가 제공될 수 있다. 즉, 헤비 동위원소가 어떤 경우에는 바람직 할 수 있다.

[0107] 본원에 사용되는 입체화학적 정의 및 규약은 일반적으로 S. P. Parker, Ed., *McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms* (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; 및 Eliel, E. and Wilen, S., "Stereochimistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994를 따른다. 본원에 기술된 화합물은 비대칭 센터 또는 키랄 센터를 포함할 수 있으며, 따라서 여러가지 입체이성질체로 존재할 수 있다. 본원에 개시된 화합물의 모든 입체이성질체 형태, 비-제한적으로, 부분입체이성질체, 거울상 이성질체, 회전장애 이성질체 뿐만 아니라 라세믹 혼합물과 같은 이들의 혼합물 역시 본 발명의 일부를 형성하는 것으로 의도된다. 수많은 유기 화합물들이 광학 활성 형태로 존재하며, 즉, 이들은 평면-편광의 평면을 회전시키는 능력을 가지고 있다. 광학 활성 화합물을 기술하는데 있어, 접두사 D 및 L, 또는 R 및 S가 이의 키랄 센터(들)에 대한 분자의 절대 배위를 나타내는데 사용된다. 접두사 d 및 l 또는 (+) 및 (-)는 화합물에 의한 평면-편광의 회전 신호를 나타내는데 사용되며, (-) 또는 l은 화합물이 좌선성임을 나타낸다. 접두사 (+) 또는 d가 표시된 화합물은 우선성이다. 특정 입체 이성질체는 또한 거울상 이성질체라도 지칭될 수 있으며, 이러한 이성질체들의 혼합물을 보통 거울상 이성질체 혼합물이라 한다. 특정 입체 이성질체는 또한 거울상 이성질체로 지칭되며, 이러한 이성질체들의 혼합물을 보통 거울상 이성질체 혼합물이라 한다. 거울상 이성질체들의 50:50 혼합물을 라세믹 혼합물 또는 라세메이트라 하며, 이는 화학 반응 또는 공정에서 입체선택성 또는 입체특이성이 없는 경우에 생길 수 있다.

[0108] 출발 물질과 공정의 선택에 따라, 화합물은, 비대칭 탄소 원자의 갯수에 따라, 가능한 입체이성질체 형태들 중 한가지의 형태이거나 또는 이들의 혼합물 형태로, 예를 들어 라세메이트 및 부분입체이성질체 혼합물로 존재할 수 있다. 광학 활성 (R)-이성질체 및 (S)-이성질체는 키랄 신톤 (synthon) 또는 키랄 반응제를 이용하여 제조하거나, 또는 통례적인 기법을 이용하여 분리할 수 있다. 화합물에 이중결합이 있는 경우, 치환은 E 또는 Z 배위 일 수 있다. 화합물이 2 치환된 사이클로알킬을 포함하는 경우, 사이클로알킬 치환기는 시스 또는 트랜스-배위를 가질 수 있다.

[0109] 본원에 개시된 화합물은 비대칭 또는 키랄 센터를 포함할 수 있으며, 따라서 여러가지 입체이성질체로 존재할 수 있다. 본원에 개시된 화합물의 모든 입체이성질체 형태, 비-제한적으로, 부분입체이성질체, 거울상 이성질체, 회전장애 이성질체 및 기하 (또는 구조) 이성질체 뿐만 아니라 라세미 혼합물과 같은 이들의 혼합물 역시 본 발명의 일부를 형성하는 것으로 의도된다.

[0110] 달리 언급되지 않은 한, 본원에 기술된 식은 또한 모든 이성질체 (예, 거울상 이성질체, 부분입체이성질체, 회전장애 이성질체 및 기하 (구조); 예를 들어, 모든 (R)- 및 (S)- 이성질체, 이중 결합에 대한 (Z) 및 (E) 이성질체, (Z) 및 (E) 형태 이성질체를 포함한다. 따라서, 본 발명의 화합물의 하나의 입체화학 이성질체 뿐만 아니라 거울상 이성질체 혼합물, 부분입체이성질체 혼합물, 또는 기하 이성질체의 혼합물이 본 발명의 범위에 포함된다.

[0111] 용어 "호변 이성질체" 또는 "호변 이성질체 형태"는 낮은 에너지 장벽을 통해 상호변환가능한 상이한 에너지를 가진 구조 이성질체를 의미한다. 호변 이성질화가 (예, 용매 중에서) 발생가능한 경우, 호변 이성질체들 간의 화학적 평형을 이를 수 있다. 예를 들어, 양성자 호변 이성질체 (양성자성 호변 이성질체로도 알려짐)는 케토-에놀 및 이민-엔아민 이성질화와 같은 양성자의 이동을 통한 상호변환을 포함한다. 원자가 호변 이성질체는 결합된 전자들의 일부 재조직화에 의한 상호변환을 포함한다. 케노-에놀 호변 이성질화에 대한 구체적인 예는 펜탄-2,4-다이온과 4-하이드록시펜트-3-엔-2-온 호변 이성질체 간의 상호변환이다. 호변 이성질화에 대한 다른 예는 페놀-케토 간의 호변 이성질화이다. 페놀-케토 호변 이성질화에 대한 구체적인 예는 피리딘-4-올과 피리딘-4(1H)-온 간의 호변 이성질화이다. 달리 언급되지 않은 한, 본원에 기술된 화합물에 대한 모든 호변 이성질체 형태들이 본 발명의 범위에 포함된다.

[0112] "N-산화물"은 질소 원자 1개 이상이 산화되어 N-산화물을 형성한 것을 의미하며, 이때 화합물은 수개의 아민 관능기를 포함한다. N-산화물에 대한 구체적인 예로는 질소-함유 헤테로사이클의 질소 원자 또는 3차 아민의 N-산화물이 있다. N-산화물은 해당 아민에 과산화수소 또는 과-산 (예, 퍼옥시카르복시산)을 처리함으로써 형성될 수 있다 (참조, Advanced Organic Chemistry, by Jerry March, 4th Edition, Wiley Interscience, pages). 보다 구체적으로는, N-산화물은, 아민 화합물을 m-클로로페록시벤조산 (MCPBA)과 예를 들어 디아클로로메탄 등의 불활성 용매 중에서 반응시키는, L. W. Deady (Syn. Comm. 1977, 7, 509-514)의 공정에 따라 제조될 수 있다.

[0113] "용매화물"은 하나 이상의 용매 분자와 본원에 기술된 화합물로 된 조합물 또는 복합체를 지칭한다. 용매화물을 형성하는 용매에 대한 비-제한적인 예로는, 물, 이소프로판올, 에탄올, 메탄올, 다이메틸설폐사이드, 에틸 아세테이트, 아세트산 및 에탄올아민을 포함한다. 용어 "수화물"은 용매 분자가 물인 복합체를 지칭한다.

[0114] "대사산물"은 명시된 화합물 또는 그의 염이 체내 대사를 통해 생성되는 산물이다. 화합물의 대사산물은 당해 기술 분야에 공지된 통상적인 기법을 이용하여 동정할 수 있으며, 이의 활성은 본원에 기술된 검사 등의 검사를 이용하여 측정할 수 있다. 이러한 산물은, 투여된 화합물의, 예를 들어, 산화, 환원, 가수분해, 아미드화, 탈아미드화, 에스테르화, 탈에스테르화, 효소 절단 등으로 생길 수 있다. 이에, 본 발명은, 본원에 기술된 화합물을 충분한 시간 동안 포유류와 접촉시킴으로써 생성되는 대사산물 등의, 본원에 기술된 화합물에 대한 대사산물을 포함한다.

[0115] "약제학적으로 허용가능한 염"은, 본원에 기술된 화합물의 유기 염 또는 무기 염을 지칭한다. 약제학적으로 허용가능한 염은 당해 기술 분야에 잘 공지되어 있다. 예를 들어, S. M. Berge 등은 약제학적으로 허용가능한 염을 J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66: 1-19에서 상세히 설명하고 있으며, 이는 원용에 의해 본 명세서에 포함된다. 약제학적으로 허용가능한 무독성 염에 대한 일부 비-제한적인 예로는, 염산, 브롬화수소산, 인산, 황산 및 과염소산과 같은 무기 산과 함께 형성되거나, 또는 아세트산, 옥살산, 말레산, 타르타르산, 시트르산, 속신산 또는 말론산과 같은 유기 산과 함께 형성되거나, 또는 이온 교환과 같은 당업계에서 사용되는 다른 방법을 사용하여 형성되는, 아미노 기의 염을 포함한다. 또 다른 약제학적으로 허용가능한 염으로는 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠설폐네이트, 벤조에이트, 바이설페이트, 보레이트, 부티레이트, 캄판산 염, 캄페설폐네이트, 사이클로펜탄프로피오네이트, 다이글루코네이트, 도데실설폐이트, 에탄설폐네이트,

포르메이트, 푸마레이트, 글루코헵토네이트, 글리세로포스페이트, 글루코네이트, 헤미설페이트, 햅타노에이트, 헥사노에이트, 하이드로아이오다이드, 2-하이드록시-에탄설포네이트, 락토바이오네이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴설페이트, 말레이트, 말로네이트, 메탄설포네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 니코티네이트, 나이트레이트, 올리에이트, 팔미테이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼설페이트, 3-페닐프로파오네이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 티오시아네이트, *p*-톨루엔설포네이트, 운데카노에이트, 발레레이트 염 등이 있다. 적절한 염기로부터 유래되는 염으로는 알칼리 금속, 알칼리 토금속, 암모늄 및 $N^{+}(C_{1-4} \text{ 알킬})_4$ 염이 있다. 또한, 본 발명은 본원에 기술된 화합물의 임의의 염기성 질소-함유 기의 4급화도 포함한다. 이러한 4급화에 의해 물 또는 오일에 대한 용해성 또는 분산성 생성물을 수득할 수 있다. 대표적인 알칼리 염 또는 알칼리 토금속 염으로는 소듐, 리튬, 포타슘, 칼슘, 마그네슘 등이 있다. 추가적인 약제학적으로 허용 가능한 염으로는, 적절할 경우, 무독성 암모늄, 4급 암모늄, 및 할라이드, 하이드록사이드, 카르복실레이트, 설페이트, 포스페이트, 나이트레이트, C_{1-8} 설포네이트 또는 아릴 설포네이트와 같은 반대이온을 이용해 형성된 아민 양이온을 포함한다.

[0116]

용어 "프로드럭"은, 생체내에서 식 (I)의 화합물로 변환되는 화합물을 지칭한다. 이러한 변환은, 예를 들어, 프로드럭 형태의 혈액 또는 조직 내에서 모 형태로의 혈중 가수분해 또는 효소적 변환에 의해 이루어질 수 있다. 본원에 기술된 화합물의 프로드럭은, 예를 들어, 에스테르 화합물일 수 있다. 프로드럭으로서 이용될 수 있는 몇가지 일반적인 에스테르 화합물은 페닐 에스테르, 지방족 (C_1-C_{24}) 에스테르, 아실옥시메틸 에스테르, 카보네이트, 카바메이트 및 아미노산 에스테르 화합물들이다. 예를 들어, 하이드록시 기를 포함하는 본원에 기술된 화합물은 이의 프로드럭 형태에서 그 위치가 아실화될 수 있다. 그외 프로드럭 형태로는, 예를 들어, 모 화합물상의 하이드록시 기의 포스폰화 (phosphonation)로 인해 형성되는 포스페이트 화합물 등의 포스페이트 화합물을 포함한다. 프로드럭에 대한 상세한 논의는 T. Higuchi and V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, Edward B. Roche, ed., *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, J. Rautio *et al.*, *Prodrugs: Design and Clinical Applications*, *Nature Review Drug Discovery*, 2008, 7, 255-270, 및 S. J. Hecker *et al.*, *Prodrugs of Phosphates and Phosphonates*, *Journal of Medicinal Chemistry*, 2008, 51, 2328-2345에 제공되며, 이들 문헌의 전체 내용은 원용에 의해 본 명세서에 포함된다.

[0117]

본원에 기술된 화합물(들)의 임의의 비대칭 원자 (예, 탄소 등)는, 라세믹 또는 거울상 이성질체적으로 농화된 (enantiomerically enriched) 형태로, 예를 들어, (*R*)-, (*S*)- 또는 (*R*,*S*)-배위로 존재할 수 있다. 특정 구현예들에서, 각 비대칭 원자는 (*R*)- 또는 (*S*)-배위에서 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상, 95% 이상 또는 99% 이상의 거울상 이성질체 과잉 (enantiomeric excess)을 가진다. 화합물이 이중 결합을 가진 경우, 치환기는 *cis*-(*Z*) 또는 *trans*-(*E*) 배위일 수 있다.

[0118]

따라서, 본원에 기술된 바와 같이, 본원에 기술된 화합물은, 회전 이성질체, 회전장애 이성질체, 호변이성질체 또는 이의 혼합물 등의 모든 가능한 이성질체 형태로, 즉, 실질적으로 순수한 기하 (시스- 또는 트랜스-) 이성질체, 부분입체이성질체, 광학 이성질체 (거울상이성질체), 라세메이트, 또는 이들의 혼합물의 형태로 존재할 수 있다.

[0119]

입체이성질체들로 된 임의의 수득되는 혼합물은 구성 성분의 물리화학적 차이를 토대로 순수한 또는 실질적으로 순수한 기하 이성질체, 광학 이성질체, 부분입체 이성질체, 라세메이트로, 예를 들어 크로마토그래피 및/또는 분획 결정화 (fractional crystallization)에 의해 분리할 수 있다.

[0120]

최종 생성물 또는 중간산물인 임의의 수득되는 라세메이트는 당해 기술 분야의 당업자에게 공지된 방법으로, 예를 들어 이의 부분입체 이성질체 염의 분리에 의해, 광학 대장체 (optical antipode)로 분리할 수 있다. 또한, 라세믹 생성물은 키랄 크로마토그래피, 예를 들어, 키랄 흡착제를 이용한 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC)에 의해 분리할 수 있다. 또한, 바람직한 거울상 이성질체는 비대칭적인 합성에 의해 제조할 수 있다. 예를 들어, Jacques, *et al.*, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981); *Principles of Asymmetric Synthesis* (2nd Ed. Robert E. Gawley, Jeffrey Aube, Elsevier, Oxford, UK, 2012); Eliel, E.L. *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, S.H. *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)를 참조한다.

[0121]

본원에 기술된 바와 같이, 본원에 개시된 화합물은 선택적으로 하기에 일반적으로 예시되거나 또는 본 발명의

특정 클래스, 서브클래스 및 종으로 예시된 바와 같이, 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다. "선택적으로 치환된"이라는 표현은 "치환 또는 비-치환된"이라는 표현과 상호 호환적으로 사용되는 것으로 이해될 것이다. 용어 "선택적" 또는 "선택적으로"는 뒤에 기술된 경우 또는 상황이 반드시 발생하는 것은 아니지만 발생할 수 있으며, 경우 또는 상황이 발생한 경우와 발생하지 않은 경우를 기술하는 것을 의미한다. 일반적으로, 용어 "선택적으로"가 용어 "치환된" 앞에 오거나 그렇지 않은 경우, 명시된 치환기의 라디칼로 주어진 구조내 하나 이상의 수소 라디칼을 치환하는 것을 의미한다. 달리 언급되지 않은 한, 선택적으로 치환되는 기는 각 치환가능한 기 위치에서 치환기를 가질 수 있다. 주어진 구조에서 2곳 이상의 위치가 특정된 그룹으로부터 선택되는 2 이상의 치환기로 치환될 수 있는 경우, 치환기는 각 위치에서 동일하거나 또는 상이할 수 있다. 본원에 언급되는 치환기는 비-제한적으로, F, Cl, Br, CN, N₃, OH, NH₂, NO₂, 옥소 (=O), -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -S(=O)R^e, -S(=O)NR^cC(=O)R^a, -S(=O)NR^cR^d, (R^bO)₂P(=O)-C₀₋₂ 알킬렌, OR^b, -NR^cR^d, R^bO-C₁₋₄ 알킬렌, R^dR^cN-C₁₋₄ 알킬렌, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 지방족 라디칼, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알킬아미노, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₈ 사이클로알킬, C₃₋₈ 사이클로알킬-C₁₋₄ 알킬렌, 3-12원성 헤테로사이클릴, (3-12원성 헤테로사이클릴)-C₁₋₄ 알킬렌, C₆₋₁₀ 아릴, C₆₋₁₀ 아릴-C₁₋₄ 알킬렌, 5-14원성 헤테로아릴 또는 (5-14원성 헤�테로아릴)-C₁₋₄ 알킬렌일 수 있으며, 상기 식에서, R^a, R^b, R^c, R^d 및 R^e는 본원에 정의된 바와 같이 정의된다.

[0122]

또한, 설명이 필요한 부분은, 표현 "각각 ...은 독립적으로" 및 "각각의 ... 및 ...은 독립적으로"가 달리 언급되지 않은 한 광의의 범위로 이해되어야 하는 것이다. 동일한 심볼로 표현된 구체적인 옵션들은 다른 그룹들에서 서로 독립적이거나, 또는 동일한 심볼로 표현된 구체적인 옵션들은 동일 그룹들에서 서로 독립적이다.

[0123]

본 명세서의 도처에서, 본원에 기술된 화합물의 치환기들이 그룹으로 또는 범위로 기술되어 있다. 본 발명은 이러한 그룹 및 범위에 속하는 구성원들로 된 각각의, 그리고 모든 개개 서브조합을 포괄하는 것으로 특히 의도된다. 예를 들어, 용어 "C₁₋₆ 알킬"은 메틸, 에틸, C₃ 알킬, C₄ 알킬, C₅ 알킬 및 C₆ 알킬을 각각 나타내는 것으로 명확하게 의도된다.

[0124]

본 명세서의 도처에서, 연결 치환기 (linking substituent)들이 언급된다. 구조에 명백하게도 연결 기가 요구되는 경우에는, 그러한 기에 대해 열거된 마쿠쉬 타입의 변수들은 연결 기인 것으로 이해된다. 예를 들어, 구조에 연결 기가 필요하고, 마쿠쉬 타입의 이들 변수에 대한 정의에 "알킬" 또는 "아릴"이 열거되어 있다면, "알킬" 또는 "아릴"은 각각 연결성 알킬렌 기 (linking alkylene group) 또는 연결성 아릴렌 기를 의미하는 것으로 이해된다.

[0125]

용어 "알킬" 또는 "알킬기"는 탄소수 1-20의 포화된 직쇄 또는 분지쇄의 일가 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 달리 언급되지 않은 한, 알킬 기는 탄소 원자 1-20개를 포함한다. 일부 구현예에서, 알킬 기는 1-10개의 탄소 원자를 포함한다. 다른 구현예들에서, 알킬 기는 1-9개의 탄소 원자를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 알킬 기는 1-8개의 탄소 원자를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 알킬 기는 1-6개의 탄소 원자를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 알킬 기는 1-4개의 탄소 원자를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 알킬 기는 1-3개의 탄소 원자를 포함한다.

[0126]

알킬 기에 대한 일부 비-제한적인 예로는, 메틸 (Me, -CH₃), 에틸 (Et, -CH₂CH₃), n-프로필 (n-Pr, -CH₂CH₂CH₃), i-소프로필 (i-Pr, -CH(CH₃)₂), n-부틸 (n-Bu, -CH₂CH₂CH₂CH₃), i-소부틸 (i-Bu, -CH₂CH(CH₃)₂), sec-부틸 (s-Bu, -CH(CH₃)CH₂CH₃), tert-부틸 (t-Bu, -C(CH₃)₃), n-펜틸 (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-펜틸 (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-펜틸 (-CH(CH₂CH₃)₂), 2-메틸-2-부틸 (-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-메틸-2-부틸 (-CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 3-메틸-1-부틸 (-CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-메틸-1-부틸 (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), n-헥실 (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-헥실 (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-헥실 (-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)), 2-메틸-2-펜틸 (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-메틸-2-펜틸 (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 4-메틸-2-펜틸 (-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-메틸-3-펜틸 (-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2-메틸-3-펜틸 (-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-다이메틸-2-부틸 (-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂), 3,3-다이메틸-2-부틸 (-CH(CH₃)C(CH₃)₃, n-헵틸 및 n-옥틸 등이 있다. 여기서, 알킬 기는 독립적으로 비-치환되거나, 또는 본원에 언급된 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다.

[0127]

용어 "알킬" 또는 접두어 "알크-"는 직선형 및 분지형의 포화 탄소 쇄를 모두 포괄한다.

[0128]

용어 "알킬렌"은 직쇄 또는 분지쇄의 포화된 탄화수소에서 2개의 수소 원자의 제거에 의해 유래되는 포화된 2가 탄화수소 기를 지칭한다. 달리 언급되지 않은 한, 알킬렌 기는 1-10개의 탄소 원자를 포함한다. 일부 구현예에서, 알킬렌 기는 1-6개의 탄소 원자를 포함한다. 다른 구현예들에서, 알킬렌 기는 1-4개의 탄소 원자를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 알킬렌 기는 1-2개의 탄소 원자를 포함한다. 알킬렌 기는 메틸렌 ($-\text{CH}_2-$), 에틸렌 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 이소프로필렌 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$) 등으로 예시된다. 여기서, 알킬렌 기는 독립적으로 비-치환되거나, 또는 본원에 언급된 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다.

[0129]

용어 "알케닐"은 하나 이상의 불포화된 탄소-탄소 이중 결합 (sp^2)을 가진 탄소수 2-12, 또는 탄소수 2-8, 또는 탄소수 2-6, 또는 탄소수 2-4의 직쇄 또는 분지쇄 일가 탄화수소 라디칼을 지칭하며, 알케닐 라디칼은 독립적으로 비-치환되거나 또는 본원에 언급된 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있으며, "시스" 및 "트랜스" 배위 또는 다른 예로 "E" 및 "Z" 배위를 가진 라디칼을 포함한다. 알케닐 기의 예로는, 비-제한적으로, 비닐 ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), 알릴 ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$) 등이 있다.

[0130]

용어 "알키닐"은 하나 이상의 불포화 부위, 즉 탄소-탄소, sp 삼중 결합을 가진 탄소수 2-12, 탄소수 2-8, 탄소수 2-6 또는 탄소수 2-4의 직쇄 또는 분지쇄 일가 탄화수소 라디칼을 지칭하며, 알키닐 라디칼은 독립적으로 비-치환되거나 또는 본원에 언급된 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다. 알키닐 기의 예로는, 비-제한적으로, 아세테닐 ($-\text{C}\equiv\text{CH}$), 프로파닐 ($-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), 1-프로파닐 ($-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$) 등이 있다.

[0131]

용어 "알콕시"는 산소 원자를 통해 주 분자 모이어티에 전술한 바와 같이 정의되는 알킬 기가 결합된 것을 의미한다. 달리 언급되지 않은 한, 알콕시 기는 1-20개의 탄소 원자를 포함한다. 일부 구현예에서, 알콕시 기는 1-10개의 탄소 원자를 포함한다. 다른 구현예에서, 알콕시 기는 1-8개의 탄소 원자를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 알콕시 기는 1-6개의 탄소 원자를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 알콕시 기는 1-4개의 탄소 원자를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 알콕시 기는 1-3개의 탄소 원자를 포함한다.

[0132]

알콕시 기에 대한 일부 비-제한적인 예로는, 메톡시 (MeO , $-\text{OCH}_3$), 에톡시 (EtO , $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 1-프로포록시 ($n\text{-PrO}$, $n\text{-프로포록시}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-프로포록시 ($i\text{-PrO}$, $i\text{-프로포록시}$, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 1-부톡시 ($n\text{-BuO}$, $n\text{-부톡시}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-메틸-1-프로포록시 ($i\text{-BuO}$, $i\text{-부톡시}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2-부톡시 ($s\text{-BuO}$, $s\text{-부톡시}$, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-메틸-2-프로포록시 ($t\text{-BuO}$, $t\text{-부톡시}$, $-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 1-펜톡시 ($n\text{-펜톡시}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-펜톡시 ($-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-펜톡시 ($-\text{OCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 2-메틸-2-부톡시 ($-\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-메틸-2-부톡시 ($-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3-메틸-1-부톡시 ($-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2-메틸-1-부톡시 ($-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$) 등이 있다. 여기서, 알콕시 기는 독립적으로 비-치환되거나, 또는 본원에 언급된 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다.

[0133]

용어 "할로알킬", "할로알케닐" 또는 "할로알콕시"는 각각 알킬 기, 알케닐 또는 알콕시 기가 경우에 따라 하나 이상의 할로겐 원자로 치환된 것을 지칭한다. "할로알킬", "할로알케닐" 또는 "할로알콕시" 기들에 대한 일부 비-제한적인 예로는 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 등이 있다.

[0134]

본원에서 상호 호환적으로 사용되는 용어 "카보사이클", "카보사이클릴", "카보사이클릭" 또는 "카보사이클리고리"는, 포화되거나 또는 하나 이상의 불포화 유닛을 포함하는, 3-14개의 고리 탄소 원자를 가진 고리를 지칭한다. 일부 구현예에서, 탄소 원자의 수는 3-12개이고; 다른 구현예들에서, 탄소 원자의 수는 3-10개이고; 다른 구현예들에서, 탄소 원자의 수는 3-8개이고; 다른 구현예들에서, 탄소 원자의 수는 5-6이고; 다른 구현예들에서, 탄소 원자의 수는 6-8개이다. "카보사이클릴"은 단환식, 이환식 또는 다환식 융합 고리, 스피로고리 또는 브릿지된 고리 시스템 및 하나의 카보사이클릭 고리가 하나 이상의 비-방향족 카보사이클릭 고리 또는 헤테로사이클릭 고리, 또는 하나 이상의 방향족 고리, 또는 이들의 조합과 융합된, 다환식 고리 시스템을 포함하며, 이때 연결된 기 또는 포인트는 카보사이클릭 고리에 존재한다. 이환식 카보사이클릴 기는 브릿지된 이환식 카보사이클릴, 융합된 이환식 카보사이클릴 및 스피로 이환식 카보사이클릴 기를 포함하며, 융합된 이환식 시스템은 2개의 인접 고리 원자를 공유한 2개의 고리를 포함한다. 브릿지된 이환식 기는 3 또는 4개의 인접 고리 원자를 공유한 2개의 고리를 포함한다. 스피로 이환식 시스템은 1개의 고리 원자를 공유한 2개의 고리를 포함한다. 카보사이클릭 기에 대한 일부 비-제한적인 예로는 사이클로알킬, 사이클로알케닐 및 사이클로알키닐 등이 있다. 카보사이클릴 기에 대한 일부 비-제한적인 예로는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 1-사이클로펜트-1-에닐, 1-사이클로펜트-2-에닐, 1-사이클로펜트-3-에닐, 사이클로헥실, 1-사이클로헥스-1-에닐, 1-사이클로헥스-2-에닐, 1-사이클로헥스-3-에닐, 사이클로헥사다이에닐, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸, 사이클로노

닐, 사이클로테실, 사이클로운데실, 사이클로도데실 등이 있다. 브릿지된 이환식 카보사이클릴 기로는, 비-제한적으로, 바이사이클로[2.2.2]옥틸, 바이사이클로[2.2.1]헵틸, 바이사이클로[3.3.1]노닐, 바이사이클로[3.2.3]노닐 등이 있다.

[0135] 용어 "사이클로알킬"은 분자의 나머지 부분에 결합하는 하나 이상의 결합점을 가진, 고리 탄소 원자 3-12개의 포화된 단환식, 이환식 또는 삼환식 고리 시스템을 지칭한다. 일부 구현예에서, 사이클로알킬 기는 3-10개의 고리 탄소 원자를 포함한다. 다른 구현예들에서, 사이클로알킬 기는 3-8개의 고리 탄소 원자를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 사이클로알킬 기는 3-6개의 고리 탄소 원자를 포함한다. 또 다른 구현예들에서, 사이클로알킬 기는 5-6개의 고리 탄소 원자를 포함한다. 사이클로알킬 라디칼은 독립적으로 비-치환되거나, 또는 본원에 언급된 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다.

[0136] 본원에서 상호 호환적으로 사용되는 용어 "헤테로사이클", "헤테로사이클릴" 또는 "헤테로사이클릭 고리"는, 3-12개의 고리 원자를 포함하되, 하나 이상의 고리 원자가 질소, 황 및 산소로부터 선택되고, 분자의 나머지 부분에 결합된 하나 이상의 결합점을 가질 수 있는, 포화된 또는 부분 불포화된, 비-방향족 단환식, 이환식 또는 삼환식 고리를 지칭한다. 용어 "헤테로사이클릴"은 단환식, 이환식 또는 다환식의 융합된, 스피로, 브릿지된 헤테로사이클릭 고리 시스템, 및 하나의 헤테로사이클릭 고리가 하나 이상의 비-방향족 카보사이클릭 고리 또는 헤테로사이클릭 고리, 또는 하나 이상의 방향족 고리, 또는 이들의 조합과 융합되어 연결기 또는 결합점이 헤테로사이클릭 고리에 존재하는, 다환식 고리 시스템을 포함한다. 바이헤테로사이클릴 라디칼은 브릿지된 바이헤테로사이클릴, 융합된 바이헤테로사이클릴 및 스피로 바이헤테로사이클릴을 포함한다. 달리 언급되지 않은 한, 헤테로사이클릴 기는 탄소 또는 질소 연결될 수 있으며, $-\text{CH}_2-$ 기가 선택적으로 $-\text{C}(=\text{O})-$ 기로 치환될 수 있다. 이 경우, 황이 선택적으로 S-산화물로 산화될 수 있으며, 질소가 선택적으로 N-산화물로 산화될 수 있다. 일부 구현예에서, 헤테로사이클릴 기는 3-8원성 단환식 또는 이환식 헤테로사이클릴 기이고; 다른 구현예들에서, 헤테로사이클릴 기는 3-6원성 단환식 또는 이환식 헤테로사이클릴 기이고; 다른 구현예들에서, 헤테로사이클릴 기는 6-8원성 단환식 또는 이환식 헤테로사이클릴 기이고; 다른 구현예들에서, 헤테로사이클릴 기는 5-6원성 헤테로사이클릴 기이고; 다른 구현예들에서, 헤테로사이클릴 기는 4원성 헤테로사이클릴 기이고; 다른 구현예들에서, 헤테로사이클릴 기는 5원성 헤테로사이클릴 기이고; 다른 구현예들에서, 헤테로사이클릴 기는 6-원성 헤테로사이클릴 기이고; 다른 구현예들에서, 헤테로사이클릴 기는 7-원성 헤테로사이클릴 기이고; 다른 구현예들에서, 헤테로사이클릴 기는 8-원성 헤테로사이클릴 기이다.

[0137] 헤테로사이클릴 기에 대한 일부 비-제한적인 예로는 옥시라닐, 아제티디닐, 옥세타닐, 티에타닐, 피롤리디닐, 2-피롤리닐, 3-피롤리닐, 피라졸리닐, 피라졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 디아하이드로푸라닐, 테트라하이드로티에닐, 디아하이드로티에닐, 1,3-다이옥솔라닐, 다이티올라닐, 테트라하이드로피라닐, 디아하이드로피라닐, 2H-피라닐, 4H-피라닐, 테트라하이드로티오피라닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 피페라지닐, 다이옥사닐, 다이티아닐, 티옥사닐, 호모피페라지닐, 호모피페리디닐, 옥세파닐, 티에파닐, 옥사제파닐, 다이아제파닐, 티아제파닐, 인돌리닐, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀릴, 1,3-벤조다이옥솔릴, 2-옥사-5-아자바이사이클로[2.2.1]hept-5-일 등이 있다. $-\text{CH}_2-$ 기가 $-\text{C}(=\text{O})-$ 모이어티로 치환된 헤테로사이클릴에 대한 일부 비-제한적인 예로는 2-옥소피롤리디닐, 옥소-1,3-티아졸리디닐, 2-피페리디노닐, 3,5-다이옥소피페리디닐, 피리미딘다이온-일 등이 있다. 황 원자가 산화된 헤테로사이클릴에 대한 일부 비-제한적인 예로는 셀폴라닐 및 1,1-다이옥소-티오모르폴리닐 등이 있다. 브릿지된 헤테로사이클릴 기에 대한 일부 비-제한적인 예로는 2-옥사바이사이클로[2.2.2]옥틸, 1-아자바이사이클로[2.2.2]옥틸, 3-아자바이사이클로[3.2.1]옥틸 등이 있다. 헤테로사이클릴 기는 본원에 언급된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있다.

[0138] 용어 "브릿지된"은 분자의 서로 다른 2개의 파트를 연결하는 결합, 원자 또는 비-분자형 원자를 의미한다. 브릿지로 연결된 2개의 원자 (일반적으로, 항상은 아니지만, 2개의 터셔리 탄소 원자)를 "브릿지헤드"라 한다.

[0139] 용어 "스피로"는 2개의 고리 사이에 원자 단 1개 (일반적으로, 4급 탄소)를 공유한 하나의 원자를 포함하는 고리 시스템을 의미한다.

[0140] 용어 "n-원성"에서 n은 전형적으로 고리를 구성하는 원자의 수가 n개인 모이어티에서 고리를 구성하는 원자의 수를 표시하는 정수이다. 예를 들어, 피페리딜은 6원성 헤테로사이클릴의 일 예이고, 1,2,3,4-테트라하이드로-나프틸 기는 10원성 카보사이클릴 기의 일 예이다.

[0141] 용어 "이종원자"는 산소 (O), 황 (S), 질소 (N), 인 (P) 및 규소 (Si), 예를 들어, 질소, 황 또는 인의 모든 산화된 형태; 임의 염기성 질소의 4급화된 형태; 또는 헤테로사이클릭 고리의 치환가능한 질소, 예를 들어, N

(3,4-다이하이드로-2H-피롤릴에서와 같이), NH (피롤리디닐에서와 같이) 또는 NR (N-치환된 피롤리디닐에서와 같이)를 지칭한다.

[0142] 용어 "할로겐"은 불소 (F), 염소 (Cl), 브롬 (Br) 또는 요오드 (I)를 지칭한다.

[0143] 용어 "아지도" 또는 "N₃"는 아지도 모이어티를 의미한다. 이 라디칼은 예를 들어 메틸 기에 결합하여 아지도메탄 (메틸 아지도, MeN₃) 또는 페닐 기에 결합하여 페닐 아지도 (PhN₃)를 형성할 수 있다.

[0144] 단독으로 또는 "아릴알킬", "아릴알콕시"의 큰 파트로서 사용되는 용어 "아릴"은 총 6-14개 또는 6-12개 또는 6-10개의 고리 멤버를 가지되, 시스템의 하나 이상의 고리가 방향족이고, 시스템의 각 고리가 3-7개의 고리 멤버를 포함하며, 분자의 나머지 부분과 결합하는 하나 또는 복수의 결합점을 가진, 단환식, 이환식 및 삼환식 카보사이클릭 고리 시스템을 지칭한다. 용어 "아릴"은 용어 "아릴 고리" 또는 "방향족 고리"와 상호 호환적으로 사용될 수 있다. 아릴 기에 대한 일부 비-제한적인 예로는 페닐, 나프틸 및 안트라센이 있다. 아릴 기는 독립적으로 비-치환되거나, 또는 본원에 언급된 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다.

[0145] 단독으로 또는 "헥테로아릴알킬" 또는 "헥테로아릴알콕시"의 큰 파트로서 사용되는 용어 "헥테로아릴"은, 총 5-14개의 고리 멤버 또는 5-12개의 고리 멤버 또는 5-10개의 고리 멤버 또는 5-6개의 고리 멤버를 가지되; 시스템에서 하나 이상의 고리가 방향족이며; 하나 이상의 고리 원자가 이종원자로부터 선택되며; 시스템의 각 고리가 5-7개의 고리 멤버를 포함하며, 분자의 나머지 부분에 결합하는 하나 또는 수개의 지점을 가진, 단환식, 이환식 및 삼환식 고리 시스템을 지칭한다. 달리 언급되지 않은 한, 헥테로아릴 기는 탄소 또는 질소 연결될 수 있으며, -CH₂- 기는 선택적으로 -C(=O)- 기로 치환될 수 있다. 이 경우, 황이 선택적으로 S-산화물로 산화될 수 있으며, 질소가 선택적으로 N-산화물로 산화될 수 있다. 용어 "헥테로아릴" 및 "헥테로방향족 고리" 또는 "헥테로방향족 화합물"은 본원에서 상호 호환적으로 사용될 수 있다. 일 구현예에서, 헥테로아릴 기는 0, S 및 N으로부터 독립적으로 선택되는 이종원자를 1, 2, 3 또는 4개를 포함하는 5-12원성 헥테로아릴이다. 다른 구현예에서, 헥테로아릴 기는 0, S 및 N으로부터 독립적으로 선택되는 이종원자를 1, 2, 3 또는 4개를 포함하는 5-10원성 헥테로아릴이다. 다른 구현예에서, 헥테로아릴 기는 0, S 및 N으로부터 독립적으로 선택되는 이종원자를 1, 2, 3 또는 4개를 포함하는 5-6원성 헥테로아릴이다. 다른 구현예에서, 헥테로아릴 기는 0, S 및 N으로부터 독립적으로 선택되는 이종원자를 1, 2, 3 또는 4개를 포함하는 5원성 헥테로아릴이다. 다른 구현예에서, 헥테로아릴 기는 0, S 및 N으로부터 독립적으로 선택되는 이종원자를 1, 2, 3 또는 4개를 포함하는 6원성 헥테로아릴이다.

[0146] 헥테로아릴 기에 대한 일부 비-제한적인 예로는 다음과 같은 단환식 고리, 2-푸라닐, 3-푸라닐, N-이미다졸릴, 2-이미다졸릴, 4-이미다졸릴, 5-이미다졸릴, 3-이속사졸릴, 4-이속사졸릴, 5-이속사졸릴, 2-옥사졸릴, 4-옥사졸릴, 5-옥사졸릴, N-피롤릴, 2-피롤릴, 3-피롤릴, 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 2-피리미디닐, 4-피리미디닐, 5-피리미디닐, 피리다지닐 (예, 3-피리다지닐), 2-티아졸릴, 4-티아졸릴, 5-티아졸릴, 테트라졸릴 (예, 5H-테트라졸릴, 2H-테트라졸릴), 트리아졸릴 (예, 2-트리아졸릴, 5-트리아졸릴, 4H-1,2,4-트리아졸릴, 1H-1,2,4-트리아졸릴 및 1,2,3-트리아졸릴), 2-티에닐, 3-티에닐, 피라졸릴 (예, 2-피라졸릴 및 3-피라졸릴), 이소티아졸릴, 1,2,3-옥사다이아졸릴, 1,2,5-옥사다이아졸릴, 1,2,4-옥사다이아졸릴, 1,3,4-옥사다이아졸릴, 1,2,3-티아다이아졸릴, 1,3,4-티아다이아졸릴, 1,2,5-티아다이아졸릴, 피라지닐, 1,3,5-트리아지닐, 및 다음과 같은 이환식 고리, 비-제한적으로: 벤즈이미다졸릴, 벤조푸릴, 벤조티오페닐, 인돌릴 (예, 2-인돌릴), 푸리닐, 퀴놀리닐 (예, 2-퀴놀리닐, 3-퀴놀리닐, 4-퀴놀리닐), 이소퀴놀리닐 (예, 1-이소퀴놀리닐, 3-이소퀴놀리닐 또는 4-이소퀴

놀리닐), 옥사티아닐, 및 등이 있다. 헥테로아릴 기는 선택적으로 본원에 언급된 하나 이상의 치환기로 치환된다.

[0147] 용어 "카르복시" 또는 "카르복실"은 단독으로 또는 "카르복시알킬"과 같은 다른 용어와 함께 사용되든 간에 -CO₂H를 지칭한다. 용어 "카르보닐"은 단독으로 또는 "아미노카르보닐" 또는 "아실옥시"와 같이 다른 용어와 함께 사용되든 간에 -(C=O)-를 지칭한다.

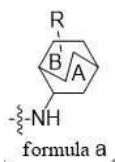
[0148] 용어 "알킬아미노"는 아미노 기가 각각 1 또는 2개의 알킬 라디칼로 독립적으로 치환된 "N-알킬아미노" 및 "N,N-다이알킬아미노"를 지칭한다. 일부 구현예들에서, 알킬아미노 기는 질소 원자가 결합된 1 또는 2개의 C₁₋₆

알킬 기를 가진 저급 알킬아미노 기이다. 다른 구현예들에서, 알킬아미노 기는 C₁₋₃ 저급 알킬아미노 기이다. 적합한 알킬아미노 라디칼은 모노알킬아미노 또는 다이알킬아미노일 수 있다. 알킬아미노 라디칼의 예로는, 비-제한적으로, N-메틸아미노, N-에틸아미노, N,N-다이메틸아미노 및 N,N-다이에틸아미노 등이 있다.

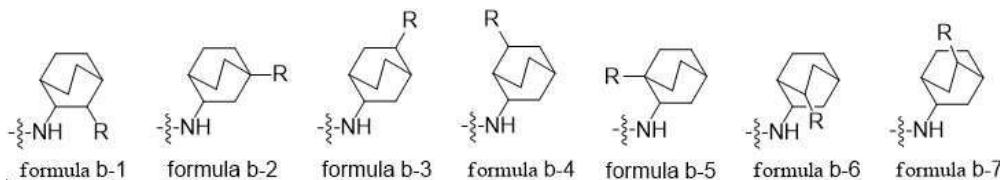
[0149] 용어 "아릴아미노"는 1 또는 2개의 아릴 기로 치환된 아미노 기를 의미한다. 이러한 기에 대한 일부 비-제한적인 예로는 N-페닐아미노를 포함한다. 일부 구현예에서, 아릴아미노의 아릴 기는 추가로 치환될 수 있다.

[0150] 용어 "아미노알킬"은 하나 이상의 아미노 기로 치환된 C₁₋₁₀ 칙체 또는 분자체 알킬 기를 의미한다. 일부 구현예에서, 아미노알킬은 하나 이상의 아미노 기로 치환된 C₁₋₆ 저급 아미노알킬이다. 아미노알킬 기에 대한 일부 비-제한적인 예로는 아미노메틸, 아미노에틸, 아미노프로필, 아미노부틸 및 아미노헥실 등이 있다.

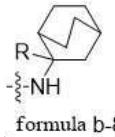
[0151] 본원에 기술된 바와 같이, 고리 시스템에서 치환기에서 하나의 고리의 중심까지 그려진 결합은, 고리 상의 모든 치환가능한 위치에서의 치환을 의미하며, 고리 시스템은 단환식, 이환식 또는 다환식 고리 시스템을 포함한다. 예를 들어, formula a는 formula b-1 내지 formula b-8에 도시된 바와 같이, 고리 A 및 고리 B의 이환식 고리 시스템 상의 임의의 치환가능한 위치에서 치환기의 치환을 의미한다.



[0152]

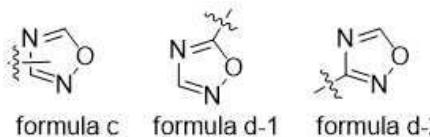


[0153]



[0154]

[0155] 본원에 기술된 바와 같이, 고리 시스템에서 치환기에서 하나의 고리의 중심까지 그려진 결합은, 결합이 분자의 나머지 부분에 고리 상의 모든 결합가능한 위치에서 결합할 수 있다는 것을 의미한다. 예를 들어, formula c는 formula d-1 내지 formula d-2에 도시된 바와 같이, 고리의 임의의 치환가능한 위치에서 치환기의 치환을 의미한다.



[0156]

[0157] 용어 "불포화"는 모이어티가 하나 이상의 불포화 부위를 가지는 것을 의미한다.

[0158] 용어 "포함하는" 또는 "포함한다"는 언급된 구성 요소를 포함하나, 다른 요소를 배제하지 않는, 개방된 의미를 의미한다.

[0159] 본원에 기술된 바와 같이, 용어 "약제학적으로 허용가능한 담체"는 임의의 용매, 분산 매질, 코팅제, 계면활성제, 항산화제, 보존제 (예, 항세균제, 항진균제), 등장제, 염, 약물 안정화제, 결합제, 부형제, 분산제, 윤활제, 감미제, 착향제, 착색제, 또는 이들의 조합을 포함하며, 이들 모두 당해 기술 분야의 당업자에게 잘 알려져 있다 (예, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289-1329, 원용에 의해 본 명세서에 포함됨). 임의의 통례적인 담체가 활성 성분과 혼용불가 (incompatible)한 경우를 제외하고는, 약제학적으로 허용가능한 담체는 치료 또는 약학적 조성물에 효과적으로 사용된다.

[0160] 본원에서, 용어 "인플루엔자 바이러스의 복제 저해"는 바이러스 복제의 양적 감소 (예, 10% 이상 감소) 및 바이러스 복제의 완전한 중단 (즉, 바이러스 복제를 양적으로 100% 감소)을 모두 포함한다. 일부 구현예에서, 인플

루엔자 바이러스의 복제는 적어도 50%, 적어도 65%, 적어도 75%, 적어도 85%, 적어도 90%, 또는 적어도 95% 감소된다.

[0161]

본원에서, "유효량"은 원하는 생물 반응을 발생시키는데 충분한 양을 의미한다. 본 발명에서, 바람직한 생물 반응은 인플루엔자 바이러스의 복제 저해, 인플루엔자 바이러스의 양적 감소, 인플루엔자 바이러스 감염의 중증도, 지속 기간, 진행 또는 발병의 저하 또는 완화, 인플루엔자 바이러스 감염의 진행 예방, 인플루엔자 바이러스 감염과 관련된 증상의 재발, 발생, 발병 또는 진행의 예방, 또는 인플루엔자 감염에 대해 사용되는 다른 치료제의 예방학적 또는 치료학적 효과(들) 강화 또는 개선이다. 개체에게 투여되는 화합물의 정확한 양은 투여 방식, 감염 타입과 중증도 및 개체의 특징, 예를 들어 전체적인 건강 상태, 나이, 성별, 체중 및 약물에 대한 허용성에 따라 결정될 것이다. 당해 기술 분야의 당업자라면, 이들 인자들과 그외 인자들에 따라 적절한 투여량을 결정할 수 있을 것이다. 아들 항-바이러스 제제와 공동-투여하는 경우, 예를 들어, 항-인플루엔자 약물과 공동-투여하는 경우, 제2 제제의 "유효량"은 사용되는 약물의 타입에 따라 결정될 것이다. 적합한 투여량은 승인된 제제에 대해서는 공지되어 있으며, 개체의 상태, 치료 중인 병태(들)의 타입 및 사용되는 본원에 언급된 화합물의 양에 따라 당해 기술 분야의 당업자가 조절할 수 있다. 양이 명시되지 않은 경우, 유효량은 추정되어야 한다. 예를 들어, 본원에 언급된 화합물은 치료학적 또는 예방학적 처치시 약 0.01 내지 100 mg/kg 체중/day의 투여량 범위로 개체에게 투여될 수 있다.

[0162]

본원에서, 용어 "치료한다", "치료하는" 또는 "치료"는 치료학적 처치 및 예방학적 처치를 모두 지칭한다. 예를 들어, 치료학적 처치는, 하나 이상의 치료제 (예, 본 발명의 화합물 또는 조성물과 같은 하나 이상의 치료학적 물질)의 투여로 인한, 인플루엔자 바이러스 매개 병태의 진행, 중증도 및/또는 기간의 감소 또는 완화, 또는 인플루엔자 바이러스 매개 병태의 하나 이상의 증상 (특히, 하나 이상의 식별가능한 증상)의 완화를 포함한다. 특정 구현예에서, 치료학적 처치는 인플루엔자 바이러스 매개 병태의 한가지 이상의 측정가능한 물리적 파라미터의 완화를 포함한다. 다른 구현예에서, 치료학적 처치는 신체적으로, 예를 들어, 식별가능한 증상의 안정화에 의해, 생리학적으로, 예를 들어 신체 파라미터의 안정화에 의해, 또는 이 둘다에 의해 인플루엔자 바이러스 매개 병태의 진행 저해를 포함한다. 다른 구현예에서, 치료학적 처치는 인플루엔자 바이러스 매개 감염의 저하 또는 안정화를 포함한다. 항바이러스 약물은 지역사회에서 증상의 중증도를 낮추고 병가 일수를 줄이기 위해 이미 인플루엔자에 걸린 사람을 치료하는데 사용될 수 있다.

[0163]

용어 "보호기" 또는 "PG"는 화합물의 다른 관능기와의 반응 중에 특정 관능기를 차단 또는 보호하기 위해 통상적으로 사용되는 치환기를 지칭한다. 예를 들어, "아미노-보호기"는 화합물에서 아미노 관능기를 차단 또는 보호하는 아미노기에 부착된 치환기이다. 적합한 아미노-보호기로는 아세틸, 트리플루오로아세틸, t-부톡시카르보닐 (BOC, Boc), 벤질옥시카르보닐 (CBZ, Cbz) 및 9-플루오레닐메틸렌옥시카르보닐 (Fmoc) 등이 있다. 마찬가지로, "하이드록시-보호기"는 하이드록시 관능기를 차단 또는 보호하는 하이드록시 기의 치환기를 지칭한다. 적합한 보호기로는 아세틸과 실릴이 있다. "카르복시-보호기"는 카르복시 관능기를 차단 또는 보호하는 카르복시 기의 치환기를 지칭한다. 일반적인 카르복시-보호기로는 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Ph}$, 시아노에틸, 2-(트리메틸실릴)에틸, 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸, 2-(p-톨루엔설포닐)에틸, 2-(p-니트로페닐설포닐)에틸, 2-(다이페닐포스피노)에틸, 니트로에틸 등이 있다. 보호기 및 이의 용도에 대한 일반적인 설명으로는, T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 1991; 및 P. J. Kocienski, *Protecting Groups*, Thieme, Stuttgart, 2005를 참조한다.

[0164]

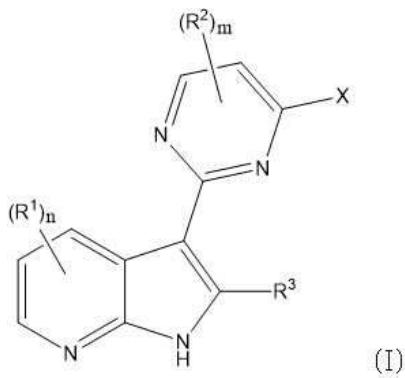
본 발명의 화합물에 대한 설명

[0165]

본 발명은 인플루엔자 바이러스 복제 및 인플루엔자 바이러스 RNA 중합효소의 저해제로서 사용되는 새로운 화합물을 개시한다. 이들 화합물 및 이의 조성물은 환자에서 바이러스 감염을 예방, 관리, 치료 또는 완화하기 위한 치료학적 물질로서 사용될 수 있다.

[0166]

일 측면에서, 본 발명은 식 (I)을 가진 화합물, 또는 이의 임체이성질체, 호변이성질체, N-산화물, 용매화물, 대사산물, 약제학적으로 허용가능한 염 또는 프로드력을 제공한다.



[0167]

[0168] 상기 식에서, R^1 , R^2 , R^3 , X , m 및 n 은 본원에 정의된 바와 같이 정의된다.

[0169]

특정 구현예들에서, 각각의 R^1 및 R^3 은 독립적으로 H, F, Cl, Br, CN, NO_2 , $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, OR^b , $-NR^cR^d$, R^bO-C_{1-4} 알킬렌, $R^dR^cN-C_{1-4}$ 알킬렌, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-8} 사이클로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬- C_{1-4} 알킬렌, 3-12원성 헤테로사이클릴, (3-12원성 헤테로사이클릴)- C_{1-4} 알킬렌, C_{6-10} 아릴, C_{6-10} 아릴- C_{1-4} 알킬렌, 5-10원성 헤테로아릴 또는 (5-10원성 헤�테로아릴)- C_{1-4} 알킬렌이고, 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-8} 사이클로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬- C_{1-4} 알킬렌, 3-12원성 헤�테로사이클릴, (3-12원성 헤�테로사이클릴)- C_{1-4} 알킬렌, C_{6-10} 아릴, C_{6-10} 아릴- C_{1-4} 알킬렌, 5-10원성 헤�테로아릴 및 (5-10원성 헤�테로아릴)- C_{1-4} 알킬렌은 독립적으로 비-치환되거나 또는 F, Cl, Br, CN, OR^b , $-NR^cR^d$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, R^bO-C_{1-4} 알킬렌 또는 $R^dR^cN-C_{1-4}$ 알킬렌으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 치환되고;

[0170]

n 은 0, 1, 2 또는 3이고;

[0171]

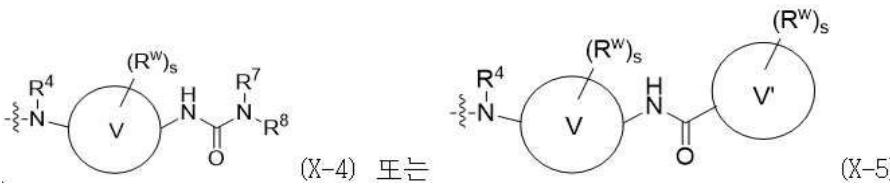
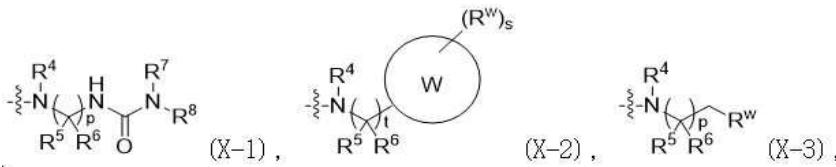
각각의 R^2 는 독립적으로 F, C_{2-6} 알키닐, OR^b , C_{3-12} 카보사이클릴, C_{3-12} 카보사이클릴- C_{1-4} 알킬렌, 3-12원성 헤테로사이클릴, (3-12원성 헤�테로사이클릴)- C_{1-4} 알킬렌, C_{6-10} 아릴, C_{6-10} 아릴- C_{1-4} 알킬렌, 5-14원성 헤테로아릴, (5-14원성 헤�테로아릴)- C_{1-4} 알킬렌이거나; 또는 2개의 인접한 R^2 는, 이들에 부착된 원자와 함께, C_{3-12} 카보사이클릭 고리, 3-12원성 헤�테로사이클릭 고리, C_{6-10} 방향족 고리 또는 5-10원성 헤테로방향족 고리를 형성하고, 여기서 각각의 C_{2-6} 알키닐, C_{3-12} 카보사이클릴, C_{3-12} 카보사이클릴- C_{1-4} 알킬렌, 3-12원성 헤�테로사이클릴, (3-12원성 헤�테로사이클릴)- C_{1-4} 알킬렌, C_{6-10} 아릴, C_{6-10} 아릴- C_{1-4} 알킬렌, 5-14원성 헤�테로아릴, (5-14원성 헤�테로아릴)- C_{1-4} 알킬렌, C_{3-12} 카보사이클릭 고리, 3-12원성 헤�테로사이클릭 고리, C_{6-10} 방향족 고리 및 5-10원성 헤�테로방향족 고리는 독립적으로 비-치환되거나 또는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R' 으로 치환되되, 단, m 이 1이면, R^2 는 F가 아니며;

[0172]

각각의 R' 은 독립적으로 F, Cl, Br, CN, NO_2 , 옥소 ($=O$), OR^b , $-NR^cR^d$, R^bO-C_{1-4} 알킬렌, $R^dR^cN-C_{1-4}$ 알킬렌, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_{1-10} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, C_{3-6} 사이클로알킬- C_{1-4} 알킬렌, 3-6원성 헤�테로사이클릴, (3-6원성 헤�테로사이클릴)- C_{1-4} 알킬렌, C_{6-10} 아릴, C_{6-10} 아릴- C_{1-4} 알킬렌, 5-6원성 헤�테로아릴 또는 (5-6원성 헤�테로아릴)- C_{1-4} 알킬렌이고, 여기서 각각의 C_{1-10} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, C_{3-6} 사이클로알킬- C_{1-4} 알킬렌, 3-6원성 헤�테로사이클릴, (3-6원성 헤�테로사이클릴)- C_{1-4} 알킬렌, C_{6-10} 아릴, C_{6-10} 아릴- C_{1-4} 알킬렌, 5-6원성 헤�테로아릴 및 (5-6원성 헤�테로아릴)- C_{1-4} 알킬렌은 독립적으로 비-치환되거나 또는 F, Cl, Br, CN, NO_2 , OR^b , $-NR^cR^d$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, R^bO-C_{1-4} 알킬렌 또는 $R^dR^cN-C_{1-4}$ 알킬렌으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 치환되며;

[0173] m은 1 또는 2이고;

[0174] X는 하기 하위-식들 중 하나이고:



[0177] 상기 식에서, R⁴는 H 또는 C₁₋₆ 알킬이고, 여기서 C₁₋₆ 알킬은 1, 2, 3 또는 4개의 U로 선택적으로 치환되고;

[0178] 각각의 R⁵, R⁶, R⁷ 및 R⁸은 독립적으로 H 또는 C₁₋₆ 알킬이거나; 또는 R⁵ 및 R⁶는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 C₃₋₈ 사이클로알킬 기, 3-6원성 혼테로사이클릭 고리, C₆₋₁₀ 방향족 고리 또는 5-10원성 혼테로방향족 고리를 형성하거나; 또는 R⁷ 및 R⁸은 이들에 부착된 질소 원자와 함께 3-6원성 혼테로사이클릭 고리 또는 5-10원성 혼테로방향족 고리를 형성하며, 여기서 각각의 C₁₋₆ 알킬, C₃₋₈ 사이클로알킬, 3-6원성 혼테로사이클릭 고리, C₆₋₁₀ 방향족 고리 또는 5-10원성 혼테로방향족 고리는 독립적으로 비-치환되거나 또는 1, 2, 3 또는 4개의 U로 치환되며;

[0179] W는 C₃₋₁₂ 카보사이클릭 고리 또는 3-12원성 혼테로사이클릭 고리이고;

[0180] 각각의 V 및 V'은 독립적으로 C₃₋₁₂ 사이클로알칸 고리, 3-12원성 혼테로사이클릭 고리, C₆₋₁₀ 방향족 고리 또는 5-10원성 혼테로방향족 고리이고;

[0181] 각각의 R^w는 독립적으로 F, Cl, Br, CN, NO₂, 옥소 (=O), -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -S(=O)R^e, -S(=O)NR^cC(=O)R^a, -S(=O)NR^cR^d, (R^bO)₂P(=O)-C₀₋₂ 알킬렌, OR^b, -NR^cR^d, R^bO-C₁₋₂ 알킬렌, R^dR^cN-C₁₋₂ 알킬렌, C₁₋₆ 알킬, 5-6원성 혼테로아릴 또는 5-6원성 혼테로사이클릴이고, 여기서 각각의 C₁₋₆ 알킬, 5-6원성 혼테로아릴 또는 5-6원성 혼테로사이클릴은 독립적으로 비-치환되거나 또는 1, 2, 3 또는 4개의 U로 치환되며;

[0182] 각각의 U는 독립적으로 F, Cl, Br, NO₂, CN, 옥소 (=O), N₃, OR^b, -NR^cR^d, C₁₋₆ 알킬 또는 C₁₋₆ 할로알킬이고;

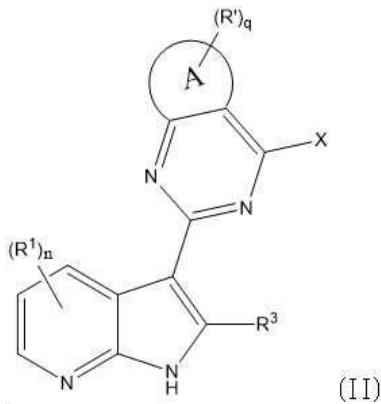
[0183] 각각의 s 및 t는 독립적으로 0, 1, 2 또는 3이고;

[0184] p는 1, 2 또는 3이고; 및

[0185] 각각의 R^a, R^b, R^c, R^d 및 R^e는 독립적으로 H, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₆ 사이클로알킬, C₃₋₆ 사이클로알킬-C₁₋₄ 알킬렌, 3-6원성 혼테로사이클릴, (3-6원성 혼테로사이클릴)-C₁₋₄ 알킬렌, C₆₋₁₀ 아릴, C₆₋₁₀ 아릴-C₁₋₄ 알킬렌, 5-10원성 혼테로아릴, (5-10원성 혼테로아릴)-C₁₋₄ 알킬렌이거나; 또는 R^c 및 R^d는 이들에 부착된 질소 원자와 함께 3-6원성 혼테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 각각의 C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₆ 사이클로알킬, C₃₋₆ 사이클로알킬-C₁₋₄ 알킬렌, 3-6원성 혼테로사이클릴, (3-6원성 혼테로사이클릴)-C₁₋₄ 알킬렌, C₆₋₁₀ 아릴, C₆₋₁₀ 아릴-C₁₋₄ 알킬렌, 5-10원성 혼테로아릴, (5-10원성 혼테로아릴)-C₁₋₄ 알킬렌 및 3-6원성 혼테로사이클릭 고리는 독립적으로 비-치환되거나 또는 F, Cl, CN, OH, NH₂, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 알콕시 또는 C₁₋₆ 알킬아미노로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 치환된다.

[0186] 다른 구현예들에서, 본 발명은 식 (II)를 가진 화합물, 또는 이의 입체이성질체, 호변이성질체, N-산화물, 용매

화물, 대사산물, 약제학적으로 허용가능한 염 또는 프로드럭에 관한 것이다.



[0187]

[0188] 상기 식에서, A, R¹, R³, X, R', n 및 q는 본원에 정의된 바와 같이 정의된다.

[0189] 다른 구현예들에서, A는 C₃₋₁₂ 카보사이클릭 고리, 3-12원성 헤테로사이클릭 고리, C₆₋₁₀ 방향족 고리 또는 5-10원성 헤테로방향족 고리이고; 및

[0190] q는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이다.

[0191] 다른 구현예들에서, 각각의 R¹ 및 R³는 독립적으로 H, F, Cl, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, OR^b, -NR^cR^d, C₁₋₃ 알킬, C₃₋₆ 사이클로알킬, 5-6원성 헤테로사이클릴, 페닐 또는 5-6원성 헤테로아릴이고, 여기서 각각의 C₁₋₃ 알킬, C₃₋₆ 사이클로알킬, 5-6원성 헤�테로사이클릴, 페닐 또는 5-6원성 헤�테로아릴은 독립적으로 비-치환되거나 또는 F, Cl, OR^b, -NR^cR^d, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 할로알킬 또는 R^bO-C₁₋₂ 알킬렌으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 치환된다.

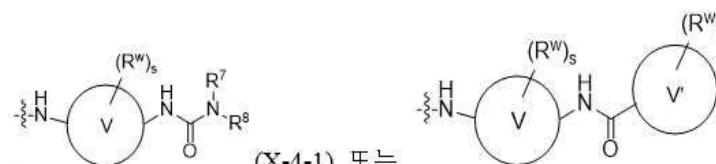
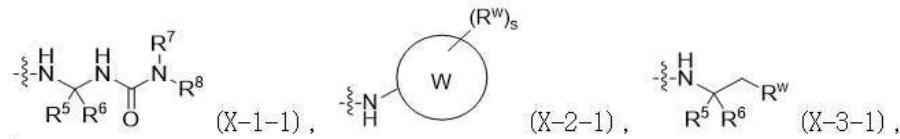
[0192] 다른 구현예들에서, 각각의 R²는 독립적으로 F, C₂₋₆ 알키닐, OR^b, C₃₋₆ 카보사이클릴, C₃₋₆ 카보사이클릴-C₁₋₂ 알킬렌, 5-6원성 헤�테로사이클릴, (5-6원성 헤�테로사이클릴)-C₁₋₂ 알킬렌, 페닐, 나프틸, 페닐-C₁₋₂ 알킬렌, 5-6원성 헤테로아릴, (5-6원성 헤�테로아릴)-C₁₋₂ 알킬렌이거나; 또는 2개의 인접한 R²는, 이들에 부착된 원자와 함께, C₅₋₆ 카보사이클릭 고리, 5-6원성 헤�테로사이클릭 고리, 벤젠 고리 또는 5-6원성 헤테로방향족 고리를 형성하고, 여기서 각각의 C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₆ 카보사이클릴, C₃₋₆ 카보사이클릴-C₁₋₂ 알킬렌, 5-6원성 헤�테로사이클릴, (5-6원성 헤�테로사이클릴)-C₁₋₂ 알킬렌, 페닐, 나프틸, 페닐-C₁₋₂ 알킬렌, 5-6원성 헤�테로아릴, (5-6원성 헤�테로아릴)-C₁₋₂ 알킬렌, C₅₋₆ 카보사이클릭 고리, 5-6원성 헤�테로사이클릭 고리, 벤젠 고리 및 5-6원성 헤�테로방향족 고리는 독립적으로 비-치환되거나 또는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R'으로 치환되되, 단, m이 1이면, R²는 F가 아니다.

[0193] 다른 구현예들에서, 각각의 R'은 독립적으로 F, Cl, Br, CN, NO₂, OR^b, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)NR^cR^d, C₁₋₉ 알킬, C₁₋₃ 할로알킬, C₃₋₆ 사이클로알킬, 5-6원성 헤�테로사이클릴, 페닐, 페닐-C₁₋₂ 알킬렌 또는 5-6원성 헤테로아릴이고, 여기서 각각의 C₁₋₉ 알킬, C₁₋₃ 할로알킬, C₃₋₆ 사이클로알킬, 5-6원성 헤�테로사이클릴, 페닐, 페닐-C₁₋₄ 알킬렌 및 5-6원성 헤�테로아릴은 독립적으로 비-치환되거나 또는 F, Cl, Br, CN, NO₂, OR^b, -NR^cR^d, 메틸, 에틸, n-프로필 또는 i-프로필로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 치환된다.

[0194] 다른 구현예들에서, 각각의 R^a, R^b, R^c, R^d 및 R^e는 독립적으로 H, 메틸, 에틸, i-프로필, n-프로필, n-부틸, t-부틸, C₁₋₃ 할로알킬, C₃₋₆ 사이클로알킬, C₃₋₆ 사이클로알킬-C₁₋₂ 알킬렌, 3-6원성 헤테로사이클릴, 페닐, 페닐-C₁₋₂ 알킬렌이거나; 또는 R^c 및 R^d는 이들에 부착된 질소 원자와 함께 5-6원성 헤테로사이클릭 고리를 형성하며, 여기서 각각의 메틸, 에틸, i-프로필, n-프로필, n-부틸, t-부틸, C₃₋₆ 사이클로알킬, C₃₋₆ 사이클로알킬-C₁₋₂ 알킬

렌, 3-6원성 헤테로사이클릴, 페닐, 페닐- C_{1-2} 알킬렌 및 5-6원성 헤테로사이클릭 고리는 독립적으로 비-치환되거나 또는 F, Cl, CN, OH, NH₂, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 할로알킬 또는 메톡시로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 치환된다.

[0195] 다른 구현예들에서, X는 하기 하위-식들 중 하나이고:



[0198] 상기 식에서, W, V, V', R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R^w 및 s는 본원에 정의된 바와 같이 정의된다.

[0199] 다른 구현예들에서, W는 C₆₋₈ 카보사이클릭 고리 또는 6-8원성 헤테로사이클릭 고리이다.

[0200] 다른 구현예들에서, V는 C₃₋₈ 사이클로알칸 고리, 3-8원성 헤테로사이클릭 고리, 벤젠 고리 또는 5-6원성 헤테로방향족 고리이다.

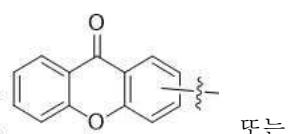
[0201] 다른 구현예들에서, V'은 C₃₋₈ 사이클로알칸 고리, 3-8원성 헤테로사이클릭 고리, 벤젠 고리 또는 5-6원성 헤테로방향족 고리이다.

[0202] 다른 구현예들에서, 각각의 R^w는 독립적으로 F, Cl, Br, CN, NO₂, 옥소 (=O), -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -S(=O)=R^e, -S(=O)NR^cC(=O)R^a, -S(=O)NR^cR^d, (R^bO)P(=O)-C₀₋₂ 알킬렌, OR^b, -NR^cR^d, R^bO-C₁₋₂ 알킬렌, R^dR^cN-C₁₋₂ 알킬렌, 메틸, 에틸, i-프로필, n-프로필, n-부틸, t-부틸, 테트라졸릴, 이속사졸릴, 옥사졸릴, 1,2,4-옥사다이아졸릴, 1,3,4-옥사다이아졸릴 또는 피라졸릴이고, 여기서 각각의 메틸, 에틸, i-프로필, n-프로필, n-부틸, t-부틸, 테트라졸릴, 이속사졸릴, 옥사졸릴, 1,2,4-옥사다이아졸릴, 1,3,4-옥사다이아졸릴 및 피라졸릴은 독립적으로 비-치환되거나 또는 1, 2, 3 또는 4개의 U로 치환된다.

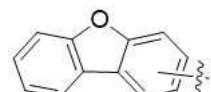
[0203] 다른 구현예들에서, 각각의 U는 독립적으로 F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, 옥소 (=O), N₃, OR^b, -NR^cR^d, 메틸, 에틸, i-프로필, n-프로필, n-부틸 또는 t-부틸이다.

[0204] 다른 구현예들에서, A는 C₅₋₆ 카보사이클릭 고리, 5-6원성 헤테로사이클릭 고리, 벤젠 고리, 나프탈렌 고리 또는 5-6원성 헤테로방향족 고리이다.

[0205] 다른 구현예들에서, 각각의 R²는 독립적으로 F, 에티닐, 프로파닐, OR^b, C₃₋₆ 카보사이클릴, 5-6원성 헤테로사이클릴, 페닐, 나프틸, 페닐-C₁₋₂ 알킬렌, 푸릴, 벤조푸릴, 피롤릴, 피리딜, 피라졸릴, 이미다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 옥사다이아졸릴, 1,3,5-트리아지닐, 티아졸릴, 티에닐, 벤조티에닐, 피

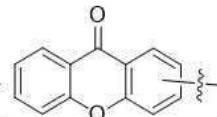


라지닐, 피리다지닐, 피리미딜, 인돌릴, 푸리닐, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 페녹스티닐, 또는



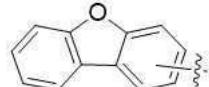
이고, 여기서 각각의 에티닐, 프로파닐, C₃₋₆ 카보사이클릴, 5-6원성 헤테로사이클릴, 페닐, 나프틸, 페닐-C₁₋₂ 알킬렌, 푸릴, 벤조푸릴, 피롤릴, 피리딜, 피라졸릴, 이미다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 트리아졸릴

릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 옥사다이아졸릴, 1,3,5-트리아지닐, 티아졸릴, 티에닐, 벤조티에닐, 피라지닐, 피리



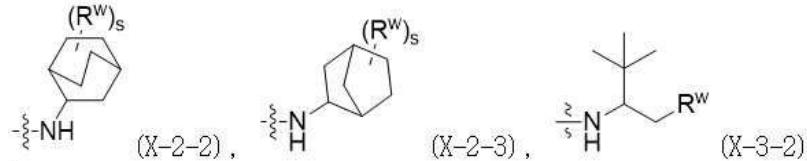
및

다지닐, 피리미딜, 인돌릴, 푸리닐, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 페녹스티닐,

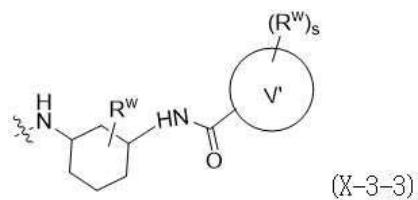


는 독립적으로 비-치환되거나 또는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R'으로 치환되되, 단, m이 1이면, R'은 F가 아니다.

[0206] 다른 구현예들에서, X는 하기 하위-식들 중 하나이고:



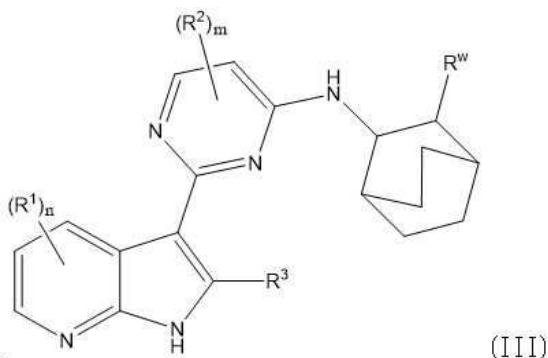
또는



[0208] 상기 식에서, R'', s 및 V'은 본원에 정의된 바와 같이 정의된다.

[0209] 다른 구현예들에서, A는 C₅₋₆ 카보사이클릭 고리, 5-6원성 헤테로사이클릭 고리, 벤젠, 나프탈렌, 푸란, 벤조푸란, 피롤, 피리딘, 피라졸, 이미다졸, 벤조이미다졸, 트리아졸, 테트라졸, 옥사졸, 옥사다이아졸, 1,3,5-트리아진, 티아졸, 티오펜, 벤조티에닐, 피라진, 피리다진, 피리미딘, 인돌, 푸린, 퀴놀린 또는 이소퀴놀린이다.

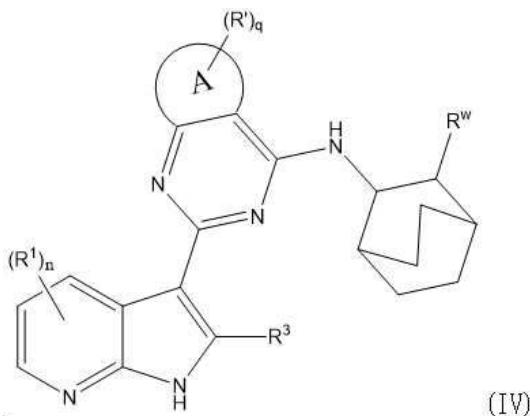
[0210] 다른 구현예들에서, 본 발명은 식 (III)를 가진 화합물, 또는 이의 임체이성질체, 호변이성질체, N-산화물, 용매화물, 대사산물, 약제학적으로 허용가능한 염 또는 프로드럭에 관한 것이다.



[0211] (III)

[0212] 상기 식에서, R¹, R², R³, m, n 및 R''는 본원에 정의된 바와 같이 정의된다.

[0213] 다른 구현예들에서, 본 발명은 식 (IV)를 가진 화합물, 또는 이의 임체이성질체, 호변이성질체, N-산화물, 용매화물, 대사산물, 약제학적으로 허용가능한 염 또는 프로드럭에 관한 것이다.

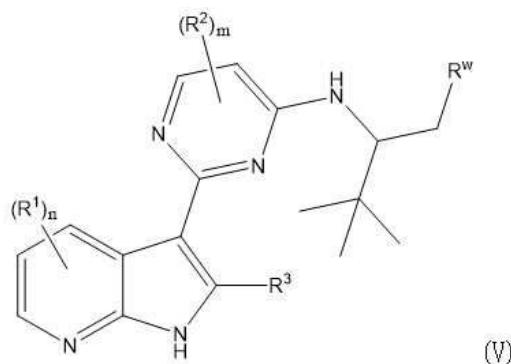


[0214]

[0215] 상기 식에서, A, R^1 , R^3 , R' , n, q 및 R^w 는 본원에 정의된 바와 같이 정의된다.

[0216]

다른 구현예들에서, 본 발명은 식 (V)를 가진 화합물, 또는 이의 입체이성질체, 호변이성질체, N-산화물, 용매화물, 대사산물, 약제학적으로 허용가능한 염 또는 프로드럭에 관한 것이다.

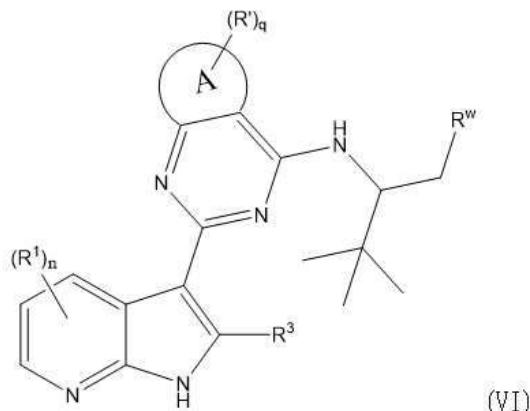


[0217]

[0218] 상기 식에서, R^1 , R^2 , R^3 , m, n 및 R^w 는 본원에 정의된 바와 같이 정의된다.

[0219]

다른 구현예들에서, 본 발명은 식 (VI)를 가진 화합물, 또는 이의 입체이성질체, 호변이성질체, N-산화물, 용매화물, 대사산물, 약제학적으로 허용가능한 염 또는 프로드럭에 관한 것이다.

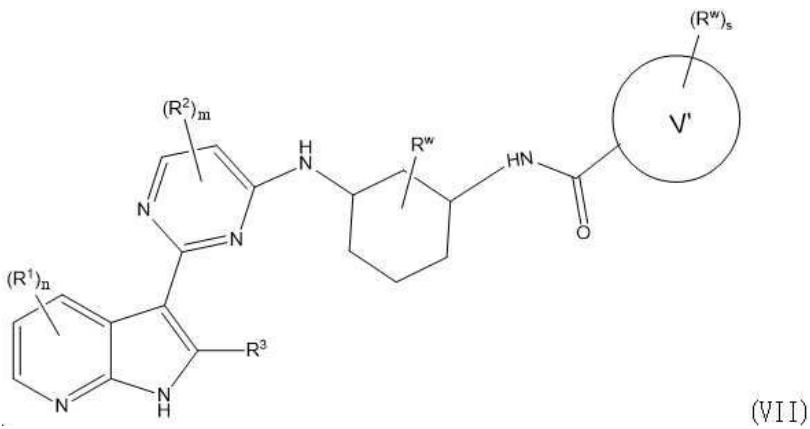


[0220]

[0221] 상기 식에서, A, R^1 , R^3 , R' , n, q 및 R^w 는 본원에 정의된 바와 같이 정의된다.

[0222]

다른 구현예들에서, 본 발명은 식 (VII)을 가진 화합물, 또는 이의 입체이성질체, 호변이성질체, N-산화물, 용매화물, 대사산물, 약제학적으로 허용가능한 염 또는 프로드럭에 관한 것이다.

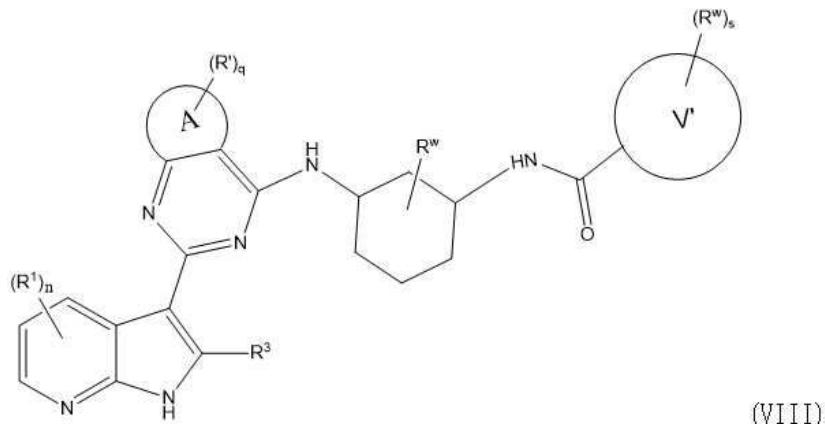


[0223]

[0224] 상기 식에서, R^1 , R^2 , R^3 , m , n , s , V' 및 R^w 는 본원에 정의된 바와 같이 정의된다.

[0225]

[0225] 다른 구현예들에서, 본 발명은 식 (VIII)을 가진 화합물, 또는 이의 입체이성질체, 호변이성질체, N-산화물, 용매화물, 대사산물, 약제학적으로 허용가능한 염 또는 프로드럭에 관한 것이다.

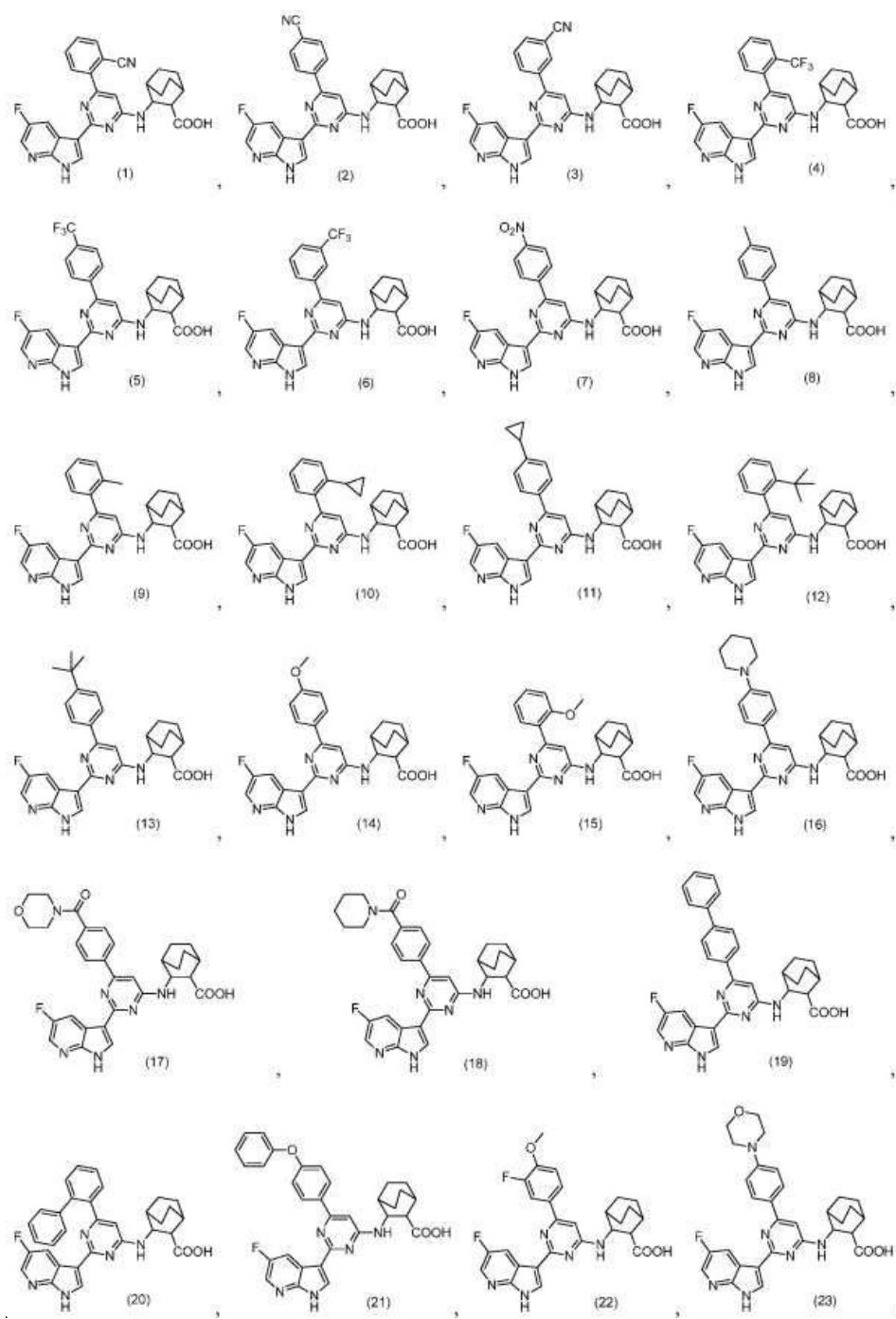


[0226]

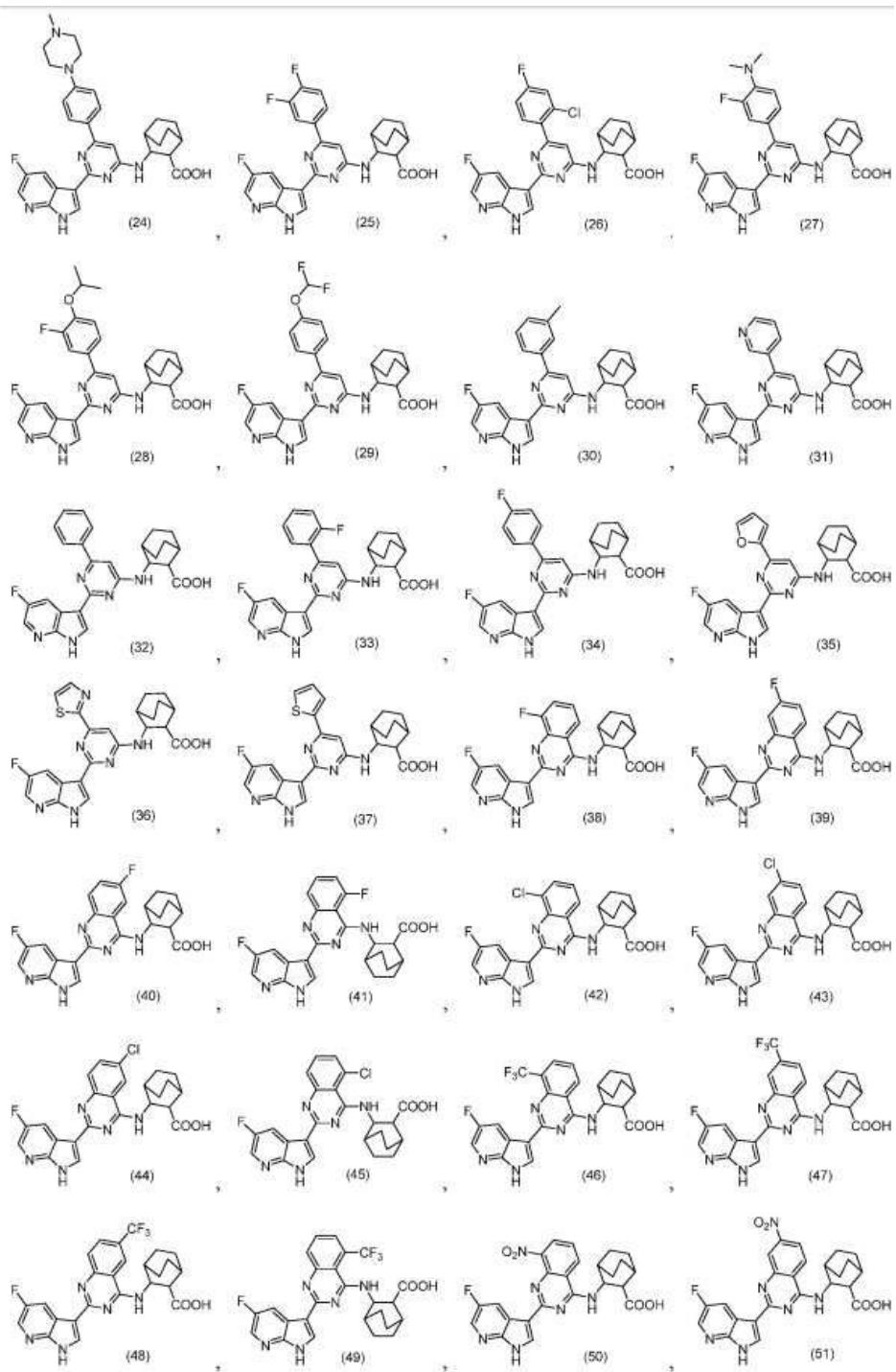
[0227] 상기 식에서, A , R^1 , R^3 , R' , n , q , s , V' 및 R^w 는 본원에 정의된 바와 같이 정의된다.

[0228]

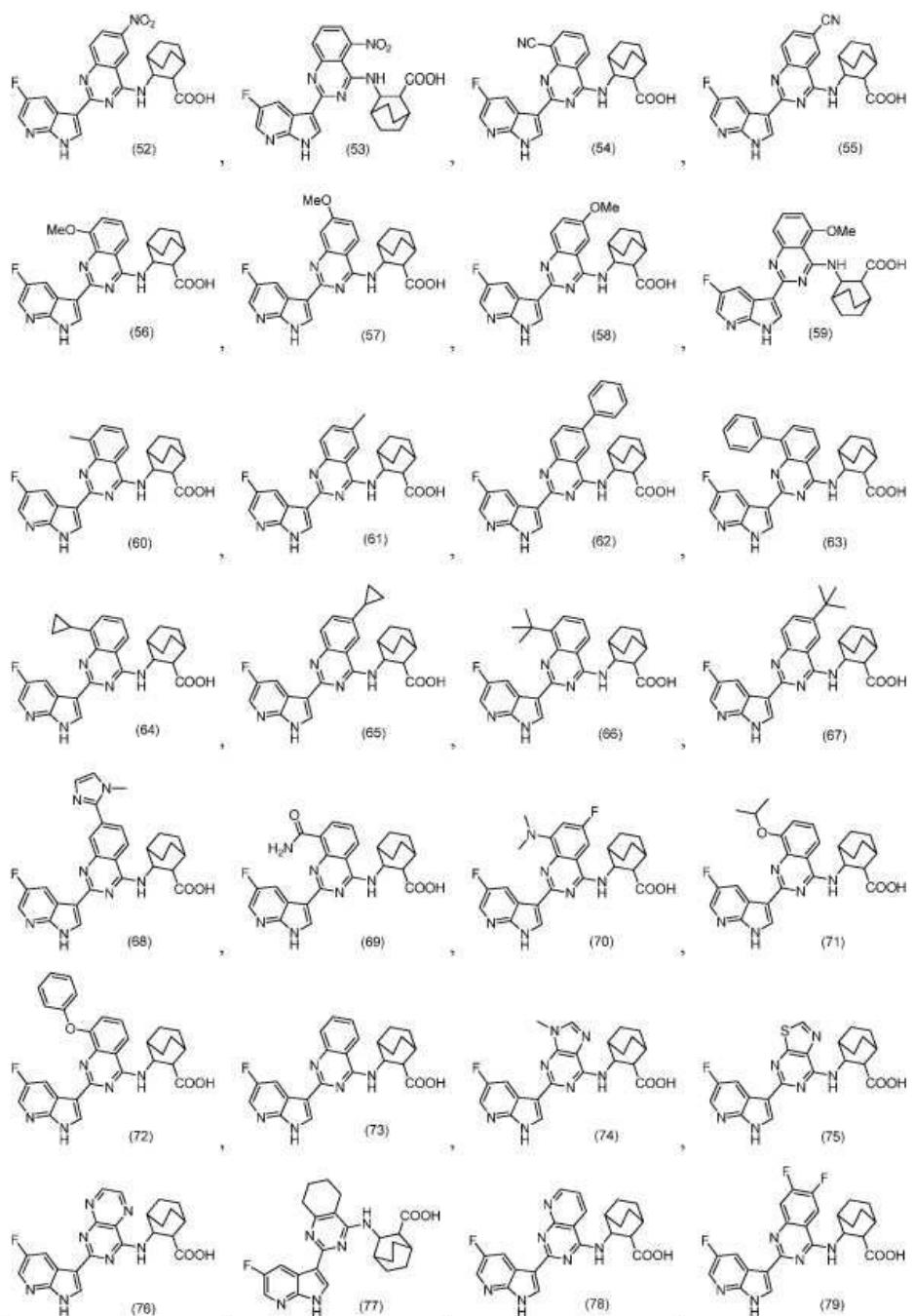
[0228] 다른 구현예들에서, 본 발명은 하기 구조를 가진 화합물, 또는 이의 입체이성질체, 호변이성질체, N-산화물, 용매화물, 대사산물, 약제학적으로 허용가능한 염 또는 프로드럭에 관한 것이나, 화합물이 이들 구조로 한정되는 것은 아니다:



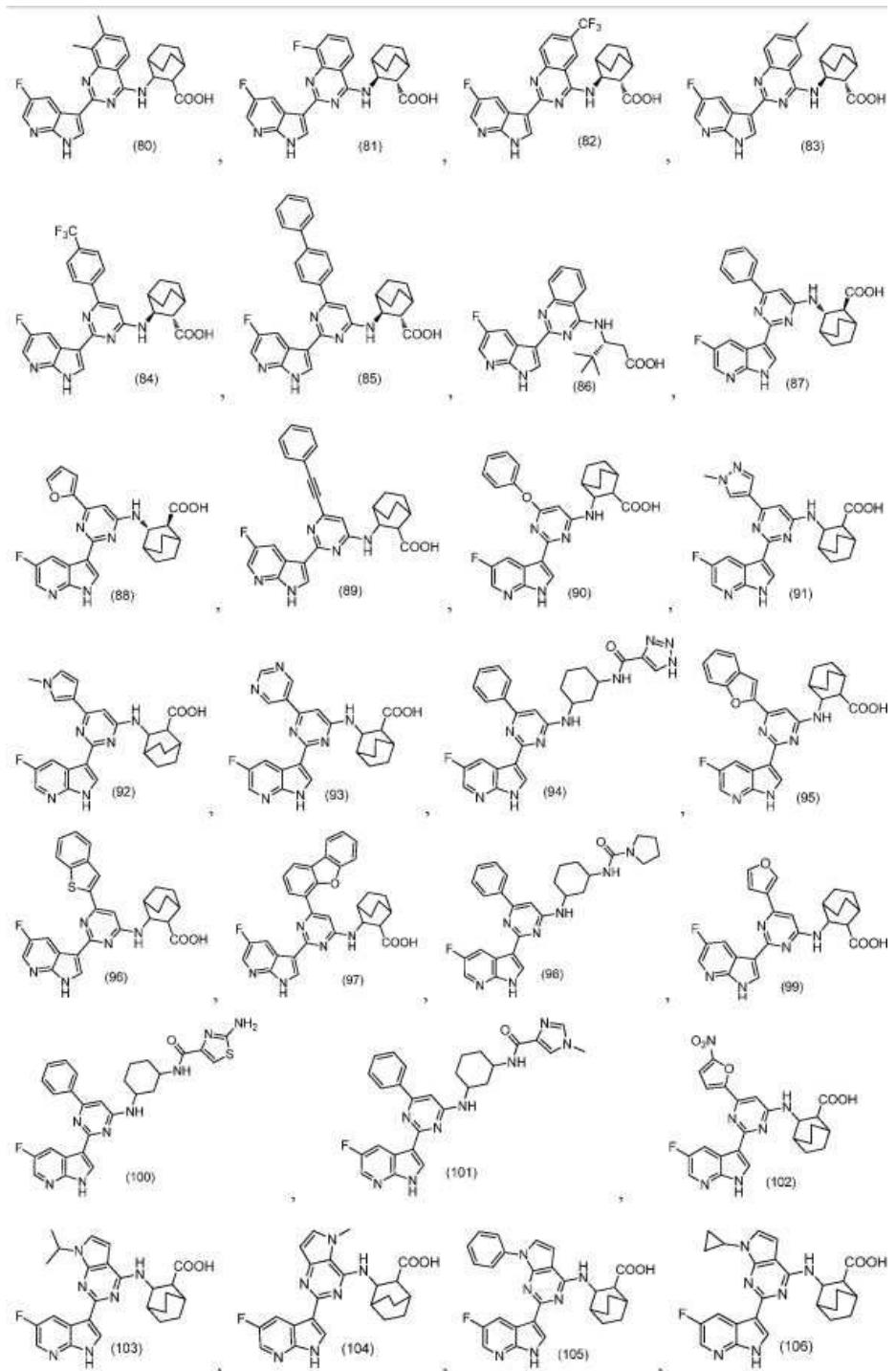
[0229]



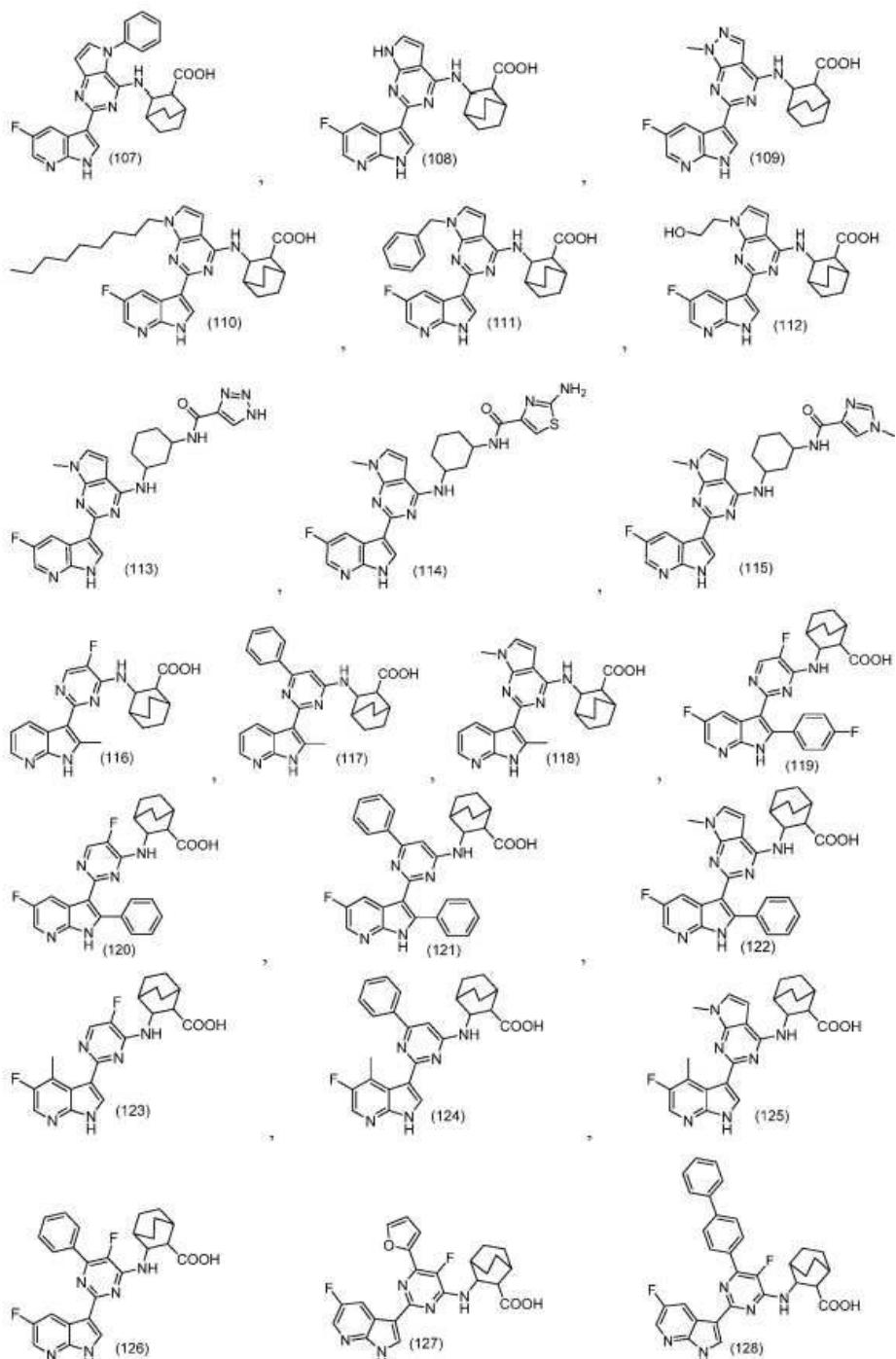
[0230]



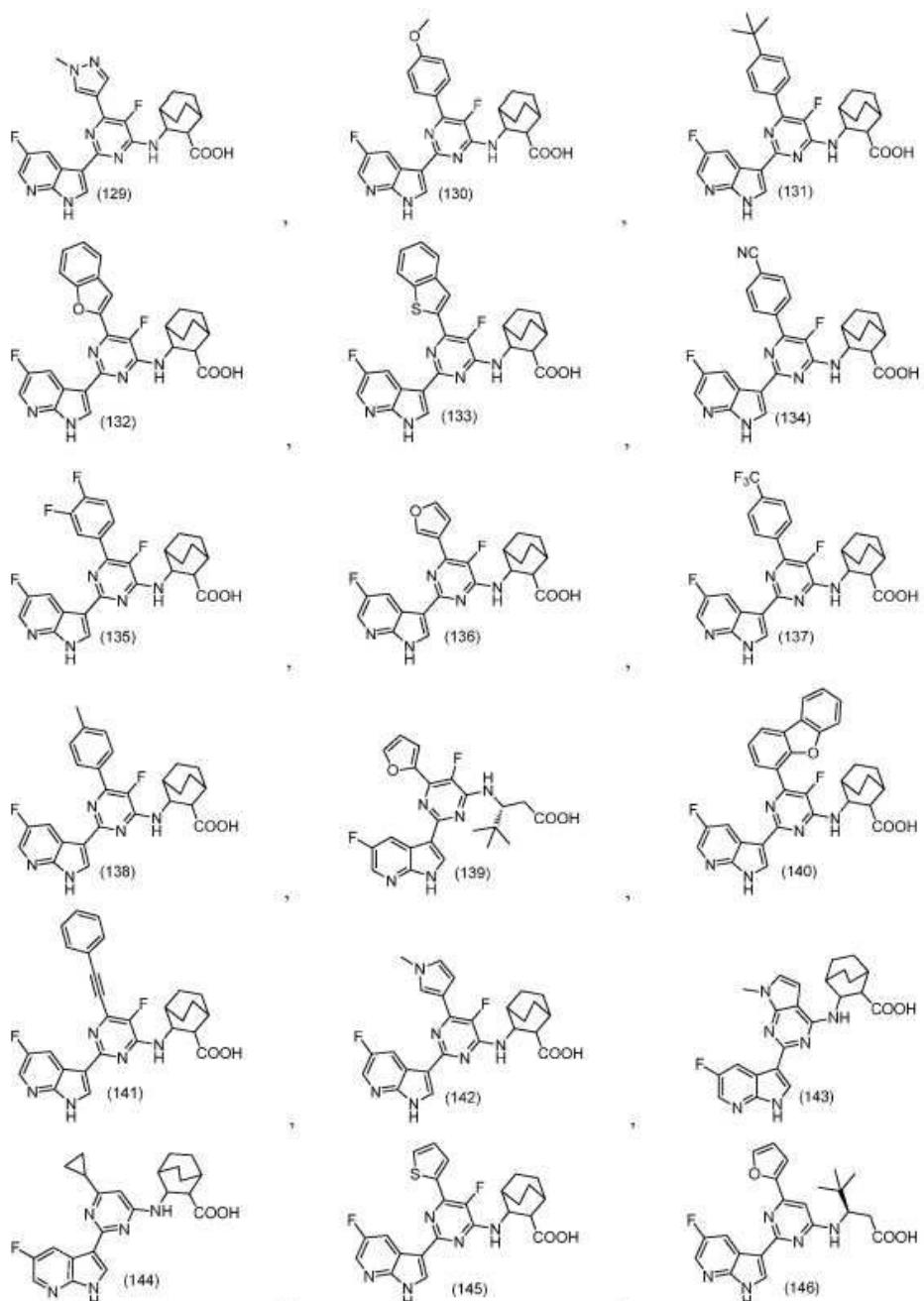
[0231]



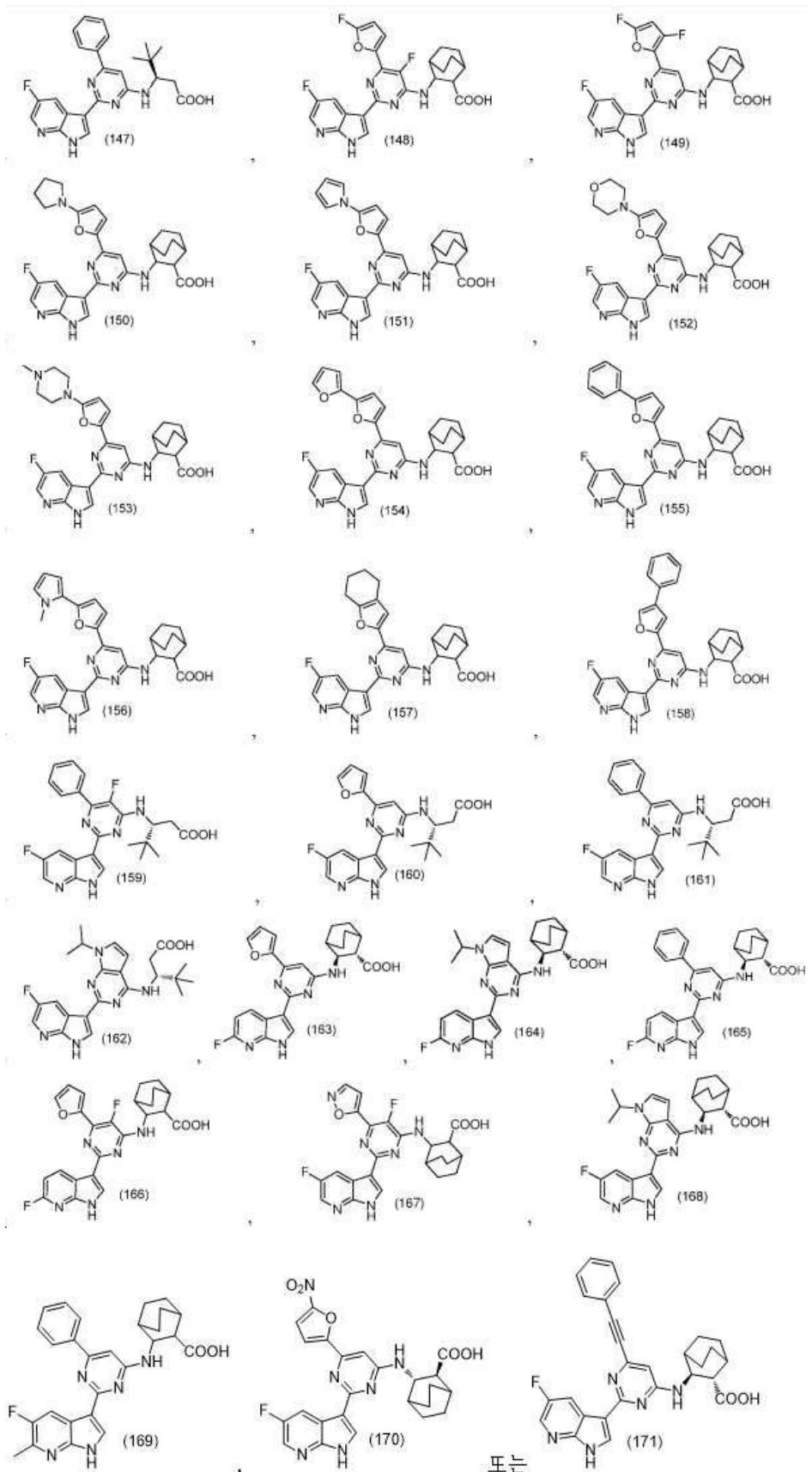
[0232]



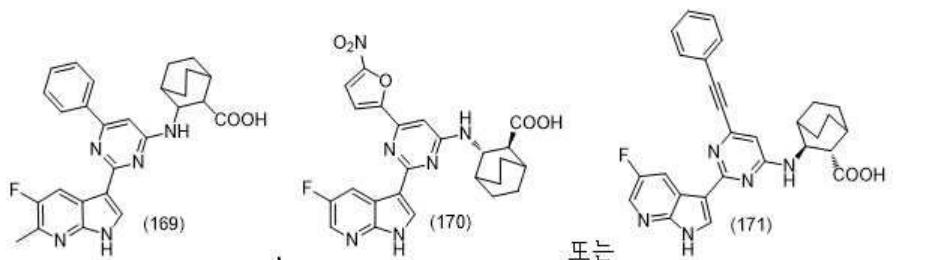
[0233]



[0234]



[0235]



[0236]

일 측면에서, 본 발명은 본원에 기술된 화합물을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

특정 구현예들에서, 본원에 제시된 약학적 조성물은 약제학적으로 허용가능한 담체, 보강제, 비히클 또는 이들의 조합물을 더 포함한다.

[0239] 특정 구현예들에서, 본원에 제시된 약학적 조성물은 하나 이상의 치료학적 물질을 더 포함한다.

[0240] 다른 구현예들에서, 본원에 개시된 치료학적 물질은 항-인플루엔자 바이러스 제제 또는 항-인플루엔자 바이러스 백신이다.

[0241] 다른 구현예들에서, 약학적 조성물은 액체, 고체, 반-고체, 젤 또는 스프레이 형태이다

[0242] 다른 구현예들에서, 본원에 개시된 약학적 조성물에서, 치료학적 물질은 아만타딘 (amantadine), 리만타딘 (rimantadine), 오셀타미비르 (oseltamivir), 자나미비르 (zanamivir), 페라미비르 (peramivir), 라니나미비르 (laninamivir), 라니나미비르 옥타노에이트 수화물 (laninamivir octanoate hydrate), 파비피라비르 (favipiravir), 아르비돌 (arbidol), 리바비린 (ribavirin), 스타키플린 (stachyflin), 인가비린 (ingavirin), 플루다제 (fludase), CAS no.1422050-75-6, JNJ-872, AL-794, 인플루엔자 백신 (FluMist Quadrivalent®, Fluarix® Quadrivalent, Fluzone® Quadrivalent, Flucelvax® 또는 FluBlok®) 또는 이들의 조합이다.

[0243] 다른 측면에서, 본 발명은 환자에서 바이러스 감염에 의해 유발되는 장애 또는 질환을 예방, 관리, 치료 또는 완화하기 위한 약제의 제조에 있어 본원에 기술된 화합물 또는 약학적 조성물의 용도를 제공한다.

[0244] 특정 구현예들에서, 본원에 기술된 바이러스 감염은 인플루엔자 바이러스 감염이다.

[0245] 다른 측면에서, 본 발명은 인플루엔자 바이러스의 RNA 중합효소를 저해하기 위한 약제의 제조에 있어 본원에 기술된 화합물 또는 약학적 조성물의 용도를 제공한다.

[0246] 일 구현예에서, 염은 약제학적으로 허용가능한 염이다. 용어 "약제학적으로 허용가능한"은, 물질 또는 조성물이 제형을 구성하는 다른 성분들과 화학적으로 및/또는 독성적으로 혼용가능하여야 하며, 및/또는 포유류를 이것으로 치료할 수 있다는 것을 의미한다.

[0247] 다른 구현예에서, 염이 반드시 약제학적으로 허용가능한 염인 것은 아니며, 본 발명의 화합물의 제조 및/또는 정제 및/또는 본 발명의 화합물의 거울상 이성질체를 분리하기 위한 중간산물로서 유용할 수 있다.

[0248] 약제학적으로 허용가능한 산 부가 염은 무기산 또는 유기산과 형성될 수 있으며, 예를 들어, 아세테이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 베실레이트, 브로마이드/하이드로브로마이드, 바이카보네이트/카보네이트, 바이설레이트/설레이트, 캄퍼설포네이트, 클로라이드/하이드로클로라이드, 클로르테오필리네이트, 사이트레이트, 에탄다이설포네이트, 푸마레이트, 글루셉테이트, 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 히푸레이트 (hippurate), 하이드로아이오다이드/아이오다이드, 이세티오네이트, 락테이트, 락토바이오네이트, 라우릴설페이트, 말레이트, 말리에이트, 말로네이트, 만델레이트, 메실레이트, 메틸설페이트, 나프토에이트, 납실레이트, 니코티네이트, 나이트레이트, 옥타데카노에이트, 올리에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 포스페이트/하이드로겐 포스페이트/다이하이드로겐 포스페이트, 폴리갈락토네이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 섭살리실레이트, 타르트레이트, 토실레이트 및 트리플루오로아세테이트 염이 있다.

[0249] 염이 유래될 수 있는 무기산으로는 예를 들어, 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등이 있다.

[0250] 염이 유래될 수 있는 유기산으로는 예를 들어, 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 옥살산, 말레산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 톨루엔설폰산, 설포살리실산 등이 있다.

[0251] 약제학적으로 허용가능한 염기 부가 염은 무기 또는 유기 염기를 이용해 형성될 수 있다.

[0252] 염이 유래될 수 있는 무기 염기로는, 예를 들어, 주기율 표의 I족에서 XII의 금속 및 암모늄 염 등이 있다. 특정 구현예들에서, 염은 소듐, 포타슘, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 은, 아연 및 구리로부터 유래되며; 특히, 적합한 염으로는 암모늄, 포타슘, 소듐, 칼슘 및 마그네슘 염 등이 있다.

[0253] 염이 유래될 수 있는 유기 염기로는, 예를 들어, 1차, 2차 및 3차 아민, 천연적으로 발생되는 치환된 아민 등의 치환된 아민, 사이클릭 아민, 염기성 이온 교환 수지 등이 있다. 구체적인 유기 아민으로는 이소프로필아민, 벤즈아틴, 콜리네이트, 다이에탄올아민, 다이에틸아민, 라이신, 메글루민, 피페라진 및 트로메타민 등이 있다.

[0254] 본 발명의 약제학적으로 허용가능한 염은 통상적인 화학 방법을 통해 염기성 또는 산성 모이어티로부터 합성될 수 있다. 일반적으로, 이러한 염은 이들 화합물의 유리 산 형태를 화학량론적 양의 적절한 염기 (예, Na, Ca, Mg, 또는 K 하이드록사이드, 카보네이트, 바이카보네이트 등)와 반응시키거나, 또는 이들 화합물의 유리 염기 형태를 화학량론적 양의 적절한 산과 반응시킴으로써, 제조될 수 있다. 이러한 반응은 전형적으로 수중 또는 유

기 용매 중에, 또는 이 2종의 혼합물 중에 수행된다. 일반적으로, 실행가능한 경우, 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판을 또는 아세토니트릴과 같은 비-수성 매질을 사용하는 것이 바람직하다. 부가적인 적절한 염에 대한 리스트는 예를 들어 "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); 및 "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)에서 확인할 수 있다.

[0255] 또한, 본원에 개시된 화합물은, 이의 염을 비롯하여, 수화물 형태로 수득할 수 있거나, 또는 이의 결정화에 사용되는 다른 용매를 포함할 수 있다. 본 발명의 화합물은 선천적으로 또는 설계상 약제학적으로 허용가능한 용매 (물 포함)와 용매화물을 형성할 수 있으며, 따라서, 본 발명은 본원에 기술된 화합물의 용매화된 형태와 비-용매화된 형태를 모두 포함하는 것으로 의도된다.

[0256] 또한, 본원에 주어진 임의의 식은 화합물의 동위원소 비-농화된 형태 뿐 아니라 동위원소 농화된 형태를 나타내는 것으로 의도된다. 동위원소 농화된 화합물은 하나 이상의 원자가 선택한 원자량 또는 질량수를 가진 원자로 치환된 것을 제외하고는 본원에 주어진 식으로 표시되는 구조를 가진다. 본 발명의 화합물에 병합될 수 있는 동위원소의 예로는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 황, 불소 및 염소의 동위원소, 예를 들어 ^2H (중수소, D), ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{36}S , ^{37}Cl , ^{125}I 등을 각각 포함한다.

[0257] 다른 측면에서, 본 발명의 화합물을 본원에 정의된 바와 같이 동위원소 농화된 화합물, 예를 들어, 방사성 동위원소, 예를 들어 ^3H , ^{14}C 및 ^{18}F 가 존재하거나 또는 비-방사성 동위원소, 예를 들어 ^2H 및 ^{13}C 가 존재하는 화합물을 포함한다. 이러한 동위원소 농화된 화합물은 대사 연구 (^{14}C), 반응 속도 연구 (예를 들어 ^2H 또는 ^3H), 검출 또는 이미징 기법, 예컨대, 약물 또는 기질의 조직 분포 분석 등의 양전자 방출 토모그라피 (PET) 또는 단일-광자 방출 단층 촬영 (SPECT), 또는 환자의 방사성 치료에 유용하다. 특히, ^{18}F -농화된 화합물은 PET 또는 SPECT 연구에 특히 바람직할 수 있다. 식 (I)의 동위원소-농화된 화합물은 통상적으로 당해 기술 분야의 당업자에게 공지된 통상적인 기법에 의해 또는 기준에 적용된 비-표지 시약 대신 적절한 동위원소-표지된 시약을 이용하여 첨부된 실시예 및 제조법에 기술된 공정과 유사한 공정에 의해 제조할 수 있다.

[0258] 나아가, 헤비 동위원소, 특히 중수소 (즉, ^2H 또는 D)로 치환하면 대사 안정성 증가, 예컨대 생체내 반감기 증가, 필요 용량 저하 또는 치료학적 인덱스 개선, 예를 들어 생체내 반감기 증가 또는 필수 투여량 감소 또는 치료학적 인덱스 향상으로 인해 일부 치료학적 효과가 제공될 수 있다. 문맥상 중수소는 식 (I)의 화합물의 치환기로서 간주되는 것으로 이해된다. 이러한 헤비 동위원소, 특히 중수소의 농도는, 동위원소 농화 인수 (isotopic enrichment factor)로 정의될 수 있다. 용어 "동위원소 농화 인수"는, 본원에서, 명시된 동위원소의 동위원소 존재량과 천연 존재량 간의 비율을 의미한다. 만일 본 발명의 화합물에서 치환기가 중수소일 경우, 이 화합물은 각 명시된 중수소 원자의 동위원소 농화 인수가 적어도 3500 (각 명시된 중수소 원자에서 중수소 병합율 52.5%), 적어도 4000 (중수소 병합율 60%), 적어도 4500 (중수소 병합율 67.5%), 적어도 5000 (중수소 병합율 75%), 적어도 5500 (중수소 병합율 82.5%), 적어도 6000 (중수소 병합율 90%), 적어도 6333.3 (중수소 병합율 95%), 적어도 6466.7 (중수소 병합율 97%), 적어도 6600 (중수소 병합율 99%), 또는 적어도 6633.3 (중수소 병합율 99.5%)이다. 본 발명에 따른 약제학적으로 허용가능한 용매화물은 결정화 용매가 예컨대 D_2O , d_6 -아세톤, $\text{DMSO-}d_6$ 로 동위원소 치환될 수 있는 것을 포함한다.

본 발명의 화합물의 약학적 조성물, 제조 및 투여

[0259] 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 이의 입체이성질체를 치료학적 유효량으로 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 일 구현예에서, 약학적 조성물은 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 담체, 희석제, 보강제 또는 부형제, 선택적으로는 다른 치료 및/또는 예방용 성분을 더 포함한다. 일 구현예에서, 약학적 조성물은 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 담체, 희석제, 보강제 또는 부형제를 유효량을 포함한다.

[0260] 약제학적으로 허용가능한 담체는 본원에 기술된 화합물(들)의 생물 활성을 과도하게 저해하지 않는 불활성 성분을 포함할 수 있다. 약제학적으로 허용가능한 담체는 개체에 투여시 다른 부적절한 반응을 유발하지 않고, 생체 적합한, 즉, 무독성, 비-염증성, 비-면역원성이어야 한다. 표준적인 약학적 제형 기법이 채택될 수 있다.

[0261] 전술한 바와 같이, 본원에 기술된 약제학적으로 허용가능한 조성물은, 구체적인 바람직한 투약 형태에 맞게, 약제학적으로 허용가능한 담체, 보강제 또는 비히클을 더 포함하며, 본원에서 이러한 것으로는 임의의 모든 용매, 희석제 또는 다른 액체 비히클, 분산 또는 혼탁 보조제, 계면활성제, 등장제, 증점제, 유화제, 보존제, 고체 결

합제, 윤활제 등이 있다. *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21st edition, 2005, ed. D.B. Troy, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 및 *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, eds. J. Swarbrick and J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, New York (각 문헌의 내용은 원용에 의해 본 명세서에 포함됨)에는 약제학적으로 허용가능한 조성물의 조제에 사용되는 다양한 담체들이 기술되어 있으며, 이의 조제에 공지된 기법들이 기술되어 있다. 임의의 통례적인 담체 매질이 임의의 부적절한 생물 효과를 발생시키거나 또는 약제학적으로 허용가능한 조성물의 임의의 다른 성분과 유해한 방식으로 상호작용함으로써 본원에 기술된 화합물과 혼용불가하지 않은 한, 이의 사용은 본 발명의 범위에 포함되는 것으로 간주된다.

[0263] 약제학적으로 허용가능한 담체로서 사용될 수 있는 물질의 일부 예로는, 비-제한적으로, 이온 교환제, 알루미나, 알루미늄 스테아레이트, 레시틴, 혈청 단백질, 예, 인간 혈청 알부민, 완충제 물질, 예, 포스페이트, 글리신, 소르브산 또는 포타슘 소르베이트, 포화된 식물 지방산의 일부 글리세라이드 혼합물 물, 염 또는 전해질, 예를 들어, 프로타민 살레이트, 다이소듐 하이드로겐 포스페이트, 포타슘 하이드로겐 포스페이트, 소듐 클로라이드, 아연 염, 콜로이드형 실리카, 마그네슘 트리실리케이트, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 폴리머, 메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스, 양모지, 당류, 예로, 락토스, 글루코스 및 슈크로스; 전분, 예로, 옥수수 전분 및 감자 전분; 셀룰로스 및 이의 유도체, 예로, 소듐 카르복시메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트; 분말 트라가칸트; 말트; 젤라틴; 탈크; 부형제, 예로, 코코아 버터 및 좌제 왁스; 오일, 예로, 땅콩 오일, 면실유; 홍화 오일; 참깨 오일; 올리브 오일; 옥수수 오일 및 대두 오일; 글리콜, 예로, 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜; 에스테르, 예로, 에틸 올리에이트 및 에틸 라우레이트; 아가; 완충화제, 예로, 마그네슘 하이드록사이드 및 알루미늄 하이드록사이드; 알긴산; 발열원 제거 수 (pyrogen-free water); 등장성 염수; 립거액; 에틸 알코올, 및 포스페이트 완충제 용액, 뿐만 아니라 그외 무독성의 사용가능한 윤활제, 예로, 소듐 라우릴 살레이트 및 마그네슘 스테아레이트 등이 있으며, 또한 착색제, 이형제, 코팅제, 감미제, 착향제, 향제, 보존제 및 항산화제가 조제사 (formulator)의 판단에 따라 조성물에 존재할 수 있다.

[0264] 약제학적으로 허용가능한 조성물은 인간 및 기타 동물에게 경구, 직장, 비경구, 낭내, 질내, 복막내, 국소 (예, 산체, 연고제, 점적제 또는 패치에 의해서와 같이), 구강 또는 코 스프레이로서 볼 등에 치료 중인 감염의 중증도에 따라 투여될 수 있다.

[0265] 경구 투여를 위한 액체 제형은, 비-제한적으로, 약제학적으로 허용가능한 유제, 마이크로-유제, 용액, 혼탁액, 시럽 및 엘릭서제 (elixir)를 포함한다. 액체 투약 형태는, 활성 성분 외에도, 당해 기술 분야에서 일반적으로 사용되는 불활성 희석제, 예를 들어, 물 또는 기타 용매, 가용화제 및 유화제, 예로, 에틸 알코올, 이소프로필 알코올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 다이메틸포름아미드, 오일 (특히, 면실유, 땅콩유, 옥수수유, 배아유, 올리브유, 캐스터 오일 및 참깨 오일), 글리세롤, 테트라하이드로푸릴 알코올, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스테르 및 이의 혼합물을 포함할 수 있다. 경구 조성물은, 불활성 희석제 외에도, 습윤제, 유화제, 혼탁화제, 김미제, 착향제 및 향료와 같은 보강제를 포함할 수 있다.

[0266] 주사용 제제, 예를 들어, 무균 주사용 수성 또는 유성 혼탁제는, 적절한 분산제 또는 습윤제 및 혼탁화제를 이용해 당해 기술 분야에 공지된 방법에 따라 제형화될 수 있다. 무균 주사용 제제는 또한 무독성의 비경구로 허용가능한 희석제 또는 용매 중의 무균 주사 용액, 혼탁액 또는 유제, 예를 들어 1,3-부탄다이올 중의 용액일 수 있다. 사용될 수 있는 허용가능한 비허를 및 용매는 특히 물, 립거액, U.S.P. 및 등장성 염화나트륨 용액이다. 또한, 무균성의 비-휘발성 오일이 용매 또는 혼탁 매질로서 통례적으로 사용된다. 이러한 목적으로, 합성 모노- 또는 다이글리세라이드 등의 임의의 블랜드 비-휘발성 오일 (bland non-volatile oil)이 사용될 수 있다. 또한, 지방산, 예를 들어, 올레산이 주사제의 제조에 사용될 수 있다.

[0267] 주사용 제형은 멸균 처리될 수 있으며, 예를 들어, 박테리아 체류 필터를 통한 여과 또는 사용 직전에 멸균수 또는 기타 무균 주사용 매질에 용해 또는 분산될 수 있는 멸균 고체 조성물의 형태로 살균제를 투입함으로써, 멸균 처리될 수 있다.

[0268] 본원에 개시된 화합물 또는 조성물의 효과를 연장하기 위해, 화합물을 피하 또는 근육내 주사로부터 흡수를 늦추는 것이 종종 바람직할 수 있다. 이는 수용해성이 불량한 결정질 또는 비정질 물질의 액체 혼탁액을 사용하여 달성될 수 있다. 그런 후, 약물의 흡수 속도는 이의 용해 속도에 따라 결정되며, 용해 속도는 결정 크기와 결정 질 형태에 좌우될 수 있다. 다른 예로, 비경구 투여된 화합물 형태의 지연성 흡수는 오일 비허를 중에 화합물을 용해 또는 혼탁함으로써 달성된다. 주사용 디포트 형태 (injectable depot form)는 폴리락티드-폴리글리콜산 등

의 생분해성 폴리머 중에 화합물의 마이크로엔캡슐 매트릭스를 형성시킴으로써, 제조된다. 화합물 : 폴리머의 비율과 사용되는 구체적인 폴리머의 특성에 따라, 화합물의 방출 속도를 조절할 수 있다. 그외 생분해성 폴리머의 예로는 폴리(오르토에스테르) 및 폴리(무수물) 등이 있다. 또한, 주사용 디포트 제형은 신체에 사용가능한 리포좀 또는 마이크로에멀젼내에 화합물을 포집함으로써 제조된다.

[0269] 직장 또는 질 투여를 위한 조성물은 구체적으로 본원에 기술된 화합물을 주위 온도에서는 고체이지만 체온에서는 액체이어서 직장 또는 질내에서 용해되어 활성 화합물을 방출하는 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜 또는 콜레스테롤과 같은 적합한 비-자극성 부형제 또는 담체와 혼합함으로써 제조될 수 있는, 좌제이다.

[0270] 경구 투여하기 위한 고체 투약 형태로는 캡슐제, 정제, 환제, 산제 및 과립제 등이 있다. 이러한 고체 투약 형태의 경우, 활성 화합물은 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 불활성 부형제 또는 담체, 예를 들어, 소듐 사이트레이트 또는 칼슘 포스페이트 및/또는 (a) 충진제 또는 팽윤제 (swelling agent), 예로, 전분, 락토스, 슈크로스, 글루코스, 만니톨 및 규산; (b) 접착제, 예로, 카르복시메틸셀룰로스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리에틸렌 피롤 케톤, 슈크로스 및 아라비아 검; (c) 보습제, 예로, 글리세롤; (d) 봉해제, 예로, 아가, 칼슘 카보네이트, 감자 전분 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 실리케이트 및 소듐 카보네이트; (e) 차단성 용액, 예로 파라핀; (f) 흡수 촉진제, 예로, 4급 암모늄 화합물; (g) 습윤제, 예로, 세틸 알코올 및 글리세롤 모노스테아레이트; (h) 흡착제, 예로, 카울린 및 벤토나이트, (i) 윤활제, 예로, 탈크, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 라우릴소듐 설레이트, 및 이의 혼합물과 혼합된다. 캡슐제, 정제 및 환제의 경우, 약학적 조성물은 또한 완충화제를 포함할 수 있다.

[0271] 비슷한 타입의 고체 조성물 역시 락토스 또는 유당 (milk sugar)과 같은 부형제 뿐만 아니라 고분자량의 폴리에틸렌 글리콜 등을 이용해 충진제로서 연질 및 경질-충진된 젤라틴 캡슐제에 사용될 수 있다. 정제, 당의정제, 캡슐제, 환제 및 과립제의 고체 투약 형태는 약제 제형 분야에 잘 알려진 장용 코팅제 및 기타 코팅제와 같은 코팅제 및 쉘 (shell)을 구비하여 제조될 수 있다. 이들 제형은 선택적으로 불투명화제 (opacifying agent)를 포함할 수 있으며, 이들이 활성 성분(들)만, 또는 바람직하게는 장관 (intestinal tract)의 소정 부분에서 선택적으로는 지연된 방식으로 방출하는 조성물일 수도 있다. 사용될 수 있는 임베딩 (embedding) 조성물로는 폴리머 물질 및 왁스 등이 있다. 비슷한 타입의 고체 조성물은 또한 락토스 또는 유당 (milk sugar) 뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 부형제를 사용해, 연질- 및 경질-충진된 젤라틴 캡슐제에 충진제로서 사용될 수도 있다.

[0272] 또한, 활성 화합물은 전술한 하나 이상의 부형제와 함께 마이크로캡슐화된 형태일 수 있다. 정제, 당의정제, 캡슐제, 환제 및 과립제의 고체 투약 형태는 약제 제형 분야에 잘 알려진 장용 코팅제 및 기타 코팅제와 같은 코팅제 및 쉘을 구비하여 제조될 수 있다. 이러한 고체 투약 형태에서, 활성 성분은 슈크로스, 락토스 또는 전분과 같은 하나 이상의 불활성 희석제와 혼합될 수 있다. 이러한 투약 형태는 또한 정상적인 실시에서와 같이 불활성 희석제 이외의 다른 추가적인 물질, 예를 들어 타정 윤활제 및 그외 타정 보조제, 예를 들어, 마그네슘 스테아레이트 및 미세결정 셀룰로스를 포함할 수 있다. 캡슐제, 정제 및 환제의 경우, 투약 형태는 또한 완충화제를 포함할 수 있다. 이는 선택적으로 불투명화제를 포함할 수 있으며, 또한, 활성 성분(들)만, 또는 바람직하게는 장관의 소정 부분에서 선택적으로는 지연된 방식으로 방출하는 조성물일 수도 있다. 사용될 수 있는 임베딩 조성물로는 폴리머 물질 및 왁스 등이 있다.

[0273] 본원에 개시된 화합물을 국소 또는 경피 투여하기 위한 투약 형태로는 연고제, 페이스트제, 크림제, 로션제, 젤제, 산제, 용액제, 스프레이제, 흡입제 또는 패치 등이 있다. 활성 성분은 필요에 따라 약제학적으로 허용가능한 담체 및 임의의 필요한 보존제 또는 완충제와 함께 무균 조건 하에 혼합된다. 눈 제형, 점이제 및 점안제 역시 본 발명의 범위에 포함되는 것으로 간주된다. 또한, 본 발명에서는 신체에 화합물을 조절된 방식으로 전달하는 부가적인 이점을 가진, 경피 패치의 사용도 포함한다. 이러한 투약 형태는 적절한 매질 중에 화합물을 용해 또는 분산시킴으로써 제조할 수 있다. 화합물의 피부를 통한 흡수를 증가시키기 위해 흡수 보강제도 이용할 수 있다. 흡수율은 속도 제어 막을 구비하거나 또는 폴리머 매트릭스 또는 젤 중에 화합물을 분산시킴으로써, 제어 할 수 있다.

[0274] 본원에 개시된 조성물은 경구, 비경구, 흡입 스프레이에 의해, 국소적으로, 직장에 의해, 코를 통해, 볼을 통해, 질을 통해 또는 이식된 저장체 (reservoir)를 통해 투여될 수 있다. 본원에서, 용어 "비경구"는 피하, 정맥내, 근육내, 관절내, 활액내 (intra-synovial), 흉골내 (intrasternal), 척추강내 (intrathecal), 간내 (intrahepatic), 병변내 및 두개강내 주사 또는 주입 기법을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 특히 조성물은 경구, 복막내 또는 정맥내로 투여된다. 특히, 조성물은 경구, 복막내 또는 정맥내로 투여된다.

[0275] 본원에 개시된 조성물의 무균 주사 형태는 수성 혼탁액 또는 유성 (oleaginous) 혼탁액을 포함한다. 이들 혼탁액은 적절한 분산제 또는 습윤제 및 혼탁화제를 사용해 당해 기술 분야에 공지된 기술에 따라 제형화할 수 있다. 무균 주사용 제제는 또한 무독성의 비경구로 허용가능한 희석제 또는 용매 중의, 예를 들어, 1,3-부탄다이올 중의 용액으로서 무균 주사용 용액 또는 혼탁액일 수 있다. 허용가능한 비허를 및 용매는 특히 물, 립거액 및 등장성 염화나트륨 용액이다. 또한, 무균성의 비-휘발성 오일이 용매 또는 혼탁성 매질로서 통상적으로 사용될 수 있다. 이러한 목적으로, 임의의 블랜드 비-휘발성 오일 (bland non-volatile oil)은 합성 모노- 또는 다이글리세라이드를 포함한다. 주사제의 제조에 사용가능한 올레산과 같은 지방산 및 이의 글리세라이드 유도체는 약제학적으로 허용가능한 천연 오일, 올리브 오일 또는 캐스터 오일로서, 특히 폴리옥시에틸화된 형태로 사용될 수 있다. 이들 오일 용액 또는 혼탁액은 또한 장쇄 알코올 희석제 또는 분산제, 예를 들어, 카르복시메틸 셀룰로스 또는 유제 및 혼탁제 등의 약제학적으로 허용가능한 투약 형태의 제형에 통상적으로 사용되는 유사한 분산화제를 포함할 수 있다. 그외 통상적으로 사용되는 계면활성제, 예를 들어 Tween, Span 및 기타 유화제, 또는 약제학적으로 허용가능한 고체, 액체 또는 기타 투약 형태의 제조에 일반적으로 사용되는 생체이용성 강화제가 제형화 목적으로 사용될 수도 있다.

[0276] 본원에 기술된 약학적 조성물은, 비-제한적인 예로, 캡슐제, 정제, 수성 혼탁제 또는 용액 등의 임의의 경구적으로 허용가능한 투약 형태로 경구 투여될 수 있다. 경구용 정제의 경우, 일반적으로 사용되는 담체로는, 비-제한적으로, 락토스 및 옥수수 전분 등이 있다. 마그네슘 스테아레이트와 같은 윤활제 역시 전형적으로 첨가된다. 캡슐제 형태로 경구 투여하는 경우, 이용가능한 희석제로는 락토스 및 건조된 옥수수 전분 등이 있다. 수성 혼탁액이 경구 사용을 위해 필요할 경우, 활성 성분을 유화제 및 혼탁화제와 조합한다. 적절할 경우, 특정 감미제, 착향제 또는 착색제가 첨가될 수 있다.

[0277] 다른 구현예로, 본원에 기술된 약학적 조성물은 직장 투여용 좌제 형태로 투여될 수 있다. 이는 물질을 실온에서는 고체이지만 직장 온도에서는 액체이어서 직장에서 용해되어 약물을 방출하는 적절한 비-자극성 부형제와 혼합함으로써 제조될 수 있다. 이러한 물질로는, 비-제한적으로, 코코아 버터, 밀랍 및 폴리에틸렌 글리콜 등이 있다.

[0278] 본원에 기술된 약학적 조성물은 또는 국소적으로, 특히 치료 목적이 눈, 피부 또는 하부 장관 질환 등의 국소 적용에 의해 쉽게 접근가능한 부위 또는 장기를 포함하는 경우에, 국소적으로 투여될 수 있다. 적합한 국소 제형은 이들 부위 또는 장기 각각에 따라 쉽게 제조된다.

[0279] 하부 장관에 대한 국소 적용은 직장 좌제 (상기 참조) 또는 적절한 관장제 제형으로 구현될 수 있다. 국소-경피 패치 역시 사용될 수 있다.

[0280] 국소 적용하는 경우, 약학적 조성물은 하나 이상의 담체에 혼탁 또는 용해된 활성 성분이 함유된 적합한 연고제로 제형화될 수 있다. 본 발명의 화합물을 국소 투여하기 위한 담체로는, 비-제한적으로, 미네랄 오일, 액체 바셀린, 백색 페트롤라툼, 프로필렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌, 폴리옥시프로필렌 화합물, 유화 왁스 및 물 등을 포함한다. 다른 예로, 약학적 조성물은 한가지 이상의 약제학적으로 허용가능한 담체에 혼탁 또는 용해된 활성 성분을 포함하는 적합한 로션제 또는 크림제로 제형화될 수 있다. 적합한 담체로는, 비-제한적으로, 미네랄 오일, 소르비탄 모노스테아레이트, 폴리소르베이트 60, 세틸 에스테르 왁스, 세테아릴 알코올, 2-옥틸도데카놀, 벤질 알코올 및 물 등이 있다.

[0281] 눈에 사용하는 경우, 약학적 조성물은 등장성의 pH 적정된 무균 식염수 중의, 또는 특히 보존제로서 벤질알코올 클로라이드가 첨가되거나 또는 첨가되지 않은 등장성의 pH 적정된 무균 식염수 중의 마이크로화된 혼탁제로서 제형화될 수 있다. 다른 예로, 눈 사용의 경우, 약학적 조성물은 페트롤라툼과 같은 연고로 제형화될 수 있다.

[0282] 또한, 약학적 조성물은 코 에어로졸 또는 흡입에 의해 투여될 수 있다. 이러한 조성물은 약제 제형 기술 분야에 잘 알려진 기법에 따라 제조되며, 이는 벤질 알코올 또는 기타 적합한 보존제, 생체이용성을 강화하기 위한 흡수 촉진제, 플루오로탄소 및/또는 그외 통상적인 가용화제 또는 분산화제를 사용해 식염수 중의 염 용액으로서 제조될 수 있다.

[0283] 본 발명의 방법에 사용하기 위한 화합물은 단위 투약 형태 (unit dosage form)로 제형화될 수 있다. 용어 "단위 투약 형태"는 환자가 치료 중인 환자에 단일한 투여량 (unitary dosage)으로서 적합한 물리적인 분산 단위 (physical dispersion unit)를 지칭하며, 각 단위는 원하는 치료학적 효과를 선택적으로 적합한 약제학적 담체와 조합하여 발휘하도록 계산된 미리 정해진 양으로 활성 물질을 포함한다. 단위 투약 형태는 매일 1회분 (single daily dose)이거나 또는 매일 다회분 (multiple daily dose) 중 하나 (예, 1일 당 약 1-4회 또는 그

이상)일 수 있다. 매일 다회로 사용하는 경우, 단위 투약 형태는 각 용량이 동일하거나 또는 상이할 수 있다.

[0284]

화합물 및 약학적 조성물의 용도

[0285]

본원에 제공된 화합물 및 약학적 조성물은 환자에서 바이러스 감염에 의해 유발되는 장애 또는 질환을 예방, 치료 또는 완화하기 위한 약제의 제조에 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 바이러스 감염은 인플루엔자 바이러스 감염이다.

[0286]

또한, 본 발명은 인플루엔자 바이러스 RNA 중합효소의 저해제인 약제의 제조에 있어 전술한 화합물 및 약학적 조성물의 용도를 제공한다.

[0287]

본 발명은 본원에 기술된 화합물 또는 약학적 조성물을 치료학적 유효량으로 치료가 필요한 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 바이러스에 의해 유발된 감염을 치료, 예방 또는 치료하는 방법을 제공한다. 여기서, 바이러스는 인플루엔자 바이러스이다. 또한, 화합물 또는 이의 약학적 조성물은 다른 치료제 또는 치료학적 물질과 공동-투여될 수 있다. 공동-투여는 동시에, 연속적으로 또는 일정 시간 간격으로 수행될 수 있다.

[0288]

기능, 예를 들어, 치료, 예방 또는 치료를 구현하는데 필요한 화합물 또는 약학적 조성물의 투여량은 투여할 구체적인 화합물, 환자, 구체적인 질환 또는 장애 및 이의 중증도, 투여 경로 및 빈도 등에 따라 일반적으로 결정되며, 구체적인 상황에 따라 주치의에 의해 결정되어야 한다. 예를 들어, 본 발명의 화합물 또는 약학적 조성물이 정맥내로 투여되는 경우, 투여는 1주일에 1회 또는 이보다 더 긴 간격으로 수행될 수 있다.

[0289]

전술한 바와 같이, 본 발명은, 인플루엔자 바이러스 RNA 중합효소의 저해제로서 사용될 수 있는 새로운 유형의 화합물을 제공한다. 본 발명의 화합물은 계절성 독감, 조류 독감, 돼지 독감 뿐만 아니라 타니플루-내성 인플루엔자 바이러스 돌연변이를 치료하는데 사용될 수 있는 약제를 다양한 투약 형태로 제조하는데 적합하다.

[0290]

이들 화합물은, 인간 치료에 사용되는 것 외에도, 동물, 예로, 반려 동물, 희귀 동물 (외래종) 및 농장 동물에 대한 수의학적 치료에 유용하다. 다른 구현예에서, 본원에 언급된 동물은 말, 개 및 고양이를 포함한다. 본원에서, 본원에 기술된 화합물은 이의 약제학적으로 허용가능한 유도체를 포함한다.

[0291]

일반 합성 공정

[0292]

하기 실시예들은 본 발명을 설명할 목적으로 제공된다. 본 발명이 이를 실시예들로 제한되지 않으며, 본 발명은 발명을 실시하는 방법을 제공하는 것에 불과한 것으로 이해되어야 한다.

[0293]

일반적으로, 치환기가 추가로 언급된 경우를 제외하고는 식 (I)에 정의된 바와 같이 정의되는, 본원에 기술된 화합물은, 본원에 기술된 방법에 의해 제조할 수 있다. 아래 비-제한적인 반응식과 실시예들은 본 발명을 추가로 예시하기 위해 제공된다.

[0294]

당해 기술 분야의 당업자라면, 본원에 기재된 화학 반응을 본원에 기술된 다수의 다른 화합물을 제조하기 위해 쉽게 변형시킬 수 있으며, 본원에 기술된 화합물에 대한 대안적인 제조 방법도 본 발명의 범위에 포함되는 것으로 간주됨을 알 것이다. 예를 들어, 본 발명에 따른 예시되지 않은 화합물의 합성은 당해 기술 분야의 당업자에게 자명한 변형을 통해, 예를 들어, 간접 기를 적절히 보호하거나, 언급된 시약 이외의 당업계에 공지된 다른 적절한 시약을 사용하거나, 및/또는 반응 조건에 통상적 변형을 가함으로써 성공적으로 수행할 수 있다. 다른 예로, 본원에 개시되거나 당업계에 공지된 다른 반응들도 본원에 기술된 다른 화합물들을 제조하기 위한 적용성을 가지는 것으로 인지될 것이다.

[0295]

이하 기술된 실시예들에서, 달리 언급되지 않은 한, 모든 온도는 섭씨 (°C)로 기재된다. 시약은 Aldrich Chemical Company, Arco Chemical Company, Alfa Chemical Company 및 J&K Scientific Ltd 등의 상업적인 공급업체로부터 구입하였으며, 달리 언급되지 않은 한 추가로 정제하지 않고 사용하였다. 공통 용매는 Shantou XiLong Chemical Factory, Guangdong Guanghua Reagent Chemical Factory Co. Ltd., Guangzhou Reagent Chemical Factory, Tianjin YuYu Fine Chemical Ltd., Tianjing Fuchen Chemical Reagent Factory, Wuhan XinHuayuan technology development co., LTD., Qingdao Tenglong Reagent Chemical Ltd., Qingdao Ocean Chemical Factory, Beijin Ouhe Technology Co., Ltd., Shanghai Topbiochem Technology Co., Ltd, 및 Accela ChemBio Co., Ltd.와 같은 상업적인 공급업체로부터 구입하였다.

[0296]

무수 THF, 1,4-다이옥산, 툴루엔 및 에테르는 용매를 나트륨과 함께 환류함으로써 수득하였다. 무수 CH_2Cl_2 및 CHCl_3 는 용매를 칼슘 하이드라이드, EtOAc , PE, n-헥산, N,N -다이메틸아세트아미드 및 N,N -다이메틸포름아미드

와 함께 환류함으로써 수득하였고, 사용 전에 무수 Na_2SO_4 로 처리하였다.

[0297] 하기 기술된 반응들은 일반적으로 질소 또는 아르곤의 정압 하에 또는 건조 관 (drying tube)을 이용하여 (달리 언급되지 않은 한) 무수 용매 중에서 수행하였으며, 반응 플라스크에는 전형적으로 물질과 시약을 시린지를 통해 투입하기 위한 고무 셉터를 장착하였다. 유리 제품은 오븐 건조 및/또는 열 건조하였다.

[0298] 컬럼 크로마토그래피는 실리카 겔 컬럼을 이용하여 수행하였다. 실리카 겔 (300~400 메쉬)은 Qingdao Ocean Chemical Factory로부터 구입하였다.

[0299] ^1H NMR 스펙트럼은, 기준 표준으로서 TMS (0 ppm) 또는 클로로포름 (7.25 ppm)과, 용액으로서 CDCl_3 , $d_6\text{-DMSO}$, CD_3OD 또는 $d_6\text{-아세톤}$ 을 이용해 (ppm으로 기록), Bruker 400 MHz 또는 600 MHz에서 rt 에서 기록하였다. 피크 다중도가 확인된 경우, 이하 약어가 사용된다: s (싱글렛), d (더블렛), t (트리플렛), m (멀티플렛), br (광역), dd (더블렛의 더블렛) 및 dt (트리플렛의 더블렛). 커플링 상수는, 주어진 경우, 헤르츠 (Hz)로 기록한다.

[0300] 저해상 질량 스펙트럼 (MS) 데이터는 Agilent Zorbax SB-C18 컬럼 (2.1 x 30 mm, 3.5 micron)이 장착된 Agilent 6120 Quadrupole HPLC-M 스펙트로미터에서 측정하였다. 유속은 0.6 mL/분이었으며; 이동상은 A (0.1% 포름산/ CH_3CN)와 B (0.1% 포름산/ H_2O)로 구성되며 농도 구배 방식으로 사용되며 (5% \rightarrow 95%), ESI 소스를 사용하였고, HPLC의 피크는 210/254 nm에서 UV-Vis 검출을 이용해 기록하였다.

[0301] 화합물 순도는 Agilent 1260 시리즈 고 성능 액체 크로마토그래피 (Pre-HPLC) 또는 Calesep Pump 250 시리즈 고 성능 액체 크로마토그래피 (Pre-HPLC)에서 210/254 nm에서 UV 검출하여 수행하였다 (컬럼: NOVASEP, 50/80 mm. DAC).

[0302] 본 명세서 전체에서 아래 약어들이 사용된다:

[0303] AcOH , HAc , HOAc , CH_3COOH 아세트산

[0304] AcOK , KOAc , CH_3COOK 포타슘 아세테이트

[0305] BnOH 페닐카르비놀

[0306] Bu_4NF 테트라부틸암모늄 플루오라이드

[0307] BOC , Boc *tert*-부톡시카르보닐

[0308] $(\text{Boc})_2\text{O}$ 다이-*tert*-부틸 다이카보네이트

[0309] $n\text{-BuOH}$ *n*-부틸 알코올

[0310] CHCl_3 클로로포름

[0311] CDCl_3 클로로포름-*d*

[0312] CD_3OD 메틸 알코올-*d*₄

[0313] DCM , CH_2Cl_2 다이클로로메탄

[0314] CH_3CN , MeCN 아세토니트릴

[0315] CH_3Cl 클로로메탄

[0316] CH_3I 요오도메탄

[0317] $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$, MsCl 메틸설포닐 클로라이드

[0318] Cbz 벤질옥시카르보닐

[0319] CL 소거 (clearance)

[0320]	DIEA, DIPEA, <i>i</i> Pr ₂ Net	<i>N,N</i> -다이이소프로필에틸아민
[0321]	DMF	<i>N,N</i> -다이메틸포름아미드, 다이메틸포름아미드
[0322]	DMF-DMA	<i>N,N</i> -다이메틸포름아미드 다이메틸 아세탈
[0323]	DME	다이메틸 에테르
[0324]	DMAP	4-다이메틸아미노피리딘
[0325]	DMSO	다이메틸설폭사이드
[0326]	DMSO- <i>d</i> ₆	다이메틸설폭사이드- <i>d</i> ₆ , 중수소화 DMSO
[0327]	DPPA	다이페닐포스포릴 아지드
[0328]	EA, EtOAc	에틸 아세테이트
[0329]	Et ₃ N, TEA	트리에틸아민
[0330]	Et ₂ O	다이에틸 에테르
[0331]	EtOH	에틸 알코올
[0332]	EC ₅₀	50% 유효 농도
[0333]	g	그램
[0334]	wt	중량 분율 (weight fraction)
[0335]	h	시간
[0336]	H ₂	수소
[0337]	H ₂ O	물
[0338]	HCl	염산
[0339]	H ₂ O ₂	과산화수소
[0340]	H ₃ PO ₄	인산
[0341]	H ₂ SO ₄	황산
[0342]	HNO ₃	질산
[0343]	HCOOK	포타슘 포르메이트
[0344]	HCOONH ₄	암모늄 포르메이트
[0345]	HPLC	고성능 액체 크로마토그래피
[0346]	HPTLC	고성능 박막 크로마토그래피
[0347]	HRMS	고 해상도 질량 스펙트럼
[0348]	I ₂	요오드
[0349]	Fe	철
[0350]	MgSO ₄	마그네슘 설페이트
[0351]	CH ₃ OH, MeOH	메탄올
[0352]	MeI, CH ₃ I	요오도메탄

[0353]	mL, ml	밀리리터
[0354]	min	분
[0355]	N ₂	질소
[0356]	NH ₃	암모니아
[0357]	NMP	N-메틸피롤리돈
[0358]	NaHCO ₃	소듐 바이카보네이트
[0359]	NaBH ₄	소듐 보로하이드라이드
[0360]	NaBH ₃ CN	소듐 시아노보로하이드라이드
[0361]	NaOMe, NaOCH ₃ , CH ₃ ONa	소듐 메톡사이드
[0362]	NaOH	소듐 하이드록사이드
[0363]	NaCl	소듐 클로라이드
[0364]	NaH ₂ PO ₄	소듐 다이하이드로젠 포스페이트
[0365]	NaH	소듐 하이드라이드
[0366]	NaI	소듐 아이오다이드
[0367]	Na ₂ SO ₄	소듐 철페이트
[0368]	Na ₂ S ₂ O ₃	소듐 티오셀페이트
[0369]	NBS	N-브로모숙신이미드
[0370]	NIS	N-요오도숙신이미드
[0371]	NCS	N-클로로숙신이미드
[0372]	NH ₄ Cl	암모늄 클로라이드
[0373]	NH ₂ OH · HCl	하이드록실아민 하이드로클로라이드
[0374]	psi	제곱인치당 파운드
[0375]	Pd/C	활성탄에 흡착된 팔라듐
[0376]	Pd(OAc) ₂	팔라듐 디아세테이트
[0377]	Pd(OH) ₂	팔라듐 하이드록사이드
[0378]	Pd(PPh ₃) ₄	테트라카스(트리페닐포스핀)팔라듐
[0379]	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드
[0380]	Pd(dppf)Cl ₂ , PdCl ₂ (dppf)	[1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II)
[0381]	Pd(dppf)Cl ₂ · CH ₂ Cl ₂	1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)다이클로라이드 다이클로로메탄 착물
[0382]	Pd(dtbpf)Cl ₂	[1,1'-비스(다이-tert-부틸포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II)
[0383]	Pd ₂ (dba) ₃	트리스(다이벤질리덴아세톤)다이팔라듐
[0384]	P(t-Bu) ₃	트리-tert-부틸포스핀

[0385] PE 폐트롤륨 에테르 (60 - 90 °C)

[0386] POCl_3 포스포러스 옥시클로라이드

[0387] K_2CO_3 포타슘 카보네이트

[0388] K_3PO_4 포타슘 포스페이트

[0389] KOH 포타슘 하이드록사이드

[0390] RT, rt, r.t. 실온

[0391] Rt 체류 시간

[0392] SOCl_2 티오닐 클로라이드

[0393] SI 치료 인덱스

[0394] $t\text{-BuOK}$ 포타슘 *tert*-부톡사이드

[0395] THF 테트라하이드로포란

[0396] TFA 트리플루오로아세트산

[0397] TBAI 테트라부틸암모늄 아이오다이드

[0398] TBS 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 염수 완충제

[0399] TsCl 토실 클로라이드

[0400] Ts 토실

[0401] Vss 겉보기 분포용적

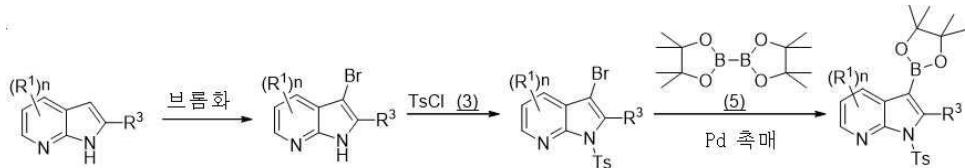
[0402] X-Phos 2-(다이사이클로헥실포스피노)-2',4',6'-트리-*i*-프로필-1,1'-바이페닐

[0403] Zn 아연

[0404] $\mu\ell$ 마이크로리터

[0405] 아래 반응식들은 본 발명의 화합물들의 합성 단계들을 열거하며, 반응식에서, R^1 , R^2 , R^3 , R^w , R' , n , q , s , V' 및 A 는 본원에 정의된 바와 같이 정의되고, R^h 는 H 또는 F이고, R^g 는 OH 또는 Cl이다.

[0406] 반응식 1

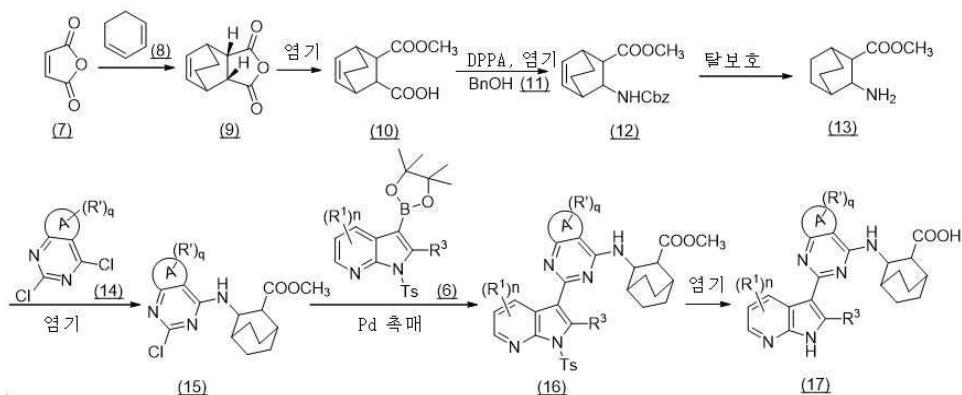


[0407] (1) (2) (4) (6)

[0408] 식 (6)의 중간산물은 반응식 1에 나타낸 공정에 따라 제조할 수 있다. 먼저, 화합물 (1)을 브롬화 시약 (예, 브롬 NBS, 등)과 실온에서 극성 용매 (예, *N,N*-다이메틸포름아미드) 또는 중간 극성 용매 (예, 다이클로로메탄) 중에 반응시켜 화합물 (2)를 제조할 수 있다. 화합물 (2)는 *p*-토실 클로라이드 (3)와 반응시켜 화합물 (4)를 제조할 수 있다. 화합물 (4)는 화합물 (5)와 팔라듐 촉매 (예, $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 등) 하에 반응시켜 중간산물 (6)을 제조할 수 있다.

[0409]

반응식 2



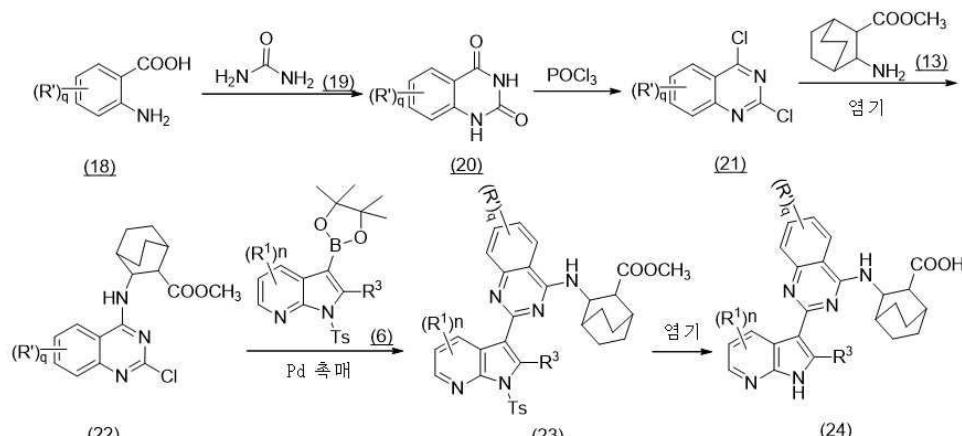
[0410]

[0411]

식 (17)을 가진 화합물은 반응식 2에 예시된 공정으로 제조할 수 있다. 먼저, 화합물 (7)을 화합물 (8)과 빛 조사 하에 반응시켜 화합물 (9)을 제조할 수 있다. 화합물 (9)는 염기 (예, 소듐 메톡사이드 등)의 존재 하에 개환 반응을 수행하여 화합물 (10)을 제조할 수 있다. 그런 후, 화합물 (10)을 DPPA 및 페닐카르비놀 (11)과 반응시키고 알칼리 조건 하에 재배열 반응을 수행하여 화합물 (12)를 제조할 수 있다. 화합물 (12)의 아미노 보호기를 환원 조건에서 제거하여 화합물 (13)을 제조할 수 있다. 화합물 (13)과 화합물 (14)에 대한 커플링 반응을 알칼리 조건 하에 수행하여 화합물 (15)을 제조할 수 있다. 스스키 교차-커플링 반응을 화합물 (15)과 화합물 (6) 간에 팔라듐 촉매 하에 수행하여 화합물 (16)을 제조할 수 있다. 마지막으로, 화합물 (16)에서 보호기를 염기의 존재 하에 제거하여 화합물 (17)을 제조할 수 있다.

[0412]

반응식 3



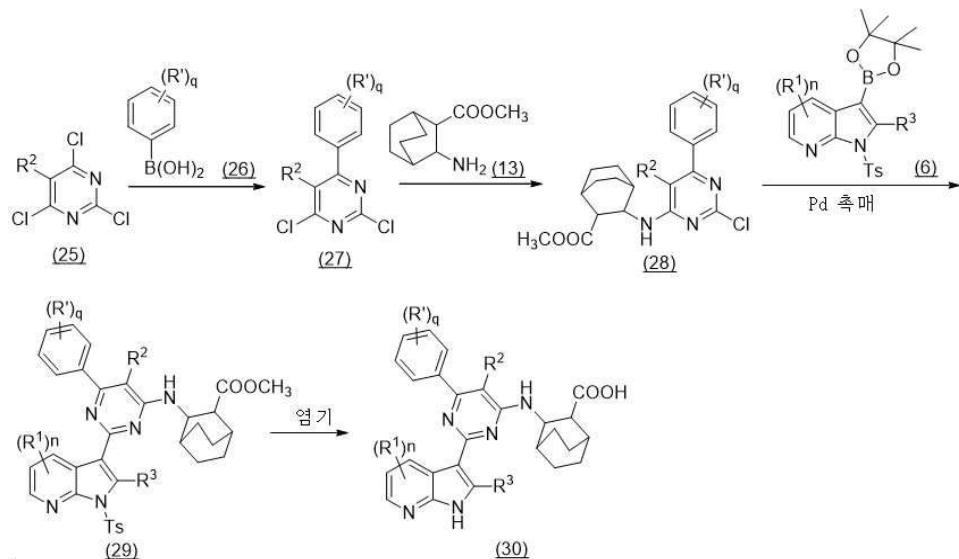
[0413]

[0414]

식 (24)을 가진 화합물은 반응식 3에 예시된 공정으로 제조할 수 있다. 먼저, 화합물 (18)을 우레아 (19)와 가열 조건 하에 반응시켜 화합물 (20)을 제조할 수 있다. 화합물 (20)을 포스포러스 옥시클로라이드의 존재 하에 염소화 반응을 수행하여 화합물 (21)을 제조할 수 있다. 그런 후, 화합물 (21)을 화합물 (13)과 알칼리 조건 하에 반응시켜 화합물 (22)을 제조할 수 있다. 스스키 교차-커플링 반응을 화합물 (22)과 화합물 (6) 간에 팔라듐 촉매의 존재 하에 수행하여, 화합물 (23)을 제조할 수 있다. 마지막으로, 화합물 (23)의 보호기를 염기의 존재 하에 제거하여 화합물 (24)을 제조할 수 있다.

[0415]

반응식 4



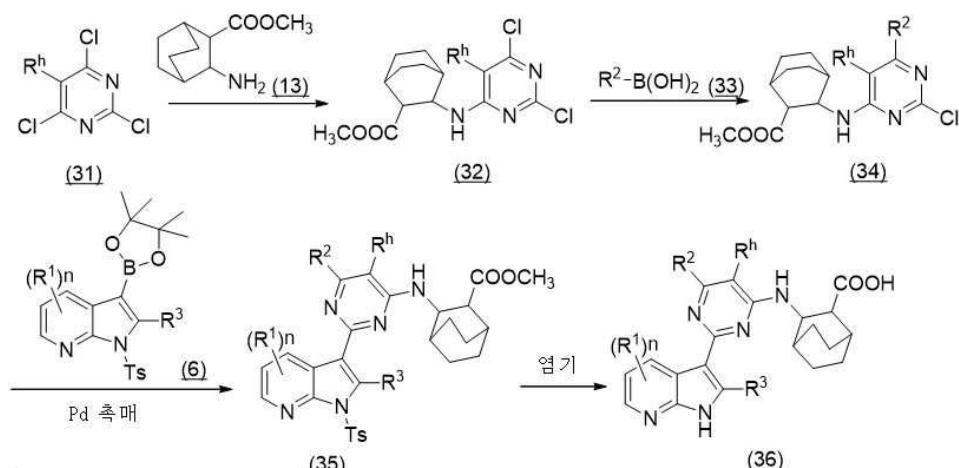
[0416]

[0417]

식 (30)을 가진 화합물은 반응식 4에 예시된 공정으로 제조할 수 있다. 먼저, 스즈키 교차-반응을 화합물 (25)과 봉산 화합물 (26) 간에 수행하여 화합물 (27)을 제조할 수 있다. 그런 후, 화합물 (27)을 화합물 (13)과 알칼리 조건 하에 반응시켜 화합물 (28)을 제조할 수 있다. 그리고 화합물 (28)과 화합물 (6) 간에 팔라듐 촉매 하에 스즈키 교차-반응을 수행하여 화합물 (29)을 제조할 수 있다. 마지막으로, 화합물 (29)의 보호기를 염기의 존재 하에 제거하여 화합물 (30)을 제조할 수 있다.

[0418]

반응식 5



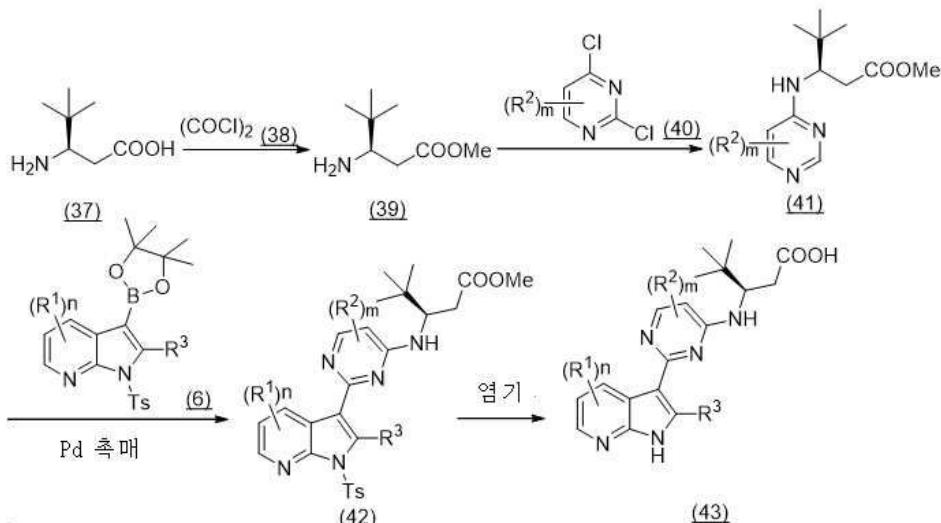
[0419]

[0420]

식 (36)을 가진 화합물은 반응식 5에 예시된 공정으로 제조할 수 있다. 먼저, 화합물 (31)을 화합물 (13)과 알칼리 조건 하에 반응시켜 화합물 (32)을 제조할 수 있다. 그런 후, 화합물 (32)과 봉산 화합물 (33) 간에 스즈키 교차-반응을 수행하여 화합물 (34)을 제조할 수 있다. 화합물 (34)과 화합물 (6) 간에 스즈키 교차-반응을 팔라듐 촉매 존재 하에 수행하여 화합물 (35)을 제조할 수 있다. 마지막으로, 화합물 (35)의 보호기를 염기의 존재 하에 제거하여 화합물 (36)을 제조할 수 있다.

[0421]

반응식 6



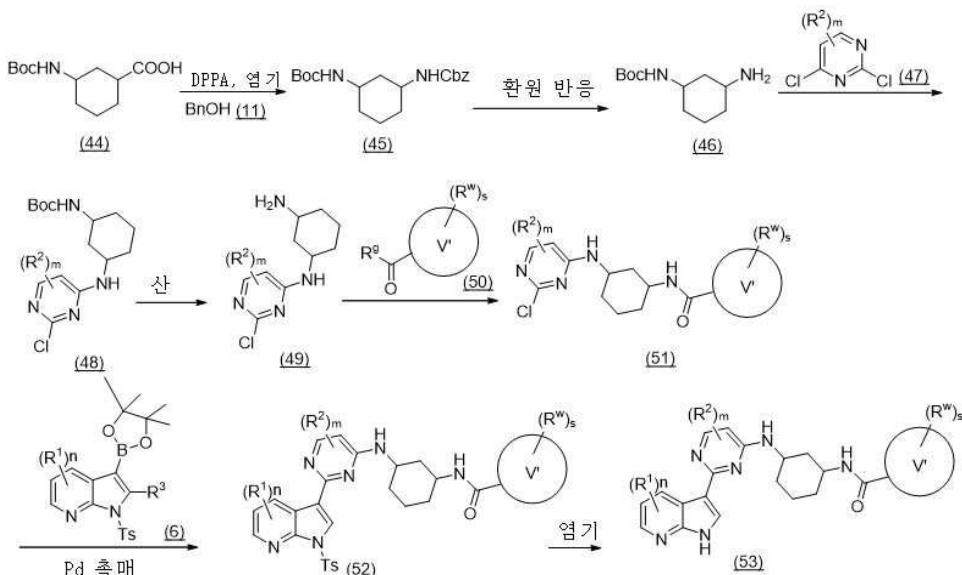
[0422]

[0423]

식 (43)을 가진 화합물은 반응식 6에 예시된 공정으로 제조할 수 있다. 먼저, 화합물 (37)을 화합물 (38)과 반응시켜, 화합물 (39)을 제조할 수 있다. 그런 후, 화합물 (39)과 화합물 (40)을 축합 반응시켜 화합물 (41)을 제조할 수 있다. 그리고, 화합물 (41)과 화합물 (6) 간에 스즈키 교차-반응을 팔라듐 촉매의 존재 하에 수행하여 화합물 (42)을 제조할 수 있다. 마지막으로, 화합물 (42)의 보호기를 염기의 존재 하에 제거하여 화합물 (43)을 제조할 수 있다.

[0424]

반응식 7



[0425]

[0426]

식 (53)을 가진 화합물은 반응식 7에 예시된 공정으로 제조할 수 있다. 먼저, 화합물 (44)을 DPPA 및 화합물 (11)과 알칼리 조건하에 반응시켜 화합물 (45)을 제조할 수 있다. 그런 후, 화합물 (45)을 특정 조건 (예, Pd/C 촉매의 존재 하 및 수소 분위기 하)에서 환원 반응을 수행하여 화합물 (46)을 제조할 수 있다. 화합물 (46)은 화합물 (47)과 알칼리 조건하에 반응시켜 화합물 (48)을 제조할 수 있다. 그런 후, 화합물 (48)의 아미노 보호기를 산 조건 하에 제거하여 화합물 (49)을 제조할 수 있다. 화합물 (49)과 화합물 (50)을 축합 반응시켜 화합물 (51)을 제조할 수 있다. 그리고, 화합물 (51)과 화합물 (6) 간의 스즈키 교차-반응을 팔라듐 촉매의 존재 하에 수행하여 화합물 (52)을 제조할 수 있다. 마지막으로, 화합물 (52)의 보호기를 알칼리 조건하에 제거하여 화합물 (53)을 제조할 수 있다.

[0427]

바람직한 구현예들에 대한 설명

[0428]

하기 실시예들은 본 발명을 설명하기 위한 것으로, 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석될 순 없다.

[0429]

제조예

[0430]

본 발명의 화합물의 제조 방법은 본 발명의 화합물들 중 일부를 예로 사용하여, 하기 실시예들에서 상세히 설명된다.

[0431]

실시예 1: (+/-)-*trans*-3-((2-(5-플루오로-1*H*-페닐로[2,3-*b*]페리딘-3-일)퀴나졸린-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산



[0432]

단계 1: meso-endo-테트라하이드로-4,7-에타노이소벤조푸란-1,3-다이온

[0433]

2000 mL 건조된 플라스크에 말레 무수물 (100 g, 1.02 mol) 및 클로로포름 (1000.0 mL)을 순차적으로 첨가한 다음, 혼합물을 0°C로 냉각하여, 1,3-사이클로헥사다이엔 (112.5 mL, 1.12 mol)을 점진 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 rt로 승온시켜, 빛 차단 하에 밤새 교반하였다. 반응을 완료한 후, 혼합물을 진공 농축하여 용매를 제거하였다. 잔사에 메탄올 (700.0 mL)을 첨가하고, 수득된 혼합물을 50°C로 가열하여 10분 교반한 다음 0°C로 냉각하여 30분간 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 45°C에서 진공 건조하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (147 g, 81%).

[0435]

MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 179.1 [M+H]⁺;

[0436]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 6.28 (dd, *J* = 4.2, 3.4 Hz, 2H), 3.29 (s, 2H), 3.04 (s, 2H), 1.61 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 1.22 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H).

[0437]

단계 2: (+/-)-*trans*-3-(메톡시카르보닐)바이사이클로[2.2.2]옥-5-엔-2-카르복시산

[0438]

건조된 플라스크에 meso-endo-테트라하이드로-4,7-에타노이소벤조푸란-1,3-다이온 (33.50 g, 188.01 mmol)을 첨가한 다음 메탄올 (5 M, 300.8 mL) 중의 소듐 메톡사이드 용액을 0°C에서 점진 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 rt로 승온시켜 4일간 교반한 다음, 진공 농축하여 메탄올 일부 (약 120 mL)를 제거하였다. 잔류물을 천천히 0°C에서 염산 수용액 (277 mL, 18% wt)에 첨가하였으며, 백색 고형물이 석출되었다. 혼합물을 진공 농축하여 메탄올을 제거하고, 잔류물을 0°C에서 30분간 저온 후 흡입에 의해 여과하였다. 필터 케이크를 물로 3번 헹구고, 진공 건조하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (37.19 g, 94%).

[0439]

MS (ESI, neg. ion) *m/z*: 209.0 [M-H]⁻;

[0440]

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12.28 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.94 (s, 1H), 2.91 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 2.86 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.72 (s, 1H), 1.48-1.58 (m, 1H), 1.34-1.44 (m, 1H), 1.26-1.16 (m, 1H), 1.09-0.99 (m, 1H).

[0441]

단계 3: 메틸 (+/-)-*trans*-3-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥-5-엔-2-카르복실레이트

[0442]

톨루엔 (50 mL) 중의 (+/-)-*trans*-3-(메톡시카르보닐)바이사이클로[2.2.2]옥-5-엔-2-카르복시산 (6.0 g, 29 mmol) 용액을 탈기하고, 3번 질소 충진한 다음 다이페닐 아지도포스페이트 (7.0 mL, 32 mmol) 및 트리에틸아민 (4.0 mL, 29 mmol)을 순차적으로 시린지에 의해 첨가하였다. 혼합물을 90°C까지 가열하고 2시간 교반한 다음, 페닐카르비놀 (3.0 mL, 29 mmol)을 시린지에 의해 점진 첨가하였다. 혼합물을 이 온도를 유지하면서 3일간 교반하였다. 반응 혼합물을 rt로 냉각시키고, 에틸 아세테이트 (60 mL)을 첨가하여 혼합물을 회석하였다. 수득되는 혼합물을 소듐 바이카보네이트 포화 수용액 (60 mL x 2) 및 포화 브린 (50 mL)으로 순차적으로 헹구고, 유기층을 무수 소듐 살레이트 상에서 건조한 다음 여과하고 여과액을 진공 농축하였다. 잔류물을 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 8/1), 표제 화합물을 노란색 오일로 수득하였다 (8.25 g, 92%).

[0443] MS (ESI, pos. ion) m/z : 316.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0444] 단계 4: 메틸 (+/-)-*trans*-메틸 3-아미노바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[0445] 오토클레이브에 (+/-)-*trans*-메틸 3-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)바이사이클로[2.2.2]oct-5-엔-2-카르복실레이트 (8.21 g, 26.0 mmol), 테트라하이드로푸란 (20 mL) 및 메탄올 (20 mL)을 순차적으로 넣었다. 이 용액에, Pd/C (10% wt of Pd, 1.40 g)를 넣고, 혼합물을 수소 압력 2.76 bar 하에 밤새 rt에서 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하여 촉매를 제거하고, 필터 케이크를 메탄올 (20 mL) 및 에틸 아세테이트 (20 mL)로 순차적으로 헹구었다. 여과액을 조합하여 진공 농축하여, 무색 오일을 수득하였으며, 이를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH (v/v) = 20/1-10/1), 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다 (3.95 g, 83%).

[0446] MS (ESI, pos. ion) m/z : 184.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[0447] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.68 (s, 3H), 3.31 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 2.11 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 1.98-1.91 (m, 1H), 1.83-1.71 (m, 1H), 1.60-1.33 (m, 10H).

[0448] 단계 5: (+/-)-*trans*-메틸 3-((2-클로로퀴나졸린-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[0449] THF (20 mL)에 (+/-)-*trans*-메틸 3-아미노바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (1.83 g, 9.99 mmol), 2,4-다이클로로퀴나졸린 (2.5 g, 15 mmol) 및 DIPEA (8.7 mL, 50 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 밤새 rt에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (100 mL)로 퀸칭하였다. 수득되는 혼합물을 에틸 아세테이트 (50 mL x 2)로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 브린 (80 mL)으로 헹구고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조 및 여과하였다. 여과물을 진공 농축하고, 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 4/1), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (3.13 g, 95%).

[0450] MS (ESI, pos. ion) m/z : 356.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0451] 단계 6: 3-브로모-5-플루오로-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘

[0452] DMF (10 mL) 중의 5-플루오로-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘 (1 g, 7.34 mmol) 용액에 브로민 (0.75 mL, 14.5 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 rt에서 4시간 교반하였다. 반응 혼합물을 소듐 티오설페이트 포화 수용액 (100 mL)으로 퀸칭하였다. 수득되는 혼합물을 에틸 아세테이트 (100 mL x 2)로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 브린 (100 mL x 3)으로 헹군 후 무수 소듐 설페이트 상에서 건조한 다음 여과하였다. 여과물을 진공 농축하고, 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 4/1), 표제 화합물을 노란색 분말로서 수득하였다 (0.6 g, 40%).

[0453] MS (ESI, pos. ion) m/z : 216.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[0454] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 12.23 (s, 1H), 8.35-8.21 (m, 1H), 7.81 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H).

[0455] 단계 7: 3-브로모-5-플루오로-1-토실-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘

[0456] THF (5 mL) 중의 3-브로모-5-플루오로-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘 (0.74 g, 2.0 mmol) 용액에 NaH (127 mg, 3.0 mmol)를 0°C에서 첨가하고, 혼합물을 이 온도를 유지하면서 30분간 교반한 다음 TsCl (458 mg, 2.4 mmol)을 첨가하였다. 수득되는 혼합물을 rt로 승온시켜 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (50 mL)로 퀸칭하고, 수득된 혼합물을 분리하였다. 수 충을 에틸 아세테이트 (50 mL x 2)로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 브린 (80 mL)으로 헹구고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조 및 여과하였다. 여과물을 진공 농축하고, 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 4/1), 표제 화합물을 노란색 고체로 수득하였다 (740 mg, 90%).

[0457] MS (ESI, pos. ion) m/z : 370.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[0458] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.32 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.47 (dd, J =

7.8, 2.6 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H).

[0459] 단계 8: 5-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤-2-일)-1-토실-1H-페롤로[2,3-b]페리딘

[0460] DME (5 mL)에 3-브로모-5-플루오로-1-토실-1H-페롤로[2,3-b]페리딘 (175 mg, 0.22 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (70 mg, 0.09 mmol) 및 KOAc (144 mg, 0.47 mmol)를 첨가하였다. 10분간 질소로 벌브링하여 혼합물을 공기를 제거한 다음 혼합물에 비스(피나콜라토)다이보론 (190 mg, 0.71 mmol)을 첨가하였다. 시험관내 혼합물을 밀봉하여, 마이크로웨이브 조건에서 2시간 동안 105°C에서 교반하였다. 반응을 완료한 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (20 mL)로 희석하였다. 그런 후, 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 필터 케이크를 에틸 아세테이트 (20 mL x 2)로 헹구었다. 여과액을 조합하여 진공 농축하고, 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 4/1), 표제 화합물을 노란색 고체로 수득하였다 (130 mg, 65.9 %).

[0461] MS (ESI, pos. ion) m/z : 417.9 [M+H]⁺;

[0462] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.27 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.89 (dd, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.37 (s, 12H).

[0463] 단계 9: (+/-)-*trans*-메틸 3-((2-(5-플루오로-1-토실-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)퀴나졸린-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[0464] 2-메틸테트라하이드로푸란 (8 mL) 및 물 (1 mL) 혼합 용액에 5-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤-2-일)-1-토실-1H-페롤로[2,3-b]페리딘 (305 mg, 0.73 mmol), K₃PO₄ (276 mg, 1.31 mmol), Pd₂(dba)₃ (46 mg, 0.1 mmol), 메틸 3-((2-클로로퀴나졸린-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (150 mg, 0.43 mmol) 및 X-phos (23 mg, 0.1 mmol)를 첨가하였다. 10분간 질소로 벌브링하여 혼합물을 공기를 제거하였다. 밀봉된 시험관내 혼합물을 110°C에서 3시간 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (20 mL)로 희석하고, 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여과물을 분리하고, 유기층을 진공 농축한 다음, 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 4/1), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (255 mg, 97 %).

[0465] MS (ESI, pos. ion) m/z : 600.2 [M+H]⁺;

[0466] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.86 (dd, J = 9.0, 2.8 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.33 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 15.8, 7.6 Hz, 2H), 7.44 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.9 Hz, 3H), 5.87 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.16-2.08 (m, 2H), 1.81-1.69 (m, 6H), 1.29-1.24 (m, 2H).

[0467] 단계 10: (+/-)-*trans*-3-((2-(5-플루오로-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)퀴나졸린-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산

[0468] THF/MeOH (v/v=1/1, 8 mL) 중의 (+/-)-*trans*-메틸 3-((2-(5-플루오로-1-토실-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)퀴나졸린-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (150 mg, 0.25 mmol) 용액에 소듐 하이드록사이드 수용액 (4 M, 0.2 mL, 0.8 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 30°C에서 밤새 교반한 다음 물 (10 mL)로 희석하였다. 수득되는 혼합물을 염산 (1 M)으로 pH 약 6.0로 산성화한 다음 에틸 아세테이트 (15 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 브린으로 헹구고, 무수 소듐 설파이트 상에서 건조 및 여과한 다음 여과액을 진공 농축하여 용매를 제거하였다. 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH (v/v) = 10/1), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (80 mg, 74%).

[0469] MS (ESI, pos. ion) m/z : 432.2 [M+H]⁺;

[0470] HRMS (ESI, pos. ion) m/z : 432.1831 [M+H]⁺, (C₂₄H₂₃FN₅O₂)[M+H]⁺ 이론치: 432.1836;

[0471] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 13.18 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.63 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 5.19 (s, 1H), 3.16 (s, 1H), 2.14 (s, 1H), 2.06 (s, 1H), 1.85 (s, 3H), 1.57 (m, 6H).

[0472] 실시예 2: (+/-)-*trans*-3-((2-(5-플루오로-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)-5,6,7,8-테트라하이드로 퀴나졸린-4-

일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산



[0473]

단계 1: (+/-)-*trans*-메틸 3-((2-클로로-5,6,7,8-테트라하이드로퀴나졸린-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[0475]

THF (15 mL)에 (+/-)-*trans*-메틸 3-아미노바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (0.68 g, 3.69 mmol), 2,4-다이클로로-5,6,7,8-테트라하이드로퀴나졸린 (1.13 g, 2.46 mmol) 및 DIPEA (4.5 mL, 24.6 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 65°C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (100 mL)로 퀸칭하였다. 수득되는 혼합물을 에틸 아세테이트 (50 mL x 2)로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 브린 (80 mL)으로 헹군 후 무수 소듐 설페이트 상에서 건조한 다음 여과하였다. 여과물을 진공 농축하고, 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 4/1), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (862 mg, 17%).

[0476]

MS (ESI, pos. ion) m/z : 350.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[0477]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 4.75 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.68 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.35 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 2.29-2.23 (m, 2H), 2.05 (s, 1H), 1.96 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 1.89-1.76 (m, 6H), 1.67-1.54 (m, 5H), 1.26 (d, J = 7.1 Hz, 1H).

[0478]

단계 2: (+/-)-*trans*-메틸 3-((2-(5-플루오로-1-토실-1H-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-5,6,7,8-테트라하이드로퀴나졸린-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[0479]

2-메틸테트라하이드로푸란 (8 mL) 및 물 (1 mL) 혼합 용액에 5-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보를란-2-일)-1-토실-1H-페롤로[2,3-*b*]페리딘 (251 mg, 0.59 mmol), K_3PO_4 (253 mg, 1.18 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (83 mg, 0.1 mmol), (+/-)-*trans*-메틸 3-((2-클로로-5,6,7,8-테트라하이드로퀴나졸린-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (150 mg, 0.43 mmol) 및 X-phos (43 mg, 0.1 mmol)를 첨가하였다. 10분간 질소로 버블링하여 혼합물에서 공기를 제거하였다. 밀봉된 시험관내 혼합물을 110°C에서 3시간 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (20 mL)로 희석하고, 수득된 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여과물을 진공 농축하고, 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 4/1), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (245 mg, 98 %).

[0480]

MS (ESI, pos. ion) m/z : 605.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[0481]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.66 (dd, J = 9.0, 2.8 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.28 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.78 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.39 (d, J = 3.2 Hz, 4H), 2.06 (s, 1H), 2.01 (s, 1H), 1.89 (d, J = 5.6 Hz, 5H), 1.76-1.67 (m, 5H), 1.37 (s, 3H), 1.27 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

[0482]

단계 3: (+/-)-*trans*-메틸 3-((2-(5-플루오로-1H-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-5,6,7,8-테트라하이드로퀴나졸린-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[0483]

아세토니트릴 (3 mL) 중의 (+/-)-*trans*-메틸 3-((2-(5-플루오로-1-토실-1H-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-5,6,7,8-테트라하이드로퀴나졸린-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (295 mg, 0.49 mmol) 용액에 염화나트륨/1,4-다이옥산 (4 M, 0.3 mL, 1.2 mmol) 용액을 첨가하였다. 혼합물을 65°C에서 6.5시간 교반한 다음 물 (10 mL)로 희석하였다. 수득되는 혼합물을 에틸 아세테이트 (20 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 브린 (30 mL x 2)으로 헹군 후 무수 소듐 설페이트 상에서 건조 및 여과한 다음 진공 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 2/1), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (143 mg, 65 %).

[0484] MS (ESI, pos. ion) m/z : 450.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[0485] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 10.58 (s, 1H), 8.70 (dd, J = 9.4, 2.6 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 4.81 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.81 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.41 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 2.35 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.05 (s, 2H), 1.88 (d, J = 5.2 Hz, 5H), 1.73 – 1.49 (m, 7H).

[0486] 단계 4: $(+/-)$ -*trans*-3-((2-(5-플루오로-1H-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-5,6,7,8-테트라하이드로퀴나졸린-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산

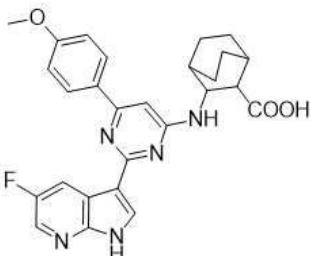
[0487] THF/MeOH (v/v = 1/1, 8 mL) 중의 $(+/-)$ -*trans*-메틸 3-((2-(5-플루오로-1H-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-5,6,7,8-테트라하이드로퀴나졸린-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (105 mg, 0.27 mmol) 용액에 소듐 하이드록사이드 수용액 (4 M, 0.6 mL, 2.4 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 30°C에서 밤새 교반한 다음 물 (10 mL)로 희석하였다. 수득되는 혼합물을 염산 (1 M)을 첨가하여 pH 약 6.0으로 산성화한 다음, 에틸 아세테이트 (20 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 브린으로 헹구고, 무수 소듐 설파이트 상에서 건조 및 여과한 다음 여과물을 진공 농축하여 용매를 제거하였다. 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH (v/v) = 10/1), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (105 mg, 88%).

[0488] MS (ESI, pos. ion) m/z : 436.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[0489] HRMS (ESI, pos. ion) m/z : 436.2143 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $(\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{FN}_5\text{O}_2)^{[\text{M}+\text{H}]^+}$ 이론치: 436.2149;

[0490] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 12.35 (s, 1H), 8.57 (dd, J = 9.7, 2.6 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.78 (s, 1H), 2.97 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 2.68 (s, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.41 (s, 1H), 2.00 (s, 1H), 1.92 (s, 1H), 1.77 (s, 6H), 1.33 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.21 (s, 2H).

[0491] 실시예 3: $(+/-)$ -*trans*-3-((2-(5-플루오로-1H-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-6-(4-메톡시페닐)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산



[0492]

단계 1: 2,4-다이클로로-6-(4-메톡시페닐)페리미딘

[0494] THF (70 mL) 중의 2,4,6-트리클로로페리미딘 (5.5 mL, 48 mmol) 용액에, 팔라듐 아세테이트 (0.147 g, 0.64 mmol), 트리페닐포스핀 (0.353 g, 1.28 mmol), 4-메톡시벤젠보론산 (5 g, 31.9 mmol) 및 소듐 카보네이트 수용액 (1 M, 64 mL, 64 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 6시간 교반하였다. 반응을 완료한 후, 혼합물을 rt로 냉각시키고, 진공 농축하여 용매를 제거하였다. 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (5.58 g, 68%).

[0495] MS (ESI, pos. ion) m/z : 255.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[0496] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.07 (dd, J = 9.4, 2.4 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.08–6.99 (m, 2H), 3.91 (s, 3H).

[0497] 단계 2: $(+/-)$ -*trans*-메틸 3-((2-클로로-6-(4-메톡시페닐)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카

르복실레이트

[0498] *N,N*-다이메틸포름아미드 (20 mL) 중의 2,4-다이클로로-6-(4-메톡시페닐)페리미딘 (1 g, 3.92 mmol) 및 (+/-)-*trans*-메틸 3-아미노바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (1 g, 5.88 mmol) 용액에 포타슘 카보네이트 (0.813 g, 5.88 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 50°C에서 밤새 교반하였다. 반응을 완료한 후, 혼합물을 H₂O (70 mL)로 희석한 다음, 수득된 혼합물을 에틸 아세테이트 (100 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 브린 (100 mL)으로 헹구고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조 및 여과한 다음 여과물을 진공 농축하여 용매를 제거하였다. 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (*n*-헥산/EtOAc (v/v) = 20/1 - 5/1), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (1.01 g, 64%).

[0499] MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 402.2 [M+H]⁺;

[0500] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.98 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.98 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.72 (s, 1H), 5.46 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.32 (s, 1H), 3.88 (s, 4H), 3.74 (s, 3H), 2.39 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 2.08 (s, 1H), 1.90-1.84 (m, 1H), 1.78-1.71 (m, 2H), 1.70-1.63 (m, 4H), 1.58 (d, *J* = 10.2 Hz, 2H).

[0501] 단계 3: (+/-)-*trans*-메틸 3-((2-(5-플루오로-1-토실-1H-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-6-(4-메톡시페닐)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[0502] 마이크로웨이브 시험관에 (+/-)-*trans*-메틸 3-((2-클로로-6-(4-메톡시페닐)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (550 mg, 1.368 mmol), 5-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보란-2-일)-1-토실-1H-페롤로[2,3-*b*]페리딘 (630 mg, 1.513 mmol), 포타슘 카보네이트 (380 mg, 2.75 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (120 mg, 0.147 mmol), 1,4-다이옥산 (15 mL) 및 H₂O (0.5 mL)을 넣었다. 10분간 질소로 버블링하여 혼합물에서 공기를 제거하였다. 마이크로웨이브 시험관내 혼합물을 마이크로웨이브 반응 하에 110°C에서 2시간 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 필터 케이크를 에틸 아세테이트로 헹구었다. 여과액을 조합하여 진공 농축하고, 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (*n*-헥산/EtOAc (v/v) = 15/1), 표제 화합물을 노란색 고체로 수득하였다 (816 mg, 91%).

[0503] MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 656.2 [M+H]⁺;

[0504] ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.70 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.25 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 2.45 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.98 (s, 1H), 1.84 (d, *J* = 11.8 Hz, 2H), 1.75 - 1.65 (m, 6H), 1.62 - 1.53 (m, 2H).

[0505] 단계 4: (+/-)-*trans*-메틸 3-((2-(5-플루오로-1H-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-6-(4-메톡시페닐)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[0506] 1,4-다이옥산 (10 mL) 중의 (+/-)-*trans*-메틸 3-((2-(5-플루오로-1-토실-1H-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-6-(4-메톡시페닐)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (816 mg, 1.244 mmol) 용액에 염산 수용액/다이옥산 (4 M, 10 mL, 40 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 65°C에서 밤새 교반하였다. 반응을 완료한 후, 혼합물을 에틸 아세테이트 (20 mL)로 희석하고, 수득된 혼합물을 소듐 바이카보네이트 포화 수용액 (20 mL)으로 헹구었다. 유기층을 무수 소듐 설페이트 상에서 건조 및 여과한 다음 여과물을 진공 농축하였다. 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (*n*-헥산/EtOAc (v/v) = 5/1), 표제 화합물을 갈색 고체로 수득하였다 (350 mg, 56%).

[0507] MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 502.2 [M+H]⁺.

[0508] 단계 5:
(+/-)-*trans*-3-((2-(5-플루오로-1H-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-6-(4-메톡시페닐)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산

[0509] MeOH (5 mL), THF (5 mL) 및 H₂O (5 mL) 혼합 용매 중의 (+/-)-*trans*-메틸 3-((2-(5-플루오로-1H-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-6-(4-메톡시페닐)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (350 mg, 0.69 mmol) 용액에 소듐 하이드록사이드 (280 mg, 7.00 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 밤새 rt에서 교반하였다.

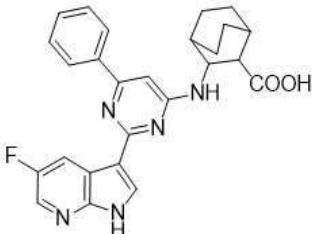
반응을 완료한 후, 혼합물을 2-메틸 테트라하이드로푸란 (20 mL)으로 희석하고, 혼합물을 희석 염산 (1 M)으로 pH 6.0으로 적정하였다. 수득되는 혼합물을 2-메틸 테트라하이드로푸란 (20 mL x 3)으로 추출하였다. 조합한 유기층을 무수 소듐 셀페이트 상에서 건조 및 여과한 다음 여과물을 진공 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (*n*-헥산/EtOAc (v/v) = 1/1), 표제 화합물을 연노란색 고체로서 수득하였다 (270 mg, 79%).

[0510] MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 476.4 [M+H]⁺;

[0511] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 8.78 (dd, *J* = 9.5, 2.5 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.56 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 2.09 (s, 1H), 2.03 (s, 1H), 1.91 (d, *J* = 11.4 Hz, 2H), 1.80-1.70 (m, 4H), 1.57 (s, 1H), 1.54 (s, 1H);

[0512] ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 176.05, 163.07, 162.34, 161.21, 156.85, 155.26, 146.46, 131.73, 131.53, 130.62, 128.21, 119.09, 119.03, 115.16, 114.56, 114.33, 60.24, 55.72, 28.80, 28.57, 26.02, 24.17, 21.38, 19.42, 14.53.

[0513] 실시예 4: (+/-)-*trans*-3-((2-(5-플루오로-1*H*-페닐로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-6-페닐페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산



[0514]

[0515] 단계 1: 2,4-다이클로로-6-페닐페리미딘

[0516] THF (5 mL) 중의 2,4,6-트리클로로페리미딘 (0.29 mL, 2.5 mmol) 용액에 팔라듐 아세테이트 (8 mg, 0.035 mmol), 트리페닐포스핀 (18 mg, 0.065 mmol), 페닐보론산 (0.20 g, 1.6 mmol) 및 소듐 카보네이트 수용액 (1 M, 3.3 mL, 3.3 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 6시간 질소 보호 하에 교반하였다. 반응을 완료한 후, 혼합물을 rt로 냉각시키고, 진공 농축하여 유기 용매를 제거하였다. 잔사에 H₂O (10 mL)를 첨가하고, 수득된 혼합물을 에틸 아세테이트 (10 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 브린 (10 mL)으로 헹구고, 무수 소듐 셀페이트 상에서 건조 및 여과한 다음 여과물을 진공 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (0.225 g, 61%).

[0517] MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 225.0 [M+H]⁺;

[0518] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.15-8.04 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.63-7.50 (m, 3H).

[0519] 단계 2: (+/-)-*trans*-메틸 3-((2-클로로-6-페닐페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[0520] *N,N*-다이메틸포름아미드 (10 mL) 중의 2,4-다이클로로-6-페닐페리미딘 (1.52 g, 6.7 mmol) 및 (±)-*trans*-메틸 3-아미노바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (1.84 g, 10.0 mmol) 용액에 포타슘 카보네이트 (0.92 g, 6.7 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 밤새 rt에서 교반하였다. 반응을 완료한 후, 혼합물을 H₂O (50 mL)로 희석하고, 수득된 혼합물을 에틸 아세테이트 (40 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 브린 (50 mL)으로 헹구고, 무수 소듐 셀페이트 상에서 건조 및 여과한 다음 여과물을 진공 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (*n*-헥산/EtOAc (v/v) = 20/1 - 10/1), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (1.65 g, 66%).

[0521] MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 372.2 [M+H]⁺;

[0522] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.04–7.91 (m, 2H), 7.51–7.41 (m, 3H), 6.78 (s, 1H), 5.41 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.38 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 2.07 (s, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.70–1.60 (m, 4H), 1.57 (m, 2H), 1.51–1.41 (m, 1H).

[0523] 단계 3: (+/-)-*trans*-메틸 3-((2-(5-플루오로-1-토실-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-6-페닐페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[0524] 마이크로웨이브 시험관에 5-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1-토실-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘 (240 mg, 0.57 mmol), (+/-)-*trans*-메틸 3-((2-클로로-6-페닐페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (220 mg, 0.59 mmol), 포타슘 카보네이트 (160 mg, 1.16 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (43 mg, 0.06 mmol), 1,4-다이옥산 (4 mL) 및 H_2O (0.5 mL)를 넣었다. 10분간 질소로 버블링하여 혼합물에서 공기를 제거하였다. 마이크로웨이브 시험관내 혼합물을 마이크로웨이브 반응 하에 110°C에서 1시간 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 필터 케이크를 에틸 아세테이트 (30 mL)로 헹구었다. 여과액을 조합하여 진공 농축하고, 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (*n*-헥산/EtOAc (v/v) = 10/1), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (218 mg, 60%).

[0525] MS (ESI, pos. ion) m/z : 626.3 [$\text{M}+\text{H}$]⁺;

[0526] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.78–8.65 (m, 2H), 8.33 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.11 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.60–7.47 (m, 3H), 7.31 (s, 2H), 6.75 (s, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.56 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.46 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.11 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 1.99 (s, 1H), 1.92–1.78 (m, 2H), 1.77–1.60 (m, 5H).

[0527] 단계 4: (+/-)-*trans*-메틸 3-((2-(5-플루오로-1-토실-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-6-페닐페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[0528] 1,4-다이옥산 (5 mL) 중의 (+/-)-*trans*-메틸 3-((2-(5-플루오로-1-토실-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-6-페닐페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (215 mg, 0.3 mmol) 용액에 염산 수용액/1,4-다이옥산 (4 M, 0.6 mL, 2.4 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 70°C에서 밤새 교반하였다. 반응을 완료한 후, 혼합물을 에틸 아세테이트 (10 mL)로 희석하고, 혼합물을 소듐 바이카보네이트 포화 수용액 (20 mL)으로 헹구었다. 유기층을 무수 소듐 설페이트 상에서 건조한 다음 진공 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (*n*-헥산/EtOAc (v/v) = 15/1), 표제 화합물을 연노란색 고체로서 수득하였다 (125 mg, 77%).

[0529] MS (ESI, pos. ion) m/z : 472.2 [$\text{M}+\text{H}$]⁺;

[0530] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8.78 (s, 1H), 8.64 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.84 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.64 (s, 3H), 6.74 (s, 1H), 5.12 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.74 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 2.12 (s, 1H), 1.77 (m, 9H), 1.30 (s, 2H).

[0531] 단계 5: (+/-)-*trans*-3-((2-(5-플루오로-1-토실-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-6-페닐페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산

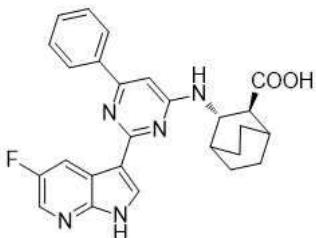
[0532] 메탄올 (2 mL), THF (2 mL) 및 물 (2 mL) 혼합 용매 중의 (+/-)-*trans*-메틸 3-((2-(5-플루오로-1-토실-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-6-페닐페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (285 mg, 0.60 mmol) 용액에 소듐 하이드록사이드 (250 mg, 6.25 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 밤새 rt에서 교반하였다. 반응을 완료한 후, 혼합물을 진공 농축하여 유기 용매를 제거하였다. 잔류물을 2-메틸 테트라하이드로푸란 (10 mL)으로 희석하고, 혼합물을 희석 염산 (1 M)으로 pH 5.5–6.0으로 적정하였다. 수득되는 혼합물을 2-메틸 테트라하이드로푸란 (15 mL x 3)으로 추출하였다. 조합한 유기층을 무수 소듐 설페이트 상에서 건조 및 여과한 다음 여과물을 진공 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH (v/v) = 50/1), 표제 화합물을 연노란색 고체로서 수득하였다 (120 mg, 43%).

[0533] MS (ESI, pos. ion) m/z : 458.3 [$\text{M}+\text{H}$]⁺;

[0534] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12.27 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.39 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.11 (s, 2H), 7.64–7.41 (m, 4H), 6.76 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 2.01 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.46 (m, 8H);

[0535] ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 175.94, 162.91, 162.39, 156.77, 155.25, 154.46, 146.46, 138.34, 131.76, 131.36, 130.31, 129.23, 126.76, 119.05, 115.41, 114.21, 98.26, 31.75, 29.54, 28.51, 24.18, 22.56, 21.38, 19.43.

[0536] 실시예 4a: (2S,3S)-3-((2-(5-플루오로-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)-6-페닐페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산



[0537]

단계 1: (2S,3S)-에틸 3-아미노바이사이클로[2.2.2]옥坦-2-카르복실레이트 하이드로클로라이드

표제 화합물은 특히 출원 WO 2015073491에 기재된 합성 방법에 의해 제조할 수 있다.

단계 2: $(2S, 3S)$ -에틸-3-((2-클로로-6-페닐파리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥타-2-카르복실레이트

[0541]

표제 화합물은 실시예 4의 단계 2에 기술된 합성 방법에 따라 제조할 수 있으며, (2S,3S)-에틸 3-아미노바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 하이드로클로라이드 (316 mg, 1.35 mmol), 2,4-다이클로로-6-페닐페리미딘 (334 mg, 1.49 mmol), 포타슘 카보네이트 (560 mg, 4.05 mmol)를 시약으로서, DMF (6 mL)를 용매로서 사용한다. 표제 화합물은 연노란색 고체였다 (291 mg, 56 %).

[0542]

단계 3: (2S,3S)-에틸 3-((2-(5-플루오로-1-토실-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)-6-페닐페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[0543]

표제 화합물은 실시예 4의 단계 3에 기술된 합성 방법에 따라 제조할 수 있으며, (2*S*,3*S*)-에틸 3-((2-클로로-6-페닐파리미딘-4-일)아미노)바이사이클로 [2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (291 mg, 0.75 mmol), 5-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이사보를란-2-일)-1-토실-1*H*-페릴로[2,3-*b*]페리딘 (437 mg, 1.05 mmol), 포타슘카보네이트 (207 mg, 1.50 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (58 mg, 0.08 mmol), 1,4-다이옥산 (5 mL) 및 물 (0.5 mL)이 사용되며, 표제 화합물은 연노란색 고체이다 (249 mg, 52 %).

[0544]

단계 4: $(2S,3S)-3-((2-(5-\text{플루오로}-1H-\text{페롤로}[2,3-b]\text{페리딘}-3-\text{일})-6-\text{페닐페리미딘}-4-\text{일})\text{아미노})\text{바이사이클로}[2.2.2]\text{옥탄}-2-\text{카르복시산}$

[0545]

THF/MeOH (v/v = 1/1, 6 mL) 중의 (2S,3S)-에틸 3-((2-(5-플루오로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]페리딘-3-일)-6-페닐페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥坦-2-카르복실레이트 (249 mg, 0.39 mmol) 용액에 소듐 하이드록사이드 수용액 (4 M, 0.98 mL, 3.90 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 30°C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (10 mL)을 첨가하고, 수득된 혼합물에 염산 (1 M)을 첨가하여 pH 약 5.5로 산성화하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (20 mL x 3)로 추출하고, 조합한 유기층을 무수 소듐 설레이트 상에서 건조한 다음 여과하였다. 여과물을 진공 농축한 다음 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH (v/v) = 10/1), 표제 화합물을 노란색 고체로 수득하였다 (109 mg, 61%).

[0546]

MS (ESI, positive) m/z : 458.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[0547]

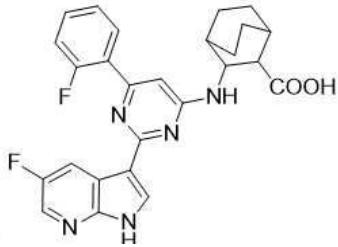
HRMS (ESI, pos. ion) m/z : 458.1983 $[M+H]^+$, $(C_{26}H_{25}FN_5O_2)[M+H]^+$ 이론치: 458.1992;

[0548]

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12.27 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.10 (s, 2H), 7.53 (m, 4H), 6.77 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 1.99 (s, 2H), 1.81 (s, 2H), 1.74 – 1.54 (m, 4H), 1.47 –

1.39 (m, 2H).

[0549] 실시예 5: (+/-)-*trans*-3-((2-(5-플루오로-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-6-(2-플루오로페닐)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산



[0550]

단계 1: 2,4-다이클로로-6-(2-플루오로페닐)페리미딘

[0552] THF (20 mL) 중의 2,4,6-트리클로로페리미딘 (3.0 mL, 25.57 mmol) 용액에 팔라듐 아세테이트 (0.1 g, 0.4 mmol), 트리페닐포스핀 (0.24 g, 0.87 mmol), 2-플루오로페닐보론산 (3 g, 21 mmol) 및 소듐 카보네이트 수용액 (1 M, 43 mL, 43 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 4시간 질소 보호 하에 교반하였다. 반응을 완료한 후, 혼합물을 rt로 냉각시키고, 진공 농축하였다. 잔사에 H₂O (100 mL)를 첨가하고, 수득된 혼합물을 에틸 아세테이트 (100 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 브린 (100 mL)으로 헹구고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조 및 여과한 다음 여과물을 진공 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (3.5 g, 67%).

[0553] MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 243.1 [M+H]⁺.

[0554] 단계 2: (+/-)-*trans*-메틸 3-((2-클로로-6-(2-플루오로페닐)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[0555] *N,N*-다이메틸포름아미드 (10 mL) 중의 2,4-다이클로로-6-(2-플루오로페닐)페리미딘 (2.01 g, 8.2 mmol) 및 (+/-)-*trans*-메틸 3-아미노바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (1.50 g, 8.2 mmol) 용액에 포타슘 카보네이트 (1.10 g, 8 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 밤새 rt에서 교반하였다. 반응을 완료한 후, 혼합물에 H₂O (40 mL)을 첨가하고, 수득된 혼합물을 에틸 아세테이트 (40 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 브린 (50 mL)으로 헹구고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조 및 여과한 다음 여과물을 진공 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (*n*-헥산), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (2.26 g, 71%).

[0556] MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 390.2 [M+H]⁺;

[0557] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) *δ* (ppm): 8.11 (td, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.44 (td, *J* = 7.3, 1.7 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.16 (dd, *J* = 11.6, 8.3 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.37 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.38-4.28 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.39 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 2.06 (s, 1H), 1.88 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 1.82-1.61 (m, 8H).

[0558] 단계 3: (+/-)-*trans*-메틸 3-((2-(5-플루오로-1-토실-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-6-(2-플루오로페닐)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[0559] 1,4-다이옥산 (15 mL) 및 H₂O (0.5 mL)의 혼합 용매에 (+/-)-*trans*-메틸 3-((2-클로로-6-(2-플루오로페닐)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (590 mg, 1.51 mmol), 5-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보를란-2-일)-1-토실-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘 (630 mg, 1.51 mmol), 포타슘 카보네이트 (419 mg, 3.03 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂ (124 mg, 0.15 mmol)를 첨가하였다. 10분간 질소로 베블링 하여 혼합물내 공기를 제거한 다음 마이크로웨이브 반응 하에 110°C에서 1시간 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 필터 케이크를 에틸 아세테이트 (20 mL)로 헹구었다. 여과액을 조합하여 진공 농축하고, 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (*n*-헥산/EtOAc (v/v) = 15/1), 표제 화합물을 노란색 고체로 수득하였다 (500 mg, 51%).

[0560] MS (ESI, pos. ion) m/z : 644.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[0561] ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.71 (s, 1H), 8.66 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.22–8.18 (m, 1H), 8.13 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.46 (dd, J = 12.2, 6.5 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.36 (s, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.62 (s, 1H), 2.46 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 2.42 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 2.10 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 2.00 (s, 1H), 1.60 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 1.53–1.47 (m, 1H), 1.41–1.38 (m, 1H), 1.37 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 1.19 (s, 1H).

[0562] 단계 4: $(+/-)$ -*trans*-메틸 3-((2-(5-플루오로-1H-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-6-(2-플루오로페닐)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[0563] 염산 수용액/ 1,4-다이옥산 (4 M, 10 mL, 40 mmol)에 $(+/-)$ -*trans*-메틸 3-((2-(5-플루오로-1H-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-6-(2-플루오로페닐)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (380 mg, 0.59 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 65°C에서 4시간 교반하였다. 반응을 완료한 후, 혼합물을 농축하고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (10 mL)로 희석하였다. 혼합물을 소듐 바이카보네이트 포화 수용액 (20 mL) 및 포화 브린 (20 mL)으로 헹구었다. 유기층을 무수 소듐 설파이트 상에서 건조 및 여과한 다음 여과물을 진공 농축하였다. 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (*n*-헥산/EtOAc (v/v) = 5/1), 표제 화합물을 갈색 고체로 수득하였다 (352 mg, 75%).

[0564] MS (ESI, pos. ion) m/z : 490.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

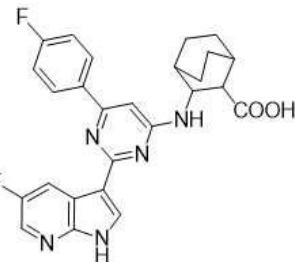
[0565] 단계 5: $(+/-)$ -*trans*-3-((2-(5-플루오로-1H-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-6-(2-플루오로페닐)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산

[0566] 메탄올 (3 mL), THF (3 mL) 및 물 (3 mL)의 혼합 용매 중의 $(+/-)$ -*trans*-메틸 3-((2-(5-플루오로-1H-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-6-(2-플루오로페닐)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (130 mg, 0.26 mmol) 용액에 소듐 하이드록사이드 (107 mg, 2.67 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 밤새 rt에서 교반하였다. 반응을 완료한 후, 혼합물을 진공 농축하여 유기 용매를 제거하고, 잔류물을 2-메틸 테트라하이드로푸란 (10 mL)으로 희석하였다. 혼합물을 희석 염산 (1 mol/L)으로 pH 5.5로 적정하였다. 수득되는 혼합물을 2-메틸 테트라하이드로푸란 (15 mL x 3)으로 추출하였다. 조합한 유기층을 무수 소듐 설파이트 상에서 건조 및 여과한 다음 여과물을 진공 농축하였다. 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (*n*-헥산/EtOAc (v/v) = 1/1), 표제 화합물을 연노란색 고체로서 수득하였다 (93 mg, 74%).

[0567] MS (ESI, pos. ion) m/z : 476.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0568] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 11.13 (s, 1H), 8.70 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.25 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.45 (dd, J = 12.9, 5.8 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 11.5, 8.3 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.90 (s, 1H), 2.56 (s, 1H), 2.20 (s, 1H), 1.95 – 1.65 (m, 10H).

[0569] 실시예 6: $(+/-)$ -*trans*-3-((2-(5-플루오로-1H-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-6-(4-플루오로페닐)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산



[0570]

[0571] 단계 1: 2,4-다이클로로-6-(4-플루오로페닐)페리미딘

[0572] THF (35 mL) 중의 2,4,6-트리클로로페리미딘 (6.3 mL, 54 mmol) 용액에, 팔라듐 아세테이트 (0.16 g, 0.70 mmol), 트리페닐포스핀 (0.39 g, 1.4 mmol), *p*-플루오로페닐보론산 (5 g, 36 mmol) 및 소듐 카보네이트 수용액 (1 mol/L, 71 mL, 71 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 질소 보호 하에 6시간 교반하였다. 반응을 완료한 후, 혼합물을 rt로 냉각시키고, 진공 농축하였다. 잔사에 H₂O (100 mL)를 첨가하고, 수득된 혼합물을 에틸 아세테이트 (100 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 브린 (300 mL)으로 헹구고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조 및 여과한 다음 여과물을 진공 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (8.01 g, 92%).

[0573] MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 242.9 [M+H]⁺.

단계 2: (+/-)-trans-메틸 3-((2-클로로-6-(4-플루오로페닐)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[0575] *N,N*-다이메틸포름아미드 (10 mL) 중의 2,4-다이클로로-6-(4-플루오로페닐)페리미딘 (2.01 g, 8.2 mmol) 및 (+/-)-trans-메틸 3-아미노바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (1.50 g, 8.2 mmol) 용액에 포타슘 카보네이트 (1.10 g, 8 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 밤새 rt에서 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (40 mL)을 첨가하고, 수득된 혼합물을 에틸 아세테이트 (40 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 브린 (50 mL)으로 헹구고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조 및 여과한 다음 여과물을 진공 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (*n*-헥산), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (1.75 g, 55%).

[0576] MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 390.1 [M+H]⁺.

단계 3: (+/-)-trans-메틸 3-((2-(5-플루오로-1-토실-1H-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-6-(4-플루오로페닐)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[0578] 1,4-다이옥산 (15 mL) 및 H₂O (0.5 mL) 혼합 용매에 (+/-)-trans-메틸 3-((2-클로로-6-(4-플루오로페닐)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (600 mg, 1.54 mmol), 5-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1-토실-1H-페롤로[2,3-*b*]페리딘 (640 mg, 1.53 mmol), 포타슘 카보네이트 (426 mg, 3.08 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (126 mg, 0.15 mmol)를 첨가하였다. 마이크로웨이브 시험관내 혼합물을 마이크로웨이브 반응 하에 110°C에서 1시간 질소 보호 하에 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 필터 케이크를 에틸 아세테이트 (20 mL)로 헹구었다. 여과액을 조합하여 진공 농축하고, 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (*n*-헥산/EtOAc (v/v) = 15/1), 표제 화합물을 노란색 고체로 수득하였다 (500 mg, 51%).

[0579] MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 644.2 [M+H]⁺.

[0580] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.72 (s, 1H), 8.66 (dd, *J* = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.17-8.06 (m, 4H), 7.31 (s, 2H), 7.23 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.51 (s, 1H), 2.45 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 2.43 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.13 (s, 2H), 1.99 (s, 2H), 1.93 (s, 2H), 1.85 (d, *J* = 11.3 Hz, 2H).

[0581] 단계 4: (+/-)-trans-메틸 3-((2-(5-플루오로-1H-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-6-(4-플루오로페닐)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[0582] 염화수소 / 1,4-다이옥산 (4 M, 10 mL, 40 mmol) 용액에 (+/-)-trans-메틸 3-((2-(5-플루오로-1-토실-1H-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-6-(4-플루오로페닐)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (620 mg, 0.96 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 65°C에서 4시간 교반하였다. 반응을 완료한 후, 혼합물을 진공 농축하여, 잔류물을 에틸 아세테이트 (20 mL)로 희석하였다. 수득되는 혼합물을 소듐 바이카보네이트 포화 수용액 (20 mL) 및 포화 브린 (20 mL)으로 헹구었다. 유기층을 무수 소듐 설페이트 상에서 건조 및 여과한 다음 여과물을 진공 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (*n*-헥산/EtOAc (v/v) = 5/1), 표제 화합물을 연노란색 고체로서 수득하였다 (352 mg, 75%).

[0583] MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 490.3 [M+H]⁺.

단계 5: (+/-)-*trans*-3-((2-(5-플루오로-1H-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-6-(4-플루오로페닐)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥坦-2-카르복시산

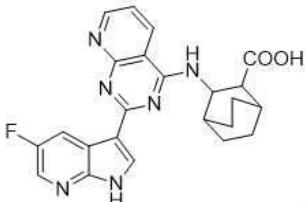
메탄올 (5 mL), THF (5 mL) 및 물 (2 mL)의 혼합 용매 중의 (+/-)-*trans*-메틸 3-((2-(5-플루오로-1*H*-피롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-6-(4-플루오로페닐)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (352 mg, 0.72 mmol) 용액에, 소듐 하이드록사이드 (290 mg, 7.25 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 밤새 rt에서 교반하였다. 반응을 완료한 후, 혼합물을 진공 농축하고, 잔류물을 2-메틸 테트라하이드로푸란 (10 mL)으로 희석하였다. 혼합물을 희석 염산 (1 M)을 사용해 pH 5.5로 적정하였다. 수득되는 혼합물을 2-메틸 테트라하이드로푸란 (15 mL x 3)으로 추출하였다. 조합한 유기층을 무수 소듐 설페이트 상에서 건조 및 여과한 다음 여과물을 진공 농축하였다. 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (*n*-헥산/EtOAc (v/v) =1/1), 표제 화합물을 연 노란색 고체로서 수득하였다 (241 mg, 70%).

MS (ESI, pos. ion) m/z : 476.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 8.77 (dd, J = 9.6, 2.5 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.12 (dd, J = 8.7, 5.5 Hz, 2H), 7.26 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 6.74 (s, 1H), 2.59 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 2.09 (s, 1H), 2.04 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.93–1.54 (m, 8H);

¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 175.72, 165.03, 163.23, 162.76, 158.21, 157.11, 155.48, 151.94, 146.36, 139.67, 130.12, 128.51, 125.38, 118.92, 116.40, 116.26, 73.99, 60.43, 50.98, 49.45, 34.85, 30.89, 25.42, 21.50.

실시예 7: (+/-)-trans-3-((2-(5-플루오로-1H-페닐로[2,3-b]페리딘-3-일)페리도[2,3-d]페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산



단계 1: (+/-)-trans-메틸 3-((2-클로로페리도[2,3-d]페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

아세토니트릴 (15 mL)에 (+/-)-*trans*-메틸 3-아미노바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (405 mg, 2.21 mmol), 2,4-다이클로로페리도[2,3-*d*]페리미딘 (401 mg, 2.00 mmol) 및 포타슘 포스페이트 (1.28 g, 6.03 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 80°C에서 밤새 질소 보호 하에 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 필터 케이크를 에틸 아세테이트 (30 mL)로 행구었다. 여과액을 조합하여 진공 농축하고, 잔사를 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 (PE/MeOH (v/v) = 2/1 - 1/2), 표제 화합물을 연노란색 고체로서 수득하였다 (676 mg, 97%).

MS (ESI, pos. ion) m/z : 347.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.97–8.89 (m, 1H), 8.48 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.2, 4.4 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.65 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 2.05 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 1.99 (s, 1H), 1.85 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 1.73–1.54 (m, 5H), 1.45 (m, 1H).

단계 2: (+/-)-trans-메틸 3-((2-(5-플루오로-1-토실-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)페리도[2,3-d]페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥坦-2-카르복실레이트

2-메틸테트라하이드로푸란 (5 mL) 및 물 (1 mL) 혼합 용매에 5-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1-토실-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘 (223 mg, 0.53 mmol), K₃PO₄ (190 mg, 0.90 mmol), Pd₂(dba)₃ (42 mg, 0.05 mmol), (+/-)-*trans*-메틸 3-((2-클로로페리도[2,3-*d*]페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-

2-카르복실레이트 (155 mg, 0.45 mmol) 및 X-phos (22 mg, 0.05 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 78°C에서 밤새 질소 보호 하에 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고 (40 mL)을 첨가하고, 수득된 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여과물을 분리하고, 유기층을 진공 농축한 다음 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH (v/v) = 50/1 - 20/1), 표제 화합물을 연노란색 품으로서 수득하였다 (96 mg, 36%).

[0597] MS (ESI, pos. ion) m/z : 601.3 $[M+H]^+$;

[0598] ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.07 (dd, J = 4.3, 1.6 Hz, 1H), 8.93 (dd, J = 8.7, 2.8 Hz, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.33 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.14 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.1, 4.4 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.99 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.01 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.54 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.17-2.11 (m, 2H), 2.02-1.97 (m, 1H), 1.77-1.72 (m, 3H), 1.65 (m, 4H).

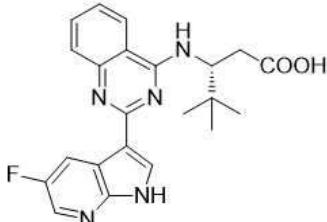
[0599] 단계 3: $(+/-)$ -*trans*-3-((2-(5-플루오로-1H-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)페리도[2,3-*d*]페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산

[0600] THF/MeOH/ H_2O (v/v/v = 1/1/1, 3 mL) 중의 $(+/-)$ -*trans*-메틸 3-((2-(5-플루오로-1H-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)페리도[2,3-*d*]페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (92 mg, 0.15 mmol) 용액에, 소듐 하이드록사이드 (62 mg, 1.55 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 밤새 rt에서 교반한 다음 혼합물을 물 (15 mL)로 희석하고, 수득된 혼합물에 염산 (1 M)을 첨가하여 pH 약 6.0으로 산성화하였다. 혼합물을 rt에서 30분간 교반 및 여과하여, 표제 화합물을 갈색 고체로 수득하였다 (45 mg, 68%).

[0601] MS (ESI, pos. ion) m/z : 433.2 $[M+H]^+$;

[0602] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 12.48 (s, 1H), 8.93 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 8.71 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.46 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.94 (s, 1H), 3.01 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 2.07 (s, 2H), 1.92-1.80 (m, 3H), 1.72-1.40 (m, 5H).

[0603] 실시예 8: (*R*)-3-((2-(5-플루오로-1H-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)퀴나졸린-4-일)아미노)-4,4-다이메틸펜탄산



[0604]

[0605] 단계 1: (*R*)-메틸 3-아미노-4,4-다이메틸펜타노에이트

[0606] 메탄올 (60 mL) 중의 (*R*)-3-아미노-4,4-다이메틸펜탄산 (1.01 g, 6.96 mmol) 용액에 옥살릴 클로라이드 (0.9 mL, 10 mmol)를 0°C에서 천천히 점적 첨가하고, 혼합물을 1시간 온도를 유지하면서 교반하였다. 혼합물을 65°C로 가열하여, 2시간 교반하였다. 혼합물을 진공 농축하여 건조한 후 잔류물을 톨루エン (30 mL x 3)으로 헹구고 여과하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (1.11 g, 99%).

[0607] MS (ESI, pos. ion) m/z : 160.3 $[M+H]^+$.

[0608] 단계 2: (*R*)-메틸 3-((2-클로로퀴나졸린-4-일)아미노)-4,4-다이메틸펜타노에이트

[0609] 테트라하이드로푸란 (20 mL) 중의 (*R*)-메틸 3-아미노-4,4-다이메틸펜타노에이트 (700 mg, 4.39 mmol) 용액에 DIPEA (3.63 mL, 22.0 mmol) 및 2,4-다이클로로퀴나졸린 (875 mg, 4.39 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 rt에서 교반하였다. 혼합물을 진공 농축한 다음 잔류물을 실리카 젤 크로마토그래피로 정제하여, (PE/EtOAc (v/v) = 5/1), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (907 mg, 64%).

[0610] MS (ESI, pos. ion) m/z : 322.1 $[M+H]^+$;

[0611] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.77–7.74 (m, 2H), 7.48 (dd, J = 11.3, 5.0 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.85 (ddd, J = 9.7, 6.8, 4.9 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.74 (dd, J = 15.1, 4.8 Hz, 1H), 2.64 (dd, J = 15.1, 6.9 Hz, 1H), 1.05 (s, 9H).

[0612] 단계 3: (R) -메틸 3-((2-(5-플루오로-1-토실-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)퀴나졸린-4-일)아미노)-4,4-다이메틸펜타노에이트

[0613] 1,4-다이옥산 (8 mL) 및 물 (1 mL) 혼합 용매에 5-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1-토실-1H-페롤로[2,3-b]페리딘 (400 mg, 0.62 mmol), 포타슘 카보네이트 (155 mg, 1.12 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (45 mg, 0.05 mmol) 및 (R) -메틸 3-((2-클로로퀴나졸린-4-일)아미노)-4,4-다이메틸펜타노에이트 (180 mg, 0.56 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 질소 버블링에 의해 10분간 탈기하였다. 밀봉된 시험관내 혼합물을 110°C에서 2시간 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (20 mL)로 희석하고, 수득된 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여과물을 분리하고, 유기층을 진공 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 6/1), 표제 화합물을 노란색 고체로 수득하였다 (200 mg, 62%).

[0614] MS (ESI, pos.ion) m/z : 644.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[0615] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.85 (dd, J = 9.0, 2.8 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.76 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.46 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.37 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 5.06 (ddd, J = 9.2, 7.5, 5.1 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.82 (dd, J = 14.8, 4.9 Hz, 1H), 2.68 (dd, J = 14.8, 7.5 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.12 (s, 9H).

[0616] 단계 4: (R) -3-((2-(5-플루오로-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)퀴나졸린-4-일)아미노)-4,4-다이메틸 펜타산

[0617] THF/MeOH (v/v = 1/1, 4 mL) 중의 (R) -메틸 3-((2-(5-플루오로-1-토실-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)퀴나졸린-4-일)아미노)-4,4-다이메틸펜타노에이트 (190 mg, 0.33 mmol) 용액에 소듐 하이드록사이드 수용액 (4 M, 0.83 mL, 3.33 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 30°C에서 밤새 교반한 다음 물 (10 mL)로 희석하였다. 수득되는 혼합물에 염산 (1 M)을 첨가하여 pH 약 6.0으로 산성화한 다음 에틸 아세테이트 (15 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 브린 (40 mL)으로 헹구고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조 및 여과한 다음 진공 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH (v/v) = 10/1), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (55 mg, 41%).

[0618] MS (ESI, pos.ion) m/z : 408.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[0619] ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 12.33 (s, 1H), 8.82 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 8.31 (s, 1H), 7.75 (s, 2H), 7.43 (s, 1H), 5.16 (m, 1H), 2.75 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 2.70–2.63 (m, 1H), 1.03 (s, 9H);

[0620] ^{13}C NMR (151 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 173.83, 160.54, 158.60, 156.92, 155.33, 146.52, 133.17, 131.90, 131.71, 124.61, 123.58, 119.17, 119.12, 116.21, 116.07, 113.52, 55.86, 36.15, 35.86, 27.14.

[0621] 실시예 9: $(+/-)$ -*trans*-3-((2-(5-플루오로-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)-6-(푸란-2-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산



[0622]

[0623] 단계 1: 2,4-다이클로로-6-(푸란-2-일)페리미딘

[0624] THF (4 mL) 중의 2,4,6-트리클로로파리미딘 (100 mg, 0.55 mmol) 용액에 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (43 mg, 0.05 mmol), 2-푸릴보론산 (61 mg, 0.55 mol) 및 소듐 바이카보네이트 수용액 (1 M, 1.64 mL, 1.64 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 80°C에서 밤새 질소 보호 하에 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (50 mL)을 첨가하고, 수득된 혼합물을 에틸 아세테이트 (50 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 브린 (50 mL)으로 행구고, 무수 소듐 철레이트 상에서 건조 및 여과하였다. 여과물을 진공 농축한 다음 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE), 표제 화합물을 녹색 고체로서 수득하였다 (42 mg, 36%).

[0625] MS (ESI, pos. ion) m/z : 215.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[0626] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.67 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.43 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 3.4, 1.6 Hz, 1H).

[0627] 단계 2: (+/-)-trans-메틸 3-((2-클로로-6-(푸란-2-일)파리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[0628] DMF (5 mL) 중의 (+/-)-trans-메틸 3-아미노바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (429 mg, 2.34 mmol) 및 2,4-다이클로로-6-(푸란-2-일)파리미딘 (420 mg, 1.95 mmol) 용액에 포타슘 카보네이트 (809 mg, 5.86 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 물 (40 mL)을 혼합물에 첨가하고, 수득된 혼합물을 EtOAc (40 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 브린 (100 mL)으로 행구고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조 및 여과한 다음 여과물을 진공 농축하였다. 수득된 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/ EtOAc (v/v) = 5/1), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (383 mg, 54%).

[0629] MS (ESI, pos. ion) m/z : 362.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[0630] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.56 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.55 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.47 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.44 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.44 – 2.33 (m, 1H), 1.96 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 1.88 (s, 1H), 1.84 – 1.58 (m, 8H).

[0631] 단계 3: (+/-)-trans-메틸 3-((2-(5-플루오로-1-토실-1H-페롤로[2.3-b]파리딘-3-일)-6-(푸란-2-일)파리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[0632] 마이크로웨이브 시험관에 5-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보를란-2-일)-1-토실-1H-페롤로[2.3-b]파리딘 (276 mg, 0.33 mmol, 50%), (+/-)-trans-메틸 3-((2-클로로-6-(푸란-2-일)파리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (100 mg, 0.28 mmol), 포타슘 카보네이트 (114 mg, 0.83 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (45 mg, 0.06 mmol), 1,4-다이옥산 (3 mL) 및 H_2O (0.2 mL)을 넣었다. 제조된 용액을 10분간 질소 버블링하여 공기를 제거한 다음 시험관내 혼합물을 110°C에서 2시간 동안 마이크로웨이브 반응을 실시하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통과시키고, 필터 케이크를 EtOAc (50 mL)로 행구었다. 여과물을 포화 브린 (50 mL)으로 행구고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조 및 여과한 후 여과물을 진공 농축하였다. 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (n -헥산/ EtOAc (v/v) = 5/1), 표제 화합물을 노란색 고체로 수득하였다 (72 mg, 42%).

[0633] MS (ESI, pos. ion) m/z : 616.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[0634] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.70 – 8.64 (m, 2H), 8.33 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.26 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.60 (dd, J = 3.3, 1.7 Hz, 1H), 4.76 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.45 (s, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.10 (s, 1H), 1.98 (s, 1H), 1.42 (m, 8H).

[0635] 단계 4: (+/-)-trans-3-((2-(5-플루오로-1H-페롤로[2.3-b]파리딘-3-일)-6-(푸란-2-일)파리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산

[0636] THF/MeOH (v/v = 1/1, 4 mL) 중의 (+/-)-trans-메틸 3-((2-(5-플루오로-1-토실-1H-페롤로[2.3-b]파리딘-3-일)-6-(푸란-2-일)파리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (75 mg, 0.12 mmol) 용액에 NaOH 수용액 (4 M, 0.30 mL, 1.20 mmol)을 첨가하고, 수득되는 혼합물을 밤새 30°C에서 교반하였다. 물 (10 mL)을 혼합물에 첨가하고, 수득된 혼합물을 HCl (1 M)로 pH 약 5.5로 적정하였다. 그런 후, 혼합물을 EtOAc (20

mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 조합하여, 포화 브린 (50 mL)으로 헹구고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조 및 여과한 다음 여과물을 진공 농축하였다. 수득된 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH (v/v) = 10/1), 표제 화합물을 노란색 고체로 수득하였다 (35 mg, 64%).

[0637] MS (ESI, pos. ion) m/z : 472.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[0638] HRMS (ESI, pos. ion) m/z : 448.1776 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $(\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{FN}_5\text{O}_3)[\text{M}+\text{H}]^+$ 이론치: 448.1785;

[0639] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 12.27 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 1.99 (s, 2H), 1.83 - 1.33 (m, 10H).

[0640] 실시예 9a: $(2S,3S)$ -3-((2-(5-플루오로-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)-6-(푸란-2-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산



[0641]

[0642] 단계 1: (2S,3S)-에틸 3-아미노바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 하이드로클로라이드

[0643] 표제 화합물은 특허 출원 WO 2015073491에 기술된 합성 방법에 따라 제조할 수 있다.

[0644] 단계 2: (2S,3S)-에틸 3-((2-클로로-6-(푸란-2-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[0645] 표제 화합물은 실시예 9의 단계 2에 기술된 합성 방법에 따라 제조할 수 있으며, (2S,3S)-메틸 3-아미노바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 하이드로클로라이드 (331 mg, 1.42 mmol), 2,4-다이클로로-6-(푸란-2-일)페리미딘 (278 mg, 1.29 mmol), 포타슘 카보네이트 (590 mg, 4.26 mmol)를 시약으로서, DMF (6 mL)를 용매로서 사용한다. 표제 화합물은 연노란색 고체이다 (247 mg, 51 %).

[0646] 단계 3: (2S,3S)-에틸 3-((2-(5-플루오로-1-토실-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)-6-(푸란-2-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[0647] 표제 화합물은 실시예 9의 단계 3에 기술된 합성 방법에 따라 제조할 수 있으며, (2S,3S)-에틸 3-((2-클로로-6-(푸란-2-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (78 mg, 0.21 mmol), 5-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보를란-2-일)-1-토실-1H-페롤로[2,3-b]페리딘 (203 mg, 0.29 mmol, 60%), 포타슘 카보네이트 (87 mg, 0.63 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (15 mg, 0.02 mmol), 1,4-다이옥산 (3 mL) 및 물 (0.2 mL)이 사용된다. 표제 화합물은 연노란색 고체이다 (81 mg, 61 %).

[0648] 단계 4: (2S,3S)-3-((2-(5-플루오로-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)-6-(푸란-2-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산

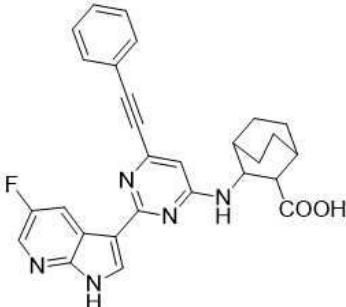
[0649] THF/EtOH (v/v = 1/1, 4 mL) 중의 (2S,3S)-에틸 3-((2-(5-플루오로-1-토실-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)-6-(푸란-2-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (81 mg, 0.13 mmol) 용액에 소듐 하이드록사이드 수용액 (4 M, 0.33 mL, 1.30 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 30°C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (10 mL)을 첨가하고, 수득된 혼합물에 염산 (1 M)을 첨가하여 pH 약 5.5로 산성화하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (20 mL x 3)로 추출하고, 조합한 유기층을 무수 소듐 세լ페이트 상에서 건조한 다음 여과하였다. 여과물을 진공 농축한 다음 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH (v/v) = 10/1), 표제 화합물을 노란색 고체로 수득하였다 (35 mg, 64%).

[0650] MS (ESI, pos. ion) m/z : 448.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[0651] HRMS (ESI, pos. ion) m/z : 448.1763 $[M+H]^+$, $(C_{24}H_{23}FN_5O_3)[M+H]^+$ 이론치: 448.1785;

[0652] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12.29 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.63 (s, 1H), 1.99 (s, 2H), 1.80 – 1.38 (m, 8H).

[0653] 실시예 10: (+/-)-*trans*-3-((2-(5-플루오로-1H-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-6-(2-페닐에티닐)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산



[0654]

[0655] 단계 1: 2,4-다이클로로-6-(2-페닐에티닐)페리미딘

[0656] 툴루엔 (3 mL) 중의 2,4,6-트리클로로페리미딘 (101 mg, 0.55 mmol) 용액에 트리부틸(2-페닐에티닐)스타난 (259 mg, 0.66 mmol), 트리페닐아르신 (67 mg, 0.22 mmol), Pd(PPh₃)Cl₂ (40 mg, 0.06 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80°C로 가열하여, 6시간 질소 보호 하에 교반하였다. 혼합물을 진공 농축한 다음 수득한 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (129 mg, 94%).

[0657] MS (ESI, pos. ion) m/z : 249.3 $[M+H]^+$;

[0658] 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.40 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 8.29 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.88 – 7.74 (m, 2H).

[0659] 단계 2: (+/-)-*trans*-메틸 3-((2-클로로-6-(페닐에티닐)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[0660] DMF (5 mL) 중의 (+/-)-*trans*-메틸 3-아미노바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (405 mg, 2.21 mmol) 및 2,4-다이클로로-6-(페닐에티닐)페리미딘 (500 mg, 2.01 mmol) 용액에 포타슘 카보네이트 (306 mg, 2.21 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 물 (40 mL)을 혼합물에 첨가하고, 수득된 혼합물을 EtOAc (40 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 브린 (50 mL)으로 헹구고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조 및 진공 농축하였다. 수득한 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 5/1), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (470 mg, 59%).

[0661] MS (ESI, pos. ion) m/z : 396.1 $[M+H]^+$;

[0662] 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.59 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.41 – 7.37 (m, 3H), 6.55 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.36 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 1.84 (s, 1H), 1.70 – 1.42 (m, 10H).

[0663] 단계 3: (+/-)-*trans*-메틸 3-((2-(5-플루오로-1H-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-6-(페닐에티닐)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[0664] 마이크로웨이브 시험관에 5-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보를란-2-일)-1-토실-1H-페롤로[2,3-*b*]페리딘 (253 mg, 0.30 mmol, 50%), (+/-)-*trans*-메틸 3-((2-클로로-6-(페닐에티닐)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (100 mg, 0.25 mmol), 포타슘 카보네이트 (105 mg, 0.76 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (42 mg, 0.05 mmol), 1,4-다이옥산 (3 mL) 및 H₂O (0.2 mL)을 넣었다. 수득되는 혼합물을 3분간 질소 베블링하여 공기를 제거한 다음 시험관내 혼합물에 대해 110°C에서 2시간 마이크로웨이브 반응을

실시하였다. 반응 혼합물을 셀라이트로 통과시키고, 필터 케이크를 EtOAc (50 mL)로 헹구었다. 조합한 유기층을 포화 브린 (50 mL)으로 헹구고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조 및 여과한 다음 여과물을 진공 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (*n*-헥산/EtOAc (v/v) = 5/1), 표제 화합물을 노란색 고체로 수득하였다 (37 mg, 23%).

[0665] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.70 (s, 1H), 8.65 (dd, *J* = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.73 (dd, *J* = 5.6, 3.4 Hz, 2H), 7.69 – 7.63 (m, 2H), 7.55 (dd, *J* = 5.6, 3.3 Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 3.81 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.42 (s, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.11 (s, 1H), 1.97 (s, 1H), 1.80 – 1.64 (m, 8H).

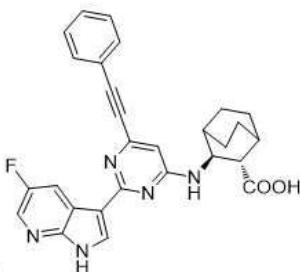
[0666] 단계 4:
(+/-)-trans-3-((2-(5-플루오로-1H-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-6-(2-페닐에티닐)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산

[0667] THF/MeOH (v/v = 1/1, 2 mL) 중의 (+/-)-trans-메틸 3-((2-(5-플루오로-1H-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-6-(페닐에티닐)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (37 mg, 0.06 mmol) 용액에 NaOH 수용액 (4 M, 0.15 mL, 0.60 mmol)을 첨가하여, 혼합물을 밤새 30°C에서 교반하였다. 물 (10 mL)을 혼합물에 첨가하고, 수득된 혼합물을 HCl (1 M)로 pH 약 5.5로 적정한 다음 EtOAc (20 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 브린으로 헹구고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조 및 여과한 다음 여과물을 진공 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH (v/v) = 10/1), 표제 화합물을 노란색 고체로 수득하였다 (19 mg, 69%).

[0668] MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 482.5 [M+H]⁺;

[0669] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12.33 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.38 (t, *J* = 9.5 Hz, 4H), 8.30 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 2.67 (s, 1H), 2.33 (s, 1H), 1.44 (s, 8H).

[0670] 실시예 10a:
(2*S*,3*S*)-3-((2-(5-플루오로-1H-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-6-(2-페닐에티닐)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산



[0671]

[0672] 단계 1: (2*S*,3*S*)-에틸 3-아미노바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 하이드로클로라이드

[0673] 표제 화합물은 특허 출원 WO 2015073491에 기술된 합성 방법에 따라 제조할 수 있다.

[0674] 단계 2: (2*S*,3*S*)-에틸 3-((2-클로로-6-(페닐에티닐)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[0675] 표제 화합물은 실시예 10의 단계 2에 기술된 합성 방법에 따라 제조할 수 있으며, (2*S*,3*S*)-메틸 3-아미노바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 하이드로클로라이드 (386 mg, 1.65 mmol), 2,4-다이클로로-6-(페닐에티닐)페리미딘 (410 mg, 1.65 mmol), 포타슘 카보네이트 (684 mg, 4.95 mmol)를 시약으로서, DMF (5 mL)를 용매로서 사용한다. 표제 화합물은 노란색 고체이다 (458 mg, 68%).

[0676] MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 410.3 [M+H]⁺;

[0677] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.63 – 7.57 (m, 2H), 7.43 – 7.36 (m, 3H), 6.57 (s, 1H), 5.50 (s, 1H),

4.22 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.34 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 2.09 (s, 1H), 1.85 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 1.78 - 1.63 (m, 6H), 1.57 (d, $J = 9.8$ Hz, 2H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

[0678] 단계 3: (2S,3S)-에틸 3-((2-(5-플루오로-1-토실-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)-6-(페닐에티닐)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[0679] 표제 화합물은 실시예 10의 단계 3에 기술된 합성 방법에 따라 제조할 수 있으며, 5-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보를란-2-일)-1-토실-1H-페롤로[2,3-b]페리딘 (541 mg, 0.59 mmol, 45%), (2S,3S)-에틸 3-((2-클로로-6-(페닐에티닐)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (200 mg, 0.49 mmol), 포타슘 카보네이트 (202 mg, 1.46 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂ (79 mg, 0.10 mmol)가 시약으로, 1,4-다이옥산 (3 mL) 및 물 (0.2 mL)이 혼합 용매로 사용된다. 표제 화합물은 노란색 고체이다 (46 mg, 14 %).

[0680] MS (ESI, pos. ion) m/z : 664.2[M+H]⁺.

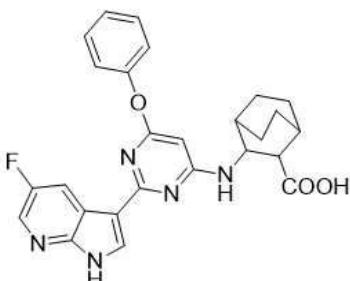
[0681] 단계 4: (2S,3S)-3-((2-(5-플루오로-1-토실-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)-6-(2-페닐에티닐)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산

[0682] 표제 화합물은 실시예 10의 단계 4에 기술된 합성 방법에 따라 제조할 수 있으며, (2S,3S)-에틸 3-((2-(5-플루오로-1-토실-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)-6-(페닐에티닐)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (46 mg, 0.07 mmol), NaOH 수용액 (4 M, 0.18 mL, 0.70 mmol)과 THF/MeOH 혼합 용매 (v/v = 1/1, 2 mL)가 사용된다. 표제 화합물은 노란색 고체이다 (10 mg, 30%).

[0683] MS (ESI, pos. ion) m/z : 482.1 [M+H]⁺;

[0684] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12.35 (s, 1H), 8.56 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.28 (s, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.49 (s, 3H), 6.58 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 2.56 (s, 1H), 1.87 - 1.49 (m, 10H).

[0685] 실시예 11: (+/-)-trans-3-((2-(5-플루오로-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)-6-페녹시페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산



[0686]

[0687] 단계 1: 2,4-다이클로로-6-페녹시페리미딘

[0688] 아세톤 (6 mL) 중의 2,4,6-트리클로로페리미딘 (500 mg, 2.73 mmol) 용액에 페놀 (257 mg, 2.73 mmol) 및 NaOH (112 mg, 2.78 mmol) 혼합물을 0°C에서 서서히 점적 첨가하였다. 혼합물을 3시간 실온에서 교반하였다. 그런 후, H₂O 30 mL을 혼합물에 첨가하였다. 수득되는 혼합물을 EtOAc (30 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 브린 (50 mL)으로 헹구고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조 및 여과하였다. 여과물을 진공 농축하였다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 20/1), 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다 (569 mg, 87%).

[0689] MS (ESI, pos. ion) m/z : 249.3 [M+H]⁺;

[0690] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.48 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.34 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.18 - 7.14 (m, 2H), 6.80 (s, 1H).

[0691] 단계 2: (+/-)-trans-메틸 3-((2-클로로-6-페녹시페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[0692] DMF (5 mL) 중의 (+/-)-*trans*-메틸 3-아미노바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (460 mg, 2.51 mmol) 및 2,4-다이클로로-6-페녹시-페리미딘 (550 mg, 2.28 mmol) 용액에 포타슘 카보네이트 (346 mg, 2.51 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 물 (40 mL)을 혼합물에 첨가하고, 수득된 혼합물을 EtOAc (40 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 브린 (50 mL)으로 헹구고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조 및 진공 농축하였다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (*n*-헥산/EtOAc (v/v) = 1/1), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (386 mg, 44%).

[0693] MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 388.1 [M+H]⁺;

[0694] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.59 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.41 – 7.37 (m, 3H), 6.55 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.36 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 1.84 (s, 1H), 1.70 – 1.42 (m, 10H).

[0695] 단계 3: (+/-)-*trans*-메틸 3-((2-(5-플루오로-1-토실-1H-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-6-페녹시페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[0696] 밀폐된 시험관에 5-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보를란-2-일)-1-토실-1H-페롤로[2,3-*b*]페리딘 (258 mg, 0.31 mmol, 50%), (+/-)-*trans*-메틸 3-((2-클로로-6-페녹시페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (100 mg, 0.26 mmol), 포타슘 카보네이트 (106 mg, 0.77 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (42 mg, 0.05 mmol), 1,4-다이옥산 (3 mL) 및 H₂O (0.2 mL)를 충진하였다. 밀폐된 시험관내 제조된 혼합물을 110°C에서 3시간 질소 보호 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통과시키고, 필터 케이크를 EtOAc (50 mL)로 헹구었다. 여과물을 포화 브린 (50 mL)로 헹구고, Na₂SO₄ 상에서 건조 및 여과한 다음 여과물을 진공 농축하여 건조하였다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (*n*-헥산/EtOAc (v/v) = 5/1), 표제 화합물을 노란색 고체로 수득하였다 (80 mg, 48%).

[0697] MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 642.6 [M+H]⁺;

[0698] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.45 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.46 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.3 Hz, 3H), 7.20 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.39 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.32 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 2.01 (s, 1H), 1.71 (d, *J* = 11.5시간 동안, 2H), 1.55 – 1.30 (m, 6H).

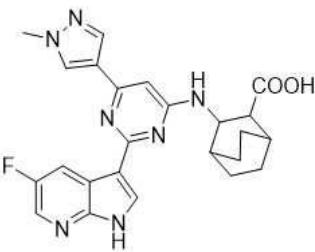
[0699] 단계 4: (+/-)-*trans*-3-((2-(5-플루오로-1H-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-6-페녹시페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산

[0700] 혼합 용매 THF/MeOH (v/v = 1/1, 3 mL) 중의 (+/-)-*trans*-메틸 3-((2-(5-플루오로-1-토실-1H-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-6-페녹시페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (173 mg, 0.27 mmol) 용액에 NaOH 수용액 (4 M, 0.67 mL, 2.70 mmol)을 첨가하여, 혼합물을 밤새 30°C에서 교반하였다. 물 (10 mL)을 혼합물에 첨가하고, 수득된 혼합물을 HCl (1 M)을 사용해 pH 약 5.5로 적정하였다. 그런 후, 혼합물을 EtOAc (20 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 브린으로 헹구고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조 및 여과한 다음 여과물을 진공 농축하였다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH (v/v) = 10/1), 표제 화합물을 노란색 고체로 수득하였다 (70 mg, 55%).

[0701] MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 474.1 [M+H]⁺;

[0702] ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12.37 (s, 1H), 12.20 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.43 (s, 2H), 7.29 – 7.17 (m, 3H), 7.10 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.55 (s, 1H), 3.60 (s, 1H), 3.36 (s, 3H), 2.68 (s, 1H), 1.77 (m, 8H).

[0703] 실시예 12: (+/-)-*trans*-3-((2-(5-플루오로-1H-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-6-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산



[0704]

단계 1: 2,4-다이클로로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)파리미딘

[0705]

THF (4 mL) 중의 2,4,6-트리클로로파리미딘 (100 mg, 0.55 mmol) 용액에 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (38 mg, 0.05 mmol), (1-메틸피라졸-4-일)보론산 (68 mg, 0.55 mol) 및 Na_2CO_3 수용액 (1 M, 1.10 mL, 1.10 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 70°C로 질소 보호 하에 가열하여, 4시간 교반하였다. 그런 후, 물 50 mL을 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc (50 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 브린 (50 mL)으로 헹구고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조 및 여과한 다음 여과물을 진공 농축하여 건조하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (*n*-헥산/ EtOAc (v/v) = 5/1), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (94 mg, 75%).

[0706]

MS (ESI, pos. ion) m/z : 229.0 [$\text{M}+\text{H}$]⁺;

[0707]

¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.12 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 4.00 (s, 3H).

[0708]

단계 2: (+/-)-trans-메틸 3-((2-클로로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)파리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[0709]

DMF (2 mL) 중의 (+/-)-trans-메틸 3-아미노바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (88 mg, 0.48 mmol), 2,4-다이클로로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)파리미딘 (92 mg, 0.40 mmol) 용액에 포타슘 카보네이트 (167 mg, 1.20 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 물 (40 mL)을 혼합물에 첨가하고, 수득된 혼합물을 EtOAc (40 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 브린 (100 mL)으로 헹구고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조 및 여과한 다음 여과물을 진공 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (*PE/EtOAc* (v/v) = 1/1), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (87 mg, 58%).

[0710]

MS (ESI, pos. ion) m/z : 376.1 [$\text{M}+\text{H}$]⁺;

[0711]

¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.02 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.37 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.38 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 2.07 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 1.86 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 1.49 (m, 8H).

[0712]

단계 3: (+/-)-trans-메틸 3-((2-(5-플루오로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]파리딘-3-일)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)파리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[0713]

마이크로웨이브 시험관에 5-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보를란-2-일)-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]파리딘 (231 mg, 0.28 mmol, 50%), (+/-)-trans-메틸 3-((2-클로로-6-(1-메틸피라졸-4-일)파리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (87 mg, 0.23 mmol), 포타슘 아세테이트 (95 mg, 0.69 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (37 mg, 0.05 mmol), 1,4-다이옥산 (3 mL) 및 H_2O (0.2 mL)를 충진하였다. 수득되는 혼합물을 질소로 10분간 베블링하고, 혼합물을 110°C에서 2시간 동안 마이크로웨이브 가열하면서 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고 필터 케이크를 EtOAc (50 mL)로 헹구었다. 여과물을 포화 브린 (50 mL)로 헹구고, Na_2SO_4 상에서 건조 및 여과한 다음 여과물을 진공 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (*n*-헥산/ EtOAc (v/v) = 5/1), 표제 화합물을 갈색 고체로 수득하였다 (54 mg, 37%).

[0714]

MS (ESI, pos. ion) m/z : 630.2 [$\text{M}+\text{H}$]⁺;

[0715]

¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.66 (s, 1H), 8.63 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.12 (d,

J = 8.2 Hz, 2H), 8.06 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.49 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.43 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.10 (s, 1H), 1.97 (s, 1H), 1.52 – 1.39 (m, 8H).

[0717] 단계 4: (+/-)-*trans*-3-((2-(5-플루오로-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-6-(1-메틸-1*H*-페라졸-4-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산

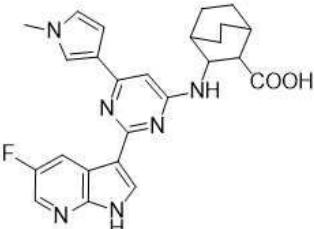
[0718] THF/MeOH (v/v = 1/1, 3 mL) 중의 (+/-)-*trans*-메틸 3-((2-(5-플루오로-1-토실-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-6-(1-메틸-1*H*-페라졸-4-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (54 mg, 0.09 mmol) 용액에 NaOH 수용액 (4 M, 0.23 mL, 0.90 mmol)을 첨가하여, 혼합물을 밤새 30°C에서 교반하였다. 물 (10 mL)을 혼합물에 첨가하고, 수득된 혼합물을 HCl (1 M)을 사용해 pH 약 5.5로 적정하였다. 그런 후, 혼합물을 EtOAc (20 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조 및 여과하였다. 여과물을 진공 농축하였다. 수득된 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH (v/v) = 10/1), 표제 화합물을 노란색 고체로 수득하였다 (17 mg, 43%).

[0719] MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 462.1 [M+H]⁺;

[0720] HRMS (ESI, pos. ion) *m/z*: 462.2062 [M+H]⁺, (C₂₄H₂₅FN₇O₂) [M+H]⁺ 이론치: 462.2054;

[0721] ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) *δ* (ppm): 12.23 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 1.98 (s, 1H), 1.79 (s, 1H), 1.74 – 1.26 (m, 8H).

[0722] 실시예 13: (+/-)-*trans*-3-((2-(5-플루오로-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-6-(1-메틸-1*H*-페롤-3-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산



[0723]

[0724] 단계 1: 2,4-다이클로로-6-(1-메틸-1*H*-페롤-3-일)페리미딘

[0725] THF (20 mL) 중의 2,4,6-트리클로로페리미딘 (500 mg, 2.73 mmol) 용액에 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (191 mg, 0.27 mmol), (1-메틸페롤-3-일)보론산 (627 mg, 2.73 mol) 및 Na₂CO₃ 수용액 (1 M, 5.45 mL, 5.45 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 70°C까지 가열하여 질소 보호 하에 4시간 교반하였다. 그런 후, 50 mL의 물을 혼합물에 첨가하였다. 수득되는 혼합물을 EtOAc (50 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 브린 (100 mL)으로 헹구고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조 및 여과한 다음 여과물을 진공 농축하였다. 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (*n*-헥산/EtOAc (v/v) = 5/1), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (484 mg, 78%).

[0726] MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 228.2 [M+H]⁺;

[0727] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) *δ* (ppm): 7.48 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.70 – 6.58 (m, 2H), 3.73 (s, 3H).

[0728] 단계 2: (+/-)-*trans*-메틸 3-((2-클로로-6-(1-메틸-1*H*-페롤-3-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[0729] DMF (6 mL) 중의 (+/-)-*trans*-메틸 3-아미노바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (466 mg, 2.54 mmol), 2,4-다이클로로-6-(1-메틸페롤-3-일)페리미딘 (484 mg, 2.12 mmol) 용액에 포타슘 카보네이트 (879 mg, 6.36 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 물 (40 mL)을 혼합물에 첨가하고, 수득된 혼합물을 EtOAc (40 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 브린 (100 mL)으로 헹구고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조

및 진공 농축하였다. 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (*n*-헥산/EtOAc (v/v) = 5/1), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (234 mg, 29%).

[0730] MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 375.1 [M+H]⁺;

[0731] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.39 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.24 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.37 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 1.86 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 1.71 – 1.40 (m, 8H).

[0732] 단계 3: (+/-)-trans-메틸 3-((2-(5-플루오로-1-토실-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)-6-(1-메틸-1H-페롤-3-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[0733] 마이크로웨이브 시험관에 5-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보를란-2-일)-1-토실-1H-페롤로[2,3-b]페리딘 (647 mg, 0.78 mmol), (+/-)-trans-메틸 3-((2-클로로-6-(1-메틸페롤-3-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (243 mg, 0.65 mmol), 포타슘 아세테이트 (268 mg, 1.95 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (105 mg, 0.13 mmol), 1,4-다이옥산 (3 mL) 및 H₂O (0.2 mL)을 충진하였다. 수득되는 혼합물을 질소로 10분간 베블링하고, 110°C에서 2시간 동안 마이크로웨이브 가열하면서 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고 필터 케이크를 EtOAc (50 mL)로 헹구었다. 수득한 여과물을 포화 브린 (50 mL)으로 헹구고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조 및 여과한 다음 여과물을 진공 농축하였다. 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (*n*-헥산/EtOAc (v/v) = 5/1), 표제 화합물을 갈색 고체로 수득하였다 (330 mg, 81%).

[0734] MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 629.2[M+H]⁺;

[0735] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.70 – 8.61 (m, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.67 (s, 2H), 6.43 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.43 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.96 (s, 1H), 1.73 (s, 10H).

[0736] 단계 4: (+/-)-trans-3-((2-(5-플루오로-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)-6-(1-메틸-1H-페롤-3-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

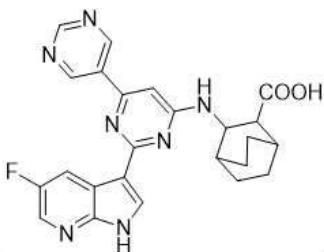
[0737] THF/MeOH (v/v = 1/1, 3 mL) 중의 (+/-)-trans-메틸 3-((2-(5-플루오로-1-토실-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)-6-(1-메틸-1H-페롤-3-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (330 mg, 0.52 mmol) 용액에 NaOH 수용액 (4 M, 1.30 mL, 5.20 mmol)을 첨가하여, 수득되는 혼합물을 밤새 30°C에서 교반하였다. 물 (10 mL)을 혼합물에 첨가하고, 수득된 혼합물을 HCl (1 M)을 사용해 pH 약 5.5로 적정하였다. 그런 후, 혼합물을 EtOAc (20 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 브린 (50 mL)으로 헹구고, 무수 Na₂SO₄ 및 여과하였다. 여과물을 진공 농축하였다. 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH (v/v) = 10/1), 표제 화합물을 노란색 고체로 수득하였다 (42 mg, 17%).

[0738] MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 461.1 [M+H]⁺;

[0739] HRMS (ESI, pos. ion) *m/z*: 461.2114 [M+H]⁺, (C₂₄H₂₃FN₅O₃) [M+H]⁺ 이론치: 461.2101;

[0740] ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12.27 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.27 (s, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.60 (s, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.03 – 1.30 (m, 10H).

[0741] 실시예 14: (+/-)-trans-3-((2-(5-플루오로-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)-[4,5'-바이페리미딘]-6-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산



[0742]

단계 1: 2,6-다이클로로-4,5'-바이파리미딘

[0744]

아세토나트릴 (4 mL) 중의 2,4,6-트리클로로파리미딘 (100 mg, 0.55 mmol) 용액에, $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (89 mg, 0.11 mmol), 파리미딘-5-일보론산 (67 mg, 0.55 mmol), CsCO_3 (266 mg, 0.82 mmol) 및 H_2O (0.5 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 95°C까지 질소 보호 하에 가열하여, 5시간 교반하였다. 그런 후, 50 mL의 물을 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc (50 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 브린 (50 mL)으로 행구고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조 및 진공 농축하였다. 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 5/1), 표제 화합물을 적색 고체로서 수득하였다 (44 mg, 36%).

[0745]

MS (ESI, pos. ion) m/z : 228.0 [$\text{M}+\text{H}$]⁺;

[0746]

 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.41 (s, 3H), 7.76 (s, 1H).

[0747]

단계 2: $(+/-)$ -*trans*-메틸 3-((2-클로로-[4,5'-바이파리미딘]-6-일)아미노)바이사이클[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[0748]

DMF (2 mL) 중의 $(+/-)$ -*trans*-메틸 3-아미노바이사이클[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (73 mg, 0.40 mmol), 2,6-다이클로로-4,5'-바이파리미딘 (76 mg, 0.33 mmol) 용액에 포타슘 카보네이트 (138 mg, 1.00 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 물 (40 mL)을 혼합물에 첨가하고, 수득된 혼합물을 EtOAc (40 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 브린 (50 mL)으로 행구고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조 및 여과하였다. 여과물을 진공 농축하여 건조하였다. 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 1/1), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (65 mg, 52%).

[0749]

MS (ESI, pos. ion) m/z : 374.4 [$\text{M}+\text{H}$]⁺;

[0750]

 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.32 (s, 3H), 6.95 (s, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.36 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.41 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 1.88 (s, 1H), 1.83 – 1.65 (m, 8H).

[0751]

단계 3: $(+/-)$ -*trans*-메틸 3-((2-(5-플루오로-1-토실-1H-페롤로[2,3-*b*]파리딘-3-일)-[4,5'-바이파리미딘]-6-일)아미노)바이사이클[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[0752]

마이크로웨이브 시험관에 5-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보를란-2-일)-1-토실-1H-페롤로[2,3-*b*]파리딘 (173 mg, 0.21 mmol, 50%), $(+/-)$ -*trans*-메틸 3-((2-클로로-[4,5'-바이파리미딘]-6-일)아미노)바이사이클[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (65 mg, 0.17 mmol), 포타슘 아세테이트 (72 mg, 0.52 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (28 mg, 0.03 mmol), 1,4-다이옥산 (3 mL) 및 물 (0.2 mL)을 넣었다. 제조된 용액을 질소로 10분간 베를링하여 공기를 제거한 다음 마이크로웨이브 가열 하에 2시간 동안 110°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 셀 라이트 패드를 통해 여과하고 필터 케이크를 EtOAc (50 mL)로 행구었다. 여과물을 포화 브린 (50 mL)로 행구고, Na_2SO_4 상에서 건조 및 여과한 다음 여과물을 진공 농축하였다. 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (n -헥산/ EtOAc (v/v) = 5/1), 표제 화합물을 갈색 고체로 수득하였다 (50 mg, 46%).

[0753]

MS (ESI, pos. ion) m/z : 628.7 [$\text{M}+\text{H}$]⁺;

[0754]

 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.41 (s, 2H), 9.35 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.15 (d, J =

8.3 Hz, 2H), 5.37 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.46 (s, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.14 (s, 1H), 2.05 – 1.99 (m, 2H), 1.49–1.41 (m, 8H).

[0755] 단계 4: (+/-)-*trans*-3-((2-(5-플루오로-1H-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-[4,5'-바이페리미딘]-6-일) 바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

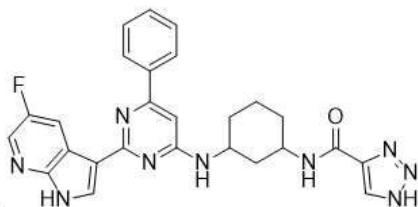
[0756] THF/MeOH (v/v = 1/1, 2 mL) 중의 (+/-)-*trans*-메틸 3-((2-(5-플루오로-1-토실-1H-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-[4,5'-바이페리미딘]-6-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (50 mg, 0.08 mmol) 용액에 NaOH 수용액 (4 M, 0.2 mL, 0.80 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 밤새 30°C에서 교반하였다. 물 (10 mL)을 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 HCl (1 M)을 사용해 pH 약 5.5로 적정하였다. 그런 후, 혼합물을 EtOAc (20 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 브린 (50 mL)으로 행구고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조 및 여과하였다. 여과물을 전공 농축하여 용매를 제거하였다. 수득한 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH (v/v) = 10/1), 표제 화합물을 노란색 고체로 수득하였다 (20 mg, 55%).

[0757] MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 460.5 [M+H]⁺;

[0758] HRMS (ESI, pos. ion) *m/z*: 460.1905 [M+H]⁺, (C₂₄H₂₃FN₇O₂)⁺ 이론치: 460.1897;

[0759] ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12.36 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 2.01 (s, 2H), 1.88 – 1.32 (m, 8H).

[0760] 실시예 15: (+/-)-*cis*-*N*-(3-((2-(5-플루오로-1H-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-6-페닐 페리미딘-4-일)아미노)사이클로헥실)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카르복사미드



[0761]

[0762] 단계 1: (+/-)-*cis*-3-*tert*-부록시카르보닐아미노-1-벤질옥시카르보닐아미노사이클로헥산

[0763] 툴루엔 (60 mL) 중의 (+/-)-*cis*-3-((*tert*-부록시카르보닐)아미노)사이클로헥산카르복시산 (5 g, 20.6 mmol) 용액에 트리에틸아민 (4.6 mL, 33.0 mmol) 및 다이페닐포스포릴 아지드 (5.32 mL, 24.7 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 rt에서 3시간 교반하였다. 그런 후, 벤질 알코올 (4.27 mL, 41.1 mmol)을 첨가하고, 수득된 혼합물을 100°C에서 밤새 질소 보호 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (60 mL)로 희석하고, 수득된 혼합물을 포화 브린 (60 mL)으로 행구었다. 유기층을 무수 소듐 철페이트 상에서 건조한 다음 전공 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 5/1), 표제 화합물을 어두운 노란색 오일로서 수득하였다 (7.16 g, 100%).

[0764] 단계 2: (+/-)-*cis*-*N*-*tert*-부록시카르보닐-1,3-사이클로헥산다이아민

[0765] 메탄올 (100 mL) 중의 (+/-)-*cis*-3-*tert*-부록시카르보닐아미노-1-벤질옥시카르보닐아미노 사이클로헥산 (7.2 g, 21 mmol) 용액을 오토클레이브에 넣고, 이 용액에 Pd/C (10% Pd, 2 g)를 첨가하였다. 수득되는 혼합물을 밤새 rt에서 2 MPa 압력의 수소 분위기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하여 촉매를 제거하고, 필터 케이크를 메탄올 (200 mL) 및 에틸 아세테이트 (200 mL) 혼합물로 행구었다. 여과물을 전공 농축하여 건조하고, 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH (v/v) = 20/1 – 10/1), 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다 (1.65 g, 37%).

[0766] MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 215.1 [M+H]⁺.

[0767] 단계 3: 2,4-다이클로로-6-페닐페리미딘

[0768] 팔라듐 아세테이트 (8 mg, 0.035 mmol) 중의 2,4,6-트리클로로페리미딘 (0.29 mL, 2.5 mmol) 용액에 테트라하이드로푸란 (5 mL), 트리페닐포스핀 (18 mg, 0.065 mmol), 페닐보론산 (0.20 g, 1.6 mmol) 및 수성 소듐 카보

네이트 용액 (1 M, 3.3 mL, 3.3 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 6시간 교반한 다음 rt로 냉각시켜 농축하여, 유기 용매를 제거하였다. 잔사에 H₂O (10 mL)를 첨가하고, 혼합물을 EtOAc (10 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 브린 (30 mL)으로 헹구고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조 및 여과하였다. 여과물을 진공 농축하여 건조한 다음 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (0.225 g, 61%).

[0769] MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 224.95 [M+H]⁺;

[0770] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.15 – 8.04 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.63 – 7.50 (m, 3H).

[0771] 단계 4: (+/-)-*cis*-*tert*-부틸 (3-((2-클로로-6-페닐피리미딘-4-일)아미노)사이클로헥실) 카바메이트

[0772] *N,N*-다이메틸포름아미드 (5 mL) 중의 2,4-다이클로로-6-페닐피리미딘 (727 mg, 3.23 mmol) 및 (+/-)-*cis*-*N*-*tert*-부톡시카르보닐-1,3-사이클로헥산다이아민 (630 mg, 2.94 mmol) 용액에 포타슘 카보네이트 (1.22 g, 8.82 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 밤새 rt에서 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (50 mL)을 첨가하고, 수득된 혼합물을 EtOAc (40 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 브린 (100 mL)으로 헹구고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조 및 여과하였다. 여과물을 진공 농축한 다음 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (*n*-헥산/EtOAc (v/v) = 5/1), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (516 mg, 43%).

[0773] MS-ESI: (ESI, pos.ion) *m/z*: 403.1 [M+H]⁺;

[0774] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.02 – 7.93 (m, 2H), 7.53 – 7.44 (m, 3H), 6.59 (s, 1H), 4.45 (s, 1H), 3.60 (s, 1H), 2.43 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 2.10 (d, *J* = 14.5 Hz, 2H), 1.89 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 1.63 (s, 4H), 1.57 – 1.43 (m, 11H).

[0775] 단계 5: *N*-(2-클로로-6-페닐피리미딘-4-일)사이클로헥산-1,3-다이아민

[0776] 염산/1,4-다이옥산 (1.1 mL, 5.5 mmol, 5 mol/L) 혼합물에 (+/-)-*cis*-*tert*-부틸 (3-((2-클로로-6-페닐피리미딘-4-일)아미노)사이클로헥실) 카바메이트 (220 mg, 0.55 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 밤새 rt에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 용매를 제거하고, 잔사에 적량의 물을 첨가하였다. 수득되는 혼합물을 소듐 카보네이트 포화 수용액을 사용해 pH 9로 적정하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (20 mL x 3)로 추출하고, 조합한 유기층을 포화 브린 (50 mL)으로 헹군 다음 무수 소듐 설페이트 상에서 건조 및 여과하였다. 여과물을 진공 농축하여 건조하고, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (144 mg, 87%).

[0777] MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 303.1 [M+H]⁺;

[0778] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.99–7.89 (m, 2H), 7.58 – 7.41 (m, 3H), 6.57 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 2.25 – 2.14 (m, 1H), 2.00 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 1.88 (d, *J* = 9.8 Hz, 2H), 1.58 – 1.37 (m, 2H), 1.30 – 1.12 (m, 4H).

[0779] 단계 6: (+/-)-*cis*-*N*-(3-((2-클로로-6-페닐피리미딘-4-일)아미노)사이클로헥실)-1*H*-1,2,3-트리아졸-4-카르복사미드

[0780] 테트라하이드로푸란 (4 mL) 및 다이메틸 설폐사이드 (1 mL) 혼합 용매 중의 *N*-(2-클로로-6-페닐피리미딘-4-일)사이클로헥산-1,3-다이아민 (65 mg, 0.21 mmol) 용액에 *N,N*-다이이소프로필에틸아민 (0.11 mL, 0.7 mmol)과 1*H*-1,2,3-트리아졸-4-카르복시산 (48 mg, 0.42 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 rt에서 10분간 교반한 다음 HATU (163 mg, 0.43 mmol)를 첨가하고, 수득된 혼합물을 rt에서 3시간 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (10 mL)을 첨가하고, 수득된 혼합물을 에틸 아세테이트 (10 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 브린 (30 mL)으로 헹구고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조 및 여과하였다. 여과물을 진공 농축하여, 표제 화합물을 무색 고체로서 수득하였다 (85 mg, 100%).

[0781] MS (ESI, pos.ion) *m/z*: 398.5 [M+H]⁺.

[0782] 단계 7: (+/-)-*cis*-*N*-(3-((2-(5-플루오로-1-토실-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-6-페닐피리미딘-4-일)아미노)

사이클로헥실)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카르복사미드

[0783] 마이크로웨이브 시험관에 5-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]페리딘 (652 mg, 0.55 mmol, 50%), (+/-)-*cis*-N-(3-((2-클로로-6-페닐페리미딘-4-일)아미노)사이클로헥실)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카르복사미드 (85 mg, 0.21 mmol), 포타슘 카보네이트 (88 mg, 0.64 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (34 mg, 0.04 mmol), 1,4-다이옥산 (3 mL) 및 물 (0.2 mL)을 넣었다. 10분간 질소로 베블링하여 혼합물에서 공기를 제거한 다음 마이크로웨이브 시험관내 혼합물을 4시간 동안 마이크로웨이브 가열 하에 120°C에서 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 필터 케이크를 에틸 아세테이트 (50 mL)로 헹구었다. 여과물을 포화 브린 (50 mL)으로 헹구고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조 및 여과하였다. 여과물을 진공 농축한 다음 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (*n*-헥산/EtOAc (v/v) = 5/1), 표제 화합물을 노란색 고체로 수득하였다 (139 mg, 100%).

[0784] MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 652.2[M+H]⁺.

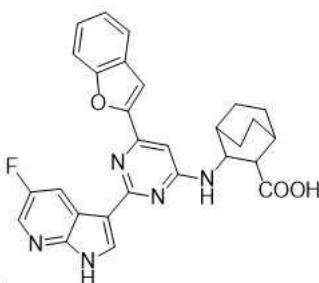
단계 8: (+/-)-*cis*-N-(3-((2-(5-플루오로-1H-피롤로[2,3-b]페리딘-3-일)-6-페닐페리미딘-4-일)아미노)사이클로헥실)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카르복사미드

[0786] 메탄올 (1 mL) 중의 (+/-)-*cis*-N-(3-((2-(5-플루오로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]페리딘-3-일)-6-페닐페리미딘-4-일)아미노)사이클로헥실)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카르복사미드 (192 mg, 0.29 mmol) 용액에 소듐 메톡사이드/메탄올 (5 M, 0.6 mL, 2.9 mmol) 용액을 첨가하였다. 혼합물을 30°C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 건조하고, 잔사에 물 (10 mL)을 첨가하였다. 수득되는 혼합물을 에틸 아세테이트 (20 mL x 3)로 추출하고, 조합한 유기층을 포화 브린 (50 mL)으로 헹구고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조 및 여과하였다. 여과물을 진공 농축한 다음 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH (v/v) = 10/1), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (25 mg, 60%).

[0787] MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 498.2 [M+H]⁺;

[0788] HRMS (ESI, pos. ion) *m/z*: 498.2169 [M+H]⁺, (C₂₆H₂₅FN₉O)[M+H]⁺ 이론치: 498.2166;

[0789] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12.29 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.41 (s, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.11 (s, 2H), 7.58 – 7.48 (m, 3H), 7.42 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 4.04 (s, 1H), 2.30 – 1.79 (m, 6H).

실시예 16: (+/-)-*trans*-3-((6-(벤조푸란-2-일)-2-(5-플루오로-1H-피롤로[2,3-b]페리딘-3-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산

[0791]

단계 1: 4-(벤조푸란-2-일)-2,6-다이클로로페리미딘

[0793] 툴루엔 (3 mL) 및 에탄올 (1 mL)의 혼합 용매 중의 2,4,6-트리클로로페리미딘 (50 mg, 0.27 mmol) 용액에 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (31 mg, 0.03 mmol), 벤조푸란-2-일보론산 (44 mg, 0.28 mmol) 및 소듐 카보네이트 수용액 (1 M, 0.82 mL, 0.82 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 85°C에서 4시간 질소 보호 하에 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (10 mL)을 첨가하고, 수득된 혼합물을 에틸 아세테이트 (10 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 브린 (30 mL)으로 헹구고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조 및 여과하였다. 여과물을 진공 농축한 다음 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (26 mg, 36%).

[0794] MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 265.0 [M+H]⁺;

[0795] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.80 (d, J = 4.1 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 7.5 Hz, 1H).

[0796] 단계 2: (+/-)-*trans*-메틸 3-((6-(벤조푸란-2-일)-2-클로로파리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[0797] (+/-)-*trans*-메틸 3-아미노바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (628 mg, 3.43 mmol) 및 4-(벤조푸란-2-일)-2,6-다이클로로파리미딘 (758 mg, 2.86 mmol)을 DMF (5 mL)에 용해한 다음 포타슘 카보네이트 (1.19 g, 8.58 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 밤새 rt에서 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (40 mL)을 첨가하고, 수득된 혼합물을 에틸 아세테이트 (40 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 브린 (100 mL)으로 헹구고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조 및 여과하였다. 여과물을 진공 농축한 다음 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 20/1), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (553 mg, 47%).

[0798] MS (ESI, pos. ion) m/z : 412.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[0799] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.68 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.62 – 7.54 (m, 2H), 7.40 (dd, J = 9.4, 5.9 Hz, 2H), 6.91 (s, 1H), 5.57 (s, 1H), 4.36 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.40 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 2.34 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 1.90 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 1.85 – 1.69 (m, 8H).

[0800] 단계 3: (+/-)-*trans*-메틸 3-((6-(벤조푸란-2-일)-2-(5-플루오로-1-토실-1H-페롤로[2.3-b]파리딘-3-일)파리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[0801] 마이크로웨이브 시험관에 5-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보를란-2-일)-1-토실-1H-페롤로[2.3-b]파리딘 (455 mg, 0.44 mmol, 50%), (+/-)-*trans*-메틸 3-((6-(벤조푸란-2-일)-2-클로로파리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (166 mg, 0.40 mmol), 포타슘 카보네이트 (165 mg, 1.20 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (65 mg, 0.08 mmol), 1,4-다이옥산 (3 mL) 및 물 (0.2 mL)을 넣었다. 10분간 질소로 베블링하여 혼합물에서 공기를 제거한 다음 마이크로웨이브 시험관내 혼합물을 2시간 동안 마이크로웨이브 가열 하에 110°C에서 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 필터 케이크를 에틸 아세테이트 (50 mL)로 헹구었다. 여과물을 포화 브린 (50 mL)으로 헹구고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조 및 여과하였다. 여과물을 진공 농축한 다음 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (*n*-헥산/EtOAc (v/v) = 5/1), 표제 화합물을 노란색 고체로 수득하였다 (57 mg, 35%).

[0802] MS (ESI, pos. ion) m/z : 666.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[0803] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.77 – 8.67 (m, 2H), 8.35 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 8.2 Hz, 3H), 6.89 (s, 1H), 5.24 (s, 1H), 4.60 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.47 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.12 (s, 1H), 2.01 (s, 1H), 1.97 – 1.62 (m, 8H).

[0804] 단계 4: (+/-)-*trans*-3-((6-(벤조푸란-2-일)-2-(5-플루오로-1H-페롤로[2.3-b]파리딘-3-일)파리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산

[0805] THF/MeOH (v/v = 1/1, 2 mL) 중의 (+/-)-*trans*-메틸 3-((6-(벤조푸란-2-일)-2-(5-플루오로-1-토실-1H-페롤로[2.3-b]파리딘-3-일)파리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (57 mg, 0.09 mmol) 용액에 소듐 하이드록사이드 수용액 (4 M, 0.23 mL, 0.90 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 30°C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (10 mL)을 첨가하고, 수득된 혼합물에 염산 (1 M)을 첨가하여 pH 약 5.5로 산성화하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (20 mL x 3)로 추출하고, 조합한 유기층을 무수 소듐 설페이트 상에서 건조한 다음 여과하였다. 여과물을 진공 농축하여 용매를 제거하고, 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH (v/v) = 10/1), 표제 화합물을 노란색 고체로 수득하였다 (22 mg, 52%).

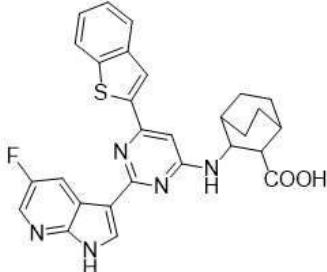
[0806] MS (ESI, pos. ion) m/z : 498.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[0807] HRMS (ESI, pos. ion) m/z : 498.1931 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $(\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{FN}_5\text{O}_3)^{[\text{M}+\text{H}]^+}$ 이론치: 498.1941;

[0808] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12.33 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.38 (t, J = 9.5 Hz, 4H), 8.30 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 2.67 (s, 1H), 2.33 (s, 1H), 1.79-1.41 (m, 8H);

[0809] ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 185.05, 162.79, 162.67, 155.32, 155.14, 154.87, 152.39, 146.48, 131.92, 131.87, 131.66, 128.61, 126.28, 123.98, 122.63, 119.01, 111.88, 106.59, 67.49, 50.06, 29.49, 28.75, 28.45, 25.60, 24.20, 21.38, 19.43.

[0810] 실시예 17: (+/-)-*trans*-3-((6-(벤조[*b*]티오펜-2-일)-2-(5-플루오로-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리미딘-3-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산



[0811] 단계 1: 4-(벤조[*b*]티오펜-2-일)-2,6-다이클로로페리미딘

[0812] 툴루엔 (3 mL) 및 에탄올 (1 mL) 혼합 용매 중의 2,4,6-트리클로로페리미딘 (50 mg, 0.27 mmol) 용액에 테트라 키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (31 mg, 0.03 mmol), 벤조[*b*]티오펜-2-일보론산 (49 mg, 0.28 mmol) 및 소듐 카보 네이트 수용액 (1 M, 0.82 mL, 0.82 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 85°C에서 4시간 질소 보호 하에 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (10 mL)을 첨가하고, 수득된 혼합물을 에틸 아세테이트 (10 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유 기층을 포화 브린 (30 mL)으로 헹구고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조 및 여과하였다. 여과물을 진공 농축한 다음 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (24 mg, 31%).

[0813] MS (ESI, pos.ion) m/z : 280.9 [$\text{M}+\text{H}$]⁺;

[0814] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.17 (s, 1H), 7.91 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.51 - 7.43 (m, 2H).

[0815] 단계 2: (+/-)-*trans*-메틸 3-((6-(벤조[*b*]티오펜-2-일)-2-클로로페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[0816] (+/-)-*trans*-메틸 3-아미노바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (409 mg, 2.23 mmol) 및 4-(벤조[*b*]티오펜-2-일)-2,6-다이클로로페리미딘 (523 mg, 1.86 mmol)을 DMF (5 mL)에 용해한 다음 포타슘 카보네이트 (771 mg, 5.58 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 밤새 rt에서 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (40 mL)을 첨가하고, 수득된 혼합물을 에틸 아세테이트 (40 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 브린 (50 mL)으로 헹구고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조 및 여과하였다. 여과물을 진공 농축한 다음 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 20/1), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (357 mg, 45%).

[0817] MS (ESI, pos.ion) m/z : 428.6 [$\text{M}+\text{H}$]⁺;

[0818] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.05 (s, 1H), 7.91 - 7.81 (m, 2H), 7.43 - 7.36 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.35 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.41 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 2.10 (s, 1H), 1.90 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 1.84 - 1.63 (m, 6H), 1.58 - 1.43 (m, 2H).

[0819] 단계 3: (+/-)-*trans*-메틸 3-((6-(벤조[*b*]티오펜-2-일)-2-(5-플루오로-1-토실-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리미딘-3-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[0820] 마이크로웨이브 시험판에 5-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1-토실-1*H*-페롤로

[2,3-*b*]페리딘 (233 mg, 0.28 mmol), (+/-)-*trans*-메틸 3-((6-(벤조[*b*]티오펜-2-일)-2-클로로페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (100 mg, 0.23 mmol), 포타슘 카보네이트 (96 mg, 0.70 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (38 mg, 0.05 mmol), 1,4-다이옥산 (3 mL) 및 물 (0.2 mL)을 넣었다. 10분간 질소로 베블링 하여 혼합물을 공기를 제거한 다음 마이크로웨이브 시험관내 혼합물을 2시간 동안 마이크로웨이브 가열하면서 110°C에서 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 필터 케이크를 에틸 아세테이트 (50 mL)로 헹구었다. 여과물을 포화 브린 (50 mL)으로 헹구고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조 및 여과하였다. 여과물을 진공 농축한 다음 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (*n*-헥산/EtOAc (v/v) = 5/1), 표제 화합물을 노란색 고체로 수득하였다 (147 mg, 92%).

[0822] MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 682.2[M+H]⁺;

[0823] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.79 (dd, *J* = 9.0, 2.8 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.96 – 7.92 (m, 1H), 7.90 – 7.85 (m, 1H), 7.44 – 7.39 (m, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.55 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.47 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.12 (s, 1H), 1.99 (s, 1H), 1.92 – 1.63 (m, 8H).

[0824] 단계 4: (+/-)-*trans*-3-((6-(벤조[*b*]티오펜-2-일)-2-(5-플루오로-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산

[0825] THF/MeOH (v/v = 1/1, 2 mL) 중의 (+/-)-*trans*-메틸 3-((6-(벤조[*b*]티오펜-2-일)-2-(5-플루오로-1-토실-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (147 mg, 0.22 mmol) 용액에 소듐 하이드록사이드 수용액 (4 M, 0.55 mL, 2.20 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 30°C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (10 mL)을 첨가하고, 수득된 혼합물에 염산 (1 M)을 첨가하여 pH 약 5.5로 산성화하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (20 mL x 3)로 추출하고, 조합한 유기층을 포화 브린 (50 mL)으로 헹군 후 무수 소듐 설페이트 상에서 건조한 다음 여과하였다. 여과물을 진공 농축하여 용매를 제거하고, 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH (v/v) = 10/1), 표제 화합물을 노란색 고체로 수득하였다 (54 mg, 49%).

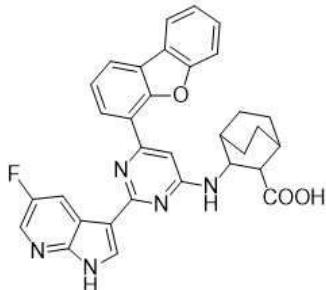
[0826] MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 514.2 [M+1]⁺;

[0827] HRMS (ESI, pos. ion) *m/z*: 514.1710 [M+H]⁺, (C₂₄H₂₅FN₇O₂)[M+H]⁺ 이론치: 514.1713;

[0828] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12.32 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.09 – 8.05 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.43 (dd, *J* = 5.8, 3.1 Hz, 2H), 6.85 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 1.99 (s, 2H), 1.84 – 1.40 (m, 8H);

[0829] ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 175.97, 162.74, 162.41, 157.35, 154.96, 146.50, 144.31, 140.47, 140.21, 131.98, 131.69, 125.96, 125.21, 124.98, 123.21, 119.04, 118.97, 114.52, 50.72, 28.75, 28.56, 26.01, 25.59, 24.22, 21.37, 19.45.

[0830] 실시예 18: (+/-)-*trans*-3-((6-(다이벤조[*b*,*d*]푸란-4-일)-2-(5-플루오로-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산



[0831]

[0832] 단계 1: 2,4-다이클로로-6-(다이벤조[*b*,*d*]푸란-4-일)페리미딘

[0833] 1,2-다이메톡시에탄 (32 mL) 중의 2,4,6-트리클로로페리미딘 (500 mg, 2.73 mmol) 용액에 테트라카스(트리페닐 포스핀)팔라듐 (316 mg, 0.27 mmol), 다이벤조[b,d]푸란-4-일보론산 (583 mg, 2.75 mmol) 및 소듐 카보네이트 수용액 (1 M, 8.18 mL, 8.18 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 80°C에서 2시간 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (30 mL)을 첨가하고, 수득된 혼합물을 에틸 아세테이트 (30 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 브린 (30 mL)으로 헹구고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조 및 여과하였다. 여과물을 진공 농축한 다음 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (550 mg, 31%).

[0834] MS (ESI, pos.ion) m/z : 315.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[0835] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.58 (s, 1H), 8.56 – 8.51 (m, 1H), 8.19 – 8.15 (m, 1H), 8.04 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.57 (dt, J = 15.4, 4.4 Hz, 2H), 7.46 (t, J = 7.5 Hz, 1H).

[0836] 단계 2: $(+/-)$ -*trans*-메틸 3-((2-클로로-6-(다이벤조[b,d]푸란-4-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[0837] $(+/-)$ -*trans*-메틸 3-아미노바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (418 mg, 2.28 mmol) 및 2,4-다이클로로-6-(다이벤조[b,d]푸란-4-일)페리미딘 (600 mg, 1.90 mmol)을 DMF (6 mL)에 용해한 다음 포타슘 카보네이트 (789 mg, 5.71 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 밤새 rt에서 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (40 mL)을 첨가하고, 수득된 혼합물을 에틸 아세테이트 (40 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 브린 (50 mL)으로 헹구고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조 및 여과하였다. 여과물을 진공 농축한 다음 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 20/1), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (586 mg, 67%).

[0838] MS (ESI, pos.ion) m/z : 462.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[0839] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.55 – 7.38 (m, 5H), 5.54 (s, 1H), 4.46 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.46 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 2.10 (s, 1H), 2.03 (s, 1H), 1.94 – 1.67 (m, 8H).

[0840] 단계 3: $(+/-)$ -*trans*-메틸 3-((6-(다이벤조[b,d]푸란-4-일)-2-(5-플루오로-1-토실-1H-페롤로[2.3-b]페리미딘-3-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[0841] 마이크로웨이브 시험관에 5-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보를란-2-일)-1-토실-1H-페롤로[2.3-b]페리미딘 (237 mg, 0.29 mmol, 50%), $(+/-)$ -*trans*-메틸 3-((2-클로로-6-(다이벤조[b,d]푸란-4-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (110 mg, 0.24 mmol), 포타슘 카보네이트 (98 mg, 0.71 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (38 mg, 0.05 mmol), 1,4-다이옥산 (3 mL) 및 물 (0.2 mL)을 넣었다. 10분간 질소로 베블링하여 혼합물에서 공기를 제거한 다음 마이크로웨이브 시험관내 혼합물을 2시간 동안 마이크로웨이브 가열하면서 110°C에서 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 필터 케이크를 에틸 아세테이트 (50 mL)로 헹구었다. 여과물을 포화 브린 (50 mL)으로 헹구고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조 및 여과하였다. 여과물을 진공 농축하여 건조하고, 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (*n*-헥산/EtOAc (v/v) = 5/1), 표제 화합물을 노란색 고체로 수득하였다 (91 mg, 53%).

[0842] MS (ESI, pos.ion) m/z : 716.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[0843] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.81 (dd, J = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.53 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.11 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 14.7, 9.1 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 7.31 (s, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.73 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.52 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.13 (s, 2H), 1.74 (m, 8H).

[0844] 단계 4: $(+/-)$ -*trans*-3-((6-(다이벤조[b,d]푸란-4-일)-2-(5-플루오로-1H-페롤로[2.3-b]페리미딘-3-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산

[0845] THF/MeOH (v/v = 1/1, 2 mL) 중의 $(+/-)$ -*trans*-메틸 3-((6-(다이벤조[b,d]푸란-4-일)-2-(5-플루오로-1-토실-1H-페롤로[2.3-b]페리미딘-3-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (91 mg, 0.13

mmol) 용액에 소듐 하이드록사이드 수용액 (4 M, 0.33 mL, 1.30 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 30°C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (10 mL)을 첨가하고, 수득된 혼합물에 염산 (1 M)을 첨가하여 pH 약 5.5로 산성화하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (20 mL x 3)로 추출하고, 조합한 유기층을 포화 브린 (50 mL)으로 헹군 후 무수 소듐 설페이트 상에서 건조한 다음 여과하였다. 여과물을 진공 농축한 다음 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH (v/v) = 10/1), 표제 화합물을 노란색 고체로 수득하였다 (45 mg, 65%).

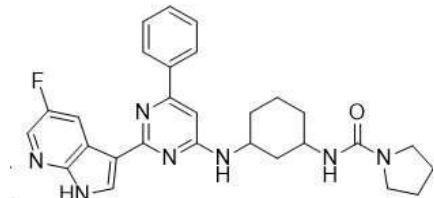
[0846] MS (ESI, pos. ion) m/z : 548.3 $[M+H]^+$;

[0847] HRMS (ESI, pos. ion) m/z : 548.2118 $[M+H]^+$, $(C_{32}H_{26}FN_5O_3)[M+H]^+$ 이론치: 548.2098;

[0848] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12.30 (s, 1H), 8.71 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.30 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 8.25 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.62 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.48 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 2.58 (s, 1H), 1.93 – 1.37 (m, 10H);

[0849] ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 176.04, 172.49, 163.00, 162.42, 156.90, 156.75, 155.86, 155.30, 153.79, 146.50, 131.80, 131.72, 131.61, 128.44, 127.44, 125.15, 123.96, 123.92, 123.72, 123.22, 122.94, 121.79, 119.12, 119.06, 115.75, 115.11, 112.07, 102.42, 67.48, 50.65, 49.82, 29.49, 28.83, 28.53, 26.07, 25.59, 24.25, 21.52, 21.45, 19.52.

[0850] 실시예 19: (+/-)-*cis*-*N*-(3-((2-(5-플루오로-1H-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-6-페닐 피리미딘-4-일)아미노)사이클로헥실)페롤리딘-1-카르복사미드



[0851] 단계 1: *N*-(3-((2-클로로-6-페닐피리미딘-4-일)아미노)사이클로헥실)페롤리딘-1-카르복사미드

[0853] 테트라하이드로포란 (4 mL) 중의 *N*-(2-클로로-6-페닐피리미딘-4-일)사이클로헥산-1,3-다이아민 (75 mg, 0.25 mmol) 용액에 *N,N*-다이이소프로필에틸아민 (0.12 mL, 0.74 mmol) 및 페롤리딘-1-카르보닐 클로라이드 (49 mg, 0.37 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 밤새 rt에서 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (10 mL)을 첨가하고, 수득된 혼합물을 에틸 아세테이트 (10 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 브린 (30 mL)으로 헹구고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조 및 여과하였다. 여과물을 진공 농축하여 건조시켜, 표제 화합물을 무색 고체로서 수득하였다 (99 mg, 100%).

[0854] MS (ESI, pos. ion) m/z : 400.3 $[M+H]^+$;

[0855] 1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 7.91 (s, 2H), 7.49 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 6.75 (s, 1H), 1.96 – 1.85 (m, 5H), 1.42 (s, 1H), 1.25 (m, 8H).

[0856] 단계 2: *(+/-)-cis-N*-(3-((2-(5-플루오로-1H-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-6-페닐피리미딘-4-일)아미노)사이클로헥실)페롤리딘-1-카르복사미드

[0857] 마이크로웨이브 시험관에 5-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보를란-2-일)-1-토실-1H-페롤로[2,3-*b*]페리딘 (249 mg, 0.30 mmol, 50%), *N*-(3-((2-클로로-6-페닐피리미딘-4-일)아미노)사이클로헥실)페롤리딘-1-카르복사미드 (100 mg, 0.25 mmol), 포타슘 카보네이트 (103 mg, 0.75 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (40 mg, 0.05 mmol), 1,4-다이옥산 (3 mL) 및 물 (0.2 mL)을 넣었다. 마이크로웨이브 시험관내 혼합물을 4시간 마이크로웨이브로 가열하면서 120°C에서 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 필터 케이크를 에틸 아세테이트 (50 mL)로 헹구었다. 여과물을 포화 브린 (50 mL)으로 헹구고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조 및 여과하였다. 여과물을 진공 농축한 다음 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (*n*-헥산/EtOAc (v/v) =

5/1), 표제 화합물을 노란색 고체로 수득하였다 (83 mg, 51%).

[0858] MS (ESI, pos. ion) m/z : 654.3[M+H]⁺;

[0859] ^1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 8.66 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.09 (t, J = 7.5 Hz, 4H), 7.52 (d, J = 7.5 Hz, 4H), 7.40 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 5.88 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.80 (s, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.85–1.92 (m, 6H), 1.34 (m, 8H).

[0860] 단계 3: (+/-)-cis-N-(3-((2-(5-플루오로-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)-6-페닐페리미딘-4-일)아미노)사이클로헥실)페롤리딘-1-카르복사미드

[0861] 메탄올 (1 mL) 중의 (+/-)-cis-N-(3-((2-(5-플루오로-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)-6-페닐페리미딘-4-일)아미노)사이클로헥실)페롤리딘-1-카르복사미드 (83 mg, 0.13 mmol) 용액에 소듐 메톡사이드/메탄올 (5 M, 0.26 mL, 1.3 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 30°C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 건조하고, 잔사에 물 (10 mL)을 첨가하였다. 수득되는 혼합물을 에틸 아세테이트 (20 mL x 3)로 추출하고, 조합한 유기층을 포화 브린 (50 mL)으로 헹군 후, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조한 다음 여과하였다. 여과물을 진공 농축한 다음 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH (v/v) = 10/1), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (32 mg, 50%).

[0862] MS (ESI, pos. ion) m/z : 500.3 [M+H]⁺;

[0863] HRMS (ESI, pos. ion) m/z : 500.2568 [M+H]⁺, (C₂₈H₃₁FN₇O)[M+H]⁺ 이론치: 500.2574;

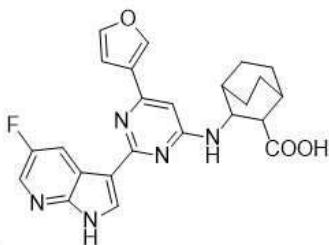
[0864] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12.28 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.11 (s, 2H), 7.55–7.50 (m, 3H), 7.36 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.84 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.11 (s, 1H), 3.66 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.19 (d, J = 6.4 Hz, 4H), 2.16 (s, 2H), 1.80 (s, 6H), 1.53 – 1.24 (m, 4H);

[0865] ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 162.78, 162.43, 156.85, 156.37, 155.26, 146.48, 138.46, 131.76, 131.56, 130.28, 129.19, 126.77, 119.08, 119.03, 115.08, 56.50, 49.14, 48.61, 45.76, 33.01, 32.36, 29.43, 25.47, 25.42, 23.50, 22.54, 19.01.

[0866] 실시예

20:

(+/-)-trans-3-((2-(5-플루오로-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)-6-(푸란-3-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산



[0867]

[0868] 단계 1: 2,4-다이클로로-6-(푸란-3-일)페리미딘

[0869] 1,2-다이메톡시에탄 (32 mL) 중의 2,4,6-트리클로로페리미딘 (500 mg, 2.73 mmol) 용액에 테트라카이스(트리페닐포스핀)팔라듐 (317 mg, 0.27 mmol), 3-프릴보론산 (308 mg, 2.75 mmol) 및 소듐 카보네이트 수용액 (1 M, 8.18 mL, 8.18 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 80°C에서 1시간 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (30 mL)을 첨가하고, 수득된 혼합물을 에틸 아세테이트 (30 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 브린 (60 mL)으로 헹구고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조 및 여과하였다. 여과물을 진공 농축하여 건조하고, 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (317 mg, 31%).

[0870] ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.26 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.89 (s, 1H).

[0871] 단계 2: (+/-)-trans-메틸 3-((2-클로로-6-(푸란-3-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클[2.2.2]옥탄-2-카르복

실레이트

[0872] (+/-)-*trans*-메틸 3-아미노바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (324 mg, 1.77 mmol) 및 2,4-다이클로로-6-(푸란-3-일)파리미딘 (317 mg, 1.47 mmol)을 DMF (6 mL)에 용해한 다음 포타슘 카보네이트 (611 mg, 4.42 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 밤새 rt에서 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (40 mL)을 첨가하고, 수득된 혼합물을 에틸 아세테이트 (40 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 브린 (50 mL)으로 헹구고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조 및 여과하였다. 여과물을 진공 농축한 다음 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 20/1), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (353 mg, 66%).

[0873] MS (ESI, pos. ion) m/z : 362.1 $[M+H]^+$.

[0874] 단계 3: (+/-)-*trans*-메틸 3-((2-(5-플루오로-1-토실-1H-페롤로[2,3-b]파리딘-3-일)-6-(푸란-3-일)파리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[0875] 마이크로웨이브 시험관에 5-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보를란-2-일)-1-토실-1H-페롤로[2,3-b]파리딘 (290 mg, 0.35 mmol, 50%), (+/-)-*trans*-메틸 3-((2-클로로-6-(푸란-3-일)파리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (105 mg, 0.29 mmol), 포타슘 카보네이트 (120 mg, 0.85 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (47 mg, 0.06 mmol), 1,4-다이옥산 (3 mL) 및 물 (0.2 mL)을 넣었다. 10분간 질소로 버블링하여 혼합물에서 공기를 제거한 다음 마이크로웨이브 시험관내 혼합물을 2시간 동안 마이크로웨이브 가열하면서 110°C에서 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 필터 케이크를 에틸 아세테이트 (50 mL)로 헹구었다. 여과물을 포화 브린 (50 mL)으로 헹구고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조 및 여과하였다. 여과물을 진공 농축하여 건조하고, 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (*n*-헥산/EtOAc (v/v) = 5/1), 표제 화합물을 노란색 고체로 수득하였다 (179 mg, 100%).

[0876] MS (ESI, pos. ion) m/z : 616.2 $[M+H]^+$;

[0877] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.66 (s, 1H), 8.63 (dd, J = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.39 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.45 – 2.42 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.10 (s, 1H), 1.96 (s, 1H), 1.81 (m, 8H).

[0878] 단계 4: (+/-)-*trans*-3-((2-(5-플루오로-1H-페롤로[2,3-b]파리딘-3-일)-6-(푸란-3-일)파리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산

[0879] THF/MeOH (v/v = 1/1, 4 mL) 중의 (+/-)-*trans*-메틸 3-((2-(5-플루오로-1-토실-1H-페롤로[2,3-b]파리딘-3-일)-6-(푸란-3-일)파리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (180 mg, 0.29 mmol) 용액에 소듐 하이드록사이드 수용액 (4 M, 0.73 mL, 2.90 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 30°C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (10 mL)을 첨가하고, 수득된 혼합물에 염산 (1 M)을 첨가하여 pH 약 5.5로 산성화하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (20 mL x 3)로 추출하고, 조합한 유기층을 포화 브린으로 헹구 후 무수 소듐 설페이트 상에서 건조한 다음 여과하였다. 여과물을 진공 농축한 다음 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH (v/v) = 10/1), 표제 화합물을 노란색 고체로 수득하였다 (62 mg, 47%).

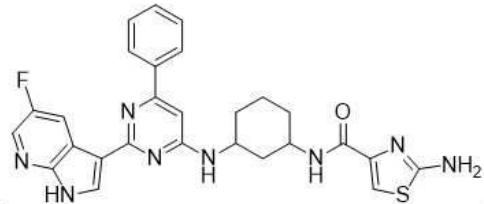
[0880] MS (ESI, pos. ion) m/z : 448.3 $[M+H]^+$;

[0881] HRMS (ESI, pos. ion) m/z : 448.1785 $[M+H]^+$, (C₂₄H₂₃FN₇O₃) $[M+H]^+$ 이론치: 448.1784;

[0882] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12.25 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.63 (s, 1H), 3.17 (s, 1H), 1.99 (s, 2H), 1.88 – 1.44 (m, 8H);

[0883] ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 175.99, 172.43, 162.82, 162.39, 157.27, 154.88, 146.46, 144.88, 143.19, 131.75, 131.60, 131.46, 126.56, 119.05, 118.97, 116.07, 114.90, 108.96, 56.50, 50.48, 49.74, 49.05, 28.78, 28.60, 25.99, 24.13, 21.50, 21.40, 19.41.

[0884] 실시예 21: (+/-)-*cis*-2-아미노-*N*-(3-((2-(5-플루오로-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-6-페닐페리미딘-4-일)아미노)사이클로헥실)티아졸-4-카르복사미드



[0885]

[0886] 단계 1: 2-아미노-*N*-(3-((2-클로로-6-페닐페리미딘-4-일)아미노)사이클로헥실)티아졸-4-카르복사미드

[0887] 테트라하이드로포란 (4 mL) 및 다이메틸 셀록사이드 (1 mL) 혼합 용매 중의 *N*¹-(2-클로로-6-페닐페리미딘-4-일)사이클로헥산-1,3-다이아민 (63 mg, 0.21 mmol) 용액에 *N,N*-다이이소프로필에틸아민 (0.08 mL, 0.62 mmol) 및 2-아미노티아졸-4-카르복시산 (59 mg, 0.42 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 rt에서 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (10 mL)을 첨가하고, 수득된 혼합물을 에틸 아세테이트 (10 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 브린 (10 mL)으로 헹구고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조 및 여과하였다. 여과물을 진공 농축하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (89 mg, 100%).

[0888] MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 429.2[M+H]⁺;

[0889] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 7.92 (s, 2H), 7.49 (s, 3H), 7.26 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 2.68 (s, 1H), 2.32 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 2.11 – 1.90 (m, 4H), 1.59 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H).

[0890] 단계 2:
(+/-)-*cis*-2-아미노-*N*-(3-((2-(5-플루오로-1-토실-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-6-페닐페리미딘-4-일)아미노)사이클로헥실)티아졸-4-카르복사미드

[0891] 마이크로웨이브 시험관에 5-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1-토실-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘 (209 mg, 0.25 mmol, 50%), (+/-)-*cis*-2-아미노-*N*-(3-((2-클로로-6-페닐페리미딘-4-일)아미노)사이클로헥실)티아졸-4-카르복사미드 (90 mg, 0.21 mmol), 포타슘 포스페이트 (133 mg, 0.63 mmol), Pd₂(dba)₃ (20 mg, 0.02 mmol), 1,4-다이옥산 (3 mL) 및 물 (0.2 mL)을 넣었다. 10분간 질소로 베블링하여 혼합물에서 공기를 제거한 다음 마이크로웨이브 시험관내 혼합물을 4시간 동안 마이크로웨이브로 가열하면서 120°C에서 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 필터 케이크를 에틸 아세테이트 (50 mL)로 헹구었다. 여과물을 포화 브린 (50 mL)으로 헹구고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조 및 여과하였다. 여과물을 진공 농축한 다음 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (*n*-헥산/EtOAc (v/v) = 5/1), 표제 화합물을 노란색 고체로 수득하였다 (43 mg, 30%).

[0892] 단계 3:
(+/-)-*cis*-2-아미노-*N*-(3-((2-(5-플루오로-1-토실-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-6-페닐페리미딘-4-일)아미노)사이클로헥실)티아졸-4-카르복사미드

[0893] 메탄올 (1 mL) 중의 (+/-)-*cis*-2-아미노-*N*-(3-((2-(5-플루오로-1-토실-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-6-페닐페리미딘-4-일)아미노)사이클로헥실)티아졸-4-카르복사미드 (43 mg, 0.06 mmol) 용액에 소듐 메톡사이드 / 메탄올 (5 M, 0.12 mL, 0.6 mmol) 용액을 첨가하였다. 혼합물을 30°C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 농축한 다음 잔사에 물 (10 mL)을 첨가하였다. 수득되는 혼합물을 에틸 아세테이트 (20 mL x 3)로 추출하고, 조합한 유기층을 포화 브린 (50 mL)으로 헹군 후 무수 소듐 설페이트 상에서 건조한 다음 여과하였다. 여과물을 진공 농축하여 용매를 제거하고, 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH (v/v) = 10/1), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (32 mg, 50%).

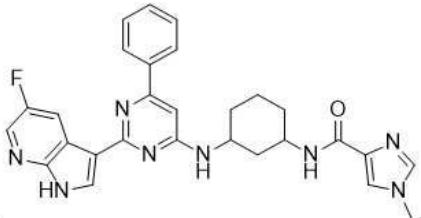
[0894] MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 529.2 [M+H]⁺;

[0895] HRMS (ESI, pos. ion) *m/z*: 529.1940 [M+H]⁺, (C₂₇H₂₆FN₈OS)[M+H]⁺ 이론치: 529.1934;

[0896] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12.28 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.11 (s, 2H), 7.58 – 7.48 (m, 4H), 7.38 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.08 (s, 2H), 6.77 (s, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.94 (s, 1H), 1.86 (s, 2H), 1.44 (m, 6H);

[0897] ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 168.62, 162.43, 160.44, 156.86, 155.27, 146.48, 146.21, 138.44, 131.77, 131.58, 130.31, 130.12, 129.20, 126.80, 119.07, 119.02, 115.10, 111.69, 48.86, 32.08, 31.75, 30.86, 29.47, 29.15, 22.55, 14.42.

[0898] 실시예 22: (+/-)-*cis*-N-(3-((2-(5-플루오로-1H-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-6-페닐 피리미딘-4-일)아미노)사이클로헥실)-1-메틸-1H-이미다졸-4-카르복사미드



[0899]

[0900] 단계 1: (+/-)-*cis*-N-(3-((2-클로로-6-페닐피리미딘-4-일)아미노)사이클로헥실)-1-메틸-1H-이미다졸-4-카르복사미드

[0901] 테트라하이드로포란 (4 mL) 및 다이메틸 셀록사이드 (1 mL) 혼합 용매 중의 *N*-(2-클로로-6-페닐피리미딘-4-일)사이클로헥산-1,3-다이아민 (221 mg, 0.73 mmol) 용액에 *N,N*-다이이소프로필에틸아민 (0.11 mL, 0.7 mmol) 및 1-메틸-1H-이미다졸-4-카르복시산 (184 mg, 1.46 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 rt에서 10분 교반한 다음 HATU (555 mg, 1.46 mmol)를 첨가하였다. 수득되는 혼합물을 rt에서 3시간 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (10 mL)을 첨가하고, 수득된 혼합물을 에틸 아세테이트 (10 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 브린 (30 mL)으로 헹구고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조 및 여과하였다. 여과물을 진공 농축하여, 표제 화합물을 무색 고체로서 수득하였다 (180 mg, 60%).

[0902] MS (ESI, pos. ion) m/z : 411.2 [$\text{M}+\text{H}$]⁺.

[0903] 단계 2: (+/-)-*cis*-N-(3-((2-(5-플루오로-1-토실-1H-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-6-페닐피리미딘-4-일)아미노)사이클로헥실)-1-메틸-1H-이미다졸-4-카르복사미드

[0904] 마이크로웨이브 시험관에 5-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보를란-2-일)-1-토실-1H-페롤로[2,3-*b*]페리딘 (162 mg, 0.23mmol, 60%), (+/-)-*cis*-N-(3-((2-클로로-6-페닐피리미딘-4-일)아미노)사이클로헥실)-1-메틸-1H-이미다졸-4-카르복사미드 (80 mg, 0.19 mmol), 포타슘 카보네이트 (80 mg, 0.58 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (31 mg, 0.04 mmol), 1,4-다이옥산 (3 mL) 및 물 (0.2 mL)을 넣었다. 10분간 질소로 베블링하여 혼합물을 공기를 제거한 다음 마이크로웨이브 시험관내 혼합물을 4시간 동안 마이크로웨이브로 가열하면서 120 °C에서 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 필터 케이크를 에틸 아세테이트 (50 mL)로 헹구었다. 여과물을 포화 브린 (50 mL)으로 헹구고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조 및 여과하였다. 여과물을 진공 농축하여 건조하고, 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (*n*-헥산/EtOAc (v/v) = 5/1), 표제 화합물을 노란색 고체로 수득하였다 (20 mg, 15%).

[0905] MS (ESI, pos. ion) m/z : 665.2 [$\text{M}+\text{H}$]⁺;

[0906] ^1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 8.73 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.40 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.10 (d, J = 8.2 Hz, 4H), 7.63 (s, 2H), 7.53 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.79 (s, 1H), 4.10 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.45 (s, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.27 – 2.17 (m, 2H), 2.10 – 1.97 (m, 4H), 1.62 (s, 2H).

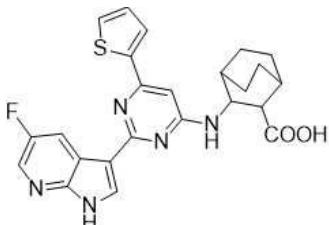
[0907] 단계 3: (+/-)-*cis*-N-(3-((2-(5-플루오로-1H-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-6-페닐피리미딘-4-일)아미노)사이클로헥실)-1-메틸-1H-이미다졸-4-카르복사미드

[0908] 메탄올 (1 mL) 중의 (+/-)-*cis*-*N*-(3-((2-(5-플루오로-1-토실-1*H*-페닐로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-6-페닐페리미단-4-일)아미노)사이클로헥실)-1-메틸-1*H*-이미다졸-4-카르복사미드 (20 mg, 0.03 mmol) 용액에 소듐 메톡사이드/메탄올 (5 M, 0.06 mL, 0.3 mmol) 용액을 첨가하였다. 혼합물을 30°C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 농축한 다음 잔사에 물 (10 mL)을 첨가하였다. 수득되는 혼합물을 에틸 아세테이트 (20 mL x 3)로 추출하고, 조합한 유기층을 포화 브린 (50 mL)으로 헹군 후 무수 소듐 설페이트 상에서 건조한 다음 여과하였다. 여과물을 진공 농축하여 용매를 제거하고, 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH (v/v) = 10/1), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (10 mg, 65%).

[0909] HRMS (ESI, pos. ion) m/z : 511.2385 $[M+H]^+$, ($C_{28}H_{28}FN_8O$) $[M+H]^+$ 이론치: 511.2370;

[0910] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12.27 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.57 – 7.50 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.20 (s, 2H), 1.84 (s, 2H), 1.55 – 1.33 (m, 4H).

[0911] 실시예 23: (+/-)-trans-3-((2-(5-풀루오로-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)-6-(티오펜-2-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥坦-2-카르복시산



[0912]

단계 1: 2,4-다이클로로-6-(티오펜-2-일)페리미딘

[0914] 무수 테트라하이드로푸란 (20 mL) 중의 티오펜 (500 mg, 5.94 mmol) 용액에 *n*-부틸리튬 (2.4 mL, 6.0 mmol, 2.5 mol/L)을 -15°C에서 첨가하고, 혼합물을 1시간 -15°C에서 교반하였다. 그런 후, 혼합물에 ZnCl-TMEDA (495 mg, 1.96 mmol)를 첨가하고, 수득된 혼합물을 1시간 교반하였다. 이 혼합물에 팔라듐 디아이클로라이드 (105 mg, 0.59 mmol), 트리페닐포스핀 (658 mg, 1.19 mmol) 및 2,4,6-트리클로로페리미딘 (1.09 g, 5.94 mmol)을 순차적으로 첨가하였다. 수득되는 혼합물을 질소 보호 하에 55°C까지 가열한 다음 이 온도에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (50 mL)을 첨가하고, 수득된 혼합물을 에틸 아세테이트 (50 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 브린 (100 mL)으로 헹구고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조 및 여과하였다. 여과물을 진공 농축한 다음 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (616 mg, 45%).

[0915] MS (ESI, pos. ion) m/z : 230.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[0916] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.86 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.24 – 7.17 (m, 1H).

단계 2: (+/-)-trans-메틸 3-((2-클로로-6-(티오펜-2-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[0918] (+/-)-*trans*-메틸 3-아미노바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (586 mg, 3.20 mmol) 및 2,4-다이클로로-6-(티오펜-2-일)페리미딘 (616 mg, 2.67 mmol) 을 DMF (6 mL)에 용해한 다음 포타슘 카보네이트 (1.11 g, 8.00 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 밤새 rt에서 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (40 mL)을 첨가하고, 수득된 혼합물을 에틸 아세테이트 (40 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 브린 (100 mL)으로 헹구고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조 및 여과하였다. 여과물을 진공 농축한 다음 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 5/1), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (180 mg, 18%).

[0919] MS (ESI, pos. ion) m/z : 378.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[0920] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.74 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.17 – 7.10 (m,

1H), 6.68 (s, 1H), 5.47 (s, 1H), 4.30 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.39 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 2.08 (s, 1H), 1.87 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 1.82 – 1.65 (m, 8H).

[0921] 단계 3: *(+/-)-trans-메틸 3-((2-(5-플루오로-1-토실-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)-6-(티오펜-2-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트*

마이크로웨이브 시험관에 5-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1-토실-1H-페롤로[2,3-b]페리딘 (176 mg, 0.25 mmol, 60%), 메틸 3-((2-클로로-6-(티오펜-2-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (80 mg, 0.21 mmol), 포타슘 카보네이트 (87 mg, 0.64 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (34 mg, 0.04 mmol), 1,4-다이옥산 (3 mL) 및 물 (0.2 mL)을 넣었다. 10분간 질소로 버블링하여 혼합물에서 공기를 제거한 다음 마이크로웨이브 시험관내 혼합물을 2시간 동안 마이크로웨이브 가열하면서 110°C에서 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 필터 케이크를 에틸 아세테이트 (50 mL)로 헹구었다. 여과물을 포화 브린 (50 mL)으로 헹구고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조 및 여과하였다. 여과물을 진공 농축한 다음 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (*n*-헥산/EtOAc(v/v) = 5/1), 표제 화합물을 노란색 고체로 수득하였다 (40 mg, 30%).

[0923] MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 632.3[M+H]⁺.

[0924] 단계 4: *(+/-)-trans-3-((2-(5-플루오로-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)-6-(티오펜-2-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산*

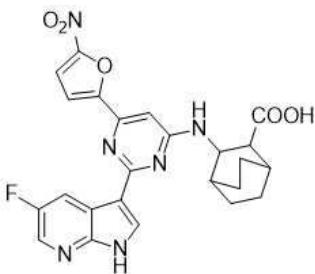
THF/MeOH (v/v = 1/1, 2 mL) 중의 *(+/-)-trans-메틸 3-((2-(5-플루오로-1-토실-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)-6-(티오펜-2-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트* (40 mg, 0.06 mmol) 용액에 소듐 하이드록사이드 수용액 (4 M, 0.15 mL, 0.60 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 30°C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (10 mL)을 첨가하고, 수득된 혼합물에 염산 (1 M)을 첨가하여 pH 약 5.5로 산성화하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (20 mL x 3)로 추출하고, 조합한 유기층을 포화 브린 (50 mL)으로 헹군 후 무수 소듐 설페이트 상에서 건조한 다음 여과하였다. 여과물을 진공 농축하여 용매를 제거하고, 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH (v/v) = 10/1), 표제 화합물을 노란색 고체로 수득하였다 (20 mg, 68%).

[0926] MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 464.3 [M+H]⁺;

[0927] HRMS (ESI, pos. ion) *m/z*: 464.1526 [M+H]⁺, (C₂₄H₂₃FN₅O₂S)[M+H]⁺ 이론치 : 464.1556;

[0928] ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12.27 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.29 (s, 2H), 7.73 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.26 – 7.17 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 1.98–1.91 (m, 2H), 1.84 – 1.38 (m, 8H).

[0929] 실시예 24: *(+/-)-trans-3-((2-(5-플루오로-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)-6-(5-니트로푸란-2-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산*



[0930] 단계 1: 2,4-다이클로로-6-(5-니트로푸란-2-일)페리미딘

[0932] 진한 황산 (10 mL)에 2,4-다이클로로-6-(푸란-2-일)페리미딘 (2.15 g, 10.00 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 얼음조에 넣어 교반한 다음 진한 질산 (0.85 mL, 12 mmol)을 혼합물에 천천히 점적 첨가하였다. 그런 후, 수득되는 혼합물을 실온으로 승온시켜, 계속 교반하였다. 반응을 정지시키고, 반응 혼합물을 빙-수 (50 mL)에 천천히 점적 첨가하여 반응을 퀘칭하였다. 수득되는 혼합물을 에틸 아세테이트 (50 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 브린 (80 mL)으로 헹구고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조 및 여과하였다. 여과물을 진공 농축한 다

음 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 10/1), 표제 화합물을 노란색 분말로 수득하였다 (1.02 g, 39%).

[0933] MS (ESI, pos. ion) m/z : 260.10 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[0934] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.81 (s, 1H), 7.57 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 3.8 Hz, 1H).

[0935] 단계 2: $(+/-)$ -*trans*-메틸 3-((2-클로로-6-(5-나트로푸란-2-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클 [2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[0936] DMF (10 mL) 중의 2,4-다이클로로-6-(5-나트로푸란-2-일)페리미딘 (300 mg, 1.15 mmol), $(+/-)$ -*trans*-메틸 3-아미노바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (280 mg, 1.38 mmol) 및 K_2CO_3 (320 mg, 2.31 mmol) 혼탁액을 밤새 rt에서 교반하였다. 반응물을 물 (100 mL)로 퀸칭하고, 수득된 혼합물을 에틸 아세테이트 (50 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 브린 (80 mL)으로 헹구고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조 및 여과하였다. 여과물을 전공 농축한 다음 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 5/1), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (344 mg, 73%).

[0937] MS (ESI, pos. ion) m/z : 407.20 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[0938] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.42 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.33 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.40 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 2.06 (s, 1H), 1.87 (s, 1H), 1.81 - 1.56 (m, 9H).

[0939] 단계 3: $(+/-)$ -*trans*-메틸 3-((2-(5-플루오로-1-토실-1H-페롤로[2.3-b]페리딘-3-일)-6-(5-나트로푸란-2-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[0940] 1,4-다이옥산 (8 mL)에 5-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1-토실-1H-페롤로[2.3-b]페리딘 (170 mg, 0.41 mmol), K_2CO_3 (154 mg, 1.11 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (30 mg, 0.04 mmol) 및 $(+/-)$ -*trans*-메틸 3-((2-클로로-6-(5-나트로푸란-2-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (150 mg, 0.37 mmol)를 첨가하였다. 그런 후, H_2O (1 mL)를 혼합물에 첨가하고, 10분간 질소로 버블링하여 혼합물에서 공기를 제거하였다. 혼합물을 시험관 안에 넣어 밀봉하고, 3시간 동안 115°C에서 교반하였다. 혼합물을 여과하여 고체 불순물을 제거하고, 여과물을 농축하여 용매를 제거하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 10/1 - 5/1), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (126 mg, 52%).

[0941] MS (ESI, pos. ion) m/z : 661.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[0942] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.70 (s, 1H), 8.59 (dd, J = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.85 (s, 1H), 5.37 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.44 (s, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.13 (s, 1H), 2.07 (s, 1H), 2.00 (s, 1H), 1.75 - 1.61 (m, 8H).

[0943] 단계 4: $(+/-)$ -*trans*-메틸 3-((2-(5-플루오로-1H-페롤로[2.3-b]페리딘-3-일)-6-(5-나트로푸란-2-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[0944] 염산 수용액/ 1,4-다이옥산 (4 mol/L, 0.20 mL)에, $(+/-)$ -*trans*-메틸 3-((2-(5-플루오로-1-토실-1H-페롤로[2.3-b]페리딘-3-일)-6-(5-나트로푸란-2-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (43 mg, 0.07 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 55°C에서 교반하였다. 반응을 중단시키고, 반응 혼합물을 전공 농축하여 용매와 HCl 을 제거하여, 연노란색 고체를 수득하였으며 (32 mg, 97%), 이것은 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

[0945] MS (ESI, pos. ion) m/z : 507.30 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0946] 단계 5: $(+/-)$ -*trans*-3-((2-(5-플루오로-1H-페롤로[2.3-b]페리딘-3-일)-6-(5-나트로푸란-2-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산

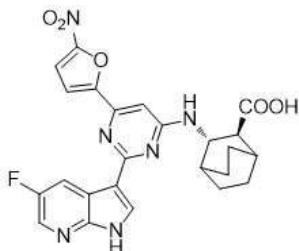
[0947] THF (5 mL) 중의 $(+/-)$ -*trans*-메틸 3-((2-(5-플루오로-1H-페롤로[2.3-b]페리딘-3-일)-6-(5-나트로푸란-2-일)페

리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (20 mg, 0.04 mmol) 용액에 LiOH (5 mg, 0.16 mmol) 수용액 (0.5 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 50°C에서 밤새 교반한 다음 염산 (1 M)을 첨가하여 pH 약 6으로 산성화하였다. 수득되는 혼합물을 2-메틸 테트라하이드로푸란 (15 mL x 3)으로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 브린 (20 mL)으로 헹구고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조 및 여과하였다. 여과물을 진공 농축하여 용매를 제거하고, 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH (v/v) = 10/1 - 5/1), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (6 mg, 31%).

[0948] MS (ESI, pos. ion) m/z : 493.20 $[M+H]^+$;

[0949] ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 12.36 (s, 1H), 8.60 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.81 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 2.03 - 1.96 (m, 2H), 1.61 (m, 9H).

[0950] 실시예 24a: (2S,3S)-3-((2-(5-플루오로-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)-6-(5-니트로푸란-2-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산



[0951] 단계 1: (2S,3S)-에틸 3-아미노바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 하이드로클로라이드

[0953] 표제 화합물은 특허 출원 WO 2015073491에 기술된 합성 방법에 따라 제조할 수 있다.

[0954] 단계 2: (2S,3S)-에틸 3-((2-클로로-6-(5-니트로푸란-2-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[0955] 표제 화합물은 실시예 24의 단계 2에 기술된 합성 방법에 따라 제조할 수 있으며, 2,4-다이클로로-6-(5-니트로푸란-2-일)페리미딘 (300 mg, 1.15 mmol), (2S,3S)-에틸 3-아미노바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 하이드로클로라이드 (328 mg, 1.40 mmol), 포타슘 카보네이트 (477 mg, 3.45 mmol)를 시약으로서, DMF (10 mL)를 용매로서 사용한다. 표제 화합물을 백색 고형물로서 수득하였다 (271 mg, 56%).

[0956] MS (ESI, pos. ion) m/z : 421.1 $[M+H]^+$.

[0957] 단계 3: (2S,3S)-에틸 3-((2-(5-플루오로-1-토실-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)-6-(5-니트로푸란-2-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[0958] 표제 화합물은 실시예 24의 단계 3에 기술된 합성 방법에 따라 제조할 수 있으며, 5-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보를란-2-일)-1-토실-1H-페롤로[2,3-b]페리딘 (298 mg, 0.43 mmol, 60%), K_2CO_3 (155 mg, 1.11 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (29 mg, 0.04 mmol) 및 (2S,3S)-에틸 3-((2-클로로-6-(5-니트로푸란-2-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (148 mg, 0.35 mmol)를 시약으로서, 1,4-다이옥산 (8 mL) 및 H₂O (1 mL) 혼합물을 혼합 용매로서 사용한다. 표제 화합물을 백색 고형물로서 수득하였다 (125 mg, 53%).

[0959] 단계 4: (2S,3S)-에틸 3-((2-(5-플루오로-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)-6-(5-니트로푸란-2-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[0960] 표제 화합물은 실시예 24의 단계 2에 기술된 합성 방법에 따라 제조할 수 있으며, (2S,3S)-에틸 3-((2-(5-플루오로-1-토실-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)-6-(5-니트로푸란-2-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (125 mg, 0.19 mmol) 및 HCl/1,4-다이옥산 (4 mol/L, 0.50 mL) 용액을 사용한다. 표제 화합물은 연노란색 고체이고 (95 mg, 99%), 이를 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

[0961] MS (ESI, pos. ion) m/z : 521.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0962] 단계 5: $(2S,3S)$ -3-((2-(5-플루오로-1 H -페롤로[2,3- b]페리딘-3-일)-6-(5-니트로푸란-2-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산

[0963] 표제 화합물은 실시예 24의 단계 5에 기술된 합성 방법에 따라 제조할 수 있으며, $(2S,3S)$ -에틸 3-((2-(5-플루오로-1 H -페롤로[2,3- b]페리딘-3-일)-6-(5-니트로푸란-2-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (95 mg, 0.18 mmol), LiOH (17 mg, 0.72 mmol)/물 (0.5 mL) 용액 및 용매 THF (5 mL)를 사용한다. 표제 화합물을 백색 고형물로서 수득하였다 (27 mg, 30%).

[0964] HRMS (ESI, pos. ion) m/z : 493.1638 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $(\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{FN}_6\text{O}_5)^{[\text{M}+\text{H}]^+}$ 이론치: 493.1636;

[0965] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12.35 (s, 1H), 8.59 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.86 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 2.44 (s, 1H), 1.99 (s, 1H), 1.96 (s, 1H), 1.77 – 1.39 (m, 8H);

[0966] ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 175.82, 162.93, 162.64, 154.77, 152.13, 150.63, 146.48, 132.19, 131.96, 131.71, 118.94, 115.82, 115.10, 113.30, 110.03, 98.24, 50.58, 50.03, 28.69, 28.41, 25.98, 24.15, 21.28, 19.36.

[0967] 실시예 25: $(+/-)$ -*trans*-3-((2-(5-플루오로-1 H -페롤로[2,3- b]페리딘-3-일)-7-이소프로필-7 H -페롤로[2,3- d]페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산

[0968]

[0969] 단계 1: 2,4-다이클로로-7-이소프로필-7 H -페롤로[2,3- d]페리미딘

[0970] DMF (5 mL) 중의 2,4-다이클로로-7 H -페롤로[2,3- d]페리미딘 (500 mg, 2.66 mmol) 용액에 NaH (130 mg, 3.19 mmol, 60%)를 0°C에서 첨가하여, 혼합물을 이 온도에서 30분간 교반하였다. 그런 후, 2-요오도프로판 (904 mg, 5.32 mmol)을 혼합물에 첨가하고, 수득된 혼합물을 밤새 rt에서 교반하였다. 반응물을 물 (50 mL)로 퀸칭하고, 수득된 혼합물을 분리하였다. 수 충을 에틸 아세테이트 (50 mL x 2)로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 브린 (80 mL)으로 헹구고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조 및 여과하였다. 여과물을 진공 농축한 다음 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 10/1), 표제 화합물을 노란색 고체로 수득하였다 (356 mg, 58%).

[0971] MS (ESI, pos. ion) m/z : 231.05 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0972] 단계 2: $(+/-)$ -*trans*-메틸 3-((2-클로로-7-이소프로필-7 H -페롤로[2,3- d]페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[0973] $(+/-)$ -*trans*-메틸 3-아미노바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (390 mg, 1.96 mmol) 및 2,4-다이클로로-7-이소프로필-7 H -페롤로[2,3- d]페리미딘 (410 mg, 1.78 mmol)을 테트라하이드로푸란 (5 mL)에 용해한 다음 포타슘 카보네이트 (493 mg, 3.56 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 밤새 rt에서 교반하였다. 반응을 중단시키고, 반응 혼합물에 물 (50 mL)을 넣어 반응을 퀸칭하였다. 수득되는 혼합물을 분리하고, 수 충을 에틸 아세테이트 (50 mL x 2)로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 브린 (80 mL)으로 헹구고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조 및 여과하였다. 여과물을 진공 농축한 다음 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 10/1, 표제 화합물을 노란색 고체로 수득하였다 (333 mg, 50%).

[0974] MS (ESI, pos. ion) m/z : 425.15 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[0975] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.39 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.25 (s, 1H), 5.04 (dt, $J = 13.5, 6.8$ Hz, 1H), 4.62 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.42 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 2.02 (s, 1H), 1.95 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 1.88 - 1.74 (m, 2H), 1.69-1.62 (m, 5H), 1.45-1.49 (m, 6H).

[0976] 단계 3: (+/-)-*trans*-메틸 3-((2-(5-플루오로-1-토실-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-7-이소프로필-7*H*-페롤로[2,3-*d*]페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[0977] 1,4-다이옥산 (8.0 mL) 중의 5-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일) 1-토실-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘 (200 mg, 0.48 mmol), K_2CO_3 (166 mg, 1.19 mmol), $\text{Pd}(\text{dpdpf})\text{Cl}_2$ (32 mg, 0.04 mmol) 및 (+/-)-*trans*-메틸 3-((2-클로로-7-이소프로필-7*H*-페롤로[2,3-*d*]페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (150 mg, 0.40 mmol) 혼합물에, H_2O (1 mL)을 넣었다. 10분간 질소로 버블링하여 혼합물에서 공기를 제거하였다. 혼합물을 시험관내에 밀봉하고, 110°C에서 1.5시간 교반하였다. 반응을 완료한 후, 혼합물을 여과하여 고체 불순물을 제거하였다. 그런 후, 여과물을 진공 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 10/1 - 5/1), 백색 고체를 수득하였다 (124 mg, 49 %).

[0978] 단계 4: (+/-)-*trans*-3-((2-(5-플루오로-1-토실-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-7-이소프로필-7*H*-페롤로[2,3-*d*]페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산

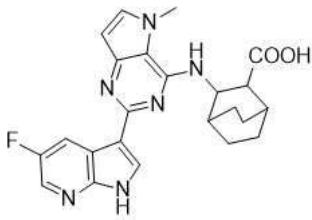
[0979] 물 (1 mL) 중의 소듐 하이드록사이드 (78 mg, 1.97 mmol) 용액에, THF/MeOH (v/v = 5 mL/5 mL) 중의 (+/-)-*trans*-메틸 3-((2-(5-플루오로-1-토실-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-7-이소프로필-7*H*-페롤로[2,3-*d*]페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (124 mg, 0.20 mmol) 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 밤새 교반하였다. 물 (10 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 pH 약 6으로 염산 (1 M)을 첨가하여 적정하였다. 수득되는 혼합물을 EtOAc (15 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 브린으로 헹구고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조 및 여과한 다음 여과물을 진공 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH (v/v) = 10/1 - 5/1), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (38 mg, 42 %).

[0980] MS (ESI, pos. ion) m/z : 463.55 [$\text{M}+\text{H}$]⁺;

[0981] HRMS (ESI, pos. ion) m/z : 463.2262 [$\text{M}+\text{H}$]⁺, ($\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{FN}_7\text{O}_2$) [$\text{M}+\text{H}$]⁺ 이론치: 463.2258;

[0982] ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 12.08 (s, 1H), 8.68 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.31 - 8.18 (m, 2H), 7.21 (d, $J = 2.5$ Hz, 2H), 6.64 (s, 1H), 5.08 - 4.96 (m, 1H), 4.79 (s, 1H), 2.72 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 2.03 (d, $J = 12.3$ Hz, 2H), 1.88 - 1.69 (m, 3H), 1.68 - 1.53 (m, 3H), 1.49 (dd, $J = 6.3, 3.3$ Hz, 6H), 1.38 (d, $J = 10.9$ Hz, 2H), 1.19 (m, 1H).

[0983] 실시예 26: (+/-)-*trans*-3-((2-(5-플루오로-1-토실-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-5-메틸-5*H*-페롤로[3,2-*d*]페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산



[0984] 단계 1: 2,4-다이클로로-5-메틸-5*H*-페롤로[3,2-*d*]페리미딘

[0985] DMF (8 mL) 중의 2,4-다이클로로-5*H*-페롤로[3,2-*d*]페리미딘 (500 mg, 2.66 mmol) 용액에 NaH (127 mg, 3.19 mmol, 60%)를 0°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 30분간 교반한 다음 요오도메탄 (3.78 g, 26.60 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 rt에서 교반하였다. 물 (50 mL)을 첨가하여 반응을 퀸칭시키고, 혼합물을 분리하였다. 수 충을 EtOAc (50 mL x 2)로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 브린 (80 mL)으로 헹구고, 무수 Na_2SO_4 및 여과하였다. 여과물을 진공 농축한 다음 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 10/1), 표제 화합물을 노란색 고체로 수득하였다 (275 mg, 51 %).

[0987] MS (ESI, pos. ion) m/z : 202.00 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[0988] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.47 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 4.16 (s, 3H).

[0989] 단계 2: (+/-)-trans-메틸 3-((2-클로로-5-메틸-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[0990] THF (5 mL) 중의 (+/-)-trans-메틸 3-아미노바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (236 mg, 1.17 mmol) 및 2,4-다이클로로-5-메틸-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘 (301 mg, 2.13 mmol) 용액에 K_2CO_3 (301 mg, 2.16 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응을 완료한 후, 반응 혼합물을 물 (50 mL)로 퀸칭하고, 수득된 혼합물을 분리하였다. 수 충을 에틸 아세테이트 (50 mL x 2)로 추출하고, 조합한 유기층을 포화 브린 (80 mL)으로 헹군 후 무수 Na_2SO_4 및 여과하였다. 여과물을 진공 농축하였다. 수득된 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 10/1), 표제 화합물을 노란색 고체로 수득하였다 (122 mg, 33 %).

[0991] MS (ESI, pos. ion) m/z : 350.15 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0992] 단계 3: (+/-)-trans-메틸 3-((2-(5-플루오로-1-토실-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)-5-메틸-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[0993] 1,4-다이옥산 (8.0 mL) 중의 5-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1-토실-1H-페롤로[2,3-b]페리딘 (153 mg, 0.43 mmol), K_2CO_3 (156 mg, 1.13 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (28 mg, 0.04 mmol) 및 (+/-)-trans-메틸 3-((2-클로로-5-메틸-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (136 mg, 0.39 mmol) 혼합물에, H_2O (1 mL)을 넣었다. 10분간 질소로 버블링하여 혼합물에서 공기를 제거한 다음 혼합물을 마이크로웨이브 가열 하에 110°C에서 1.5시간 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하여 고체 불순물을 제거하였으며, 여과물을 진공 농축하여 용매를 제거하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 10/1 - 5/1), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (75 mg, 32 %).

[0994] MS (ESI, pos. ion) m/z : 604.40 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0995] 단계 4: (+/-)-trans-3-((2-(5-플루오로-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)-5-메틸-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산

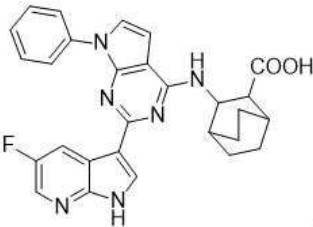
[0996] 물 (1 mL) 중의 소듐 하이드록사이드 (51 mg, 1.24 mmol) 용액을, THF/MeOH (v/v = 5 mL/5 mL) 중의 (+/-)-trans-메틸 3-((2-(5-플루오로-1-토실-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)-5-메틸-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (75 mg, 0.12 mmol) 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 rt에서 교반하였다. 물 (10 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 pH 약 6으로 염산 수용액 (1 M)을 사용해 적정하였다. 수득되는 혼합물을 EtOAc (15 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 조합하여 포화 브린 (40 mL)로 헹구고, Na_2SO_4 상에서 건조 및 여과하였다. 여과물을 진공 농축한 다음 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH (v/v) = 10/1 - 5/1), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (21 mg, 39 %).

[0997] MS (ESI, pos. ion) m/z : 435.20 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[0998] HRMS (ESI, pos. ion) m/z : 435.1944 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $(\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{FN}_6\text{O}_2)^{[\text{M}+\text{H}]^+}$ 이론치: 435.1945;

[0999] ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 12.72 (s, 1H), 8.65 - 8.56 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.47 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.15 (s, 3H), 2.08 (s, 1H), 2.03 (s, 1H), 1.83 (d, $J = 8.2$ Hz, 3H), 1.58-1.48 (m, 5H).

[1000] 실시예 27: (+/-)-trans-3-((2-(5-플루오로-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)-7-페닐-7H-페롤로[2,3-d]페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산



[1001]

단계 1: 2,4-다이클로로-7-페닐-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘

[1003]

DCM (5 mL) 중의 2,4-다이클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (300 mg, 1.60 mmol) 용액에 페닐보론산 (215 mg, 1.76 mmol), Cu(OAc)₂ (580 mg, 3.19 mmol) 및 Et₃N (1.61 g, 15.95 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 rt에서 산소 분위기 하에 밤새 교반하였다. 물 (50 mL)을 첨가하여 반응을 퀸칭시키고, 혼합물을 분리하였다. 수 충을 EtOAc (50 mL x 2)로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 브린 (80 mL)으로 헹구고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조 및 여과하였다. 여과물을 진공 농축하고, 잔사를 실리카 젤 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 10/1), 표제 화합물을 노란색 고체로 수득하였다 (296 mg, 70 %).

[1004]

MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 265.35 [M+H]⁺.

[1005]

단계 2: (+/-)-*trans*-메틸 3-((2-클로로-7-페닐-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[1006]

(+/-)-*trans*-메틸 3-아미노바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (245 mg, 1.23 mmol) 및 2,4-다이클로로-7-페닐-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (296 mg, 1.12 mmol)을 DMF (10 mL)에 용해한 다음 포타슘 카보네이트 (310 mg, 2.24 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 밤새 rt에서 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (50 mL)을 첨가하여 반응을 퀸칭시키고, 수득된 혼합물을 분리하였다. 수 충을 에틸 아세테이트 (50 mL x 2)로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 브린 (80 mL)으로 헹구고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조 및 여과하였다. 여과물을 진공 농축한 다음 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 10/1), 표제 화합물을 노란색 고체로 수득하였다 (156 mg, 34 %).

[1007]

MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 412.15 [M+H]⁺.

[1008]

단계 3: (+/-)-*trans*-메틸 3-((2-(5-플루오로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-7-페닐-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[1009]

1,4-다이옥산 (8 mL)에, 5-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보를란-2-일)-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (185 mg, 0.42 mmol), K₂CO₃ (160 mg, 1.14 mmol), PdCl₂(dppf) (30 mg, 0.04 mmol) 및 (+/-)-*trans*-메틸 3-((2-클로로-7-페닐-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (156 mg, 0.38 mmol)를 첨가하였다. 그런 후, H₂O (1 mL)을 혼합물에 첨가하고, 10분간 질소로 베블링하여 혼합물에서 공기를 제거하였다. 혼합물을 시험관에 넣어 밀봉하고, 1.5시간 동안 110°C에서 교반하였다. 혼합물을 여과하여 고체 불순물을 제거하였다. 여과물을 진공 농축하고, 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 10/1 - 5/1), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (135 mg, 53 %).

[1010]

단계 4:
(+/-)-*trans*-3-((2-(5-플루오로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-7-페닐-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산

[1011]

THF/MeOH (v/v = 5 mL/5 mL) 중의 (+/-)-*trans*-메틸 3-((2-(5-플루오로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-7-페닐-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (120 mg, 0.18 mmol) 용액에 소듐 하이드록사이드 (78 mg, 1.81 mmol) 수용액 (1 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 rt에서 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (10 mL)을 첨가하고, 수득된 혼합물에 염산 (1 M)을 첨가하여 pH 약 6으로 산성화하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (15 mL x 3)로 추출하고, 조합한 유기층을 포화 브린 (40 mL)으로 헹군 후 무수 소듐 설페이트 상에서 건조한 다음 여과하였다. 여과물을 진공 농축한 다음 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH (v/v) = 10/1 - 5/1), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (61 mg, 68 %).

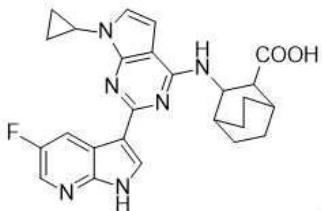
[1012] MS (ESI, pos. ion) m/z : 497.15 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[1013] HRMS (ESI, pos. ion) m/z : 497.2106 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $(\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{FN}_6\text{O}_2)^{+}$ 이론치: 497.2101;

[1014] ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 12.12 (s, 1H), 8.62 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.22 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.60 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.45 – 7.38 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 4.81 (s, 1H), 2.74 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 2.04 (d, J = 15.2 Hz, 2H), 1.87 – 1.73 (m, 3H), 1.67 – 1.55 (m, 3H), 1.49–1.39 (m, 3H);

[1015] ^{13}C NMR (151 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 176.15, 156.76, 156.24, 155.12, 150.20, 146.42, 138.64, 131.65, 131.44, 130.44, 129.64, 126.48, 123.68, 123.25, 118.99, 118.86, 115.71, 101.44, 50.64, 49.04, 28.93, 28.81, 26.05, 24.25, 21.55, 19.53.

[1016] 실시예 28: (+/-)-*trans*-3-((7-사이클로프로필-2-(5-플루오로-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일)-7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산



[1017]

[단계 1: 2,4-다이클로로-7-사이클로프로필-7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘]

[1019] DMF (5 mL) 중의 2,4-다이클로로-7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘 (500 mg, 2.66 mmol) 용액에 NaH (130 mg, 3.25 mmol, 60%)를 0°C에서 첨가하여, 혼합물을 이 온도에서 30분간 교반하였다. 그런 후, 사이클로프로필 브로마이드 (643 mg, 5.32 mmol) 및 요오드화제1구리 (3.19 g, 16.7 mmol)를 혼합물에 첨가하고, 수득된 혼합물을 120 °C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (50 mL)을 첨가하고, 수득된 혼합물을 에틸 아세테이트 (50 mL x 2)로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 브린 (80 mL)으로 헹구고, 무수 소듐 셀레이트 상에서 건조 및 여과하였다. 여과물을 진공 농축한 다음 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 10/1), 표제 화합물을 노란색 고체로 수득하였다 (453 mg, 75%).

[1020] MS (ESI, pos. ion) m/z : 229.10 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[1021] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.25 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.00 (ddd, J = 16.2, 10.9, 5.8 Hz, 1H), 5.31 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 5.19 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.87 (d, J = 5.7 Hz, 2H).

[1022] 단계 2: (+/-)-*trans*-메틸 3-((2-클로로-7-사이클로프로필-7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[1023] (+/-)-*trans*-메틸 3-아미노바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (360 mg, 1.80 mmol) 및 2,4-다이클로로-7-사이클로프로필-7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘 (374 mg, 1.64 mmol)을 DMF (5 mL)에 용해한 다음 포타슘 카보네이트 (453 mg, 3.28 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 밤새 rt에서 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (50 mL)을 첨가하여 반응을 퀸칭시키고, 수득된 혼합물을 분리하였다. 수 층을 에틸 아세테이트 (50 mL x 2)로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 브린 (80 mL)으로 헹구고, 무수 소듐 셀레이트 상에서 건조 및 여과하였다. 여과물을 진공 농축한 다음 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 10/1), 표제 화합물을 노란색 고체로 수득하였다 (370 mg, 60%).

[1024] MS (ESI, pos. ion) m/z : 376.15 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1025] 단계 3: (+/-)-*trans*-메틸 3-((7-사이클로프로필-2-(5-플루오로-1-토실-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일)-7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[1026] 1,4-다이옥산 (8 mL)에, 5-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1-토실-1H-페롤로 [2,3-*b*]페리딘 (172 mg, 0.41 mmol), K₂CO₃ (156 mg, 1.39 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (28 mg, 0.05 mmol) 및 (+/-)-*trans*-메틸 3-((2-클로로-7-사이클로프로필-7H-페롤로[2,3-*d*]페리미딘-4-일)아미노)바이사이클[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (174 mg, 0.46 mmol)를 첨가하였다. H₂O (1 mL)을 혼합물에 첨가하고, 10분간 질소로 베블링하여 혼합물에서 공기를 제거하였다. 혼합물을 마이크로웨이브로 가열하면서 1.5시간 동안 110°C에서 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하여 고체 불순물을 제거하였다. 여과물을 진공 농축하여 용매를 제거하고, 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 10/1 - 5/1), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (120 mg, 41 %).

[1027] 단계 4: (+/-)-*trans*-3-((7-사이클로프로필-2-(5-플루오로-1H-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-7H-페롤로[2,3-*d*]페리미딘-4-일)아미노)바이사이클[2.2.2]옥탄-2-카르복시산

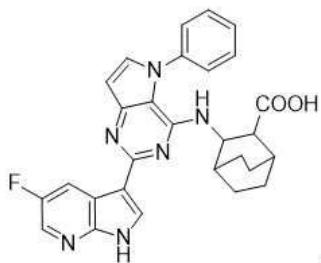
[1028] THF/MeOH (v/v = 5 mL/5 mL) 중의 (+/-)-*trans*-메틸 3-((7-사이클로프로필-2-(5-플루오로-1-토실-1H-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-7H-페롤로[2,3-*d*]페리미딘-4-일)아미노)바이사이클[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (120 mg, 0.19 mmol) 용액에, NaOH (78 mg, 1.91 mmol) 수용액 (1 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 rt에서 교반한 다음 희석 염산 (1 M)을 첨가하여 pH 약 6으로 산성화하였다. 수득되는 혼합물을 에틸 아세테이트 (15 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 브린 (40 mL)으로 헹구고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조 및 여과하였다. 여과물을 진공 농축하여 용매를 제거하고, 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH (v/v) = 10/1 - 5/1), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (43 mg, 49 %).

[1029] MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 461.15 [M+H]⁺;

[1030] HRMS (ESI, pos. ion) *m/z*: 461.2113[M+H]⁺, (C₂₅H₂₆FN₆O₂)[M+H]⁺ 이론치: 461.2101;

[1031] ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) *δ* (ppm): 12.17 (s, 1H), 8.65 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.28 (s, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.19 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.08 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 2.72 (s, 2H), 2.02 (s, 2H), 1.87 - 1.73 (m, 3H), 1.48-1.40 (m, 5H).

[1032] 실시예 29: (+/-)-*trans*-3-((2-(5-플루오로-1H-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-5-페닐-5H-페롤로[3,2-*d*]페리미딘-4-일)아미노)바이사이클[2.2.2]옥탄-2-카르복시산



[1033]

[1034] 단계 1: 2,4-다이클로로-5-페닐-5H-페롤로[3,2-*d*]페리미딘

[1035] DCM (5 mL) 중의 2,4-다이클로로-5H-페롤로[3,2-*d*]페리미딘 (1.00 g, 5.26 mmol) 용액에 페닐보론산 (710 mg, 5.79 mmol), 구리 아세테이트 (1.82 g, 10.52 mmol), Et₃N (5.32 g, 53.62 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 산소 분위기 하에 rt에서 밤새 교반하였다. 물 (50 mL)을 첨가하여 반응을 퀸칭시키고, 혼합물을 분리하였다. 수 층을 EtOAc (50 mL x 2)로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 브린 (80 mL)으로 헹구고, 무수 Na₂SO₄ 및 여과하였다. 여과물을 진공 농축한 다음 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 10/1), 표제 화합물을 노란색 고체로 수득하였다 (1.03 g, 74 %).

[1036] MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 265.20 [M]⁺.

[1037] 단계 2: (+/-)-*trans*-메틸 3-((2-클로로-5-페닐-5H-페롤로[3,2-*d*]페리미딘-4-일)아미노)바이사이클[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[1038] THF (5 mL) 중의 (+/-)-*trans*-메틸 3-아미노바이사이클[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (267 mg, 1.3 mmol),

2,4-다이클로로-5-페닐-5H-피롤로[3,2-d]페리미딘 (322 mg, 1.22 mmol) 용액에 K_2CO_3 (337 mg, 2.44 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (50 mL)로 퀸칭하고, 수득된 혼합물을 분리하였다. 수 충을 EtOAc (50 mL x 2)로 추출하고, 조합한 유기층을 포화 브린 (80 mL)으로 헹구고, 무수 Na_2SO_4 및 여과하였다. 여과물을 진공 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 10/1), 표제 화합물을 노란색 고체로 수득하였다 (150 mg, 30 %).

[1039] MS (ESI, pos. ion) m/z : 411.10 $[M+H]^+$.

[1040] 단계 3: (+/-)-trans-메틸 3-((2-(5-플루오로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]페리미딘-3-일)-5-페닐-5H-피롤로[3,2-d]페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[1041] 1,4-다이옥산 (8.0 mL) 중의 5-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보를란-2-일)-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]페리미딘 (150 mg, 0.36 mmol), K_2CO_3 (140 mg, 0.99 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (25 mg, 0.02 mmol) 및 (+/-)-trans-메틸 3-((2-클로로-5-페닐-5H-피롤로[3,2-d]페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (136 mg, 0.33 mmol) 혼합물에, 물 (1 mL)을 넣었다. 10분간 질소로 버블링하여 혼합물에서 공기를 제거한 다음, 혼합물을 110°C에서 1.5시간 동안 마이크로웨이브로 가열하면서 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하여 고체 불순물을 제거하였으며, 여과물을 진공 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 10/1 - 5/1), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (185 mg, 84 %).

[1042] 단계 4: (+/-)-trans-3-((2-(5-플루오로-1H-피롤로[2,3-b]페리미딘-3-일)-5-페닐-5H-피롤로[3,2-d]페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산

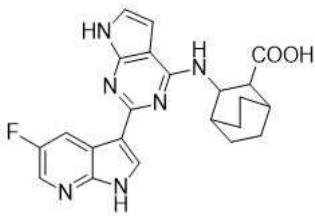
[1043] 물 (1 mL) 중의 NaOH (123 mg, 2.78 mmol) 용액에, THF/MeOH (v/v = 5 mL/5 mL) 중의 (+/-)-trans-메틸 3-((2-(5-플루오로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]페리미딘-3-일)-5-페닐-5H-피롤로[3,2-d]페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (185 mg, 0.28 mmol) 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 rt에서 교반하였다. 물 (10 mL)을 첨가하고, 수득된 혼합물을 약 6으로 염산 수용액 (1 M)을 첨가하여 적정하였다. 혼합물을 EtOAc (15 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 브린으로 헹구고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조 및 여과하였다. 여과물을 진공 농축한 다음 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH (v/v) = 10/1 - 5/1), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (63 mg, 46 %).

[1044] MS (ESI, pos. ion) m/z : 497.10 $[M+H]^+$;

[1045] HRMS (ESI, pos. ion) m/z : 497.2094 $[M+H]^+$, $(C_{28}H_{26}FN_7O_2)^{[M+H]}^+$ 이론치: 497.2101;

[1046] ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12.13 (s, 1H), 8.69 (dd, *J* = 9.8, 2.7 Hz, 1H), 8.30 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.66 - 7.61 (m, 3H), 7.59 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H), 6.66 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 4.74 (s, 1H), 2.03 (s, 1H), 1.88 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 1.83 (s, 1H), 1.68 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 1.53 (m, 4H), 1.34 (m, 4H).

[1047] 실시예 30: (+/-)-trans-3-((2-(5-플루오로-1H-피롤로[2,3-b]페리미딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산



[1048] 단계 1) 2,4-다이클로로-7-토실-7H-피롤로[2,3-d]페리미딘

[1049] DMF (5 mL) 중의 2,4-다이클로로-7H-피롤로[2,3-d]페리미딘 (500 mg, 2.66 mmol) 용액에 NaH (120 mg, 2.93 mmol, 60%)를 0°C에서 첨가하고, 혼합물을 그 온도에서 30분간 교반하였다. 그런 후, 파라톨루엔설포닐 클로라이드 (608 mg, 3.19 mmol)를 혼합물에 첨가하고, 수득된 혼합물을 밤새 rt에서 교반하였다. 반응 혼합물에 물

(50 mL)을 첨가하여 반응을 퀸칭시키고, 수득된 혼합물을 분리하였다. 수 충을 에틸 아세테이트 (50 mL x 2)로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 브린 (80 mL)으로 행구고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조 및 여과하였다. 여과물을 진공 농축한 다음 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 10/1), 표제 화합물을 노란색 고체로 수득하였다 (780 mg, 86 %).

[1051] MS (ESI, pos. ion) m/z : 343.90 $[M+H]^+$;

[1052] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.13 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.70 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H).

[1053] 단계 2: $(+/-)$ -*trans*-메틸 3-((2-클로로-7-토실-7*H*-페롤로[2,3-*d*]페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

$(+/-)$ -*trans*-메틸 3-아미노바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (500 mg, 2.51 mmol) 및 2,4-다이클로로-7-토실-7*H*-페롤로[2,3-*d*]페리미딘 (780 mg, 2.28 mmol)을 DMF (10 mL)에 용해한 다음 포타슘 카보네이트 (630 mg, 4.56 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 밤새 rt에서 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (50 mL)을 첨가하여 반응을 퀸칭시키고, 수득된 혼합물을 에틸 아세테이트 (50 mL x 2)로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 브린 (80 mL)으로 행구고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조 및 여과하였다. 여과물을 진공 농축한 다음 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 10/1), 표제 화합물을 노란색 고체로 수득하였다 (803 mg, 72 %).

[1055] MS (ESI, pos. ion) m/z : 490.50 $[M+H]^+$;

[1056] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.09 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.48 (s, 1H), 4.52 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.99 (s, 1H), 1.86 (s, 1H), 1.73 (s, 2H), 1.70 - 1.37 (m, 9H).

[1057] 단계 3: $(+/-)$ -*trans*-메틸 3-((2-(5-플루오로-1-토실-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-7-토실-7*H*-페롤로[2,3-*d*]페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

1,4-다이옥산 (8.0 mL) 중의 5-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1-토실-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘 (187 mg, 0.45 mmol), K_2CO_3 (170 mg, 1.23 mmol), $\text{Pd}(\text{dpdp})\text{Cl}_2$ (30 mg, 0.04 mmol) 및 $(+/-)$ -*trans*-메틸 3-((2-클로로-7-토실-7*H*-페롤로[2,3-*d*]페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (200 mg, 0.41 mmol) 혼합물에 물 (1 mL)을 넣었다. 10분간 질소로 베블링하여 혼합물에서 공기를 제거하고, 혼합물을 110°C에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하여 고체 불순물을 제거하고, 여과물을 진공 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 10/1 - 5/1), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (292 mg, 96 %).

[1059] 단계

4:

$(+/-)$ -*trans*-3-((2-(5-플루오로-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-7*H*-페롤로[2,3-*d*]페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산

[1060] 물 (1 mL) 중의 NaOH (120 mg, 2.84 mmol) 용액에, THF/MeOH (v/v = 5 mL/5 mL) 중의 $(+/-)$ -*trans*-메틸 3-((2-(5-플루오로-1-토실-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-7-토실-7*H*-페롤로[2,3-*d*]페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (212 mg, 0.28 mmol) 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 rt에서 교반하였다. 물 (10 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 pH 약 6으로 염산 수용액 (1 M)을 사용해 적정하였다. 혼합물을 EtOAc (15 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 브린 (40 mL)으로 행구고, 무수 Na_2SO_4 및 여과하였다. 여과물을 진공 농축하고, 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH (v/v) = 10/1 - 5/1), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (51 mg, 43 %).

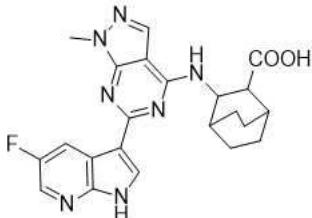
[1061] MS (ESI, pos. ion) m/z : 421.10 $[M+H]^+$;

[1062] HRMS (ESI, pos. ion) m/z : 421.1800 $[M+H]^+$, $(\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{FN}_6\text{O}_2)[M+H]^+$ 이론치: 421.1788;

[1063] ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12.04 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.73 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.19 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.80 (s, 1H), 2.73 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 2.02 (s, 1H), 1.93 – 1.33 (m, 7H), 1.23 (s, 2H);

[1064] ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 176.16, 156.73, 155.99, 155.07, 146.29, 131.48, 131.23, 130.08, 129.91, 129.48, 120.66, 119.06, 115.95, 100.99, 99.44, 50.45, 48.94, 29.01, 28.87, 26.00, 24.14, 21.53, 19.43.

[1065] 실시예 31: (+/-)-*trans*-3-((6-(5-플루오로-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-페라졸로[3,4-*d*]페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산



[1066]

[1067] 단계 1: 4,6-다이클로로-1-메틸-1*H*-페라졸로[3,4-*d*]페리미딘

[1068] DMF (8 mL) 중의 4,6-다이클로로-1*H*-페라졸로[3,4-*d*]페리미딘 (110 mg, 0.58 mmol) 용액에 K_2CO_3 (160 mg, 1.16 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분간 rt에서 교반한 다음 요오도메탄 (3.78 g, 26.60 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 rt에서 교반하였다. 물 (50 mL)을 첨가하여 반응을 퀸칭시키고, 혼합물을 분리하였다. 수 층을 EtOAc (50 mL x 2)로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 브린 (80 mL)으로 헹구고, 무수 Na_2SO_4 및 여과하였다. 여과물을 진공 농축한 다음 잔류물을 실리카 젤 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 10/1), 표제 화합물을 노란색 고체로 수득하였다 (48 mg, 41 %).

[1069] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.16 (s, 1H), 4.13 (s, 3H).

[1070] 단계 2: (+/-)-*trans*-메틸 3-((6-클로로-1-메틸-1*H*-페라졸로[3,4-*d*]페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[1071] THF (5 mL) 중의 (+/-)-*trans*-메틸 3-아미노바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (132 mg, 0.67 mmol) 및 4,6-다이클로로-1-메틸-1*H*-페라졸로[3,4-*d*]페리미딘 (123 mg, 0.61 mmol) 용액에 K_2CO_3 (167 mg, 1.21 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (50 mL)로 퀸칭하고, 수득된 혼합물을 분리하였다. 수 층을 EtOAc (50 mL x 2)로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 브린 (80 mL)으로 헹구고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조 및 여과하였다. 여과물을 진공 농축한 다음 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 10/1), 표제 화합물을 노란색 고체로 수득하였다 (201 mg, 95 %).

[1072] MS (ESI, pos. ion) m/z : 351.10 [$\text{M}+\text{H}$]⁺;

[1073] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.00 (s, 1H), 4.62 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.44 (s, 1H), 1.94 (s, 1H), 1.88 – 1.37 (m, 10H).

[1074] 단계 3: (+/-)-*trans*-메틸 3-((6-(5-플루오로-1-토실-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-페라졸로[3,4-*d*]페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[1075] 1,4-다이옥산 (8.0 mL) 중의 5-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보를란-2-일)-1-토실-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘 (86 mg, 0.21 mmol), K_2CO_3 (78 mg, 0.57 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (15 mg, 0.02 mmol) 및 (+/-)-*trans*-메틸 3-((6-클로로-1-메틸-1*H*-페라졸로[3,4-*d*]페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (66 mg, 0.19 mmol) 혼합물에, 물 (1 mL)을 넣었다. 10분간 질소로 베블링하여 혼합물에서 공기를 제거한 후, 혼합물을 110°C에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하여 고체 불순물을 제거하였다. 그런 후, 여과물을 진공 농축하였다. 잔류물을 실리카 젤 크로마토그래피로 정제하여

(PE/EtOAc (v/v) = 10/1 - 5/1), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (53 mg, 47 %).

MS (ESI, pos. ion) m/z : 605.10 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

단계 4: (+/-)-trans-3-((6-(5-플루오로-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)-1-메틸-1H-페라졸로[3,4-d]페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산

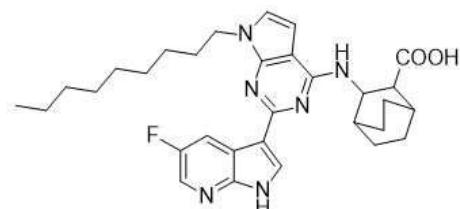
물 (1 mL) 중의 NaOH (41 mg, 0.94 mmol) 용액에, THF/MeOH (v/v = 5 mL/5 mL) 중의 (+/-)-*trans*-메틸 3-((6-(5-플루오로-1-토실-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-페라졸로 [3,4-*d*]페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (57 mg, 0.09 mmol) 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 rt에서 교반하였다. 물 (10 mL)을 반응 혼합물에 첨가하고, 수득된 혼합물을 염산 수용액 (1 M)을 사용해 pH 약 6으로 적정하였다. 혼합물을 EtOAc (15 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 브린 (40 mL)으로 헹구고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조 및 여과한 다음 여과물을 진공 농축하였다. 잔류물을 실리카 갤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH (v/v) = 10/1 - 5/1), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (33 mg, 80 %).

MS (ESI, pos. ion) m/z : 436.10 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

HRMS (ESI, pos. ion) m/z : 436.1910 [$M+H$]⁺ ($C_{22}H_{22}FN_7O_2$) [$M+H$]⁺ 이론치: 436.1897;

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12.27 (s, 1H), 8.68 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.67 (s, 1H), 2.03 (s, 2H), 1.84–1.41 (m, 9H).

실시예 32: (+/-)-*trans*-3-((2-(5-플루오로-1*H*-페릴로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-7-노닐-7*H*-페릴로[2,3-*d*]페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산



단계 1: 2,4-다이클로로-7-노닐-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘

DMF (5 mL) 중의 2,4-다이클로로-7*H*-페롤로[2,3-*d*]페리미딘 (500 mg, 2.66 mmol) 용액에 NaH (130 mg, 3.19 mmol)를 0°C에서 첨가하고, 혼합물을 그 온도에서 30분간 교반하였다. 그런 후, 브로모노난 (1.03 mg, 5.32 mmol)을 혼합물에 첨가하고, 수득된 혼합물을 밤새 rt에서 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (50 mL)을 첨가하고, 수득된 혼합물을 분리하였다. 수 충을 에틸 아세테이트 (50 mL x 2)로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 브린 (80 mL)으로 헹구고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조 및 여과하였다. 여과물을 진공 농축한 다음 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 10/1), 표제 화합물을 노란색 고체로 수득하였다 (821 mg, 98 %).

MS (ESI, pos. ion) m/z : 315.10 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.24 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.23 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.84 (dt, J = 14.1, 7.2 Hz, 2H), 1.31 – 1.23 (m, 12H), 0.87 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

단계 2: (+/-)-trans-메틸 3-((2-클로로-7-노닐-7H-페롤로[2,3-d]페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

THF (5 mL) 중의 (+/-)-*trans*-메틸 3-아미노바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (572 mg, 2.87 mmol) 및 2,4-다이클로로-7-노닐-7*H*-페롤로[2,3-*d*]페리미딘 (821 mg, 2.61 mmol) 용액에, DIPEA (4.6 mL, 26.13 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 물 (50 mL)로 퀸칭하고, 수득된 혼합물을 분리하였다. 수 충을 에틸 아세테이트 (50 mL x 2)로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 브린 (80 mL)으로 헹구

고, 무수 소듐 세레이트 상에서 건조 및 여과하였다. 여과물을 진공 농축한 다음 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 10/1), 표제 화합물을 노란색 고체로 수득하였다 (174 mg, 14 %).

[1090] MS (ESI, pos. ion) m/z : 462.15 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1091] 단계 3: $(+/-)$ -*trans*-메틸 3-((2-(5-플루오로-1-토실-1H-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-7-노닐-7H-페롤로[2,3-*d*]페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

1,4-다이옥산 (8.0 mL) 중의 5-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보를란-2-일)-1-토실-1H-페롤로[2,3-*b*]페리딘 (172 mg, 0.42 mmol), K_2CO_3 (156 mg, 1.13 mmol), Pd(dppf) Cl_2 (28 mg, 0.04 mmol) 및 $(+/-)$ -*trans*-메틸 3-((2-클로로-7-노닐-7H-페롤로[2,3-*d*]페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (174 mg, 0.38 mmol) 혼합물에, H_2O (1 mL)를 질소 분위기 하에 첨가하였다. 혼합물내 가스를 10분간 질소 베블링하여 제거한 다음, 혼합물을 110°C에서 1.5시간 동안 마이크로웨이브로 가열하면서 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하여 고체 불순물을 제거하였다. 이후, 여과물을 진공 농축하여 용매를 제거하였다. 잔류물을 실리카 젤 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 10/1 - 5/1), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (216 mg, 80 %).

[1093] 단계 4: $(+/-)$ -*trans*-3-((2-(5-플루오로-1H-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-7-노닐-7H-페롤로[2,3-*d*]페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산

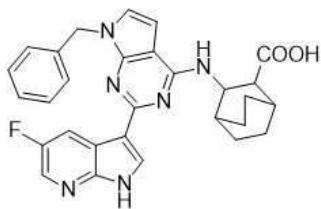
[1094] 물 (1 mL) 중의 NaOH (79 mg, 1.58 mmol) 용액에, THF/MeOH (v/v = 5 mL/5 mL) 중의 $(+/-)$ -*trans*-메틸 3-((2-(5-플루오로-1-토실-1H-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-7-노닐-7H-페롤로[2,3-*d*]페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (113 mg, 0.16 mmol) 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 rt에서 교반하였다. 물 (10 mL)을 반응 혼합물에 첨가하고, 수득된 혼합물을 pH 약 6으로 염산 수용액 (1 M)을 첨가하여 적정하였다. 혼합물을 EtOAc (15 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 브린 (40 mL)으로 헹구고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조 및 여과한 다음 여과물을 진공 농축하였다. 잔류물을 실리카 젤 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH (v/v) = 10/1 - 5/1), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (31 mg, 36 %).

[1095] MS (ESI, pos. ion) m/z : 547.70 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[1096] HRMS (ESI, pos. ion) m/z : 421.1800 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $(\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{FN}_6\text{O}_2)^{+}$ 이론치: 421.1788;

[1097] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 12.06 (s, 1H), 8.70 (dd, J = 9.8, 2.3 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.21 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.70 - 7.63 (m, 1H), 7.21 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.16 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.13 - 4.09 (m, 1H), 2.71 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 2.02 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 1.89 - 1.71 (m, 5H), 1.58 (m, 4H), 1.37 - 1.17 (m, 12H), 0.74 (t, J = 6.6 Hz, 3H).

[1098] 실시예 33: $(+/-)$ -*trans*-3-((7-벤질-2-(5-플루오로-1H-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-7H-페롤로[2,3-*d*]페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산



[1099] 단계 1: 7-벤질-2,4-다이클로로-7H-페롤로[2,3-*d*]페리미딘

[1100] DMF (5 mL) 중의 2,4-다이클로로-7H-페롤로[2,3-*d*]페리미딘 (500 mg, 2.66 mmol) 용액에 NaH (130 mg, 3.19 mmol, 60%)를 0°C에서 첨가하고, 혼합물을 그 온도에서 30분간 교반하였다. 그런 후, 벤질 브로마이드 (904 mg, 5.32 mmol)를 혼합물에 첨가하고, 수득된 혼합물을 밤새 rt에서 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (50 mL)을 첨가하고, 수득된 혼합물을 에틸 아세테이트 (50 mL x 2)로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 브린 (80 mL)으로 헹구고, 무수 소듐 세레이트 상에서 건조 및 여과하였다. 여과물을 진공 농축하여 용매를 제거하고, 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 10/1), 표제 화합물을 노란색 고체로 수득하였다

(683 mg, 92 %).

[1102] MS (ESI, pos. ion) m/z : 279.30 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[1103] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.39 – 7.32 (m, 3H), 7.24 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H).

[1104] 단계 2: $(+/-)$ -*trans*-메틸 3-((7-벤질-2-클로로-7H-페롤로[2,3-*d*]페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[1105] THF (5 mL) 중의 $(+/-)$ -*trans*-메틸 3-아미노바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (236 mg, 1.19 mmol) 및 2,4-다이클로로-7-노닐-7H-페롤로[2,3-*d*]페리미딘 (300 mg, 1.08 mmol) 용액에 K_2CO_3 (301 mg, 2.16 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (50 mL)로 퀸칭하고, 수득된 혼합물을 분리하였다. 수 충을 EtOAc (50 mL x 2)로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 브린 (80 mL)으로 헹구고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조 및 여과하였다. 여과물을 진공 농축한 다음 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/ EtOAc (v/v) = 10/1), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (250 mg, 55 %).

[1106] MS (ESI, pos. ion) m/z : 425.15 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[1107] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.39 – 7.36 (m, 1H), 7.31 (dd, J = 11.7, 4.5 Hz, 3H), 7.20 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 6.90 – 6.79 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.33 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.60 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.43 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 2.06 (s, 1H), 2.02 (s, 1H), 1.94 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 1.71 (m, 8H).

[1108] 단계 3: $(+/-)$ -*trans*-메틸 3-((7-벤질-2-(5-플루오로-1-토실-1H-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-7H-페롤로[2,3-*d*]페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[1109] 1,4-다이옥산 (8 mL)에, 5-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1-토실-1H-페롤로[2,3-*b*]페리딘 (172 mg, 0.41 mmol), K_2CO_3 (156 mg, 1.13 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (28 mg, 0.04 mmol) 및 $(+/-)$ -*trans*-메틸 3-((7-벤질-2-클로로-7H-페롤로[2,3-*d*]페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (174 mg, 0.38 mmol)를 첨가하였다. 그런 후, H_2O (1 mL)을 혼합물에 첨가하고, 10분간 질소로 버블링하여 혼합물에서 공기를 제거하였다. 혼합물을 1.5시간 동안 110°C에서 마이크로웨이브로 가열하면서 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하여 고체 불순물을 제거하고, 여과물을 진공 농축한 후 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/ EtOAc (v/v) = 10/1 – 5/1), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (89 mg, 32 %).

[1110] 단계 4:
 $(+/-)$ -*trans*-3-((7-벤질-2-(5-플루오로-1H-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-7H-페롤로[2,3-*d*]페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산

[1111] 물 (1 mL) 중의 NaOH (56 mg, 1.31 mmol) 용액에, THF/MeOH (v/v = 5 mL/5 mL) 중의 $(+/-)$ -*trans*-메틸 3-((7-벤질-2-(5-플루오로-1-토실-1H-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-7H-페롤로[2,3-*d*]페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (89 mg, 0.13 mmol) 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 밤새 교반하였다. 물 (10 mL)을 반응 혼합물에 첨가하고, 수득된 혼합물을 pH 약 6으로 HCl 수용액 (1 M)을 첨가하여 적정하였다. 혼합물을 EtOAc (15 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 브린 (40 mL)으로 헹구고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조 및 여과한 다음 여과물을 진공 농축하였다. 잔류물을 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH (v/v) = 10/1 – 5/1), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (20 mg, 30 %).

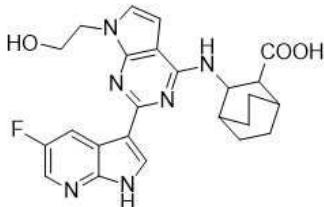
[1112] MS (ESI, pos. ion) m/z : 511.60 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[1113] HRMS (ESI, pos. ion) m/z : 511.2257 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $(\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{FN}_6\text{O}_2)^{[\text{M}+\text{H}]^+}$ 이론치: 511.2258;

[1114] ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 12.09 (s, 1H), 8.65 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.28 – 8.21 (m, 2H), 7.72

- 7.66 (m, 4H), 7.31 (s, 2H), 7.17 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.79 (s, 1H), 2.72 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 2.02 (s, 2H), 1.84 - 1.47 (m, 9H).

[1115] 실시예 34: (+/-)-*trans*-3-((2-(5-플루오로-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-7-(2-하이드록시에틸)-7*H*-페롤로[2,3-*d*]페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산



[1116]

[1117] 단계 1: 7-(2-((*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시)에틸)-2,4-다이클로로-7*H*-페롤로[2,3-*d*]페리미딘

[1118]

DMF (5 mL) 중의 2,4-다이클로로-7*H*-페롤로[2,3-*d*]페리미딘 (500 mg, 2.66 mmol) 용액을 0°C에서 5분간 교반한 다음 이 용액에 소듐 하이드라이드 (130 mg, 3.19 mmol, 60%)를 첨가하였다. 수득되는 혼합물을 0°C에서 15분간 교반한 다음 (2-브로모에톡시)(*tert*-부틸)다이메틸실란 (904 mg, 5.32 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 rt로 승온 시켜 밤새 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (100 mL)을 첨가하여 반응을 퀸칭시키고, 수득된 혼합물을 에틸 아세테이트 (50 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 브린 (80 mL)으로 헹구고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조 및 여과하였다. 여과물을 진공 농축한 다음 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 10/1), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (516 mg, 56 %).

[1119]

MS (ESI, pos. ion) m/z : 346.95 [M+H]⁺;

[1120]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.35 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.36 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.92 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 0.83 (s, 9H), 0.08 (s, 6H).

[1121]

단계 2: (+/-)-*trans*-메틸 3-((7-(2-((*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시)에틸)-2-클로로-7*H*-페롤로[2,3-*d*]페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[1122]

DMF (10 mL) 중의 7-(2-((*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시)에틸)-2,4-다이클로로-7*H*-페롤로[2,3-*d*]페리미딘 (516 mg, 1.49 mmol), (+/-)-*trans*-메틸 3-아미노바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (330 mg, 1.64 mmol) 및 K₂CO₃ (411 mg, 2.98 mmol) 혼탁액을 밤새 rt에서 교반한 다음 반응물을 H₂O (100 mL)로 퀸칭하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (50 mL x 3)로 추출하고, 조합한 유기층을 포화 브린 (80 mL x 3)으로 헹군 다음 무수 소듐 설페이트 상에서 건조 및 여과하였다. 여과물을 진공 농축한 다음 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 3/1), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (138 mg, 19 %).

[1123]

MS (ESI, pos. ion) m/z : 494.10 [M+H]⁺.

[1124]

단계 3: (+/-)-*trans*-메틸 3-((7-(2-((*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시)에틸)-2-(5-플루오로-1-토실-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-7*H*-페롤로[2,3-*d*]페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[1125]

1,4-다이옥산 (8 mL)에, 5-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보를란-2-일)-1-토실-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘 (129 mg, 0.31 mmol), K₂CO₃ (120 mg, 0.84 mmol), PdCl₂(dppf) (22 mg, 0.03 mmol) 및 (+/-)-*trans*-메틸 3-((7-(2-((*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시)에틸)-2-클로로-7*H*-페롤로[2,3-*d*]페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (128 mg, 0.38 mmol)를 첨가하였다. 그 후, H₂O (1 mL)을 혼합물에 첨가하고, 10분간 질소로 버블링하여 혼합물에서 공기를 제거하였다. 혼합물을 1.5시간 동안 110°C에서 마이크로 웨이브로 가열하면서 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하여 고체 불순물을 제거하였다. 여과물을 진공 농축하고, 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 10/1 - 5/1), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (188 mg, 90 %).

[1126]

MS (ESI, pos. ion) m/z : 748.15 [M+H]⁺.

[1127]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.75 - 8.69 (m, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.32 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.14 (d,

$J = 8.3$ Hz, 2H), 7.30 (s, 2H), 7.08 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 6.36 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 5.10 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.38 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.99 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.48 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.08 (s, 2H), 1.98 – 1.70 (m, 6H), 1.64 (s, 6H), 1.53 (d, $J = 14.8$ Hz, 2H), 0.88 (s, 9H).

[1128] 단계 4: (+/-)-*trans*-메틸 3-((2-(5-플루오로-1H-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-7-(2-하이드록시에틸)-7H-페롤로[2,3-*d*]페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[1129] 1,4-다이옥산 (0.26 mL, 5 mol/L) 중의 염산에 (+/-)-*trans*-메틸 3-((7-(2-((*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시)에틸)-2-(5-플루오로-1-토실-1H-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-7H-페롤로[2,3-*d*]페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (188 mg, 0.25 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 밤새 rt에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 농축한 다음 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH (v/v) = 10/1 – 5/1), 표제 화합물을 연노란색 고체로서 수득하였다 (142 mg, 89%).

[1130] MS (ESI, pos. ion) m/z : 633.20 $[M+H]^+$.

[1131] 단계 5: (+/-)-*trans*-3-((2-(5-플루오로-1H-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-7-(2-하이드록시에틸)-7H-페롤로[2,3-*d*]페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산

[1132] THF/MeOH (v/v = 5 mL/5 mL) 중의 (+/-)-*trans*-메틸 3-((2-(5-플루오로-1H-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-7-(2-하이드록시에틸)-7H-페롤로[2,3-*d*]페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (188 mg, 0.25 mmol) 용액에, 물 (1 mL) 중의 소듐 하이드록사이드 (93 mg, 2.24 mmol) 용액을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 rt에서 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (10 mL)을 첨가하고, 수득된 혼합물에 염산 (1 M)을 첨가하여 pH 약 6으로 산성화하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (15 mL x 3)로 추출하여, 조합한 유기층을 포화 브린 (40 mL)으로 행군 후 무수 소듐 셀레이트 상에서 건조한 다음 여과하였다. 여과물을 진공 농축하여 용매를 제거하고, 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH (v/v) = 10/1 – 5/1), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (66 mg, 63%).

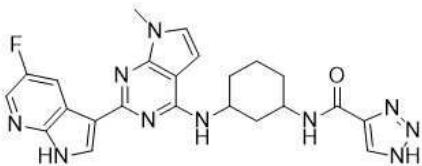
[1133] MS (ESI, pos. ion) m/z : 465.10 $[M+H]^+$;

[1134] HRMS (ESI, pos. ion) m/z : 465.2042 $[M+H]^+$, ($C_{24}H_{26}FN_6O_3$) $[M+H]^+$ 이론치: 465.2050;

[1135] 1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12.08 (s, 1H), 8.69 (dd, $J = 9.7, 2.3$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.26 (dd, $J = 10.3, 5.6$ Hz, 2H), 3.79 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.72 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 2.02 (s, 2H), 1.87 – 1.71 (m, 3H), 1.51 (m, 5H), 1.25 – 1.17 (m, 1H);

[1136] ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 176.11, 157.13, 156.02, 155.79, 154.76, 150.37, 146.42, 131.53, 131.25, 130.00, 124.59, 119.03, 118.96, 116.00, 115.79, 98.73, 60.74, 50.60, 49.08, 47.01, 28.95, 26.07, 24.24, 21.57, 19.51.

[1137] 실시예 35: (+/-)-*cis*-N-(3-((2-(5-플루오로-1H-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-7-메틸-7H-페롤로[2,3-*d*]페리미딘-4-일)아미노)사이클로헥실)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카르복사미드



[1138] 단계 1: (+/-)-*cis*-*tert*-부틸 3-((2-클로로-7-메틸-7H-페롤로[2,3-*d*]페리미딘-4-일)아미노)사이클로헥실)카바메이트

[1140] N,N -다이메틸포름아미드 (3 mL) 중의 2,4-다이클로로-7-메틸-7H-페롤로[2,3-*d*]페리미딘 (362 mg, 1.80 mmol) 및 (+/-)-*cis*-N-*tert*-부톡시카르보닐-1,3-사이클로헥산다이아민 (350 mg, 1.63 mmol) 용액에 포타슘 카보네이트

트 (677 mg, 4.90 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 밤새 rt에서 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O (50 mL)로 희석하고, 수득된 혼합물을 EtOAc (40 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 브린 (100 mL)으로 헹구고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조 및 여과하였다. 여과물을 진공 농축한 다음 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (*n*-헥산/EtOAc (v/v) = 5/1), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (436 mg, 70%).

[1141] MS (ESI, pos.ion) m/z : 378.1 [$M+H$]⁺.

단계 2: (+/-)-*cis*-*N*-(2-클로로-7-메틸-7*H*-피롤로[2,3-*d*]페리미딘-4-일)사이클로헥산-1,3-다이아민

염산/1,4-다이옥산 (0.78 mL, 3.9 mmol, 5 mol/L)에 (+/-)-*cis*-*tert*-부틸 (3-((2-클로로-7-메틸-7*H*-피롤로[2,3-*d*]페리미딘-4-일)아미노)사이클로헥실)카바메이트 (150 mg, 0.39 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 밤새 rt에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 용매를 제거하고, 잔사에 적량의 물을 첨가하였다. 수득되는 혼합물을 소듐 카보네이트 포화 수용액을 사용해 pH 9로 적정하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (20 mL x 3)로 추출하고, 조합한 유기층을 포화 브린 (50 mL)으로 헹군 다음 무수 소듐 설페이트 상에서 건조 후 진공 농축하여 건조하여, 표제 화합물을 무색 고체로서 수득하였다 (110 mg, 100%).

[1144] MS (ESI, pos.ion) m/z : 280.1 [$M+H$]⁺.

단계 3: (+/-)-*cis*-*N*-(3-((2-클로로-7-메틸-7*H*-피롤로[2,3-*d*]페리미딘-4-일)아미노)사이클로헥실)-1*H*-1,2,3-트리아졸-4-카르복사미드

테트라하이드로푸란 (4 mL) 및 다이메틸 설폐사이드 (1 mL) 혼합 용매 중의 (+/-)-*cis*-*N*-(2-클로로-7-메틸-7*H*-피롤로[2,3-*d*]페리미딘-4-일)사이클로헥산-1,3-다이아민 (60 mg, 0.21 mmol) 용액에 *N,N*-다이이소프로필에틸아민 (0.11 mL, 0.64 mmol) 및 1*H*-1,2,3-트리아졸-4-카르복시산 (48 mg, 0.43 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 rt에서 10분 교반한 다음 HATU (163 mg, 0.43 mmol)를 첨가하였다. 수득되는 혼합물을 rt에서 3시간 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (10 mL)을 첨가하고, 수득된 혼합물을 에틸 아세테이트 (10 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 브린 (30 mL)으로 헹구고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조 및 여과하였다. 여과물을 진공 농축하여 건조하고, 표제 화합물을 무색 고체로서 수득하였다 (83 mg, 100%).

[1147] MS (ESI, pos.ion) m/z : 375.2 [$M+H$]⁺.

단계 4: (+/-)-*cis*-*N*-(3-((2-(5-플루오로-1-토실-1*H*-피롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-7-메틸-7*H*-피롤로[2,3-*d*]페리미딘-4-일)아미노)사이클로헥실)-1*H*-1,2,3-트리아졸-4-카르복사미드

마이크로웨이브 시험관에 5-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보를란-2-일)-1-토실-1*H*-피롤로[2,3-*b*]페리딘 (213 mg, 0.26 mmol, 50%), (+/-)-*cis*-*N*-(3-((2-클로로-7-메틸-7*H*-피롤로[2,3-*d*]페리미딘-4-일)아미노)사이클로헥실)-1*H*-1,2,3-트리아졸-4-카르복사미드 (80 mg, 0.21 mmol), 포타슘 카보네이트 (88 mg, 0.64 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (34 mg, 0.04 mmol), 1,4-다이옥산 (3 mL) 및 물 (0.2 mL)을 넣었다. 10분간 질소로 베블링하여 혼합물에서 공기를 제거한 다음 마이크로웨이브 시험관내 혼합물을 4시간 동안 마이크로웨이브로 가열하면서 120°C에서 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 필터 케이크를 에틸 아세테이트 (50 mL)로 헹구었다. 여과물을 포화 브린 (50 mL)으로 헹구고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조 및 여과하였다. 여과물을 진공 농축한 다음 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH (v/v) = 10/1), 표제 화합물을 갈색 고체로 수득하였다 (37 mg, 28%).

[1150] MS (ESI, pos.ion) m/z : 629.2 [$M+H$]⁺.

단계 5: (+/-)-*cis*-*N*-(3-((2-(5-플루오로-1*H*-피롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-7-메틸-7*H*-피롤로[2,3-*d*]페리미딘-4-일)아미노)사이클로헥실)-1*H*-1,2,3-트리아졸-4-카르복사미드

메탄올 (1 mL) 중의 (+/-)-*cis*-*N*-(3-((2-(5-플루오로-1-토실-1*H*-피롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-7-메틸-7*H*-피롤로[2,3-*d*]페리미딘-4-일)아미노)사이클로헥실)-1*H*-1,2,3-트리아졸-4-카르복사미드 (37 mg, 0.06 mmol) 용액에 소듐 메톡사이드/메탄올 (5 M, 0.12 mL, 0.6 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 30°C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (10 mL)을 첨가하고, 수득된 혼합물을 에틸 아세테이트 (20 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 브린 (50 mL)으로 헹군 후 무수 소듐 설페이트 상에서 건조한 다음 여과하였다. 여과물을 진공 농축한 다음 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH (v/v) = 10/1), 표제 화합물을 백색 고체로서 수

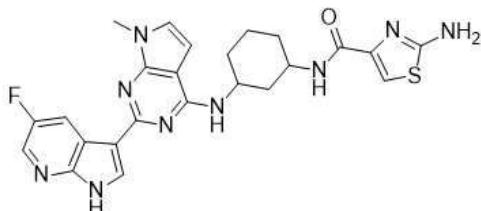
득하였다 (9 mg, 32%).

[1153] MS (ESI, pos. ion) m/z : 475.3 $[M+H]^+$;

[1154] HRMS (ESI, pos. ion) m/z : 475.2100 $[M+H]^+$, $(C_{23}H_{24}FN_{10}O)[M+H]^+$ 이론치: 475.2119;

[1155] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12.13 (s, 1H), 8.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.25 (s, 1H), 2.10 (s, 1H), 1.87 (s, 2H), 1.61 – 1.33 (m, 4H).

[1156] 실시예 36: (+/-)-*cis*-2-아미노-*N*-(3-((2-(5-플루오로-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-7-메틸-7*H*-페롤로[2,3-*d*]페리미딘-4-일)아미노)사이클로헥실)티아졸-4-카르복사미드



[1157]

단계 1: (+/-)-*cis*-2-아미노-*N*-(3-((2-클로로-7-메틸-7*H*-페롤로[2,3-*d*]페리미딘-4-일)아미노)사이클로헥실)티아졸-4-카르복사미드

[1159] 테트라하이드로푸란 (4 mL) 및 다이메틸 셀록사이드 (1 mL) 혼합 용매 중의 (+/-)-*cis*-*N*-(2-클로로-7-메틸-7*H*-페롤로[2,3-*d*]페리미딘-4-일)사이클로헥산-1,3-다이아민 (62 mg, 0.22 mmol) 용액에, *N,N*-다이이소프로필 에틸아민 (0.11 mL, 0.66 mmol) 및 2-아미노티아졸-4-카르복시산 (63 mg, 0.44 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 rt에서 10분 교반하고, HATU (168 mg, 0.44 mmol)를 첨가하였다. 수득되는 혼합물을 rt에서 3시간 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (10 mL)을 첨가하고, 수득된 혼합물을 에틸 아세테이트 (10 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 브린 (30 mL)으로 헹구고, 무수 소듐 철페이트 상에서 건조 및 여과하였다. 여과물을 진공 농축하여 건조시켜, 표제 화합물을 무색 고체로서 수득하였다 (89.9 mg, 100%).

[1160] MS (ESI, pos. ion) m/z : 406.5 $[M+H]^+$.

단계 2: (+/-)-*cis*-2-아미노-*N*-(3-((2-(5-플루오로-1-토실-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-7-메틸-7*H*-페롤로[2,3-*d*]페리미딘-4-일)아미노)사이클로헥실)티아졸-4-카르복사미드

[1162] 마이크로웨이브 시험관에, 5-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1-토실-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘 (221 mg, 0.27 mmol, 50%), (+/-)-*cis*-2-아미노-*N*-(3-((2-클로로-7-메틸-7*H*-페롤로[2,3-*d*]페리미딘-4-일)아미노)사이클로헥실)티아졸-4-카르복사미드 (90 mg, 0.22 mmol), 포타슘 카보네이트 (91 mg, 0.67 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (36 mg, 0.04 mmol), 1,4-다이옥산 (3 mL) 및 물 (0.2 mL)을 넣었다. 10분간 질소로 베블링 하여 혼합물에서 공기를 제거한 다음 마이크로웨이브 시험관내 혼합물을 4시간 동안 마이크로웨이브로 가열하면서 120°C에서 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 필터 케이크를 에틸 아세테이트 (50 mL)로 헹구었다. 여과물을 포화 브린 (50 mL)으로 헹구고, 무수 소듐 철페이트 상에서 건조 및 여과하였다. 여과물을 진공 농축하여 건조하고, 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH (v/v) = 10/1), 표제 화합물을 갈색 고체로 수득하였다 (56 mg, 38%).

[1163] MS (ESI, pos. ion) m/z : 629.2 $[M+H]^+$;

[1164] 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ (ppm): 8.80 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.04 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.39 (s, 2H), 1.31 (s, 8H).

단계 3: (+/-)-*cis*-2-아미노-*N*-(3-((2-(5-플루오로-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-7-메틸-7*H*-페롤로[2,3-*d*]페리미딘-4-일)아미노)사이클로헥실)티아졸-4-카르복사미드

[1166] MeOH (1 mL) 중의 (+/-)-*cis*-2-아미노-*N*-(3-((2-(5-플루오로-1-토실-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-7-메틸-7*H*-페롤로[2,3-*d*]페리미딘-4-일)아미노)사이클로헥실)티아졸-4-카르복사미드 (88 mg, 0.08 mmol) 용액에 소듐 메톡사이드/메탄올 (5 M, 0.16 mL, 0.8 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 rt에서 교반한 다음 진공 농축하고, 잔사를 물 (10 mL)로 희석하였다. 수득되는 혼합물을 에틸 아세테이트 (20 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기 층을 포화 브린 (50 mL)으로 헹구고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조 및 여과한 다음 여과물을 진공 농축하여 용매를 제거하였다. 잔사를 실리카 젠 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH (v/v) = 10/1), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (26 mg, 62%).

[1167] MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 506.2 [M+H]⁺;

[1168] HRMS (ESI, pos. ion) *m/z*: 506.1877 [M+H]⁺, (C₂₄H₂₅FN₉OS)[M+H]⁺ 이론치: 506.1887;

[1169] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12.13 (s, 1H), 8.66 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.25 (s, 1H), 2.10 (s, 1H), 1.87 (s, 2H), 1.61 – 1.33 (m, 4H);

[1170] ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 168.62, 160.44, 156.72, 156.03, 155.54, 155.13, 146.44, 146.19, 131.47, 131.27, 130.19, 124.68, 118.97, 116.03, 115.88, 111.66, 99.02, 47.64, 32.27, 32.15, 31.09, 29.44, 23.52, 14.42.

[1171] 실시예 37: (+/-)-*cis*-*N*-(3-((2-(5-플루오로-1-토실-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-7-메틸-7*H*-페롤로[2,3-*d*]페리미딘-4-일)아미노)사이클로헥실)-1-메틸-1*H*-이미다졸-4-카르복사미드



[1172]

[1173] 단계 1: (+/-)-*cis*-*N*-(3-((2-클로로-7-메틸-7*H*-페롤로[2,3-*d*]페리미딘-4-일)아미노)사이클로헥실)-1-메틸-1*H*-이미다졸-4-카르복사미드

[1174] 테트라하이드로포란 (4 mL) 및 다이메틸 설포사이드 (1 mL) 혼합 용매 중의 (+/-)-*cis*-*N*-(2-클로로-7-메틸-7*H*-페롤로[2,3-*d*]페리미딘-4-일)사이클로헥산-1,3-다이아민 (110.5 mg, 0.9 mmol) 용액에, *N,N*-다이이소프로필에틸아민 (0.16 mL, 1.19 mmol) 및 1-메틸-1*H*-이미다졸-4-카르복시산 (99 mg, 0.78 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 rt에서 10분 교반하고, HATU (300 mg, 0.79 mmol)를 첨가하였다. 수득되는 혼합물을 rt에서 3시간 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (10 mL)을 첨가하고, 수득된 혼합물을 에틸 아세테이트 (10 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기 층을 포화 브린 (30 mL)으로 헹구고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조한 다음 진공 농축하여, 표제 화합물을 무색 고체로서 수득하였다 (86 mg, 56%).

[1175] MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 388.2 [M+H]⁺;

[1176] ¹H NMR (400 MHz, MeOD) (ppm) δ : 7.65 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 6.99 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 6.56 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.68 (s, 2H), 2.34 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.06 (s, 2H), 1.93 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 1.61 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 1.44 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 1.39 (d, *J* = 3.6 Hz, 2H).

[1177] 단계 2: (+/-)-*cis*-*N*-(3-((2-(5-플루오로-1-토실-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-7-메틸-7*H*-페롤로[2,3-*d*]페리미딘-4-일)아미노)사이클로헥실)-1-메틸-1*H*-이미다졸-4-카르복사미드

[1178] 마이크로웨이브 시험관에, 5-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보를란-2-일)-1-토실-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘 (249 mg, 0.30 mmol, 50%), (+/-)-*cis*-*N*-(3-((2-클로로-7-메틸-7*H*-페롤로[2,3-*d*]페리미딘-4-일)아미노)사이클로헥실)-1-메틸-1*H*-이미다졸-4-카르복사미드 (97 mg, 0.25 mmol), 포타슘 카보네이트 (103 mg, 0.75 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (40 mg, 0.05 mmol), 1,4-다이옥산 (3 mL) 및 물 (0.2 mL)을 넣었다. 10분간 질소로 베블링하여 혼합물에서 공기를 제거한 다음 마이크로웨이브 시험관내 혼합물을 4시간 동안 마이크로웨이브로 가

열하면서 120°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고 필터 케이크를 에틸 아세테이트 (50 mL)로 헹구었다. 여과물을 포화 브린 (50 mL)으로 헹구고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조 및 여과하였다. 여과물을 진공 농축한 다음 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH (v/v) = 10/1), 표제 화합물을 갈색 고체로 수득하였다 (130 mg, 81%).

[1179] MS (ESI, pos. ion) m/z : 642.3[M+H]⁺.

[1180] 단계 3: (+/-)-*cis*-N-(3-((2-(5-플루오로-1H-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-7-메틸-7H-페롤로[2,3-*d*]페리미딘-4-일)아미노)사이클로헥실)-1-메틸-1H-이미다졸-4-카르복사미드

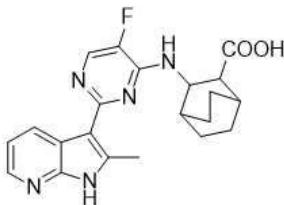
[1181] 메탄올 (2 mL) 중의 (+/-)-*cis*-N-(3-((2-(5-플루오로-1-토실-1H-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-7-메틸-7H-페롤로[2,3-*d*]페리미딘-4-일)아미노)사이클로헥실)-1-메틸-1H-이미다졸-4-카르복사미드 (130 mg, 0.20 mmol) 용액에, 소듐 메톡사이드/메탄올 (5 M, 0.40 mL, 2.00 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 30°C에서 밤새 교반하고, 진공 농축하여 건조하였다. 반응 혼합물에 물 (10 mL)을 첨가하고, 수득된 혼합물을 에틸 아세테이트 (20 mL x 3)로 추출한 후 조합한 유기층을 포화 브린 (50 mL)으로 헹군 후 무수 소듐 설페이트 상에서 건조한 다음 여과하였다. 여과물을 진공 농축한 다음 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH (v/v) = 10/1), 표제 화합물을 노란색 고체로 수득하였다 (70 mg, 71%).

[1182] MS (ESI, pos. ion) m/z : 488.3 [M+H]⁺;

[1183] HRMS (ESI, pos. ion) m/z : 488.2345[M+H]⁺, (C₂₅H₂₇FN₉O)[M+H]⁺ 이론치: 488.2323;

[1184] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12.10 (s, 1H), 8.68 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.34 – 8.20 (m, 2H), 7.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 11.7 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.31 (s, 1H), 3.98 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.26 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 2.12 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 1.87 (d, *J* = 10.3 Hz, 2H), 1.54 – 1.21 (m, 4H).

[1185] 실시예 38: (+/-)-*trans*-3-((5-플루오로-2-(2-메틸-1H-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산



[1186]

[1187] 단계 1: 3-브로모-2-메틸-1H-페롤로[2,3-*b*]페리딘

[1188] DMF (8 mL) 중의 2-메틸-1H-페롤로[2,3-*b*]페리딘 (500 mg, 3.78 mmol) 용액에, 브롬 (0.22 mL, 4.16 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 4시간 교반하였다. Na₂S₂O₃ 포화 수용액 (100 mL)을 첨가하고, 수득된 혼합물을 EtOAc (100 mL x 2)로 추출하였다. 유기상을 조합하여 포화 브린 (100 mL x 3)으로 헹구고, Na₂SO₄ 상에서 건조 및 여과한 다음 여과물을 진공 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 4/1), 표제 화합물을 노란색 고체로 수득하였다 (679 mg, 85%).

[1189] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12.19 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J* = 7.8, 4.9 Hz, 1H), 2.56 (s, 3H).

[1190] 단계 2: 3-브로모-2-메틸-1-토실-1H-페롤로[2,3-*b*]페리딘

[1191] THF (5 mL) 중의 3-브로모-2-메틸-1H-페롤로[2,3-*b*]페리딘 (100 mg, 0.47 mmol) 용액에 NaH (22 mg, 0.57 mmol, 60%)를 0°C에서 첨가하였다. 그런 후, 반응 혼합물을 30분간 0°C에서 교반하였다. TsCl (100 mg, 0.52 mmol)을 첨가하여, 반응 혼합물을 밤새 rt에서 교반하였다. 물 (50 mL)을 첨가하여 반응을 퀸칭시키고, 수득된 혼합물을 분리하였다. 수 층을 EtOAc (50 mL x 2)로 추출하였다. 유기상을 조합하여 포화 브린 (80 mL)으로 헹구고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조 및 여과한 다음 여과물을 진공 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피

로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 4/1), 표제 화합물을 노란색 고체로 수득하였다 (100 mg, 58 %).

[1192] MS (ESI, pos. ion) m/z : 365.95 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[1193] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.44 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.24 (dd, J = 7.8, 4.9 Hz, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).

[1194] 단계 3: 2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1-토실-1H-페롤로[2,3-b]페리딘

[1195] DME (5 mL) 중의 3-브로모-2-메틸-1-토실-1H-페롤로[2,3-b]페리딘 (100 mg, 0.27 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (20 mg, 0.03 mmol) 및 KOAc (80 mg, 0.82 mmol) 혼탁액에서 공기를 질소로 교체한 다음 혼합물에 비스(페나콜라토)다이보론 (104 mg, 0.41 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 10분간 질소로 베블링하여 공기를 제거하고, 혼합물을 105°C에서 2시간 동안 마이크로웨이브로 가열하면서 교반하였다. 반응 혼합물에 에틸 아세테이트 (20 mL)을 첨가하고, 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 필터 케이크를 에틸 아세테이트 (20 mL x 2)로 헹구었다. 여과액을 조합하여 진공 농축하고, 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 4/1), 표제 화합물을 노란색 고체로 수득하였다 (60 mg, 53 %).

[1196] MS (ESI, pos. ion) m/z : 413.45 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1197] 단계 4: (+/-)-*trans*-메틸 3-((5-플루오로-2-(2-메틸-1-토실-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[1198] 1,4-다이옥산 (10 mL)에, 2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1-토실-1H-페롤로[2,3-b]페리딘 (50 mg, 0.12 mmol), K_2CO_3 (50 mg, 0.36 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (10 mg, 0.01 mmol) 및 메틸 3-((2-클로로-5-플루오로페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (41 mg, 0.13 mmol)를 첨가하였다. 그런 후, H_2O (1 mL)을 혼합물에 첨가하고, 10분간 질소로 베블링하여 혼합물에서 공기를 제거하였다. 혼합물을 1.5시간 동안 110°C에서 마이크로웨이브로 10분간 가열하면서 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하여 고체 불순물을 제거하였다. 여과물을 진공 농축하고, 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 10/1 - 5/1), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (18 mg, 26 %).

[1199] 단계 5: (+/-)-*trans*-3-((5-플루오로-2-(2-메틸-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산

[1200] THF/MeOH (v/v = 5 mL/5 mL) 중의 (+/-)-*trans*-메틸 3-((5-플루오로-2-(2-메틸-1-토실-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (130 mg, 0.23 mmol) 용액에, 물 (1 mL) 중의 NaOH (95 mg, 2.31 mmol) 용액을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 rt에서 교반한 다음 물 (10 mL)로 희석하였다. 수득되는 혼합물에 염산 (1 M)을 첨가하여 pH 약 6으로 산성화하였다. 수득되는 혼합물을 에틸 아세테이트 (15 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 브린 (40 mL)으로 헹구고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조 및 여과하였다. 여과물을 진공 농축하여 용매를 제거하고, 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH (v/v) = 10/1 - 5/1), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (32 mg, 35 %).

[1201] MS (ESI, pos. ion) m/z : 396.15 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

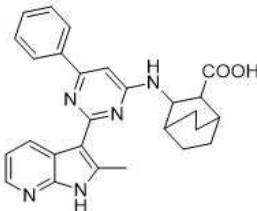
[1202] HRMS (ESI, pos. ion) m/z : 396.1836 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $(\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{FN}_5\text{O}_2)^{+}$ 이론치: 396.1836;

[1203] ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 12.49 (s, 1H), 8.61 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.24 (dd, J = 7.5, 4.8 Hz, 1H), 4.76 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 2.90 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.02 (s, 1H), 1.89 (s, 1H), 1.76 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 1.66 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 1.59 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 1.54 - 1.31 (m, 5H);

[1204] ^{13}C NMR (151 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 175.75, 156.88, 152.63, 146.57, 143.67, 142.67, 142.10, 141.59, 130.17, 120.33, 117.15, 107.09, 51.22, 47.55, 29.18, 28.65, 25.58, 24.18, 21.48, 19.49, 14.49.

[1205] 실시예 39: (+/-)-*trans*-3-((2-(2-메틸-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)-6-페닐페리미딘-4-일)아미노)바이사이클

로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산



[1206]

단계 1: $(+/-)$ -*trans*-메틸 3-((2-(2-메틸-1-토실-1H-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-6-페닐페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[1208]

1,4-다이옥산 (10 mL)에, 2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보를란-2-일)-1-토실-1H-페롤로[2,3-*b*]페리딘 (100 mg, 0.24 mmol), K_2CO_3 (100 mg, 0.73 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (18 mg, 0.03 mmol) 및 $(+/-)$ -*trans*-메틸 3-((2-클로로-6-페닐페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (99 mg, 0.27 mmol)를 첨가하였다. 그런 후, H_2O (1 mL)을 혼합물에 첨가하고, 10분간 질소로 벌브링하여 혼합물에서 공기를 제거하였다. 혼합물을 3시간 동안 110°C에서 마이크로웨이브로 가열하면서 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하여 고체 불순물을 제거하였다. 여과물을 진공 농축하고, 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 10/1 - 5/1), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (130 mg, 86 %).

[1209]

MS (ESI, pos. ion) m/z : 623.15 $[M+H]^+$.

[1210]

단계 2: $(+/-)$ -*trans*-3-((2-(2-메틸-1H-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-6-페닐페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산

[1211]

THF/MeOH (v/v = 5 mL/5 mL) 중의 $(+/-)$ -*trans*-메틸 3-((2-(2-메틸-1-토실-1H-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-6-페닐페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (130 mg, 0.21 mmol) 용액에 물 (1 mL) 중의 소듐 하이드록사이드 (85 mg, 2.09 mmol) 용액을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 rt에서 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (10 mL)을 첨가하고, 수득된 혼합물에 염산 (1 M)을 첨가하여 pH 약 6으로 산성화하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (15 mL x 3)로 추출하고, 조합한 유기층을 포화 브린 (40 mL)으로 행군 후 무수 소듐 설페이트 상에서 건조한 다음 여과하였다. 여과물을 진공 농축하여 용매를 제거하고, 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH (v/v) = 10/1 - 5/1), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (38 mg, 40 %).

[1212]

MS (ESI, pos. ion) m/z : 454.20 $[M+H]^+$;

[1213]

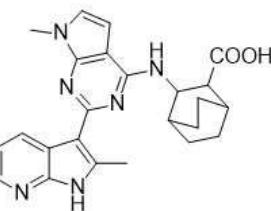
HRMS (ESI, pos. ion) m/z : 454.2261 $[M+H]^+$, $(C_{27}H_{28}N_5O_2)[M+H]^+$ 이론치: 454.2243;

[1214]

1H NMR (600 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm): 11.91 (s, 1H), 8.90 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.21 - 8.15 (m, 1H), 8.09 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.58 - 7.48 (m, 3H), 7.40 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 7.8, 4.7 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 3.94 (s, 1H), 2.96 (s, 3H), 1.85 - 1.51 (m, 8H), 1.23 (d, J = 3.1 Hz, 4H).

[1215]

실시예 40: $(+/-)$ -*trans*-3-((7-메틸-2-(2-메틸-1H-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-7H-페롤로[2,3-*d*]페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산



[1216]

단계 1: $(+/-)$ -*trans*-메틸 3-((7-메틸-2-(2-메틸-1-토실-1H-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-7H-페롤로[2,3-*b*]페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[1218]

1,4-다이옥산 (8 mL)에 2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보를란-2-일)-1-토실-1H-페롤로[2,3-*b*]페

리딘 (100 mg, 0.24 mmol), K_2CO_3 (100 mg, 0.73 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (24 mg, 0.02 mmol) 및 (+/-)-*trans*-메틸3-((2-클로로-7-메틸-7*H*-페롤로[2,3-*b*]페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (99 mg, 0.27 mmol)를 첨가하였다. 그런 후, H₂O (1 mL)을 혼합물에 첨가하고, 10분간 질소로 베블링하여 혼합물에서 공기를 제거하였다. 혼합물을 1.5시간 동안 110°C에서 마이크로웨이브로 가열하면서 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하여 고체 불순물을 제거하였다. 여과물을 진공 농축하고, 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 10/1 - 5/1), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (112 mg, 77 %).

MS (ESI, pos. ion) m/z : 599.20 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

단계 2: (+/-)-trans-3-((7-메틸-2-(2-메틸-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)-7H-페롤로[2,3-d]페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산

THF/MeOH (v/v = 5 mL/5 mL) 중의 (+/-)-*trans*-메틸 3-((7-메틸-2-(2-메틸-1-토실-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-7*H*-페롤로[2,3-*b*]페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (113 mg, 0.19 mmol) 용액에, 물 (1 mL) 중의 소듐 하이드록사이드 (79 mg, 1.89 mmol) 용액을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 rt에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (10 mL)을 첨가하고, 수득된 혼합물에 염산을 첨가하여 pH 약 6으로 산성화하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (15 mL x 3)로 추출하고, 조합한 유기층을 포화 브린 (40 mL)으로 헹군 후 무수 소듐 셀레이트 상에서 건조한 다음 여과하였다. 여과물을 진공 농축한 다음 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH (v/v) = 10/1 - 5/1), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (31 mg, 38%).

MS (ESI, pos. ion) m/z : 431.15 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

HRMS (ESI, pos. ion) m/z : 431.2201 $[M+H]^+$, ($C_{24}H_{27}N_6O_2$) $[M+H]^+$ 이론치: 431.2195;

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 11.73 (s, 1H), 8.95 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J* = 7.8, 4.7 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.83 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.74 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 2.00 (d, *J* = 15.2 Hz, 2H), 1.76 (d, *J* = 10.5 Hz, 2H), 1.62 – 1.34 (m, 5H), 1.24 (s, 2H).

실시예 41: (+/-)-*trans*-3-((5-플루오로-2-(5-플루오로-2-(4-플루오로페닐)-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산



도제 1: 2. 보고서 5. 품질을 고려한 디자인 3. 설계

아세토니트릴 (120 mL) 중의 5-플루오로파리딘-2-아민 (6 g, 53.52 mmol) 용액에 NBS (12.64 g, 69.60 mmol)를 천천히 첨가하고, 혼합물을 rt에서 2시간 교반한 다음 진공 농축하여 건조하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/FA (v/v) = 20/1), 풍제 화합물을 노란색 고체로 수득하였다 (5.4 g, 53%).

MS (ESI - pos. ion) m/z : 193 $\Omega[M+H]^+$:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.95 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 7.3, 2.6 Hz, 1H), 4.84 (s, 2H)

답례 2: 5-플루오로-3-((4-플루오로페닐)에티닐)페리ಡ-2-아민

아세토니트릴 (14 mL) 중의 3-브로모-5-플루오로페리딘-2-아민 (1.33 g, 6.96 mmol) 용액에, 트리에틸아민 (14

mL), 1-에티닐-4-플루오로벤젠 (850 mg, 7.08 mmol) 및 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (496 mg, 0.70 mmol)을 순차적으로 첨가하고, 혼합물을 75°C에서 6시간 질소 보호 하에 교반한 다음, 진공 농축하여 건조하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EA (v/v) = 10/1), 표제 화합물을 노란색 고체로 수득하였다 (770 mg, 48.0%).

[1233] MS (ESI, pos. ion) m/z : 231.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[1234] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.95 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.56 – 7.48 (m, 2H), 7.38 (dd, J = 8.3, 2.9 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 11.0, 4.3 Hz, 2H), 4.96 (s, 2H).

단계 3: 5-플루오로-2-(4-플루오로페닐)-1H-페롤로[2,3-b]페리딘

[1236] DMF (1 mL) 중의 5-플루오로-3-((4-플루오로페닐)에티닐)페리딘-2-아민 (50 mg, 0.22 mmol) 용액에, 포타슘 *tert*-부톡사이드 (73 mg, 0.65 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 80°C에서 3시간 질소 보호 하에 교반한 다음 rt로 냉각하였다. 반응 혼합물에 물 (25 mL)을 첨가하고, 수득된 혼합물을 에틸 아세테이트 (25 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 브린으로 헹구고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조 및 여과하였다. 여과물을 진공 농축한 다음 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EA (v/v) = 2/1), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (30 mg, 60%).

[1237] MS (ESI, pos. ion) m/z : 231.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[1238] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 12.29 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.00 (dd, J = 8.6, 5.4 Hz, 2H), 7.83 (dd, J = 9.5, 2.6 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.92 (s, 1H).

단계 4: 3-브로모-5-플루오로-2-(4-플루오로페닐)-1H-페롤로[2,3-b]페리딘

[1240] DMF (1 mL) 중의 5-플루오로-2-(4-플루오로페닐)-1H-페롤로[2,3-b]페리딘 (30 mg, 0.13 mmol) 용액에 브롬 (0.02 mL, 0.26 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 2시간 교반하였다. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 포화 수용액 (20 mL)을 첨가하고, 수득된 혼합물을 EtOAc (20 mL x 2)로 추출하였다. 유기상을 조합하여 포화 브린 (20 mL x 3)으로 헹구고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조 및 여과한 다음 여과물을 진공 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 (*n*-헥산/ EtOAc (v/v) = 2/1), 표제 화합물을 백색 고형물로서 수득하였다 (15 mg, 37%).

[1241] MS (ESI, pos. ion) m/z : 311.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[1242] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 12.65 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.94 (dd, J = 8.6, 5.5 Hz, 2H), 7.76 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 8.8 Hz, 2H).

단계 5: 3-브로모-5-플루오로-2-(4-플루오로페닐)-1-토실-1H-페롤로[2,3-b]페리딘

[1244] 건조된 테트라하이드로푸란 (10 mL)에 3-브로모-5-플루오로-2-(4-플루오로페닐)-1H-페롤로[2,3-b]페리딘 (0.74 g, 2.0 mmol)을 첨가하였다. 소듐 하이드라이드 (232 mg, 5.80 mmol, 60%)를 용액에 0°C에서 첨가하였다, 수득된 혼합물을 0°C에서 30분간 교반하였다. 그런 후, *p*-톨루엔설포닐 클로라이드 (667 mg, 3.50 mmol)를 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 rt로 승온시켜 3시간 교반하였다. 물 (100 mL)을 첨가하여 반응을 퀸칭시키고, 수득된 혼합물을 EtOAc (100 mL x 2)로 추출하였다. 유기상을 조합하여 무수 Na_2SO_4 상에서 건조 및 여과한 다음 여과물을 진공 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 (PE/ EtOAc (v/v) = 10/1), 표제 화합물을 노란색 고체로 수득하였다 (360 mg, 27%).

[1245] MS (ESI, pos. ion) m/z : 463.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[1246] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.42 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.53–7.47 (m, 3H), 7.28 – 7.19 (m, 4H).

단계 6: 5-플루오로-2-(4-플루오로페닐)-1-토실-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페롤로[2,3-b]페리딘

[1248] 마이크로웨이브 시험관에, 3-브로모-5-플루오로-2-(4-플루오로페닐)-1-(*p*-톨릴설포닐)페롤로[2,3-b]페리딘

(300 mg, 0.65 mmol), 비스(피나콜라토)다이보론 (247 mg, 0.97 mmol), 포타슘 아세테이트 (128 mg, 1.30 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (53 mg, 0.06 mmol) 및 다이메톡시에탄 (4 mL)을 넣었다. 10분간 질소로 버블링하여 혼합물을 공기를 제거한 다음 130°C에서 2시간 동안 마이크로웨이브로 가열하면서 교반하였다. 혼합물을 rt로 냉각시키고, 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 필터 케이크를 에틸 아세테이트 (10 mL)로 헹구고, 여과액을 조합하여 진공 건조하여 건조하였다. 잔류물을 실리카 젤 크로마토그래피로 정제하여 (*n*-헥산/EtOAc (v/v) = 10/1), 표제 화합물을 노란색 오일로 수득하였다 (220 mg, 67%).

[1249] MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 511.4 [M+H]⁺.

[1250] 단계 7: (+/-)-*trans*-메틸 3-((5-플루오로-2-(5-플루오로-2-(4-플루오로페닐)-1-토실-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[1251] 밀폐된 시험관에, 5-플루오로-2-(4-플루오로페닐)-1-토실-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보를란-2-일)페롤로[2,3-*b*]페리딘 (200 mg, 0.38 mmol), (+/-)-*trans*-메틸 3-((2-클로로-5-플루오로페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (100 mg, 0.32 mmol), 포타슘 카보네이트 (132 mg, 0.96 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (52 mg, 0.06 mmol), 1,4-다이옥산 (3 mL) 및 물 (0.2 mL)을 넣었다. 혼합물을 110°C에서 3시간 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 필터 케이크를 에틸 아세테이트 (50 mL)로 헹구었다. 여과물을 포화 브린 (50 mL)으로 헹군 후 무수 소듐 세페이트 상에서 건조 및 여과하였다. 여과물을 진공 농축한 다음 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (*n*-헥산/EtOAc (v/v) = 5/1), 표제 화합물을 노란색 고체로 수득하였다 (204 mg, 97%).

[1252] MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 662.1[M+H]⁺;

[1253] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.40 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.19 (dd, *J* = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.43 (s, 2H), 7.13 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H), 3.81 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.25 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 1.58 (m, 8H).

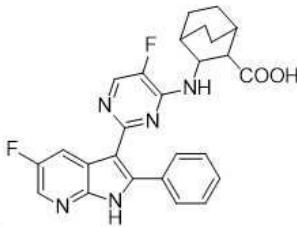
[1254] 단계 8: (+/-)-*trans*-3-((5-플루오로-2-(5-플루오로-2-(4-플루오로페닐)-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산

[1255] THF/MeOH (v/v = 1/1, 3 mL) 중의 (+/-)-*trans*-메틸 3-((5-플루오로-2-(5-플루오로-2-(4-플루오로페닐)-1-토실-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (200 mg, 0.30 mmol) 용액에 소듐 하이드록사이드 수용액 (4 M, 0.75 mL, 3.00 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 30°C에서 밤새 교반한 다음 물 (10 mL)로 희석하였다. 수득되는 혼합물에 염산 (1 M)을 첨가하여 pH 약 5.5로 산성화한 다음 에틸 아세테이트 (20 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 브린 (50 mL)으로 헹구고, 무수 소듐 세페이트 상에서 건조 및 여과한 다음 진공 농축하였다. 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH (v/v) = 10/1), 표제 화합물을 노란색 고체로 수득하였다 (74 mg, 50%).

[1256] HRMS (ESI, pos. ion) *m/z*: 494.1824 [M+H]⁺, (C₂₆H₂₃F₃N₅O₂)⁺ 이론치: 494.1804;

[1257] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12.35 (s, 1H), 8.41 (dd, *J* = 9.9, 2.6 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.67 (dd, *J* = 8.3, 5.6 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.26 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 2.76 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 1.94 (s, 1H), 1.66 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 1.50 (s, 1H), 1.37 - 1.20 (m, 6H).

[1258] 실시예 42: (+/-)-*trans*-3-((5-플루오로-2-(5-플루오로-2-페닐-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산



[1259]

단계 1: 5-플루오로-3-(2-페닐에티닐)파리딘-2-아민

[1260]

아세토니트릴 (40 mL) 중의 3-브로모-5-플루오로파리딘-2-아민 (3.8 g, 20 mmol) 용액에, 트리에틸아민 (40 mL), 페닐아세틸렌 (2.2 g, 22 mmol) 및 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (1.5 g, 2.1 mmol) 용액을 순차적으로 첨가하고, 혼합물을 75°C에서 5시간 동안 질소 보호 하에 교반한 다음 진공 농축하여 건조하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EA (v/v) = 10/1), 표제 화합물을 노란색 고체로 수득하였다 (2.9 g, 69%).

[1261]

MS (ESI, pos. ion) m/z : 213.3 $[M+H]^+$;

[1262]

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.95 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.56 – 7.48 (m, 2H), 7.38 (dd, J = 8.3, 2.9 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 11.0, 4.3 Hz, 2H), 4.96 (s, 2H).

[1263]

단계 2: 5-플루오로-2-페닐-1H-파롤로[2,3-b]파리딘

[1264]

DMF (30 mL) 중의 5-플루오로-3-(2-페닐에티닐)파리딘-2-아민 (2.8 g, 13 mmol) 용액에 포타슘 *tert*-부톡사이드 (4.4 g, 39 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 80°C에서 3시간 질소 보호 하에 교반한 다음 rt로 냉각하였다. 반응 혼합물을 물 (25 mL)을 첨가하고, 수득된 혼합물을 에틸 아세테이트 (25 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 브런 (50 mL)으로 헹구고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조 및 여과하였다. 여과물을 진공 농축한 다음 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EA (v/v) = 2/1), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (2.5 g, 89%).

[1265]

MS (ESI, pos. ion) m/z : 213.1 $[M+H]^+$.

[1266]

단계 3: 3-브로모-5-플루오로-2-페닐-1H-파롤로[2,3-b]파리딘

[1267]

DMF (30 mL) 중의 5-플루오로-2-페닐-1H-파롤로[2,3-b]파리딘 (2.5 g, 30 mmol) 용액에 브롬 (1.2 mL, 23 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 2시간 교반하였다. $Na_2S_2O_3$ 포화 수용액 (50 mL)을 첨가하여 반응을 퀸칭시키고, 수득된 혼합물을 $EtOAc$ (50 mL x 2)로 추출하였다. 유기상을 조합하여 포화 브런 (20 mL x 3)으로 헹구고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조 및 여과한 다음 여과물을 진공 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 (*n*-헥산/ $EtOAc$ (v/v) = 2/1), 표제 화합물을 백색 고형물로서 수득하였다 (3.20 g, 93%).

[1268]

MS (ESI, pos. ion) m/z : 291.0 $[M+H]^+$;

[1269]

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm): 10.92 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.94 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.65 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 7.4 Hz, 1H).

[1270]

단계 4: 3-브로모-5-플루오로-2-페닐-1-토실-1H-파롤로[2,3-b]파리딘

[1271]

건조된 테트라하이드로푸란 (40 mL) 중의 3-브로모-5-플루오로-2-페닐-1H-파롤로[2,3-b]파리딘 (3.84 g, 13.2 mmol) 용액에, 소듐 하이드라이드 (1.07 g, 26.8 mmol, 60%)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 30분간 교반한 다음 *p*-톨루엔설포닐 클로라이드 (3.03 g, 15.9 mmol)를 첨가하였다. 수득되는 혼합물을 rt에서 3시간 교반한 다음 물 (100 mL)로 퀸칭하고 혼합물을 분리하였다. 수 충을 $EtOAc$ (100 mL x 2)로 추출하였다. 유기상을 조합하여 무수 Na_2SO_4 상에서 건조 및 여과한 다음 여과물을 진공 농축하여 건조하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 (*n*-헥산/ $EtOAc$ (v/v) = 10/1), 표제 화합물을 노란색 고체로서 수득하였다 (1.42 g, 24%).

[1272]

MS (ESI, pos. ion) m/z : 444.9 $[M+H]^+$;

[1274] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.41 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.56–7.49 (m, 6H), 7.23 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 2.39 (s, 3H).

[1275] 단계 5: 5-플루오로-2-페닐-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1-토실-1H-페롤로 [2,3-b]페리미딘-4-일

[1276] 마이크로웨이브 시험관에, 3-브로모-5-플루오로-2-페닐-1-토실-1H-페롤로[2,3-b]페리딘 (1.35 g, 3.03 mmol), 비스(피나콜라토)다이보론 (1.15 g, 4.53 mmol), 포타슘 아세테이트 (596 mg, 6.07 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (249 mg, 0.30 mmol) 및 다이메톡시에탄 (10 mL)을 넣었다. 혼합물을 130°C에서 2시간 동안 마이크로웨이브로 가열하면서 교반하였다. 혼합물을 rt로 냉각시키고, 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 필터 케이크를 에틸 아세테이트 (10 mL)로 행구고, 여과액을 조합하여 진공 건조하여 건조하였다. 잔류물을 실리카 젤 크로마토그래피로 정제하여 (*n*-헥산/EtOAc (v/v) = 10/1), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (1.14 g, 76%).

[1277] MS (ESI, pos. ion) m/z : 493.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1278] 단계 6: (+/-)-*trans*-메틸 3-((5-플루오로-2-(5-플루오로-2-페닐-1-토실-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[1279] 밀폐된 시험관에, 5-플루오로-2-페닐-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1-토실-1H-페롤로[2,3-b]페리딘 (158 mg, 0.31 mmol), (+/-)-*trans*-메틸 3-((2-클로로-5-플루오로페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (80 mg, 0.25 mmol), 포타슘 카보네이트 (106 mg, 0.77 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (42 mg, 0.05 mmol), 1,4-다이옥산 (3 mL) 및 물 (0.2 mL)을 넣었다. 10분간 질소로 베블링하여 혼합물에서 공기를 제거하고, 혼합물을 110°C에서 2시간 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 필터 케이크를 에틸 아세테이트 (50 mL)로 행구었다. 여과물을 포화 브린 (50 mL)으로 행구고, 무수 소듐 설피아이트 상에서 건조 및 여과하였다. 여과물을 진공 농축한 다음 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (*n*-헥산/EtOAc (v/v) = 5/1), 표제 화합물을 노란색 고체로 수득하였다 (29 mg, 18%).

[1280] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.40 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.19 (dd, $J = 8.7, 2.8$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J = 6.0$ Hz, 5H), 7.21 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.85 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.08 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.22 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 2.04 (s, 2H), 1.57–1.28 (m, 8H).

[1281] 단계 7: (+/-)-*trans*-3-((5-플루오로-2-(5-플루오로-2-페닐-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산

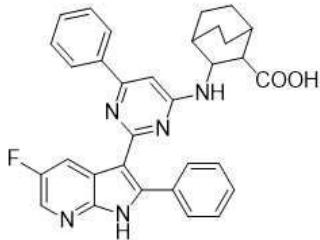
[1282] THF/MeOH (v/v = 1/1, 3 mL) 중의 (+/-)-*trans*-메틸 3-((5-플루오로-2-(5-플루오로-2-페닐-1-토실-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (29 mg, 0.05 mmol) 용액에, 소듐 하이드록사이드 수용액 (4 M, 0.13 mL, 0.50 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 30°C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (10 mL)을 첨가하고, 수득된 혼합물에 염산 (1 M)을 첨가하여 pH 약 5.5로 산성화하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (20 mL x 3)로 추출하고, 조합한 유기층을 포화 브린 (50 mL)으로 행구 후 무수 소듐 설피아이트 상에서 건조한 다음 여과하였다. 여과물을 진공 농축하여 용매를 제거하고, 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH (v/v) = 10/1), 표제 화합물을 노란색 고체로 수득하였다 (19 mg, 89%).

[1283] MS (ESI, pos. ion) m/z : 476.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[1284] HRMS (ESI, pos. ion) m/z : 476.1900 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $(\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_2)^{[\text{M}+\text{H}]^+}$ 이론치: 476.1898;

[1285] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 12.31 (s, 1H), 8.38 (dd, $J = 9.9, 2.7$ Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 7.51 – 7.37 (m, 4H), 4.28 (s, 1H), 2.76 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.93 (s, 1H), 1.66 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 1.57 – 1.28 (m, 8H).

[1286] 실시예 43:
(+/-)-*trans*-3-((2-(5-플루오로-2-페닐-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)-6-페닐페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산



[1287]

[1288]

단계 1: (+/-)-*trans*-메틸 3-((2-(5-플루오로-2-페닐-1-토실-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-6-페닐페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[1289]

밀폐된 시험관에, 5-플루오로-2-페닐-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보를란-2-일)-1-토실-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘 (133 mg, 0.26 mmol), (+/-)-*trans*-메틸 3-((2-클로로-6-페닐페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (80 mg, 0.22 mmol), 포타슘 카보네이트 (90 mg, 0.65 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (36 mg, 0.04 mmol), 1,4-다이옥산 (3 mL) 및 물 (0.2 mL)을 넣었다. 10분간 질소로 버블링하여 혼합물에서 공기를 제거한 다음, 밀폐된 시험관내에서 혼합물을 110°C에서 3시간 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 필터 케이크를 에틸 아세테이트 (50 mL)로 헹구었다. 여과물을 포화 브린 (50 mL)으로 헹구고, 무수 소듐 설레이트 상에서 건조 및 여과하였다. 여과물을 진공 농축한 다음 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (*n*-헥산/EtOAc(v/v) = 5/1), 표제 화합물을 노란색 고체로 수득하였다 (57 mg, 38%).

[1290]

MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 702.2[M+H]⁺;

[1291]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.48 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.55 – 7.47 (m, 6H), 7.39 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.36 – 7.31 (m, 2H), 7.22 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.63 (s, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.35 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.41 – 2.31 (m, 4H), 1.88 (s, 1H), 1.83 – 1.59 (m, 8H).

[1292]

단계 2: (+/-)-*trans*-3-((2-(5-플루오로-2-페닐-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-6-페닐페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산

[1293]

THF/MeOH (v/v=1/1, 1.0 mL) 중의 (+/-)-*trans*-메틸 3-((2-(5-플루오로-2-페닐-1-토실-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-6-페닐페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (51 mg, 0.07 mmol) 용액에 소듐 하이드록사이드 수용액 (4 M, 0.15 mL, 0.70 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 30°C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (10 mL)을 첨가하고, 수득된 혼합물에 염산 (1 M)을 첨가하여 pH 약 5.5로 산성화하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (20 mL x 3)로 추출하고, 조합한 유기층을 포화 브린 (50 mL)으로 헹군 후 무수 소듐 설레이트 상에서 건조한 다음 여과하였다. 여과물을 진공 농축하여 용매를 제거하고, 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH (v/v) = 10/1), 표제 화합물을 노란색 고체로 수득하였다 (35 mg, 90%).

[1294]

MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 534.2 [M+H]⁺;

[1295]

HRMS (ESI, pos. ion) *m/z*: 534.2317 [M+H]⁺, (C₃₂H₂₉FN₅O₂)⁺ 이론치: 534.2305;

[1296]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12.38 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.72 – 7.63 (m, 2H), 7.60 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.50 – 7.31 (m, 7H), 6.71 (s, 1H), 4.50 (s, 1H), 2.89 (s, 1H), 2.73 (s, 1H), 1.99 (s, 1H), 1.79 (s, 1H), 1.76 – 1.40 (m, 8H).

[1297]

실시예 44: (+/-)-*trans*-3-((2-(5-플루오로-2-페닐-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-7-메틸-7*H*-페롤로[2,3-*d*]페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산



[1298]

[1299] 단계 1: (+/-)-trans-메틸 3-((2-(5-플루오로-2-페닐-1-토실-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)-7-메틸-7H-페롤로[2,3-d]페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[1300] 밀폐된 시험관에, 5-플루오로-2-페닐-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1-토실-1H-페롤로[2,3-*b*]페리딘 (174 mg, 0.34 mmol), (+/-)-*trans*-메틸 3-((2-클로로-7-메틸-7H-페롤로[2,3-*d*]페리미딘-4-일)아미노)바이사이클[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (100 mg, 0.29 mmol), 포타슘 카보네이트 (118 mg, 0.86 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (47 mg, 0.06 mmol), 1,4-다이옥산 (3 mL) 및 물 (0.2 mL)을 넣었다. 10분간 질소로 베블링하여 혼합물을 공기를 제거하고, 혼합물을 110°C에서 3시간 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 필터 케이크를 에틸 아세테이트 (50 mL)로 행구었다. 여과물을 포화 브런 (50 mL)으로 행구고, 무수 소듐 설레이트 상에서 건조 및 여과하였다. 여과물을 진공 농축한 다음 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (*n*-헥산/EtOAc(v/v) = 5/1), 표제 화합물을 노란색 고체로 수득하였다 (58 mg, 30%).

[1301] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.52 (dd, $J = 9.0, 2.8$ Hz, 1H), 8.41 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.52 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 7.47 – 7.39 (m, 3H), 7.23 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.84 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 6.32 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 4.80 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.62 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.33 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 1.92 (s, 2H), 1.71–1.63 (m, 6H), 1.49 (d, $J = 10.6$ Hz, 2H).

[1302] 단계 2: (+/-)-trans-3-((2-(5-플루오로-2-페닐-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)-7-메틸-7H-페롤로[2,3-d]페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산

[1303] THF/MeOH (v/v = 1/1, 1.0 mL) 중의 (+/-)-*trans*-메틸 3-((2-(5-플루오로-2-페닐-1-토실-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-7-메틸-7*H*-페롤로[2,3-*d*]페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (58 mg, 0.09 mmol) 용액에 소듐 하이드록사이드/물 용액(4 M, 0.23 mL, 0.90 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 30°C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (10 mL)을 첨가하고, 수득된 혼합물에 염산 (1 M)을 첨가하여 pH 약 5.5로 산성화하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (20 mL x 3)로 추출하고, 조합한 유기층을 포화 브린 (50 mL)으로 행군 후 무수 소듐 설페이트 상에서 건조한 다음 여과하였다. 여과물을 진공 농축하여 용매를 제거하고, 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH (v/v) = 10/1), 표제 화합물을 노란색 고체로 수득하였다 (29 mg, 66%).

[1304] MS (ESI, positive) m/z : 511.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[1305] HRMS (ESI, pos. ion) m/z : 511.2267 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $(\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{FN}_6\text{O}_2)^{+}$ 윤치: 511.2258;

[1306] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12.21 (s, 1H), 8.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.71 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.48 – 7.37 (m, 3H), 7.18 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.53 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 2.66 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 1.97 (s, 1H), 1.79 – 1.66 (m, 4H), 1.49 – 1.29 (m, 6H).

[1307] 실시예 45: (+/-)-*trans*-3-((5-플루오로-2-(5-플루오로-4-메틸-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산



[1308]

단계 1: 5-플루오로-3-요오도-4-메틸파리딘-2-아민

빙초산 (13 mL) 중의 5-플루오로-4-메틸파리딘-2-아민 (2.00 g, 15.9 mmol) 용액에, 트리플루오로아세트산 (0.13 mL) 및 NIS (3.75 g, 16.2 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 rt에서 교반한 다음 엎음을 (50 mL)에 부었다. 수득되는 혼합물에 농축 암모니아를 첨가하여 pH9로 적정한 다음 여과하였다. 필터 케이크를 물로 헹구고, 진공 건조하여 노란색 고체를 수득하였다 (2.87 g, 72%).

[1311] MS (ESI, pos.ion) m/z : 252.9 [$M+H$]⁺;[1312] 1 H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.83 (s, 1H), 4.89 (s, 3H), 2.37 (d, J = 2.0 Hz, 2H).단계 2: 5-플루오로-4-메틸-3-((트리메틸실릴)에티닐)파리딘-2-아민

트리에틸아민 (58 mL) 및 테트라하이드로푸란 (11.6 mL) 혼합 용매 중의 5-플루오로-3-요오도-4-메틸파리딘-2-아민 (2.88 g, 11.4 mmol) 용액에, Pd(PPh₃)₂Cl₂ (810 mg, 1.14 mmol), 요오드화제1구리 (435 mg, 2.28 mmol) 및 트리메틸실릴아세틸렌 (3.23 mL, 22.9 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 rt에서 질소 보호 하에 교반하고, 암모늄 클로라이드 포화 수용액으로 희석 (100 mL)하였다. 수득되는 혼합물을 에틸 아세테이트 (100 mL x 3)로 추출하고, 조합한 유기층을 포화 브린 (200 mL)으로 헹군 후 무수 소듐 설페이트 상에서 건조한 다음 여과하였다. 여과물을 진공 농축하여 용매를 제거하고, 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (*n*-헥산/EtOAc (v/v) = 5/1), 표제 화합물을 검은 고체로서 수득하였다 (1.72 g, 68%).

[1315] MS (ESI, pos.ion) m/z : 223.1 [$M+H$]⁺;[1316] 1 H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.83 (s, 1H), 2.33 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 0.30 (s, 9H).단계 3: 5-플루오로-4-메틸-1*H*-파롤로[2,3-*b*]파리딘

DMF (16 mL) 중의 5-플루오로-4-메틸-3-((트리메틸실릴)에티닐)파리딘-2-아민 (1.72 g, 7.74 mmol) 용액에 포타슘 *tert*-부톡사이드 (2.60 g, 23.2 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 80°C에서 1시간 질소 보호 하에 교반한 다음 rt로 냉각시키고. 반응 혼합물에 물 (100 mL)을 첨가한 후 수득된 혼합물을 에틸 아세테이트 (100 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 브린으로 헹구고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조 및 여과하였다. 여과물을 진공 농축한 다음 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EA (v/v) = 5/1), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (550 mg, 47%).

[1319] MS (ESI, pos.ion) m/z : 151.1 [$M+H$]⁺;

[1320] 1 H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.62 (s, 1H), 8.16 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.42 – 7.33 (m, 1H), 6.53 (dd, J = 3.1, 2.1 Hz, 1H), 2.53 (d, J = 1.0 Hz, 3H).

단계 4: 3-브로모-5-플루오로-4-메틸-1*H*-파롤로[2,3-*b*]파리딘

DMF (8 mL) 중의 5-플루오로-4-메틸-1*H*-파롤로[2,3-*b*]파리딘 (540 mg, 3.60 mmol) 용액에 브롬 (0.37 mL, 7.19 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 2시간 교반하였다. Na₂S₂O₃ 포화 수용액 (50 mL)을 첨가하여 반응을 퀸칭시키고, 수득된 혼합물을 EtOAc (50 mL x 3)로 추출하였다. 유기상을 조합하여 포화 브린 (50 mL x 3)으로 헹구고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조 및 여과한 다음 여과물을 진공 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 (*n*-헥산/EtOAc (v/v) = 5/1), 표제 화합물을 백색 고형물로서 수득하였다 (760 mg, 92%).

[1323] MS (ESI, pos. ion) m/z : 231.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[1324] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 12.13 (s, 1H), 8.20 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 2.66 (s, 3H).

[1325] 단계 5: 3-브로모-5-플루오로-4-메틸-1-토실-1H-페롤로[2,3-b]페리딘

[1326] 건조된 테트라하이드로푸란 (10 mL)에 3-브로모-5-플루오로-4-메틸-1H-페롤로[2,3-b]페리딘 (760 mg, 3.32 mmol)을 첨가하였다. 소듐 하이드라이드 (265 mg, 6.63 mmol, 60%)를 이 용액에 0°C에서 첨가하고, 수득된 혼합물을 0°C에서 30분간 교반하였다. 그런 후, *p*-톨루엔설포닐 클로라이드 (759 mg, 3.98 mmol)를 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 rt로 승온시켜 밤새 교반하였다. 물 (100 mL)을 첨가하여 반응을 끝내시키고, 수득된 혼합물을 EtOAc (100 mL x 3)로 추출하였다. 유기상을 조합하여 무수 Na_2SO_4 상에서 건조 및 여과한 다음 여과물을 진공 농축하였다. 잔류물을 실리카 젤 크로마토그래피로 정제하여 (*n*-헥산/ EtOAc (v/v) = 10/1), 표제 화합물을 노란색 고체로 수득하였다 (840 mg, 66%).

[1327] MS (ESI, pos. ion) m/z : 382.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[1328] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.24 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 2.68 (d, J = 1.3 Hz, 3H), 2.40 (s, 3H).

[1329] 단계 6: 5-플루오로-4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1-토실-1H-페롤로[2,3-b]페리딘

[1330] 마이크로웨이브 시험관에, 3-브로모-5-플루오로-4-메틸-1-토실-1H-페롤로[2,3-b]페리딘 (400 mg, 1.04 mmol), 비스(피나콜라토)다이보론 (397 mg, 1.56 mmol), 포타슘 아세테이트 (204 mg, 2.08 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (85 mg, 0.10 mmol) 및 다이메톡시에탄 (5 mL)을 넣었다. 10분간 질소로 베블링하여 혼합물에서 공기를 제거하고, 혼합물을 130°C에서 2시간 동안 마이크로웨이브로 가열하면서 교반하였다. 혼합물을 rt로 냉각시키고, 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 필터 케이크를 에틸 아세테이트 (10 mL)로 헹구고, 여과액을 조합하여 진공 농축하여 건조하였다. 잔류물을 실리카 젤 크로마토그래피로 정제하여 (*n*-헥산/ EtOAc (v/v) = 10/1), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (352 mg, 78%).

[1331] MS (ESI, pos. ion) m/z : 431.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1332] 단계 7: (+/-)-trans-메틸 3-((5-플루오로-2-(5-플루오로-4-메틸-1-토실-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[1333] 밀폐된 시험관에, 5-플루오로-4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1-토실-1H-페롤로[2,3-b]페리딘 (163 mg, 0.38 mmol), (+/-)-trans-메틸 3-((2-클로로-5-플루오로페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (100 mg, 0.32 mmol), 포타슘 카보네이트 (132 mg, 0.96 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (52 mg, 0.06 mmol), 1,4-다이옥산 (3 mL) 및 물 (0.2 mL)을 넣었다. 10분간 질소로 베블링하여 혼합물에서 공기를 제거하고, 혼합물을 110°C에서 3시간 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 필터 케이크를 에틸 아세테이트 (50 mL)로 헹구었다. 여과물을 포화 브린 (50 mL)으로 헹구고, 무수 소듐 설피아이트 상에서 건조 및 여과하였다. 여과물을 진공 농축한 다음 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (*n*-헥산/ EtOAc (v/v) = 5/1), 표제 화합물을 노란색 고체로 수득하였다 (120 mg, 65%).

[1334] MS (ESI, pos. ion) m/z : 582.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[1335] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.25 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 8.10 (dd, J = 11.7, 5.7 Hz, 3H), 7.30 (s, 1H), 5.19 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.68 (s, 1H), 3.52 (s, 3H), 2.62 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 2.45 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.04 (s, 1H), 1.95 (s, 2H), 1.87 - 1.62 (m, 8H).

[1336] 단계 8: (+/-)-trans-3-((5-플루오로-2-(5-플루오로-4-메틸-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산

[1337] THF/MeOH (v/v = 1/1, 4 mL) 중의 (+/-)-trans-메틸 3-((5-플루오로-2-(5-플루오로-4-메틸-1-토실-1H-페롤로

[2,3-*b*]페리딘-3-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (120 mg, 0.21 mmol) 용액에, 소듐 하이드록사이드 수용액 (4 M, 0.53 mL, 2.10 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 30°C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (10 mL)을 첨가하고, 수득된 혼합물에 염산 (1 M)을 첨가하여 pH 약 5.5로 산성화하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (20 mL x 3)로 추출하고, 조합한 유기층을 포화 브린으로 헹구 후 무수 소듐 설페이트 상에서 건조한 다음 여과하였다. 여과물을 진공 농축하여 용매를 제거하고, 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH (v/v) = 10/1), 표제 화합물을 노란색 고체로 수득하였다 (32 mg, 38%).

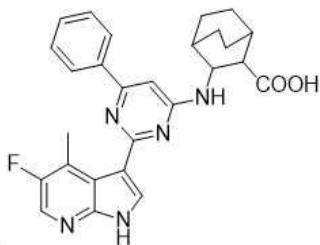
[1338] MS (ESI, pos. ion) m/z : 414.1 $[M+H]^+$;

[1339] HRMS (ESI, pos. ion) m/z : 414.1750 $[M+H]^+$, $(C_{21}H_{22}F_2N_5O_2)^{[M+H]}_+ \text{이론치: } 414.1742$;

[1340] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12.31 (s, 1H), 12.07 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.27 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.10 (s, 2H), 7.60 – 7.38 (m, 4H), 6.76 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 2.53 (d, J = 2.5 Hz, 4H), 1.99 (s, 2H), 1.86 – 1.39 (m, 8H);

[1341] ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 175.93, 167.43, 158.37, 158.31, 156.07, 153.72, 151.71, 151.60, 146.15, 138.48, 138.31, 132.21, 132.02, 131.80, 131.45, 131.14, 129.11, 126.98, 126.81, 117.69, 67.90, 50.33, 48.21, 38.59, 30.28, 29.08, 28.83, 28.74, 25.74, 24.27, 23.74, 22.84, 21.48, 19.43, 14.32, 13.61, 13.56, 11.25.

[1342] 실시예 46: (+/-)-*trans*-3-((2-(5-플루오로-4-메틸-1H-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-6-페닐 페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산



[1343]

[1344] 단계 1: (+/-)-*trans*-메틸 3-((2-(5-플루오로-4-메틸-1-토실-1H-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-6-페닐페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

밀폐된 시험관에, 5-플루오로-4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1-토실-1H-페롤로[2,3-*b*]페리딘 (112 mg, 0.26 mmol), (+/-)-*trans*-메틸 3-((2-클로로-6-페닐페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (80 mg, 0.22 mmol), 포타슘 카보네이트 (89 mg, 0.65 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (35 mg, 0.04 mmol), 1,4-다이옥산 (3 mL) 및 물 (0.2 mL)을 넣었다. 10분간 질소로 벌브링하여 혼합물에서 공기를 제거하고, 혼합물을 110°C에서 3시간 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 필터 케이크를 에틸 아세테이트 (50 mL)로 헹구었다. 여과물을 포화 브린 (50 mL)으로 헹구고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조 및 여과하였다. 여과물을 진공 농축한 다음 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (*n*-헥산/EtOAc (v/v) = 5/1), 표제 화합물을 노란색 고체로 수득하였다 (92 mg, 67%).

[1346] 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.37 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.07 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 7.54 – 7.46 (m, 3H), 7.30 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.29 (s, 1H), 4.46 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.46 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.10 (s, 1H), 1.96 – 1.94 (m, 1H), 1.71 (m, 8H).

[1347] 단계 2: (+/-)-*trans*-3-((2-(5-플루오로-4-메틸-1H-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-6-페닐페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산

[1348] THF/MeOH (v/v = 1/1, 4 mL) 중의 (+/-)-*trans*-메틸 3-((2-(5-플루오로-4-메틸-1-토실-1H-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-6-페닐페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (92 mg, 0.14 mmol) 용액에, 소듐 하이드록사이드 수용액 (4 M, 0.33 mL, 1.40 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 30°C에서 밤새 교반하였다. 반응

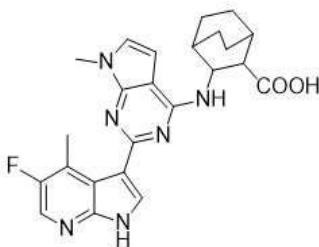
혼합물에 물 (10 mL)을 첨가하고, 수득된 혼합물에 염산 (1 M)을 첨가하여 pH 약 5.5로 산성화하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (20 mL x 3)로 추출하고, 조합한 유기층을 포화 브린 (50 mL)으로 헹군 후 무수 소듐 설페이트 상에서 건조한 다음 여과하였다. 여과물을 진공 농축하여 용매를 제거하고, 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH (v/v) = 10/1), 표제 화합물을 노란색 고체로 수득하였다 (49 mg, 72%).

[1349] MS (ESI, pos. ion) m/z : 472.5 $[M+H]^+$;

[1350] HRMS (ESI, pos. ion) m/z : 472.2147 $[M+H]^+$, $(C_{27}H_{27}FN_5O_2)^+[M+H]^+$ 이론치: 472.2149;

[1351] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12.13 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.04 (s, 2H), 7.51 (d, J = 7.6 Hz, 4H), 6.81 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 2.84 (s, 3H), 1.96 (s, 1H), 1.83-1.39 (m, 10H).

[1352] 실시예 47: (+/-)-*trans*-3-((2-(5-플루오로-4-메틸-1H-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-7-메틸-7H-페롤로[2,3-*d*]페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산



[1353]

단계 1: (+/-)-*trans*-메틸 3-((2-(5-플루오로-4-메틸-1-토실-1H-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-7-메틸-7H-페롤로[2,3-*d*]페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

밀폐된 시험관에, 5-플루오로-4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보를란-2-일)-1-토실-1H-페롤로[2,3-*b*]페리딘 (91 mg, 0.21 mmol), (+/-)-*trans*-메틸 3-((2-클로로-7-메틸-7H-페롤로[2,3-*d*]페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (60 mg, 0.17 mmol), 포타슘 카보네이트 (71 mg, 0.51 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (28 mg, 0.03 mmol), 1,4-다이옥산 (3 mL) 및 물 (0.2 mL)을 넣었다. 10분간 질소로 베블링하여 혼합물을 공기를 제거하고, 혼합물을 110°C에서 4시간 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 필터 케이크를 에틸 아세테이트 (50 mL)로 헹구었다. 여과물을 포화 브린 (50 mL)으로 헹구고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조 및 여과하였다. 여과물을 진공 농축한 다음 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (*n*-헥산/EtOAc(v/v) = 5/1), 표제 화합물을 노란색 고체로 수득하였다 (77 mg, 73%).

[1356] 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.32 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.13 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.78 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.77 (s, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.47 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.03 (s, 2H), 1.90 - 1.62 (m, 8H).

단계 2: (+/-)-*trans*-3-((2-(5-플루오로-4-메틸-1H-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-7-메틸-7H-페롤로[2,3-*d*]페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산

THF/MeOH (v/v = 1/1, 4 mL) 중의 (+/-)-*trans*-메틸 3-((2-(5-플루오로-4-메틸-1-토실-1H-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-7-메틸-7H-페롤로[2,3-*d*]페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (75 mg, 0.12 mmol) 용액에 소듐 하이드록사이드/물 (4 M, 0.30 mL, 1.20 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 30°C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (10 mL)을 첨가하고, 수득된 혼합물에 염산 (1 M)을 첨가하여 pH 약 5.5로 산성화하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (20 mL x 3)로 추출하고, 조합한 유기층을 포화 브린 (50 mL)으로 헹군 후 무수 소듐 설페이트 상에서 건조한 다음 여과하였다. 여과물을 진공 농축하여 용매를 제거하고, 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH (v/v) = 10/1), 표제 화합물을 노란색 고체로 수득하였다 (19 mg, 35%).

[1359] MS (ESI, pos. ion) m/z : 449.5 $[M+H]^+$;

[1360] HRMS (ESI, pos. ion) m/z : 449.2115 $[M+H]^+$, $(C_{24}H_{26}FN_6O_2)[M+H]^+$ 이론치: 449.2101;

[1361] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12.09 (s, 1H), 8.26 – 8.07 (m, 2H), 7.96 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.78 – 7.59 (m, 1H), 7.50 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.14 (s, 1H), 2.79 (s, 4H), 1.97 (s, 1H), 1.63 (m, 8H).

[1362] 실시예 48: (+/-)-*trans*-3-((5-플루오로-2-(5-플루오로-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-6-페닐 페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산

[1363]

[1364] 단계 1: (+/-)-*trans*-메틸 3-((2,6-다이클로로-5-플루오로페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[1365] 반응 플라스크에, 2,4,6-트리클로로-5-플루오로페리미딘 (10.00 g, 49.65 mmol), 포타슘 카보네이트 (21.00 g, 148.90 mmol), (+/-)-*trans*-메틸 3-아미노바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (10.00 g, 54.61 mmol) 및 DMF (50 mL)를 넣었다. 혼합물을 rt에서 5시간 동안 교반하였다. 반응이 완료되면, 반응 혼합물에 물 (100 mL)을 첨가하고, 수득된 혼합물을 에틸 아세테이트 (100 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 브린 (50 mL)으로 헹구고, 무수 소듐 셀페이트 상에서 건조 및 여과하였다. 여과물을 진공 농축한 다음 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 20/1), 표제 화합물을 연노란색 고체로서 수득하였다 (12.00 g, 69%).

[1366] MS (ESI, pos. ion) m/z : 348.10 $[M+H]^+$.

[1367] 단계 2: (+/-)-*trans*-메틸 3-((2-클로로-5-플루오로-6-페닐페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[1368] 아세토니트릴 (100 mL)에 (+/-)-*trans*-메틸 3-((2,6-다이클로로-5-플루오로페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (2.00 g, 5.74 mmol), 페닐보론산 (0.70 g, 5.74 mmol), 포타슘 아세테이트 (1.70 g, 17.2 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂ (0.50 g, 0.57 mmol)를 첨가한 다음 혼합물에 물 (5 mL)을 첨가하였다. 수득되는 혼합물을 80°C에서 12시간 질소 보호 하에 교반하였다. 혼합물을 여과하여 고체 불순물을 제거하였다. 여과물을 진공 농축하고, 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 20/1), 표제 화합물을 노란색 고체로 수득하였다 (430 mg, 19%).

[1369] MS (ESI, pos. ion) m/z : 390.1 $[M+H]^+$.

[1370] 단계 3: (+/-)-*trans*-메틸 3-((5-플루오로-2-(5-플루오로-1-토실-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-6-페닐페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[1371] THF (10 mL)에 5-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보를란-2-일)-1-토실-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘 (670 mg, 0.97 mmol, 60%), 포타슘 카보네이트 (570 mg, 4.10 mmol), 팔라듐 아세테이트 (23 mg, 0.10 mmol), X-Phos (100 mg, 0.20 mmol) 및 (+/-)-*trans*-메틸 3-((2-클로로-5-플루오로-6-페닐페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (400 mg, 1.02 mmol)를 첨가하였다. 그런 후, H₂O (1 mL)을 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 110°C로 가열하여 12시간 교반하였다. 혼합물을 여과하여 고체 불순물을 제거하였다. 여과물을 진공 농축하고, 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 8/1), 표제 화합물을 연노란색 고체로서 수득하였다 (200 mg, 30%).

[1372] MS (ESI, pos. ion) m/z : 644.3 $[M+H]^+$.

단계 4: (+/-)-trans-3-((5-플루오로-2-(5-플루오로-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)-6-페닐페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥坦-2-카르복시산

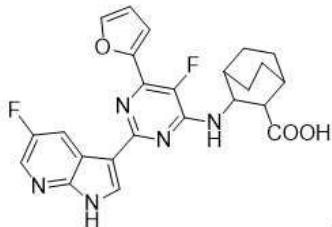
THF (8 mL) 및 MeOH (4 mL) 혼합 용매 중의 (+/-)-*trans*-메틸 3-((5-플루오로-2-(5-플루오로-1-토실-1*H*-피롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-6-페닐파리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (200 mg, 0.31 mmol) 용액에, NaOH (124 mg, 3.10 mmol)/물 (2 mL) 용액을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 rt에서 교반한 다음 물 (10 mL)로 희석하였다. 수득되는 혼합물을 염산 (1 M)을 첨가하여 pH 약 3-4로 산성화하였다. 수득되는 혼합물을 에틸 아세테이트 (20 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 브린 (50 mL)으로 헹구고, 무수 소듐 세레이트 상에서 건조 및 여과하였다. 여과물을 진공 농축하여 용매를 제거하고, 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH (v/v) = 10/1 - 5/1), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (100 mg, 68 %).

MS (ESI, pos. ion) m/z : 476.1[M+H]⁺;

HRMS (ESI, pos. ion) m/z : 476.1816 $[M+H]^+$, $(C_{26}H_{24}F_2N_5O_2)[M+H]^+$ 이론치: 476.1898;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12.52 (s, 1H), 12.26 (s, 1H), 8.68 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H), 8.25 (s, 1H), 7.53 (m, 4H), 4.70 (s, 1H), 3.58 (s, 2H), 2.89 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 2.17 (s, 1H), 2.01 (s, 1H), 1.95 (s, 1H), 1.50 (m, 5H).

실시예 49: (+/-)-trans-3-((5-플루오로-2-(5-플루오로-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)-6-(푸란-2-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥坦-2-카르복시산



2] 옥탄-2-카르복실레이트

[2.2.2] 옥탄-2-카르복실레이트 (2.00 g, 5.74 mmol), 2-푸란보론산 (0.65 g, 5.74 mmol), 포타슘 아세테이트 (1.70 g, 17.2 mmol) 및 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0.50 g, 0.57 mmol)를 첨가한 다음 혼합물에 물 (5 mL)을 첨가하였다. 수득되는 혼합물을 80°C에서 12시간 동안 질소 보호 하에 교반하였다. 혼합물을 여과하여 고체 불순물을 제거하였다. 여과물을 진공 농축하고, 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 20/1), 표제 화합물을 노란색 고체로 수득하였다 (700 mg, 30 %).

MS (ESI, pos. ion) m/z : 380.2[M+H]⁺.

단계 2: (+/-)-trans-메틸 3-((5-플루오로-2-(5-플루오로-1-토실-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)-6-(푸란-2-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

THF (10 mL)에 5-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1-토실-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘 (390 mg, 0.55 mmol, 60%), 포타슘 카보네이트 (290 mg, 2.10 mmol), 팔라듐 아세테이트 (11 mg, 0.05 mmol), X-Phos (50 mg, 0.10 mmol) 및 (+/-)-*trans*-메틸 3-((2-클로로-5-플루오로-6-페닐페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (200 mg, 1.02 mmol)를 첨가하였다. 이후, H₂O (1 mL)을 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 100°C까지 가열하여 12시간 교반하였다. 혼합물을 여과하여 고체 불순물을 제거하였다. 여과물을 진공 농축하고, 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 8/1), 표제 화합물을 연노란색 고체로서 수득하였다 (250 mg, 75 %).

MS (ESI, pos. ion) m/z : 634.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

단계 3: $(+/-)-trans-3-((5\text{-플루오로}-2-(5\text{-플루오로}-1H\text{-페놀로}[2,3-b]\text{페리دين}-3\text{-일})-6\text{-}(\text{푸른}-2\text{-일})\text{페리미دين}-$

4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산

[1387] THF/MeOH (v/v = 8 mL/4 mL) 중의 (+/-)-*trans*-메틸 3-((5-플루오로-2-(5-플루오로-1-토실-1*H*-피롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-6-(푸란-2-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (250 mg, 0.40 mmol) 용액에, 소듐 하이드록사이드 (140 mg, 4.00 mmol) / 물 (2 mL) 용액을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 rt에서 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (10 mL)을 첨가하고, 수득된 혼합물에 염산 (1 M)을 첨가하여 pH 약 3-4로 산성화하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (20 mL x 3)로 추출하고, 조합한 유기층을 포화 브린 (50 mL)으로 행군 후 무수 소듐 설페이트 상에서 건조한 다음 여과하였다. 여과물을 진공 농축한 다음 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH (v/v) = 10/1 - 5/1), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (120 mg, 54%).

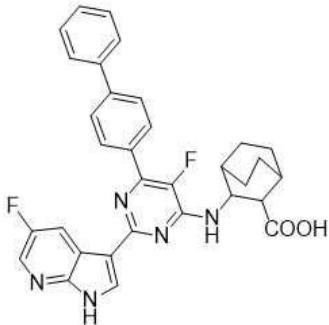
[1388] MS (ESI, pos. ion) m/z : 466.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[1389] HRMS (ESI, pos. ion) m/z : 466.1699 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ($\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 이론치: 466.1691;

[1390] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12.27 (s, 1H), 8.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.61 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 2.88 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 2.01 (s, 1H), 1.98 (s, 1H), 1.77 (m, 3H), 1.50 (m, 5H);

[1391] ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 176.04, 157.58, 157.32, 154.93, 152.60, 148.55, 146.40, 145.65, 140.32, 137.72, 137.24, 131.91, 131.62, 131.24, 118.82, 115.48, 114.30, 112.64, 51.14, 48.29, 40.40, 40.20, 39.99, 39.78.

[1392] 실시예 50: (+/-)-*trans*-3-((6-([1,1'-바이페닐]-4-일)-5-플루오로-2-(5-플루오로-1*H*-피롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산



[1393]

[1394] 단계 1: (+/-)-*trans*-메틸 3-((6-([1,1'-바이페닐]-4-일)-2-클로로-5-플루오로페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[1395] 아세토니트릴 (50 mL)에, (+/-)-*trans*-메틸 3-((2,6-다이클로로-5-플루오로페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (1.00 g, 2.87 mmol), [1,1'-바이페닐]-4-일보론산 (0.57 g, 2.87 mmol), 포타슘 아세테이트 (0.85 g, 8.62 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂ (0.25 g, 0.28 mmol)을 첨가한 다음 혼합물에 물 (2 mL)을 첨가하였다. 수득되는 혼합물을 80°C에서 12시간 동안 질소 보호 하에 교반하였다. 혼합물을 여과하여 고체 불순물을 제거하였다. 여과물을 진공 농축하고, 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 20/1), 표제 화합물을 노란색 고체로 수득하였다 (600 mg, 45 %).

[1396] MS (ESI, pos. ion) m/z : 466.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1397] 단계 2: (+/-)-*trans*-메틸 3-((6-([1,1'-바이페닐]-4-일)-5-플루오로-2-(5-플루오로-1-토실-1*H*-피롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[1398] THF (10 mL)에 5-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤-2-일)-1-토실-1*H*-피롤로[2,3-*b*]페리딘 (450 mg, 0.64 mmol, 60 %), 포타슘 카보네이트 (355 mg, 2.57 mmol), 팔라듐 아세테이트 (14 mg, 0.06 mmol), X-Phos (61 mg, 0.12 mmol) 및 (+/-)-*trans*-메틸 3-((6-([1,1'-바이페닐]-4-일)-2-클로로-5-플루오로페리미딘-

4-일)아미노)바이사이클 [2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (300 mg, 0.64 mmol)를 첨가하였다. 그런 후, H₂O (0.5 mL)을 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 80°C로 가열하여, 12시간 교반하였다. 혼합물을 여과하여 고체 불순물을 제거하였다. 여과물을 진공 농축하고, 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 8/1), 표제 화합물을 연노란색 고체로서 수득하였다 (300 mg, 65 %).

[1399] MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 720.1 [M+H]⁺.

[1400] 단계 3: (+/-)-*trans*-3-((6-([1,1'-바이페닐]-4-일)-5-플루오로-2-(5-플루오로-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산

[1401] THF (8 mL) 및 MeOH (4 mL) 혼합 용매 중의 (+/-)-*trans*-메틸 3-((6-([1,1'-바이페닐]-4-일)-5-플루오로-2-(5-플루오로-1-토실-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (300 mg, 0.42 mmol) 용액에, NaOH (184 mg, 4.20 mmol)/물 (2 mL) 용액을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 rt에서 교반한 다음 물 (10 mL)로 희석하였다. 수득되는 혼합물을 염산 (1 M)을 첨가하여 pH 약 3-4로 산성화하였다. 수득되는 혼합물을 에틸 아세테이트 (20 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 브린 (50 mL)으로 헹구고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조 및 여과하였다. 여과물을 진공 농축하여 용매를 제거하고, 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH (v/v) = 10/1 - 5/1), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (103 mg, 45 %).

[1402] MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 552.3 [M+H]⁺;

[1403] HRMS (ESI, pos. ion) *m/z*: 552.2221 [M+H]⁺, (C₃₂H₂₈F₂N₅O₂) [M+H]⁺ 이론치: 552.2211;

[1404] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) *δ* (ppm): 12.31 (s, 1H), 8.58 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 8.18 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.88 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.78 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.65 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.41 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.76 (s, 1H), 2.93 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.03 (s, 2H), 1.90 - 1.74 (m, 3H), 1.52 (m, 5H);

[1405] ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) *δ* (ppm): 176.07, 157.52, 157.43, 157.30, 154.91, 152.99, 152.86, 151.95, 146.43, 144.74, 144.68, 142.89, 141.88, 140.31, 139.87, 139.62, 133.69, 133.64, 131.90, 131.61, 131.30, 130.06, 129.60, 129.54, 129.48, 128.35, 127.24, 125.35, 118.86, 118.79, 115.55, 115.33, 114.42, 114.38, 40.44, 40.23, 40.02, 39.81, 39.60, 30.89.

[1406] 실시예 51: (+/-)-*trans*-3-((5-플루오로-2-(5-플루오로-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-6-(1-메틸-1*H*-페라졸-4-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산



[1407]

[1408] 단계 1: (+/-)-*trans*-메틸 3-((2-클로로-5-플루오로-6-(1-메틸-1*H*-페라졸-4-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[1409] 아세토니트릴 (25 mL)에, (+/-)-*trans*-메틸 3-((2,6-다이클로로-5-플루오로페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (0.50 g, 1.44 mmol), (1-메틸-1*H*-페라졸-4-일)보론산 (0.18 g, 1.44 mmol), 포타슘 아세테이트 (0.42 g, 4.31 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂ (0.13 g, 0.14 mmol)를 첨가한 다음, 혼합물에 물 (1 mL)을 첨가하였다. 수득되는 혼합물을 80°C에서 12시간 동안 질소 보호 하에 교반하였다. 혼합물을 여과하여, 고체 불순물을 제거하였다. 여과물을 진공 농축하고, 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 20/1), 표제 화합물을 노란색 고체로 수득하였다 (190 mg, 34%).

[1410] MS (ESI, pos. ion) m/z : 394.2 $[M+H]^+$.

[1411] 단계 2: (+/-)-*trans*-메틸 3-((5-플루오로-2-(5-플루오로-1-토실-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-6-(1-메틸-1*H*-페라졸-4-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[1412] THF (10 mL)에, 5-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보를란-2-일)-1-토실-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘 (422 mg, 0.61 mmol, 60 %), 포타슘 카보네이트 (280 mg, 2.03 mmol), 팔라듐 아세테이트 (22 mg, 0.10 mmol), X-Phos (100 mg, 0.20 mmol) 및 (+/-)-*trans*-메틸 3-((2-클로로-5-플루오로-6-(1-메틸-1*H*-페라졸-4-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (200 mg, 0.51 mmol)를 첨가하였다. 그 후, H_2O (0.5 mL)을 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 80°C로 가열하여, 12시간 교반하였다. 혼합물을 여과하여 고체 불순물을 제거하였다. 여과물을 진공 농축하고, 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 8/1), 표제 화합물을 연노란색 고체로서 수득하였다 (280 mg, 85 %).

[1413] MS (ESI, pos. ion) m/z : 648.3 $[M+H]^+$.

[1414] 단계 3: (+/-)-*trans*-3-((5-플루오로-2-(5-플루오로-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-6-(1-메틸-1*H*-페라졸-4-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산

[1415] THF (8 mL) 및 MeOH (4 mL) 혼합 용매 중의 (+/-)-*trans*-메틸 3-((5-플루오로-2-(5-플루오로-1-토실-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-6-(1-메틸-1*H*-페라졸-4-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (280 mg, 0.43 mmol) 용액에, NaOH (172 mg, 4.30 mmol)/물 (2 mL) 용액을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 rt에서 교반한 다음 물 (10 mL)을 첨가하였다. 수득되는 혼합물에 염산 (1 M)을 첨가하여 pH 약 3-4로 산성화하였다. 수득되는 혼합물을 에틸 아세테이트 (20 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 브린 (50 mL)으로 헹구고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조 및 여과하였다. 여과물을 진공 농축하여 용매를 제거하고, 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH (v/v) = 10/1 - 5/1), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (180 mg, 87 %).

[1416] MS (ESI, pos. ion) m/z : 480.1 $[M+H]^+$;

[1417] HRMS (ESI, pos. ion) m/z : 480.1964 $[M+H]^+$, $(C_{24}H_{24}F_2N_7O_2)[M+H]^+$ 쇠론치: 480.1960;

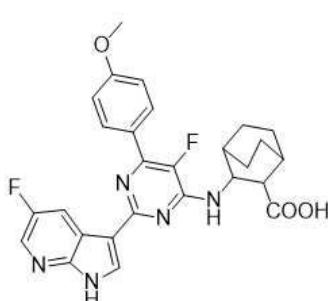
[1418] 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12.26 (s, 1H), 8.56 (dd, *J* = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.35 - 8.25 (m, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.89 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 2.01 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 1.79 (m, 3H), 1.56 (m, 4H), 1.19 (s, 2H);

[1419] ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 176.06, 157.51, 154.90, 152.16, 146.40, 140.65, 139.00, 131.99, 131.79, 131.27, 130.04, 125.35, 118.75, 116.78, 115.61, 115.40, 114.45, 51.00, 40.42, 40.21, 40.00, 39.79, 39.58, 28.84.

[1420] 실시예 52: (+/-)-*trans*-3-((5-플루오로-2-(5-플루오로-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-6-(4-메톡시페닐)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산

[1421]

[1422] 단계 1: (+/-)-*trans*-메틸 3-((2-클로로-5-플루오로-6-(4-메톡시페닐)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트



[1423] 아세토니트릴 (25 mL)에, (+/-)-*trans*-메틸 3-((2,6-다이클로로-5-플루오로파리미딘-4-일)아미노)바이사이클로 [2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (0.50 g, 1.44 mmol), *p*-메톡시페닐보론산 (0.22 g, 1.44 mmol), 포타슘 아세테이트 (0.42 g, 4.31 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂ (0.13 g, 0.14 mmol)를 첨가한 다음 혼합물에 물 (1 mL)을 첨가하였다. 수득되는 혼합물을 80°C에서 12시간 동안 질소 보호 하에 교반하였다. 혼합물을 여과하여 고체 불순물을 제거하였다. 여과물을 진공 농축하고, 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 20/1), 표제 화합물을 노란색 고체로 수득하였다 (200 mg, 33%).

[1424] MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 420.2 [M+H]⁺.

[1425] 단계 2: (+/-)-*trans*-메틸 3-((5-플루오로-2-(5-플루오로-1-토실-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-6-(4-메톡시페닐)파리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[1426] THF (10 mL)에, 5-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1-토실-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘 (363 mg, 0.52 mmol, 60%), 포타슘 카보네이트 (263 mg, 1.90 mmol), 팔라듐 아세테이트 (21 mg, 0.09 mmol), X-Phos (100 mg, 0.20 mmol) 및 (+/-)-*trans*-메틸 3-((2-클로로-5-플루오로-6-(4-메톡시페닐)파리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (200 mg, 0.47 mmol)를 첨가하였다. 그런 후, H₂O (0.5 mL)을 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 80°C로 가열하여, 12시간 교반하였다. 혼합물을 여과하여 고체 불순물을 제거하였다. 여과물을 진공 농축하고, 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 8/1), 표제 화합물을 연노란색 고체로서 수득하였다 (230 mg, 72%).

[1427] MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 674.2 [M+H]⁺.

[1428] 단계 3: (+/-)-*trans*-3-((5-플루오로-2-(5-플루오로-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-6-(4-메톡시페닐)파리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산

[1429] THF/MeOH (v/v = 8 mL/4 mL) 중의 (+/-)-*trans*-메틸 3-((5-플루오로-2-(5-플루오로-1-토실-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-6-(4-메톡시페닐)파리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (230 mg, 0.34 mmol) 용액에, 물 (1 mL) 중의 소듐 하이드록사이드 (136 mg, 3.40 mmol) 용액을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 rt에서 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (10 mL)을 첨가하고, 수득된 혼합물에 염산 (1 M)을 첨가하여 pH 약 3-4로 산성화하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (20 mL x 3)로 추출하고, 조합한 유기층을 포화 브린 (50 mL)으로 행군 후 무수 소듐 셀페이트 상에서 건조한 다음 여과하였다. 여과물을 진공 농축한 다음 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH (v/v) = 10/1 - 5/1), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (130 mg, 75%).

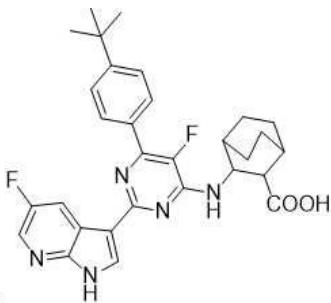
[1430] MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 506.3 [M+H]⁺;

[1431] HRMS (ESI, pos. ion) *m/z*: 506.2014 [M+H]⁺, (C₂₇H₂₆F₂N₅O₃)^{[M+H]⁺} 이론치: 506.2004;

[1432] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) *δ* (ppm): 12.27 (s, 1H), 8.55 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.30 (s, 2H), 8.07 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.54 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.73 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.90 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 2.02 (s, 2H), 1.80 (d, *J* = 9.9 Hz, 3H), 1.70 - 1.42 (m, 5H);

[1433] ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) *δ* (ppm): 176.06, 161.00, 157.22, 154.89, 152.91, 152.81, 151.92, 146.41, 139.61, 131.84, 131.55, 131.19, 130.56, 130.50, 128.48, 126.89, 125.35, 118.86, 115.53, 114.48, 55.74, 40.42, 40.22, 40.01, 39.80, 39.59, 30.88.

[1434] 실시예 53: (+/-)-*trans*-3-((6-(4-(*tert*-부틸)페닐)-5-플루오로-2-(5-플루오로-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)파리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산



[1435]

단계 1: (+/-)-trans-메틸 3-((6-(4-(tert-부틸)페닐)-2-클로로-5-플루오로페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[1437]

아세토니트릴 (25 mL)에, (+/-)-trans-메틸 3-((2,6-다이클로로-5-플루오로페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (0.50 g, 1.44 mmol), (4-(tert-부틸)페닐)보론산 (0.26 g, 1.44 mmol), 포타슘 아세테이트 (0.42 g, 4.31 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂ (0.13 g, 0.14 mmol)을 첨가한 다음 혼합물에 물 (1 mL)을 첨가하였다. 수득되는 혼합물을 80°C에서 12시간 동안 질소 보호 하에 교반하였다. 혼합물을 여과하여 고체 불순물을 제거하였다. 여과물을 진공 농축하고, 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 20/1), 표제 화합물을 노란색 고체로 수득하였다 (180 mg, 28%).

[1438]

MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 446.2 [M+H]⁺.

[1439]

단계 2: (+/-)-trans-메틸 3-((6-(4-(tert-부틸)페닐)-5-플루오로-2-(5-플루오로-1-토실-1H-페롤로[2.3-b]페리미딘-3-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[1440]

THF (10 mL)에, 5-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보를란-2-일)-1-토실-1H-페롤로[2.3-b]페리미딘 (308 mg, 0.44 mmol, 60%), 포타슘 카보네이트 (223 mg, 1.61 mmol), 팔라듐 아세테이트 (18 mg, 0.08 mmol), X-Phos (76 mg, 0.16 mmol) 및 (+/-)-trans-메틸 3-((6-(4-(tert-부틸)페닐)-2-클로로-5-플루오로페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (180 mg, 0.40 mmol)를 첨가하였다. 그런 후, H₂O (0.5 mL)을 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 질소 보호 하에 80°C까지 가열하여 12시간 교반하였다. 혼합물을 여과하여 고체 불순물을 제거하였다. 여과물을 진공 농축하고, 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 8/1), 표제 화합물을 연노란색 고체로서 수득하였다 (110 mg, 39%).

[1441]

단계 3: (+/-)-trans-3-((6-(4-(tert-부틸)페닐)-5-플루오로-2-(5-플루오로-1H-페롤로[2.3-b]페리미딘-3-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산

[1442]

THF/MeOH (v/v = 8 mL/4 mL) 중의 (+/-)-trans-메틸 3-((6-(4-(tert-부틸)페닐)-5-플루오로-2-(5-플루오로-1-토실-1H-페롤로[2.3-b]페리미딘-3-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (110 mg, 0.16 mmol) 용액에, 물 (1 mL) 중의 소듐 하이드록사이드 (62 mg, 1.60 mmol) 용액을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 rt에서 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (10 mL)을 첨가하고, 수득된 혼합물에 염산 (1 M)을 첨가하여 pH 약 3-4로 산성화하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (20 mL x 3)로 추출하고, 조합한 유기층을 포화 브런 (50 mL)으로 헹군 후 무수 소듐 설페이트 상에서 건조한 다음 여과하였다. 여과물을 진공 농축한 다음 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH (v/v) = 10/1 - 5/1), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (51 mg, 61%).

[1443]

MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 532.3 [M+H]⁺;

[1444]

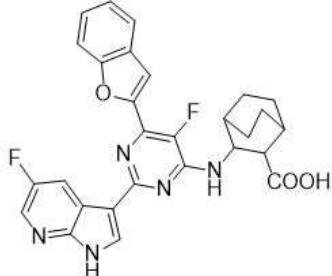
HRMS (ESI, pos. ion) *m/z*: 532.2523 [M+H]⁺, (C₃₀H₃₂F₂N₅O₂) [M+H]⁺ 이론치: 532.2524;

[1445]

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) *δ* (ppm): 12.52 (s, 1H), 12.27 (s, 1H), 8.70 (dd, *J* = 9.7, 2.5 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.29 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 8.24 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.54 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.69 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 2.88 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.01 (s, 1H), 1.95 (s, 1H), 1.84 - 1.72 (m, 3H), 1.64 - 1.40 (m, 5H), 1.34 (s, 9H);

[1446] ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 176.11, 158.23, 155.11, 153.03, 151.94, 145.84, 139.65, 135.85, 133.10, 132.59, 132.40, 132.14, 132.03, 128.49, 127.75, 125.81, 125.37, 118.81, 116.27, 108.31, 50.90, 48.00, 40.24, 40.10, 39.96, 39.82, 39.68, 34.84, 31.52, 30.88.

[1447] 실시예 54: (+/-)-*trans*-3-((6-(벤조푸란-2-일)-5-플루오로-2-(5-플루오로-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산



[1448]

[1449] 단계 1: (+/-)-*trans*-메틸 3-((6-(벤조푸란-2-일)-2-클로로-5-플루오로페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[1450] 아세토나트릴 (25 mL)에, (+/-)-*trans*-메틸 3-((2,6-다이클로로-5-플루오로페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (0.50 g, 1.44 mmol), 벤조푸란-2-일보론산 (0.23 g, 1.44 mmol), 포타슘 아세테이트 (0.42 g, 4.31 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂ (0.13 g, 0.14 mmol)을 첨가한 다음 혼합물에 물 (1 mL)을 첨가하였다. 수득되는 혼합물을 80°C에서 12시간 동안 질소 보호 하에 교반하였다. 혼합물을 여과하여 고체 불순물을 제거하였다. 여과물을 진공 농축하고, 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 20/1), 표제 화합물을 노란색 고체로 수득하였다 (230 mg, 37%).

[1451] MS (ESI, pos. ion) m/z : 430.2 [M+H]⁺.

[1452] 단계 2: (+/-)-*trans*-메틸 3-((6-(벤조푸란-2-일)-5-플루오로-2-(5-플루오로-1-토실-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[1453] THF (10 mL)에, 5-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보를란-2-일)-1-토실-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘 (445 mg, 0.64 mmol, 60 %), 포타슘 카보네이트 (300 mg, 2.14 mmol), 팔라듐 아세테이트 (24 mg, 0.10 mmol), X-Phos (102 mg, 0.20 mmol) 및 (+/-)-*trans*-메틸 3-((6-(벤조푸란-2-일)-2-클로로-5-플루오로페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (230 mg, 0.54 mmol)를 첨가하였다. 그런 후, H₂O (0.5 mL)을 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 110°C까지 가열하여 12시간 교반하였다. 혼합물을 여과하여 고체 불순물을 제거하였다. 여과물을 진공 농축하여 용매를 제거하고, 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 8/1), 표제 화합물을 연노란색 고체로서 수득하였다 (180 mg, 49%).

[1454] 단계 3: (+/-)-*trans*-3-((6-(벤조푸란-2-일)-5-플루오로-2-(5-플루오로-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산

[1455] THF/MeOH (v/v = 8 mL/4 mL) 중의 (+/-)-*trans*-메틸 3-((6-(벤조푸란-2-일)-5-플루오로-2-(5-플루오로-1-토실-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (180 mg, 0.26 mmol) 용액에, 물 (1 mL) 중의 소듐 하이드록사이드 (105 mg, 2.63 mmol) 용액을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 rt에서 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (10 mL)을 첨가하고, 수득된 혼합물에 염산 (1 M)을 첨가하여 pH 약 3-4로 산성화하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (20 mL x 3)로 추출하고, 조합한 유기층을 포화 브린 (50 mL)으로 헹군 후 무수 소듐 설페이트 상에서 건조한 다음 여과하였다. 여과물을 진공 농축하여 용매를 제거하고, 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH (v/v) = 10/1 - 5/1), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (91 mg, 67%).

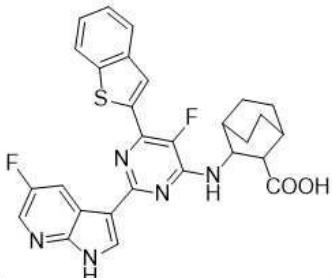
[1456] MS (ESI, pos. ion) m/z : 516.1 [M+H]⁺;

[1457] HRMS (ESI, pos. ion) m/z : 516.1845 [M+H]⁺, (C₂₈H₂₄F₂N₅O₃) [M+H]⁺ 이론치: 516.1847;

[1458] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12.35 (s, 1H), 8.62 (dd, J = 9.7, 2.5 Hz, 1H), 8.38 – 8.29 (m, 2H), 7.84 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.78 – 7.72 (m, 2H), 7.47 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.74 (s, 1H), 2.92 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 2.06 – 1.98 (m, 2H), 1.80 (m, 3H), 1.64 – 1.36 (m, 5H);

[1459] ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 176.04, 155.35, 155.09, 152.73, 151.93, 150.50, 146.40, 139.64, 131.50, 128.49, 128.24, 126.63, 125.37, 124.03, 122.68, 118.85, 118.80, 115.64, 115.50, 112.08, 110.33, 110.27, 40.24, 40.10, 39.96, 39.82, 39.68, 30.87.

[1460] 실시예 55: (+/-)-*trans*-3-((6-(벤조[*b*]티오펜-2-일)-5-플루오로-2-(5-플루오로-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산



[1461] ! +

[1462] 단계 1: (+/-)-*trans*-메틸 3-((6-(벤조[*b*]티오펜-2-일)-2-클로로-5-플루오로페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[1463] 아세토니트릴 (25 mL)에, (+/-)-*trans*-메틸 3-((2,6-다이클로로-5-플루오로페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (0.50 g, 1.44 mmol), 벤조[*b*]티오펜-2-일보론산 (0.25 g, 1.44 mmol), 포타슘 아세테이트 (0.42 g, 4.31 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂ (0.13 g, 0.14 mmol)를 첨가한 다음 혼합물에 물 (1 mL)을 첨가하였다. 수득되는 혼합물을 80°C에서 12시간 동안 질소 보호 하에 교반하였다. 혼합물을 여과하여 고체 불순물을 제거하였다. 여과물을 진공 농축하고, 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 20/1), 표제 화합물을 노란색 고체로 수득하였다 (300 mg, 47%).

[1464] MS (ESI, pos. ion) m/z : 446.0 [M+H]⁺.

[1465] 단계 2: (+/-)-*trans*-메틸 3-((6-(벤조[*b*]티오펜-2-일)-5-플루오로-2-(5-플루오로-1-토실-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[1466] THF (10 mL)에, 5-플루오로-3-((4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1-토실-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘 (513 mg, 0.74 mmol, 60 %), 포타슘 카보네이트 (371 mg, 2.69 mmol), 팔라듐 아세테이트 (30 mg, 0.13 mmol), X-Phos (128 mg, 0.26 mmol) 및 (+/-)-*trans*-메틸 3-((6-(벤조[*b*]티오펜-2-일)-2-클로로-5-플루오로페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (300 mg, 0.67 mmol)를 첨가하였다. 그런 후, H₂O (0.5 mL)을 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 80°C로 가열하여, 12시간 교반하였다. 혼합물을 여과하여 고체 불순물을 제거하였다. 여과물을 진공 농축하고, 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 8/1), 표제 화합물을 연노란색 고체로서 수득하였다 (200 mg, 42 %).

[1467] 단계 3: (+/-)-*trans*-3-((6-(벤조[*b*]티오펜-2-일)-5-플루오로-2-(5-플루오로-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산

[1468] THF/MeOH (v/v = 8 mL/4 mL) 중의 (+/-)-*trans*-메틸 3-((6-(벤조[*b*]티오펜-2-일)-5-플루오로-2-(5-플루오로-1-토실-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (200 mg, 0.28 mmol) 용액에, 물 (1 mL) 중의 소듐 하이드록사이드 (114 mg, 2.80 mmol) 용액을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 rt에서 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (10 mL)을 첨가하고, 수득된 혼합물에 염산 (1 M)을 첨가하여 pH 약 3-4로 산성화하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (20 mL x 3)로 추출하고, 조합한 유기층을 포화 브린 (50 mL)으로 험군 후 무수 소듐 설페이트 상에서 건조한 다음 여과하였다. 여과물을 진공 농축한 다음 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH (v/v) = 10/1 – 5/1), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (91

mg, 60%).

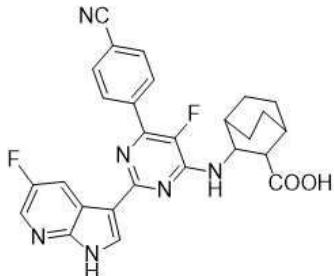
[1469] MS (ESI, pos. ion) m/z : 532.1[M+H]⁺;

[1470] HRMS (ESI, pos. ion) m/z : 532.1608[M+H]⁺, (C₂₈H₂₄F₂N₅O₂S)[M+H]⁺ 이론치: 532.1619;

[1471] 1 H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12.34 (s, 1H), 8.63 (dd, *J* = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.13 – 8.08 (m, 1H), 8.05 – 8.00 (m, 1H), 7.77 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.49 – 7.43 (m, 2H), 4.72 (s, 1H), 2.90 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 2.02 (d, *J* = 9.4 Hz, 2H), 1.87 – 1.75 (m, 3H), 1.65 – 1.42 (m, 5H);

[1472] 13 C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 176.07, 155.37, 151.94, 146.43, 140.73, 139.65, 131.47, 128.50, 126.35, 125.37, 125.27, 123.00, 119.13, 118.75, 118.72, 118.70, 115.54, 115.47, 115.40, 114.32, 113.87, 113.84, 40.25, 40.11, 39.97, 39.83, 39.69, 30.88.

[1473] 실시예 56: (+/-)-*trans*-3-((6-(4-시아노페닐)-5-플루오로-2-(5-플루오로-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)페리딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산



[1474]

[1475] 단계 1: (+/-)-*trans*-메틸 3-((2-클로로-6-(4-시아노페닐)-5-플루오로페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[1476] 아세토니트릴 (25 mL)에, (+/-)-*trans*-메틸 3-((2,6-다이클로로-5-플루오로페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (0.50 g, 1.44 mmol), (4-시아노페닐)보론산 (0.22 g, 1.44 mmol), 포타슘 아세테이트 (0.42 g, 4.31 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂ (0.13 g, 0.14 mmol)를 첨가한 다음 혼합물에 물 (1 mL)을 첨가하였다. 수득되는 혼합물을 80°C에서 12시간 동안 질소 보호 하에 교반하였다. 혼합물을 여과하여 고체 불순물을 제거하였다. 여과물을 진공 농축하고, 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 20/1), 표제 화합물을 노란색 고체로 수득하였다 (250 mg, 42 %).

[1477] MS (ESI, pos. ion) m/z : 415.1 [M+H]⁺.

[1478] 단계 2: (+/-)-*trans*-메틸 3-((6-(4-시아노페닐)-5-플루오로-2-(5-플루오로-1-토실-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[1479] THF (10 mL)에, 5-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보를란-2-일)-1-토실-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘 (460 mg, 0.66 mmol, 60%), 포타슘 카보네이트 (333 mg, 2.41 mmol), 팔라듐 아세테이트 (27 mg, 0.12 mmol), X-Phos (114 mg, 0.24 mmol) 및 (+/-)-*trans*-메틸 3-((2-클로로-6-(4-시아노페닐)-5-플루오로페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (250 mg, 0.60 mmol)를 첨가하였다. 그런 후, H₂O (0.5 mL)을 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 80°C로 가열하여, 12시간 교반하였다. 혼합물을 여과하여 고체 불순물을 제거하였다. 여과물을 진공 농축하고, 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 8/1), 표제 화합물을 연노란색 고체로서 수득하였다 (250 mg, 62 %).

[1480] 단계 3: (+/-)-*trans*-3-((6-(4-시아노페닐)-5-플루오로-2-(5-플루오로-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산

[1481] THF/MeOH (v/v = 8 mL/4 mL) 중의 (+/-)-*trans*-메틸 3-((6-(4-시아노페닐)-5-플루오로-2-(5-플루오로-1-토실-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (250 mg, 0.37

mmol) 용액에, 소듐 하이드록사이드 (149 mg, 3.70 mmol) / 물 (2 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 rt에서 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (10 mL)을 첨가하고, 수득된 혼합물에 염산을 첨가하여 pH 약 3-4로 산성화하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (20 mL x 3)로 추출하고, 조합한 유기층을 포화 브린 (50 mL)으로 헹군 후 무수 소듐 세լ파이트 상에서 건조한 다음 여과하였다. 여과물을 진공 농축한 다음 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH (v/v) = 10/1 - 5/1), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (120 mg, 64 %).

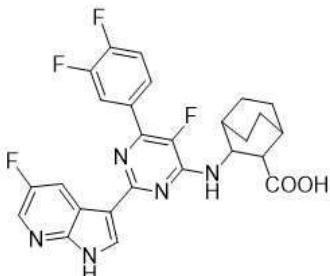
[1482] MS (ESI, pos. ion) m/z : 501.1[M+H]⁺;

[1483] HRMS (ESI, pos. ion) m/z : 501.1846 [M+H]⁺, (C₂₇H₂₃F₂N₆O₂) [M+H]⁺ 이론치: 501.1851;

[1484] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12.31 (s, 1H), 8.50 (dd, *J* = 9.5, 2.2 Hz, 1H), 8.32 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 8.02 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.76 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.75 (s, 1H), 2.92 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 2.02 (d, *J* = 11.4 Hz, 2H), 1.80 (m, 3H), 1.69 - 1.40 (m, 5H);

[1485] ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 176.05, 157.69, 157.64, 156.89, 155.29, 153.00, 152.92, 151.93, 146.38, 140.98, 139.64, 139.06, 139.03, 132.96, 131.72, 131.55, 129.83, 129.79, 128.49, 125.37, 119.09, 112.65, 40.24, 40.10, 39.96, 39.82, 39.68, 30.87.

[1486] 실시예 57: (+/-)-*trans*-3-((6-(3,4-다이플루오로페닐)-5-플루오로-2-(5-플루오로-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일)피리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산



[1487]

[1488] 단계 1: (+/-)-*trans*-메틸 3-((2-클로로-6-(3,4-다이플루오로페닐)-5-플루오로피리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[1489] 아세토니트릴 (25 mL)에, (+/-)-*trans*-메틸 3-((2,6-다이클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (0.50 g, 1.44 mmol), (3,4-다이플루오로페닐)보론산 (0.23 g, 1.44 mmol), 포타슘 아세테이트 (0.42 g, 4.31 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂ (0.13 g, 0.14 mmol)를 첨가한 다음 혼합물에 물 (1 mL)을 첨가하였다. 수득되는 혼합물을 80°C에서 12시간 동안 질소 보호 하에 교반하였다. 혼합물을 여과하여 고체 불순물을 제거하였다. 여과물을 진공 농축하고, 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 20/1), 표제 화합물을 노란색 고체로 수득하였다 (290 mg, 47 %).

[1490] MS (ESI, pos. ion) m/z : 426.1 [M+H]⁺.

[1491] 단계 2: (+/-)-*trans*-메틸 3-((6-(3,4-다이플루오로페닐)-5-플루오로-2-(5-플루오로-1-토실-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일)피리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[1492] THF (10 mL)에, 5-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보를란-2-일)-1-토실-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘 (520 mg, 0.74 mmol, 60 %), 포타슘 카보네이트 (376 mg, 2.72 mmol), 팔라듐 아세테이트 (30 mg, 0.14 mmol), X-Phos (130 mg, 0.28 mmol) 및 (+/-)-*trans*-메틸 3-((2-클로로-6-(3,4-다이플루오로페닐)-5-플루오로피리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (290 mg, 0.68 mmol)를 첨가하였다. 그런 후, H₂O (0.5 mL)을 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 80°C로 가열하여, 12시간 교반하였다. 혼합물을 여과하여 고체 불순물을 제거하였다. 여과물을 진공 농축하고, 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 8/1), 표제 화합물을 연노란색 고체로서 수득하였다 (240 mg, 52 %).

[1493] MS (ESI, pos. ion) m/z : 680.1 [M+H]⁺.

[1494] 단계 3: $(+/-)-trans$ -3-((6-(3,4-다이플루오로페닐)-5-플루오로-2-(5-플루오로-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산

[1495] THF/MeOH (v/v = 8 mL/4 mL) 중의 $(+/-)-trans$ -메틸 3-((6-(3,4-다이플루오로페닐)-5-플루오로-2-(5-플루오로-1-토실-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (240 mg, 0.35 mmol) 용액에, 소듐 하이드록사이드 (141 mg, 3.40 mmol)/물 (1 mL) 용액을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 rt에서 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (10 mL)을 첨가하고, 수득된 혼합물에 염산 (1 M)을 첨가하여 pH 3-4로 산성화하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (20 mL x 3)로 추출하고, 조합한 유기층을 포화 브린 (50 mL)으로 헹군 후 무수 소듐 설페이트 상에서 건조한 다음 여과하였다. 여과물을 진공 농축한 다음 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH (v/v) = 10/1 - 5/1), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (97 mg, 54 %).

[1496] MS (ESI, pos. ion) m/z : 512.2[M+H]⁺;

[1497] HRMS (ESI, pos. ion) m/z : 512.1699 [M+H]⁺, ($C_{26}H_{22}F_4N_5O_2$)[M+H]⁺ 이론치: 512.1710;

[1498] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12.30 (s, 1H), 8.51 (dd, J = 9.7, 2.5 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.10 (dd, J = 10.1, 8.5 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.70 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.74 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 2.92 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 2.02 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 1.87 - 1.73 (m, 3H), 1.69 - 1.40 (m, 5H);

[1499] ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 176.04, 158.28, 157.52, 157.46, 157.03, 156.88, 155.29, 152.99, 152.90, 151.93, 146.39, 140.60, 139.64, 131.63, 128.49, 126.29, 125.36, 118.72, 118.29, 118.17, 114.11, 40.23, 40.09, 39.95, 39.81, 39.68, 30.86.

[1500] 실시예 58: $(+/-)-trans$ -3-((5-플루오로-2-(5-플루오로-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)-6-(푸란-3-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산

[1501]

[1502] 단계 1: $(+/-)-trans$ -메틸 3-((2-클로로-5-플루오로-6-(푸란-3-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[1503] 아세토니트릴에, $(+/-)-trans$ -메틸-3-((2,6-다이클로로-5-플루오로페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (0.50 g, 1.44 mmol), 푸란-3-일보론산 (0.16 g, 1.44 mmol), 포타슘 아세테이트 (0.42 g, 4.31 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂ (0.13 g, 0.14 mmol)를 첨가한 다음 혼합물에 물 (1 mL)을 첨가하였다. 수득되는 혼합물을 80°C에서 12시간 동안 질소 보호 하에 교반하였다. 혼합물을 여과하여 고체 불순물을 제거하였다. 여과물을 진공 농축하고, 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 20/1), 표제 화합물을 노란색 고체로 수득하였다 (140 mg, 30%).

[1504] MS (ESI, pos. ion) m/z : 380.2 [M+H]⁺.

[1505] 단계 2: $(+/-)-trans$ -메틸 3-((5-플루오로-2-(5-플루오로-1-토실-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)-6-(푸란-3-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[1506] THF (10 mL)에, 5-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보란-2-일)-1-토실-1H-페롤로[2,3-b]페리딘 (442 mg, 0.63 mmol, 60%), 포타슘 카보네이트 (203 mg, 1.46 mmol), 팔라듐 아세테이트 (16 mg, 0.07 mmol), X-Phos (70 mg, 0.14 mmol) 및 $(+/-)-trans$ -메틸 3-((2-클로로-5-플루오로-6-(푸란-3-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (140 mg, 0.35 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 80°C에서 12시간 동안 질소 보호 하에 교반하였다. 혼합물을 여과하여 고체 불순물을 제거하였다. 여과물을 진공 농축하고, 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH (v/v) = 10/1 - 5/1), 표제 화합물을 노란색 고체로 수득하였다 (140 mg, 30%).

mg, 0.36 mmol)를 첨가하였다. 그런 후, H₂O (0.5 mL)을 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 80°C로 가열하여, 12시간 교반하였다. 혼합물을 여과하여 고체 불순물을 제거하였다. 여과물을 진공 농축하고, 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 8/1), 표제 화합물을 연노란색 고체로서 수득하였다 (198 mg, 85%).

[1507] MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 634.2 [M+H]⁺.

[1508] 단계 3: (+/-)-*trans*-3-((5-플루오로-2-(5-플루오로-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-6-(푸란-3-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산

THF/MeOH (v/v = 8 mL/4 mL) 중의 (+/-)-*trans*-메틸 3-((5-플루오로-2-(5-플루오로-1-토실-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-6-(푸란-3-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (198 mg, 0.31 mmol) 용액에, 소듐 하이드록사이드 (125 mg, 3.10 mmol)/물 (2 mL) 용액을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 rt에서 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (10 mL)을 첨가하고, 수득된 혼합물에 염산 (1 M)을 첨가하여 pH 약 3-4로 산성화하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (20 mL x 3)로 추출하고, 조합한 유기층을 포화 브린 (50 mL)으로 행군 후 무수 소듐 설레이트 상에서 건조한 다음 여과하였다. 여과물을 진공 농축한 다음 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH (v/v) = 10/1 - 5/1), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (130 mg, 89%).

[1510] MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 466.1[M+H]⁺;

[1511] HRMS (ESI, pos. ion) *m/z*: 466.1689 [M+H]⁺, (C₂₄H₂₂F₂N₅O₃) [M+H]⁺ 이론치: 466.1691;

[1512] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) *δ* (ppm): 12.28 (s, 1H), 8.54 (dd, *J* = 9.6, 2.1 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.33 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 2.89 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 2.00 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 1.79 (m, 3H), 1.51 (m, 5H);

[1513] ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) *δ* (ppm): 176.07, 157.61, 156.88, 155.29, 152.23, 151.93, 146.39, 144.92, 144.61, 139.64, 131.47, 128.50, 125.37, 121.30, 118.72, 115.52, 114.24, 109.92, 55.36, 51.03, 48.15, 34.83, 30.87, 28.81.

[1514] 실시예

59:

(+/-)-*trans*-3-((5-플루오로-2-(5-플루오로-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-6-(4-(트리플루오로메틸)페닐)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산



[1515]

[1516] 단계 1: (+/-)-*trans*-메틸 3-((2-클로로-5-플루오로-6-(4-(트리플루오로메틸)페닐)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[1517] 아세토니트릴 (25 mL)에, (+/-)-*trans*-메틸 3-((2,6-다이클로로-5-플루오로페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (0.50 g, 1.44 mmol), (4-(트리플루오로메틸)페닐)보론산 (0.27 g, 1.44 mmol), 포타슘 아세테이트 (0.42 g, 4.31 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂ (0.13 g, 0.14 mmol)을 첨가한 다음 혼합물에 물 (1 mL)을 첨가하였다. 수득되는 혼합물을 80°C에서 12시간 동안 질소 보호 하에 교반하였다. 혼합물을 여과하여 고체 불순물을 제거하였다. 여과물을 진공 농축하고, 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 20/1), 표제 화합물을 노란색 고체로 수득하였다 (230 mg, 45%).

[1518] MS (ESI, pos. ion) m/z : 458.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1519] 단계 2: $(+/-)$ -*trans*-메틸 3-((5-플루오로-2-(5-플루오로-1-토실-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-6-(4-(트리플루오로메틸)페닐)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[1520] THF (10 mL)에, 5-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보를란-2-일)-1-토실-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘 (383 mg, 0.55 mmol, 60 %), 포타슘 카보네이트 (277 mg, 2.01 mmol), 팔라듐 아세테이트 (22 mg, 0.10 mmol), X-Phos (95 mg, 0.20 mmol) 및 $(+/-)$ -*trans*-메틸 3-((2-클로로-5-플루오로-6-(4-(트리플루오로메틸)페닐)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (230 mg, 0.50 mmol)를 첨가하였다. 그런 후, H_2O (0.5 mL)을 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 80°C로 가열하여, 12시간 교반하였다. 혼합물을 여과하여 고체 불순물을 제거하였다. 여과물을 진공 농축하고, 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 8/1), 표제 화합물을 연노란색 고체로서 수득하였다 (180 mg, 50%).

[1521] 단계 3: $(+/-)$ -*trans*-3-((5-플루오로-2-(5-플루오로-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-6-(4-(트리플루오로메틸)페닐)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산

[1522] THF/MeOH (v/v = 8 mL/4 mL) 중의 $(+/-)$ -*trans*-메틸 3-((5-플루오로-2-(5-플루오로-1-토실-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-6-(4-(트리플루오로메틸)페닐)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (180 mg, 0.25 mmol) 용액에, 소듐 하이드록사이드 (101 mg, 2.50 mmol)/물 (2 mL) 용액을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 rt에서 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (10 mL)을 첨가하고, 수득된 혼합물에 염산 (1 M)을 첨가하여 pH 약 3-4로 산성화하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (20 mL x 3)로 추출하고, 조합한 유기층을 포화 브린 (50 mL)으로 헹군 후 무수 소듐 설페이트 상에서 건조한 다음 여과하였다. 여과물을 진공 농축하여 용매를 제거하고, 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH (v/v) = 10/1 - 5/1), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (90 mg, 65 %).

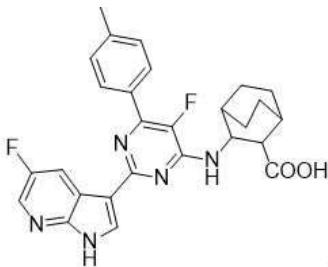
[1523] MS (ESI, pos. ion) m/z : 544.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[1524] HRMS (ESI, pos. ion) m/z : 544.1770 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $(\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2)[\text{M}+\text{H}]^+$ 이론치: 544.1772;

[1525] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12.54 (s, 1H), 8.60 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.51 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 8.35 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.66 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 4.68 (s, 1H), 2.87 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 2.00 (s, 1H), 1.93 (s, 1H), 1.76 (m, 3H), 1.49 (m, 5H);

[1526] ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 176.12, 156.79, 155.12, 152.12, 145.84, 143.49, 142.22, 142.02, 140.30, 132.67, 132.47, 132.37, 132.27, 130.27, 126.04, 125.88, 124.21, 118.69, 116.05, 108.45, 51.04, 48.07, 28.81, 25.82, 24.30, 21.58.

[1527] 실시예 60: $(+/-)$ -*trans*-3-((5-플루오로-2-(5-플루오로-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-6-(*p*-톨릴)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산



[1528]

[1529] 단계 1: $(+/-)$ -*trans*-메틸 3-((2-클로로-5-플루오로-6-(*p*-톨릴)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[1530] 아세토니트릴 (25 mL)에, $(+/-)$ -*trans*-메틸-3-((2,6-다이클로로-5-플루오로페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (0.50 g, 1.44 mmol), *p*-메틸페닐보론산 (0.20 g, 1.44 mmol), 포타슘 아세테이트 (0.42 g, 4.31 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂ (0.13 g, 0.14 mmol)를 첨가한 다음 혼합물에 물 (1 mL)을

첨가하였다. 수득되는 혼합물을 80°C에서 12시간 동안 질소 보호 하에 교반하였다. 혼합물을 여과하여 고체 불순물을 제거하였다. 여과물을 진공 농축하여 용매를 제거하고, 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 20/1), 표제 화합물을 노란색 고체로 수득하였다 (300 mg, 52 %).

[1531] MS (ESI, pos. ion) m/z : 404.2 $[M+H]^+$.

[1532] 단계 2: $(+/-)$ -*trans*-메틸 3-((5-플루오로-2-(5-플루오로-1-토실-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-6-(*p*-톨릴)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[1533] THF (10 mL)에, 5-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보를란-2-일)-1-토실-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘 (550 mg, 0.81 mmol, 60 %), 포타슘 카보네이트 (410 mg, 2.97 mmol), 팔라듐 아세테이트 (33 mg, 0.14 mmol), X-Phos (141 mg, 0.28 mmol) 및 $(+/-)$ -*trans*-메틸 3-((2-클로로-5-플루오로-6-(*p*-톨릴)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (300 mg, 0.74 mmol)를 첨가하였다. 그런 후, H₂O (0.5 mL)을 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 80°C로 가열하여, 12시간 교반하였다. 혼합물을 여과하여 고체 불순물을 제거하였다. 여과물을 진공 농축하고, 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 8/1), 표제 화합물을 연노란색 고체로서 수득하였다 (300 mg, 61 %).

[1534] MS (ESI, pos. ion) m/z : 658.1 $[M+H]^+$.

[1535] 단계 3: $(+/-)$ -*trans*-3-((5-플루오로-2-(5-플루오로-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-6-(*p*-톨릴)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산

[1536] THF/MeOH (v/v = 8 mL/4 mL) 중의 $(+/-)$ -*trans*-메틸 3-((5-플루오로-2-(5-플루오로-1-토실-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-6-(*p*-톨릴)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (300 mg, 0.45 mmol) 용액에, 소듐 하이드록사이드 (182 mg, 4.50 mmol)/물 (2 mL) 용액을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 rt에서 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (10 mL)을 첨가하고, 수득된 혼합물을 염산 (1 M)을 첨가하여 pH 약 3-4로 산성화하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (20 mL x 3)로 추출하고, 조합한 유기층을 포화 브린 (50 mL)으로 헹군 후 무수 소듐 설페이트 상에서 건조한 다음 여과하였다. 여과물을 진공 농축한 다음 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH (v/v) = 10/1 - 5/1), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (140 mg, 63 %).

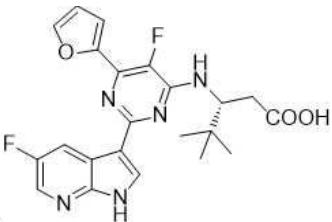
[1537] MS (ESI, pos. ion) m/z : 490.3 $[M+H]^+$;

[1538] HRMS (ESI, pos. ion) m/z : 490.2053 $[M+H]^+$, $(C_{27}H_{26}F_2N_5O_2)[M+H]^+$ 이론치: 490.2055;

[1539] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12.27 (s, 1H), 8.56 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.29 (s, 2H), 7.97 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 4.74 (s, 1H), 2.91 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 2.00 (d, *J* = 15.6 Hz, 2H), 1.88 - 1.73 (m, 3H), 1.53 (m, 5H);

[1540] ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 176.06, 157.33, 154.90, 152.94, 151.93, 146.42, 145.13, 142.66, 139.98, 139.59, 131.84, 131.19, 129.59, 128.92, 128.86, 125.34, 118.88, 118.81, 115.56, 115.34, 114.42, 51.17, 48.26, 34.80, 30.86, 28.84, 21.39, 19.50.

[1541] 실시예 61: (*R*)-3-((5-플루오로-2-(5-플루오로-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-6-(푸란-2-일)페리미딘-4-일)아미노)-4,4-다이메틸펜탄산



[1542] 단계 1: (*R*)-메틸 3-((2,6-다이클로로-5-플루오로페리미딘-4-일)아미노)-4,4-다이메틸펜타노에이트

[1543] 반응 플라스크에, 2,4,6-트리클로로-5-플루오로페리미딘 (0.64 g, 3.16 mmol), DIPEA (1.02 g, 7.91 mmol),

(*R*)-메틸 3-아미노-4,4-다이메틸펜타노에이트 (0.42 g, 2.63 mmol) 및 다이클로로메탄 (10 mL)을 충진하였다. 혼합물을 rt에서 24시간 교반하였다. 반응을 완료한 후, 혼합물에 물 (20 mL)을 첨가하였다. 수득되는 혼합물을 DCM (20 mL)으로 추출하였다. 유기층을 포화 브린 (10 mL)으로 헹구고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조 및 진공 농축하였다. 잔류물을 실리카 젤 크로마토그래피에서 PE/EtOAc (v/v = 20/1)로 용출시켜 정제함으로써, 표제 화합물을 연노란색 고체로 수득하였다 (420 mg, 49 %).

[1545] MS (ESI, pos. ion) m/z : 324.10 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1546] 단계 2: (*R*)-메틸 3-((2-클로로-5-플루오로-6-(푸란-2-일)파리미딘-4-일)아미노)4,4-다이메틸 펜타노에이트

[1547] 아세토니트릴 (25 mL)에, (*R*)-메틸 3-((2,6-다이클로로-5-플루오로파리미딘-4-일)아미노)-4,4-다이메틸펜타노에이트 (420 mg, 1.29 mmol), 푸란-2-일보론산 (145 mg, 1.29 mmol), 포타슘 아세테이트 (381 mg, 3.88 mmol) 및 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (105 mg, 0.13 mmol)를 첨가한 다음 혼합물에 물 (1 mL)을 첨가하였다. 수득되는 혼합물을 80°C에서 12시간 동안 질소 보호 하에 교반하였다. 혼합물을 여과하여 고체 불순물을 제거하였다. 여과물을 진공 농축하여 용매를 제거하고, 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 20/1), 표제 화합물을 노란색 고체로 수득하였다 (180 mg, 39 %).

[1548] MS (ESI, pos. ion) m/z : 356.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1549] 단계 3: (*R*)-메틸 3-((5-플루오로-2-(5-플루오로-1-토실-1*H*-파롤로[2,3-*b*]파리딘-3-일)-6-(푸란-2-일)파리미딘-4-일)아미노)-4,4-다이메틸펜타노에이트

[1550] THF (10 mL)에, 5-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보를란-2-일)-1-토실-1*H*-파롤로[2,3-*b*]파리딘 (386 mg, 0.56 mmol, 60%), 포타슘 카보네이트 (280 mg, 2.02 mmol), 팔라듐 아세테이트 (22 mg, 0.10 mmol), X-Phos (100 mg, 0.20 mmol) 및 (*R*)-메틸 3-((2-클로로-5-플루오로-6-(푸란-2-일)파리미딘-4-일)아미노)-4,4-다이메틸펜타노에이트 (180 mg, 0.50 mmol)를 첨가하였다. 그런 후, H_2O (1 mL)을 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 100°C까지 가열하여 12시간 교반하였다. 혼합물을 여과하여 고체 불순물을 제거하였다. 여과물을 진공 농축하고, 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 8/1), 표제 화합물을 연노란색 고체로서 수득하였다 (230 mg, 74%).

[1551] MS (ESI, pos. ion) m/z : 610.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1552] 단계 4:
(*R*)-3-((5-플루오로-2-(5-플루오로-1*H*-파롤로[2,3-*b*]파리딘-3-일)-6-(푸란-2-일)파리미딘-4-일)아미노)-4,4-다이메틸펜탄산

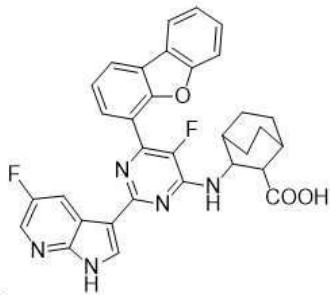
[1553] THF/MeOH (v/v = 8 mL/4 mL) 중의 (*R*)-메틸 3-((5-플루오로-2-(5-플루오로-1-토실-1*H*-파롤로[2,3-*b*]파리딘-3-일)-6-(푸란-2-일)파리미딘-4-일)아미노)-4,4-다이메틸펜타노에이트 (230 mg, 0.37 mmol) 용액에, 소듐 하이드록사이드 (150 mg, 3.70 mmol)/물 (2 mL) 용액을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 rt에서 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (20 mL)을 첨가하고, 수득된 혼합물에 염산 (1 M)을 첨가하여 pH 약 3-4로 산성화하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (20 mL x 3)로 추출하고, 조합한 유기층을 포화 브린 (50 mL)으로 헹구 후 무수 소듐 세레페이트 상에서 건조한 다음 여과하였다. 여과물을 진공 농축하여 용매를 제거하고, 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH (v/v) = 10/1 - 5/1), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (110 mg, 66 %).

[1554] MS (ESI, pos. ion) m/z : 442.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[1555] HRMS (ESI, pos. ion) m/z : 442.1687 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $(\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_3)^{[\text{M}+\text{H}]^+}$ 이론치: 442.1691;

[1556] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 12.26 (s, 1H), 12.05 (s, 1H), 8.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.45 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.84 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.73 - 2.56 (m, 2H), 0.99 (s, 9H).

[1557] 실시예 62: (+/-)-*trans*-3-((6-(다이벤조[*b*,*d*]푸란-4-일)-5-플루오로-2-(5-플루오로-1*H*-파롤로[2,3-*b*]파리딘-3-일)파리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산



[1558]

단계 1: (+/-)-trans-메틸 3-((2-클로로-6-(다이벤조[b,d]푸란-4-일)-5-플루오로피리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[1560]

아세토니트릴 (25 mL)에, (+/-)-trans-메틸 3-((2,6-다이클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (0.40 g, 1.15 mmol), 다이벤조[b,d]푸란-4-일보론산 (0.244 g, 1.15 mmol), 포타슘 아세테이트 (0.33 g, 3.45 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂ (0.09 g, 0.11 mmol)를 첨가한 다음 혼합물에 물 (1 mL)을 첨가하였다. 수득되는 혼합물을 80°C에서 12시간 동안 질소 보호 하에 교반하였다. 혼합물을 여과하여 고체 불순물을 제거하였다. 여과물을 진공 농축하고, 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 20/1), 표제 화합물을 노란색 고체로 수득하였다 (170 mg, 31%).

[1561]

MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 480.1 [M+H]⁺.

[1562]

단계 2: (+/-)-trans-메틸 3-((6-(다이벤조[b,d]푸란-4-일)-5-플루오로-2-(5-플루오로-1-토실-1H-페롤로[2,3-b]페리미딘-3-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[1563]

THF (10 mL)에, 5-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보를란-2-일)-1-토실-1H-페롤로[2,3-b]페리미딘 (286 mg, 0.41 mmol, 60%), 포타슘 카보네이트 (207 mg, 1.50 mmol), 팔라듐 아세테이트 (16 mg, 0.07 mmol), X-Phos (71 mg, 0.14 mmol) 및 (+/-)-trans-메틸 3-((2-클로로-6-(다이벤조[b,d]푸란-4-일)-5-플루오로피리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (180 mg, 0.37 mmol)를 첨가하였다. 그런 후, H₂O (0.5 mL)을 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 80°C로 가열하여, 12시간 교반하였다. 혼합물을 여과하여, 고체 불순물을 제거하였다. 여과물을 진공 농축하고, 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 8/1), 표제 화합물을 연노란색 고체로서 수득하였다 (200 mg, 73%).

[1564]

MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 734.1 [M+H]⁺.

[1565]

단계 3: (+/-)-trans-3-((6-(다이벤조[b,d]푸란-4-일)-5-플루오로-2-(5-플루오로-1H-페롤로[2,3-b]페리미딘-3-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산

[1566]

THF/MeOH (v/v = 8 mL/4 mL) 중의 (+/-)-trans-메틸 3-((6-(다이벤조[b,d]푸란-4-일)-5-플루오로-2-(5-플루오로-1-토실-1H-페롤로[2,3-b]페리미딘-3-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (200 mg, 0.27 mmol) 용액에, 소듐 하이드록사이드 (109 mg, 2.72 mmol)/물 (1 mL) 용액을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 rt에서 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (10 mL)을 첨가하고, 수득된 혼합물에 염산 (1 M)을 첨가하여 pH 약 3-4로 산성화하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (20 mL x 3)로 추출하고, 조합한 유기층을 포화 브린 (50 mL)으로 헹군 후 무수 소듐 철페이트 상에서 건조한 다음 여과하였다. 여과물을 진공 농축한 다음 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH (v/v) = 10/1 - 5/1), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (130 mg, 84%).

[1567]

MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 566.1 [M+H]⁺;

[1568]

HRMS (ESI, pos. ion) *m/z*: 566.1982 [M+H]⁺, (C₃₂H₂₆F₂N₅O₃) [M+H]⁺ 이론치: 566.2004;

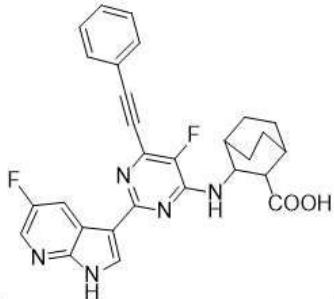
[1569]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) *δ* (ppm): 12.30 (s, 1H), 8.61 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.29 (s, 3H), 8.22 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.64 - 7.51 (m, 2H),

7.44 (s, 1H), 4.80 (s, 1H), 2.93 (s, 1H), 2.06 (s, 2H), 1.65 (m, 8H);

[1570] ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 176.08, 157.96, 157.88, 156.03, 154.95, 153.30, 152.53, 152.41, 151.93, 146.43, 143.29, 143.18, 140.09, 139.61, 131.96, 131.67, 131.26, 128.61, 128.48, 128.43, 125.35, 124.73, 123.76, 122.95, 121.77, 119.62, 118.95, 118.87, 115.68, 115.46, 114.33, 112.13, 51.22, 48.25, 34.80, 30.87, 28.83, 28.75, 22.30, 22.04.

[1571] **실시예 63: (+/-)-*trans*-3-((5-플루오로-2-(5-플루오로-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-6-페닐에티닐)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산**



[1572]

단계 1: 2,4-다이클로로-5-플루오로-6-(페닐에티닐)페리미딘

[1574] THF (20 mL)에, 2,4,6-트리클로로-5-플루오로페리미딘 (1.00 g, 4.96 mmol), 요오드화제1구리 (0.19 g, 9.92 mmol), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드 (0.35 g, 0.49 mmol) 및 트리에틸아민 (1.51 g, 14.9 mmol)을 첨가하였다. 그런 후, 이 혼합물을 페닐아세틸렌 (0.48 g, 4.70 mmol)을 질소 보호 하에 천천히 점적 첨가하고, 혼합물을 rt에서 4시간 교반하였다. 혼합물을 여과하여 고체 불순물을 제거하였다. 여과물을 진공 농축하고, 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE), 표제 화합물을 노란색 고체로 수득하였다 (550 mg, 42 %).

[1575] MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 266.9 [M+H]⁺.

[1576] 단계 2: (+/-)-*trans*-메틸 3-((2-클로로-5-플루오로-6-(페닐에티닐)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[1577] 반응 플라스크에, 2,4-다이클로로-5-플루오로-6-(페닐에티닐)페리미딘 (0.55 g, 2.05 mmol), DIPEA (0.53 g, 4.11 mmol), (+/-)-*trans*-메틸 3-아미노바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (0.46 g, 2.47 mmol) 및 DCM (10 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 rt에서 18시간 동안 교반하였다. 반응을 완료한 후, 반응 혼합물을 물 (20 mL)을 첨가하고, 수득된 혼합물을 DCM (20 mL x 3)으로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 브린 (10 mL)으로 행구고, 무수 소듐 세페이트 상에서 건조 및 여과하였다. 여과물을 진공 농축한 다음 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 8/1), 표제 화합물을 연노란색 고체로서 수득하였다 (0.58 g, 68%).

[1578] MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 414.3[M+H]⁺.

[1579] 단계 3: (+/-)-*trans*-메틸 3-((5-플루오로-2-(5-플루오로-1-토실-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-6-페닐에티닐)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[1580] THF (10 mL)에, 5-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보를란-2-일)-1-토실-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘 (400 mg, 0.58 mmol, 60%), 포타슘 카보네이트 (267 mg, 1.93 mmol), 팔라듐 아세테이트 (21 mg, 0.09 mmol), X-Phos (92 mg, 0.18 mmol) 및 (+/-)-*trans*-메틸 3-((2-클로로-5-플루오로-6-(페닐에티닐)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (200 mg, 0.48 mmol)를 첨가하였다. 그런 후, H₂O (0.5 mL)을 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 80°C로 가열하여, 12시간 교반하였다. 혼합물을 여과하여 고체 불순물을 제거하였다. 여과물을 진공 농축하고, 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 8/1), 표제 화합물을 연노란색 고체로서 수득하였다 (162 mg, 50 %).

[1581] 단계 4: (+/-)-*trans*-3-((5-플루오로-2-(5-플루오로-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-6-(페닐에티닐)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산

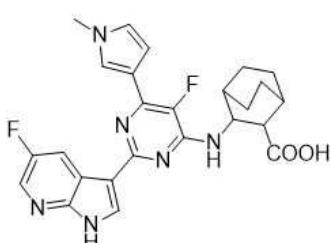
[1582] THF/MeOH (v/v = 8 mL/4 mL) 중의 (+/-)-*trans*-메틸 3-((5-플루오로-2-(5-플루오로-1-토실-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-6-(페닐에티닐)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (162 mg, 0.24 mmol) 용액에, 소듐 하이드록사이드 (97 mg, 2.40 mmol)/물 (2 mL) 용액을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 rt에서 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (10 mL)을 첨가하고, 수득된 혼합물에 염산 (1 M)을 첨가하여 pH 약 3-4로 산성화하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (20 mL x 3)로 추출하고, 조합한 유기층을 포화 브린 (50 mL)으로 헹군 후 무수 소듐 셀레이트 상에서 건조한 다음 여과하였다. 여과물을 진공 농축하여 용매를 제거하고, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH (v/v) = 10/1 - 5/1), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (99 mg, 82 %).

[1583] MS (ESI, pos. ion) m/z : 500.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[1584] HRMS (ESI, pos. ion) m/z : 500.1892 $[M+H]^+$, $(C_{28}H_{44}F_2N_5O_2)[M+H]^+$ 이론치: 500.1898;

[1585] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 12.32 (s, 1H), 8.51 (dd, J = 9.6, 2.2 Hz, 1H), 8.31 – 8.25 (m, 2H), 7.80 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.70 – 7.64 (m, 2H), 7.50 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 4.74 (s, 1H), 2.90 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 2.03 (s, 1H), 1.98 (s, 1H), 1.80 (m, 3H), 1.69 – 1.41 (m, 5H).

[1586] 실시예 64:
(+/-)-trans-3-((5-플루오로-2-(5-플루오로-1H-페릴로[2,3-b]페리딘-3-일)-6-(1-메틸-1H-페릴-3-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥타-2-카르복시사



[1587]

[1588] 단계 1: $(+/-)-trans$ -메틸 3-((2-클로로-5-플루오로-6-(1-메틸-1H-페롤-3-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[1589] 아세토니트릴 (25 mL)에, (+/-)-*trans*-메틸 3-((2,6-다이클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)아미노)바이아이클로[2.2.2]옥坦-2-카르복실레이트 (0.40 g, 1.14 mmol), (1-메틸-1*H*-페롤-3-일)보론산 (0.23 g, 1.14 mmol), 포타슘 아세테이트 (0.34 g, 3.46 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂ (0.09 g, 0.11 mmol)를 첨가한 다음 혼합물을 물 (1 mL)을 첨가하였다. 수득되는 혼합물을 80°C에서 12시간 동안 질소 보호 하에 교반하였다. 혼합물을 여과하여 고체 불순물을 제거하였다. 여과물을 진공 농축하고, 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 20/1), 표제 화합물을 노란색 고체로 수득하였다 (150 mg, 33 %).

[1590] MS (ESI, pos. ion) m/z : 393.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1591] 단계 2: (+/-)-trans-메틸 3-((5-플루오로-2-(5-플루오로-1-토실-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)-6-1-메틸-1H-페롤-3-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[1592] THF (10 mL)에, 5-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1-토실-1*H*-피롤로[2,3-*b*]파리딘 (423 mg, 0.46 mmol, 45 %), 포타슘 카보네이트 (211 mg, 1.52 mmol), 팔라듐 아세테이트 (17 mg, 0.07 mmol), X-Phos (72 mg, 0.14 mmol) 및 (+/-)-*trans*-메틸 3-((2-클로로-5-플루오로-6-(1-메틸-1*H*-피롤-3-일)파리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (150 mg, 0.38 mmol)를 첨가하였다. 그런 후, H₂O (0.5 mL)을 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 80°C로 가열하여, 12시간 교반하였다. 혼합물을 여과하여 고체 불순물을 제거하였다. 여과물을 진공 농축하여 용매를 제거하고, 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 8/1), 표제 화합물을 연노란색 고체로서 수득하였다 (230 mg, 93 %).

[1593] MS (ESI, pos. ion) m/z : 647.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1594] 단계 3: (+/-)-trans-3-((5-플루오로-2-(5-플루오로-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)-6-(1-메틸-1H-페롤-3-일)페

리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산

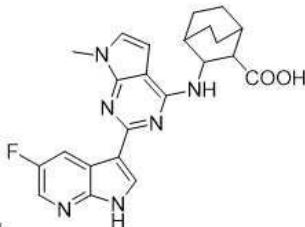
THF/MeOH (v/v = 8 mL/4 mL) 중의 (+/-)-*trans*-메틸 3-((5-플루오로-2-(5-플루오로-1-토실-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-6-(1-메틸-1*H*-페롤-3-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (230 mg, 0.35 mmol) 용액에, 소듐 하이드록사이드 (142 mg, 3.55 mmol) 물 (2 mL) 용액을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 rt에서 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (10 mL)을 첨가하고, 수득된 혼합물에 염산 (1 M)을 첨가하여 pH 약 3-4로 산성화하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (20 mL x 3)로 추출하고, 조합한 유기층을 포화 브린 (50 mL)으로 헹군 후 무수 소듐 설페이트 상에서 건조한 다음 여과하였다. 여과물을 전공 농축하여 용매를 제거하고, 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH (v/v) = 10/1 - 5/1), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (120 mg, 71%).

MS (ESI, pos. ion) m/z : 479.1[M+H]⁺;

HRMS (ESI, pos. ion) m/z : 479.2024 $[M+H]^+$, ($C_{26}H_{24}F_2N_5O_2$) $[M+H]^+$ 이론치: 479.2007;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12.21 (s, 1H), 8.58 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.27 (s, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.28 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 6.87 (s, 2H), 4.69 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.87 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 2.00 (s, 2H), 1.80 (m, 3H), 1.67 – 1.45 (m, 5H).

실시예 65: (+/-)-*trans*-3-((2-(5-플루오로-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-7-메틸-7*H*-페롤로[2,3-*d*]페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산



단계 1: (+/-)-trans-메틸 3-((2-(5-플루오로-1-토실-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)-7-메틸-7H-페롤로[2,3-d]페리딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

마이크로웨이브 시험관에, 5-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보를란-2-일)-1-토실-1H-페롤로 [2,3-*b*]페리딘 (347 mg, 0.50 mmol, 60%), (+/-)-*trans*-메틸 3-((2-클로로-7-메틸-7H-페롤로[2,3-*d*]페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (146 mg, 0.41 mmol), 포타슘 카보네이트 (114 mg, 0.82 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (30 mg, 0.04 mmol), 1,4-다이옥산 (5 mL) 및 물 (0.5 mL)을 넣었다. 10분간 질소로 벌링하여 혼합물에서 공기를 제거한 다음 마이크로웨이브 시험관내 혼합물을 2시간 동안 마이크로웨이브 가열하면서 110°C에서 고반하였다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 필터 케이크를 에틸 아세테이트 (50 mL)로 헹구었다. 여과물을 포화 브린 (50 mL)으로 헹구고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조 및 여과하였다. 여과물을 진공 농축한 다음 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (*n*-헥산/EtOAc(v/v) = 5/1), 표제화합물을 노란색 고체로 수득하였다 (214 mg, 56%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.75 (dd, J = 9.0, 2.8 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.31 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.90 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.48 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.07 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 2.01 (s, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.79 (m, 8H).

단계 2: (+/-)-trans-3-((2-(5-플루오로-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)-7-메틸-7H-페롤로[2,3-d]페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥타-2-카르복시사

THF 및 MeOH (v/v = 1/1, 6 mL) 혼합 용매 중의 (+/-)-*trans*-메틸 3-((2-(5-플루오로-1-토실-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리디-3-일)-7-메틸-7*H*-페롤로[2,3-*d*]페리미디-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥타-2-카르복실레이트 (197

mg, 0.33 mmol) 용액에, 소듐 하이드록사이드 수용액 (4 M, 0.90 mL, 3.60 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 30°C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (10 mL)을 첨가하고, 수득된 혼합물에 염산 (1 M)을 첨가하여 pH 약 5.5로 산성화하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (20 mL x 3)로 추출하고, 조합한 유기층을 포화 브린 (50 mL)으로 헹군 후 무수 소듐 설페이트 상에서 건조한 다음 여과하였다. 여과물을 진공 농축하여 용매를 제거하고, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH (v/v) = 10/1), 표제 화합물을 노란색 고체로 수득하였다 (80 mg, 56%).

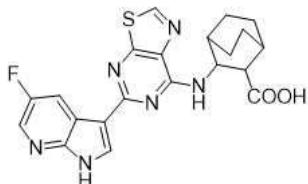
[1606] MS (ESI, pos. ion) m/z : 435.2[M+H]⁺;

[1607] HRMS (ESI, pos. ion) m/z : 435.1941 [M+H]⁺, (C₂₃H₂₄FN₆O₂)[M+H]⁺ 이론치: 435.1945;

[1608] ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12.28 (s, 1H), 12.09 (s, 1H), 8.73 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.22 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.80 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.72 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 2.03 (d, *J* = 15.2 Hz, 2H), 1.80 (m, 3H), 1.49 (m, 5H);

[1609] ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 176.22, 157.13, 156.03, 154.75, 150.65, 146.43, 131.51, 131.22, 130.00, 124.76, 119.07, 118.99, 116.07, 115.99, 115.95, 115.86, 101.15, 98.95, 50.63, 49.11, 31.05, 28.98, 28.87, 26.09, 24.23, 21.59, 19.52.

[1610] 실시예 66: (+/-)-*trans*-3-((5-(5-플루오로-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)티아졸로[5,4-*d*]페리미딘-7-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산



[1611]

[1612] 단계 1: (+/-)-*trans*-메틸 3-((5-클로로티아졸로[5,4-*d*]페리미딘-7-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[1613] (+/-)-*trans*-메틸 3-아미노바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (284 mg, 1.55 mmol) 및 5,7-다이클로로티아졸로[5,4-*d*]페리미딘 (352 mg, 1.71 mmol)을 DMF (5 mL)에 용해한 다음 포타슘 카보네이트 (428 mg, 3.10 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 밤새 rt에서 교반하였다. 반응을 중단시키고, 반응 혼합물에 물 (50 mL)을 첨가하였다. 수득되는 혼합물을 에틸 아세테이트 (50 mL x 2)로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 브린 (80 mL)으로 헹구고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조 및 여과하였다. 여과물을 진공 농축하여 용매를 제거하고, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 10/1), 표제 화합물을 노란색 고체로 수득하였다 (317 mg, 58%).

[1614] MS (ESI, pos. ion) m/z : 353.0 [M+H]⁺;

[1615] ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.75 (s, 1H), 6.49 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 4.63 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.50 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 2.01 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 1.95 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 1.88 - 1.76 (m, 2H), 1.73 - 1.53 (m, 6H).

[1616] 단계 2: (+/-)-*trans*-메틸 3-((5-(5-플루오로-1-토실-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)티아졸로[5,4-*d*]페리미딘-7-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[1617] 1,4-다이옥산 (8 mL)에, 5-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보를란-2-일)-1-토실-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘 (180 mg, 0.21 mmol, 50%), K₂CO₃ (39 mg, 0.28 mmol), PdCl₂(dppf) (8 mg, 0.01 mmol) 및 (+/-)-*trans*-메틸 3-((5-클로로티아졸로[5,4-*d*]페리미딘-7-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (51 mg, 0.14 mmol)를 첨가하였다. 그런 후, H₂O (1 mL)을 혼합물에 첨가하고, 10분간 질소로 버블링하여 혼합물을 공기를 제거하였다. 혼합물을 2시간 동안 110°C에서 마이크로웨이브로 가열하면서 교반하였다. 혼합물을

셀라이트 패드를 통해 여과하여 고체 불순물을 제거하였다. 여과물을 진공 농축하고, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 10/1 - 5/1), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (61 mg, 70 %).

[1618] 단계 3: (+/-)-trans-3-((5-(5-플루오로-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)티아졸로[5,4-d]페리미딘-7-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산

[1619] THF 및 MeOH 혼합 용매 (v/v = 2 mL/2 mL)에, (+/-)-trans-메틸 3-((5-(5-플루오로-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)티아졸로[5,4-d]페리미딘-7-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (61 mg, 0.10 mmol)를 첨가한 다음NaOH (40 mg, 1.00 mmol)/물 (1 mL)을 첨가하였다. 수득되는 혼합물을 밤새 rt에서 교반한 다음 물 (10 mL)를 첨가하였다. 혼합물에 염산 (1 M)을 첨가하여 pH 약 6으로 산성화한 다음 에틸 아세테이트 (15 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 브린 (40 mL)으로 헹구고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조 및 여과하였다. 여과물을 진공 농축하고, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH (v/v) = 10/1 - 5/1), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (16 mg, 36 %).

[1620] MS (ESI, pos. ion) m/z : 439.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[1621] HRMS (ESI, pos. ion) m/z : 439.1329, $(\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{FN}_6\text{O}_2\text{S})[\text{M}+\text{H}]^+$ 이론치: 439.1352;

[1622] ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12.38 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.63 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.21 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.89 (s, 1H), 3.03 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 2.03 (s, 2H), 1.83 (m, 3H), 1.70 - 1.43 (m, 5H);

[1623] ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 162.39, 159.26, 155.57, 155.35, 150.28, 146.39, 132.01, 131.87, 131.82, 128.61, 118.97, 118.92, 115.79, 115.65, 114.35, 114.32, 51.02, 47.92, 28.90, 28.77, 25.62, 24.34, 21.64, 19.59.

[1624] 실시예 67: (+/-)-trans-3-((2-(5-플루오로-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)-9-메틸-9H-푸린-6-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산



[1625]

[1626] 단계 1: (+/-)-trans-메틸 3-((2-클로로-9-메틸-9H-푸린-6-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[1627] (+/-)-trans-메틸 3-아미노바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (400 mg, 2.18 mmol) 및 2,6-다이클로로-9-메틸-9H-푸린 (400 mg, 1.97 mmol)을 아세토니트릴 (8 mL)에 용해한 다음 DIPEA (1.75 mL, 9.95 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 50°C에서 밤새 질소 보호 하에 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (50 mL)을 첨가하고, 수득된 혼합물을 분리하였다. 수 층을 에틸 아세테이트 (50 mL x 2)로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 브린 (80 mL)으로 헹구고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조 및 여과하였다. 여과물을 진공 농축하여 용매를 제거하고, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 3/1), 표제 화합물을 노란색 고체로 수득하였다 (457 mg, 66 %).

[1628] MS (ESI, pos. ion) m/z : 350.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[1629] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.66 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.55 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.21 (s, 1H), 2.43 (s, 1H), 1.94 (s, 1H), 1.88 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 1.78 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 1.66 - 1.44 (m, 5H).

[1630] 단계 2: (+/-)-trans-메틸 3-((2-(5-플루오로-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)-9-메틸-9H-푸린-6-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산

노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[1631] 1,4-다이옥산 (8 mL)에, 5-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보를란-2-일)-1-토실-1H-피롤로[2,3-*b*]파리딘 (540 mg, 0.52 mmol, 40%), K₂CO₃ (119 mg, 0.86 mmol), PdCl₂(dppf) (29 mg, 0.04 mmol) 및 (+/-)-*trans*-메틸 3-((2-클로로-9-메틸-9H-푸린-6-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (151 mg, 0.43 mmol)를 첨가하였다. 그런 후, H₂O (1 mL)을 혼합물에 첨가하고, 10분간 질소로 버블링하여 혼합물에 공기를 제거하였다. 혼합물을 2시간 동안 110°C에서 마이크로웨이브로 가열하면서 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하여 고체 불순물을 제거하였다. 여과물을 진공 농축하고, 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 10/1 - 2/1), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (166 mg, 64%).

[1632] 단계 3: (+/-)-*trans*-3-((2-(5-플루오로-1H-피롤로[2,3-*b*]파리딘-3-일)-9-메틸-9H-푸린-6-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산

[1633] THF/MeOH (v/v = 3 mL/3 mL) 중의 (+/-)-*trans*-메틸 3-((2-(5-플루오로-1-토실-1H-피롤로[2,3-*b*]파리딘-3-일)-9-메틸-9H-푸린-6-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (166 mg, 0.28 mmol) 용액에, NaOH (112 mg, 2.8 mmol)/물 (2 mL) 용액을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 rt에서 교반한 다음 염산 (1 M)을 첨가하여 pH 약 6으로 산성화하였다. 수득되는 혼합물을 에틸 아세테이트 (15 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 브린 (40 mL)으로 헹구고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조 및 여과하였다. 여과물을 진공 농축하여 용매를 제거하고, 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH (v/v) = 10/1 - 5/1), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (71 mg, 59%).

[1634] MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 436.1 [M+H]⁺;

[1635] HRMS (ESI, pos. ion) *m/z*: 436.1874, (C₂₂H₂₃FN₇O₂)[M+H]⁺ 이론치: 436.1897;

[1636] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) *δ* (ppm): 12.26 (s, 2H), 8.70 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 4.83 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.95 (s, 1H), 2.00 (s, 2H), 1.84-1.74 (m, 3H), 1.50 (m, 5H);

[1637] ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) *δ* (ppm): 176.19, 157.22, 157.08, 154.84, 146.36, 141.10, 131.67, 131.38, 130.58, 119.01, 118.93, 115.33, 110.00, 61.82, 50.56, 48.35, 29.69, 28.89, 25.80, 24.28, 21.63, 19.50.

[1638] 실시예 68: (+/-)-*trans*-3-((6-사이클로프로필-2-(5-플루오로-1H-피롤로[2,3-*b*]파리딘-3-일)파리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산



[1639]

[1640] 단계 1: (+/-)-*trans*-메틸 3-((2-클로로-6-사이클로프로필파리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[1641] 테트라하이드로푸란 (5 mL) 중의 (+/-)-*trans*-메틸 3-((2,6-다이클로로파리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (100 mg, 0.30 mmol) 용액에, Pd(dppf)Cl₂ (25 mg, 0.03 mmol), 포타슘 포스페이트 (160 mg, 0.75 mmol) 및 사이클로프로필보론산 (27 mg, 0.31 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 질소 보호 하에 환류하였다. 반응 혼합물을 rt로 냉각시키고, 진공 농축하여 건조하였다. 잔사에 에틸 아세테이트 (20 mL)를 첨가하고, 혼합물을 소듐 바이카보네이트 포화 수용액 (20 mL) 및 포화 브린 (20 mL)으로 헹구었다. 유기 층을 무수 소듐 설페이트 상에서 건조 및 여과하였다. 여과물을 진공 농축하여 건조하고, 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EA (v/v) = 5/1), 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다 (59 mg, 58%).

[1642] MS (ESI, pos. ion) m/z : 336.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[1643] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.18 (s, 1H), 5.37 – 5.13 (m, 1H), 4.17 (d, J = 19.1 Hz, 1H), 3.76 – 3.73 (m, 3H), 2.35 – 2.31 (m, 1H), 2.07 – 2.03 (m, 1H), 1.84 – 1.79 (m, 2H), 1.70 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 1.65 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.54 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 1.46 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 1.36 – 1.23 (m, 1H), 1.08 (tt, J = 9.1, 4.5 Hz, 2H), 1.02 – 0.96 (m, 2H).

[1644] 단계 2: (+/-)-*trans*-메틸 3-((6-사이클로프로필-2-(5-플루오로-1-토실-1H-페롤로[2,3-*b*]페리미딘-3-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[1645] 마이크로웨이브 시험관에, 5-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1-토실-1H-페롤로[2,3-*b*]페리미딘 (1.03 g, 1.49 mmol, 60%), (+/-)-*trans*-메틸 3-((2-클로로-6-사이클로프로필페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (400 mg, 1.191 mmol), 물 (0.5 mL), 1,4-다이옥산 (15 mL), 포타슘 카보네이트 (442 mg, 3.20 mmol) 및 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (130 mg, 0.16 mmol)를 넣었다. 10분간 질소로 베블링 하여 혼합물을 공기를 제거하였다. 혼합물을 1시간 동안 110°C에서 마이크로웨이브로 가열하면서 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 필터 케이크를 에틸 아세테이트 (50 mL)로 헹구었다. 여과물을 진공 농축한 다음 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EA (v/v) = 15/1), 표제 화합물을 연란색 오일로서 수득하였다 (251 mg, 36%).

[1646] MS (ESI, pos. ion) m/z : 590.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[1647] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.57 (s, 1H), 8.49 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.10 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 8.09 (s, 2H), 6.20 (s, 1H), 5.03 (s, 1H), 3.77 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.95 – 1.87 (m, 4H), 1.79 (s, 4H), 1.01 (dt, J = 11.3, 5.5 Hz, 4H).

[1648] 단계 3: (+/-)-*trans*-3-((6-사이클로프로필-2-(5-플루오로-1H-페롤로[2,3-*b*]페리미딘-3-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산

[1649] THF (5 mL), 메탄올 (5 mL) 및 물 (5 mL) 혼합 용매 중의 (+/-)-*trans*-메틸 3-((6-사이클로프로필-2-(5-플루오로-1-토실-1H-페롤로[2,3-*b*]페리미딘-3-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (250 mg, 0.42 mmol) 용액에, NaOH (170 mg, 4.25 mmol)를 나누어 첨가하였다. 혼합물을 밤새 rt에서 교반하고, 진공 농축하여 유기 용매를 제거하였다. 잔사에 물 (15 mL)을 첨가하고, 수득된 혼합물에 회석 염산 (1 mol/L)을 첨가하여 pH 약 6으로 산성화하였다. 수득되는 혼합물을 에틸 아세테이트 (20 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 브린 (50 mL)으로 헹구고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조 및 여과하였다. 여과물을 진공 농축하여 용매를 제거하고, 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH (v/v) = 30/1 – 10/1), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (90 mg, 50%).

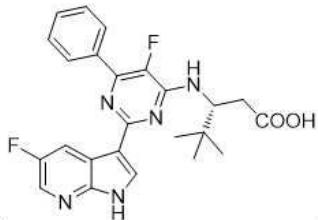
[1650] MS (ESI, pos. ion) m/z : 422.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[1651] HRMS (ESI, pos. ion) m/z : 422.1964 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $(\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{FN}_5\text{O}_2)^{[\text{M}+\text{H}]^+}$ 이론치: 422.1992;

[1652] ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 12.96 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.78 (s, 1H), 2.55 (s, 1H), 2.12 (s, 1H), 2.04 (s, 1H), 1.91 (s, 1H), 1.73 – 1.39 (m, 8H), 1.12 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 1.00 (s, 2H);

[1653] ^{13}C NMR (151 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 175.37, 162.36, 159.01, 158.81, 157.35, 155.74, 146.17, 134.80, 133.52, 133.33, 118.79, 118.74, 115.81, 115.67, 95.75, 51.41, 48.79, 29.07, 28.45, 25.60, 24.09, 21.50, 21.20, 19.33, 12.87, 10.50, 10.34.

[1654] 실시예 69: (*R*)-3-((5-플루오로-2-(5-플루오로-1H-페롤로[2,3-*b*]페리미딘-3-일)-6-페닐페리미딘-4-일)아미노)-4,4-다이메틸펜탄산



[1655]

단계 1: (R)-메틸 3-((2,6-다이클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)아미노)-4,4-다이메틸펜타노에이트

[1657]

반응 플라스크에, 2,4,6-트리클로로-5-플루오로피리미딘 (0.64 g, 3.16 mmol), DIPEA (1.02 g, 7.91 mmol), (R)-메틸 3-아미노-4,4-다이메틸펜타노에이트 (0.42 g, 2.63 mmol) 및 다이클로로메탄 (10 mL)을 넣고, 반응 혼합물을 rt에서 24시간 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (20 mL)을 첨가하고, 수득된 혼합물을 다이클로로메탄 (20 mL x 3)으로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 브린 (30 mL)으로 헹구고, 무수 소듐 셀페이트 상에서 건조 및 여과하였다. 여과물을 진공 농축한 다음 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 20/1), 표제 화합물을 연노란색 고체로서 수득하였다 (420 mg, 49 %).

[1658]

MS (ESI, pos. ion) m/z : 324.10[M+H]⁺.

단계 2: (R)-메틸 3-((2-클로로-5-플루오로-6-페닐피리미딘-4-일)아미노)-4,4-다이메틸펜타노에이트

[1660]

아세토니트릴 (25 mL)에, (R)-메틸 3-((2,6-다이클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)아미노)-4,4-다이메틸펜타노에이트 (420 mg, 1.29 mmol), 페닐보론산 (680 mg, 2.09 mmol), 포타슘 아세테이트 (617 mg, 6.29 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂ (171 mg, 0.21 mmol)를 첨가한 다음 혼합물에 물 (1 mL)을 첨가하였다. 수득되는 혼합물을 80°C에서 12시간 동안 질소 보호 하에 교반하였다. 혼합물을 여과하여 고체 불순물을 제거하였다. 여과물을 진공 농축하고, 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 20/1), 표제 화합물을 노란색 고체로 수득하였다 (480 mg, 63 %).

[1661]

MS (ESI, pos. ion) m/z : 366.2[M+H]⁺.

단계 3: (R)-메틸 3-((5-플루오로-2-(5-플루오로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-6-페닐피리미딘-4-일)아미노)-4,4-다이메틸펜타노에이트

[1663]

THF (10 mL)에, 5-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보를란-2-일)-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (695 mg, 0.75 mmol, 45 %), 포타슘 카보네이트 (337 mg, 2.73 mmol), 팔라듐 아세테이트 (30 mg, 0.14 mmol), X-Phos (130 mg, 0.27 mmol) 및 (R)-메틸 3-((2-클로로-5-플루오로-6-페닐피리미딘-4-일)아미노)-4,4-다이메틸펜타노에이트 (250 mg, 0.68 mmol)를 첨가하였다. 그런 후, H₂O (1 mL)을 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 100°C까지 질소 보호 하에 가열하여 12시간 교반하였다. 혼합물을 여과하여 고체 불순물을 제거하였다. 여과물을 진공 농축하고, 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 8/1), 표제 화합물을 연노란색 고체로서 수득하였다 (200 mg, 47 %).

[1664]

MS (ESI, pos. ion) m/z : 620.2 [M+H]⁺.

단계 4: (R)-3-((5-플루오로-2-(5-플루오로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-6-페닐피리미딘-4-일)아미노)-4,4-다이메틸펜탄산

[1666]

THF/MeOH (v/v = 8 mL/4 mL) 중의 (R)-메틸 3-((5-플루오로-2-(5-플루오로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-6-페닐피리미딘-4-일)아미노)-4,4-다이메틸펜타노에이트 (200 mg, 0.33 mmol) 용액에, NaOH (129 mg, 3.22 mmol)/물 (2 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 rt에서 교반한 다음 물 (10 mL)로 희석하였다. 수득되는 혼합물에 염산 (1 M)을 첨가하여 pH 약 3-4로 산성화하였다. 수득되는 혼합물을 에틸 아세테이트 (20 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 브린 (50 mL)으로 헹구고, 무수 소듐 셀페이트 상에서 건조 및 여과하였다. 여과물을 진공 농축하여 용매를 제거하고, 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH (v/v) = 10/1 - 5/1), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (40 mg, 27 %).

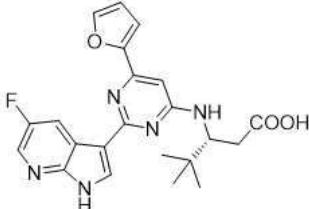
[1667]

MS (ESI, pos. ion) m/z : 452.1[M+H]⁺;

[1668] HRMS (ESI, pos. ion) m/z : 452.1896 $[M+H]^+$, $(C_{24}H_{24}F_2N_5O_2)[M+H]^+$ 이론치: 452.1898;

[1669] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12.38 (s, 1H), 8.62 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.04 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.59 (d, J = 7.5 Hz, 3H), 4.89 (s, 1H), 2.76 – 2.58 (m, 2H), 1.22 (s, 1H), 1.00 (s, 9H).

[1670] 실시예 70: (R) -3-((2-(5-플루오로-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)-6-(푸란-2-일)페리미딘-4-일)아미노)-4,4-다이메틸펜탄산



[1671]

[1672] 단계 1: (R) -메틸 3-((2-클로로-6-(푸란-2-일)페리미딘-4-일)아미노)-4,4-다이메틸펜타노에이트

[1673] DMF (10 mL) 중의 2,4-다이클로로-6-(푸란-2-일)페리미딘 (0.30 g, 1.40 mmol), 포타슘 카보네이트 (0.39 g, 2.80 mmol), (R) -메틸 3-아미노-4,4-다이메틸펜타노에이트 (0.48 g, 1.80 mmol) 혼탁액을 80°C에서 24시간 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (40 mL)을 첨가하고, 수득된 혼합물을 에틸 아세테이트 (30 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 브린 (50 mL)으로 헹구고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조 및 여과하였다. 여과물을 진공 농축한 다음 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 15/1), 표제 화합물을 얻은 색 고체로로 수득하였다 (300 mg, 64 %).

[1674] MS (ESI, pos. ion) m/z : 338.2 $[M+H]^+$.

[1675] 단계 2: (R) -메틸 3-((2-(5-플루오로-1-토실-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)-6-(푸란-2-일)페리미딘-4-일)아미노)-4,4-다이메틸펜타노에이트

[1676] THF (10 mL)에, 5-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보를란-2-일)-1-토실-1H-페롤로[2,3-b]페리딘 (821 mg, 0.88 mmol, 45 %), 포타슘 카보네이트 (491 mg, 3.55 mmol), 팔라듐 아세테이트 (39 mg, 0.17 mmol), X-Phos (169 mg, 0.35 mmol) 및 (R) -메틸 3-((2-클로로-6-(푸란-2-일)페리미딘-4-일)아미노)-4,4-다이메틸펜타노에이트 (300 mg, 0.88 mmol)를 첨가하였다. 그런 후, H_2O (0.5 mL)을 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 100°C까지 가열하여 12시간 교반하였다. 혼합물을 여과하여 고체 불순물을 제거하였다. 여과물을 진공 농축하고, 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 8/1), 표제 화합물을 연노란색 고체로서 수득하였다 (300 mg, 57 %).

[1677] MS (ESI, pos. ion) m/z : 592.2 $[M+H]^+$.

[1678] 단계 3: (R) -3-((2-(5-플루오로-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)-6-(푸란-2-일)페리미딘-4-일)아미노)-4,4-다이메틸펜탄산

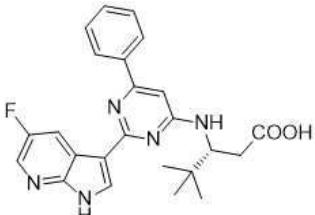
[1679] THF/MeOH (v/v = 8 mL/4 mL) 중의 (R) -메틸 3-((2-(5-플루오로-1-토실-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)-6-(푸란-2-일)페리미딘-4-일)아미노)-4,4-다이메틸펜타노에이트 (300 mg, 0.50 mmol) 용액에, NaOH (202 mg, 5.07 mmol)/물 (2 mL) 용액을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 rt에서 교반한 다음 물 (10 mL)로 희석하였다. 수득되는 혼합물에 염산 (1 M)을 첨가하여 pH 약 3-4로 산성화하였다. 수득되는 혼합물을 에틸 아세테이트 (20 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 브린으로 헹구고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조 및 여과하였다. 여과물을 진공 농축하여 용매를 제거하고, 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH (v/v) = 10/1 – 5/1), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (180 mg, 83 %).

[1680] MS (ESI, pos. ion) m/z : 424.3 $[M+H]^+$;

[1681] HRMS (ESI, pos. ion) m/z : 424.1793 $[M+H]^+$, $(C_{22}H_{23}FN_5O_3)[M+H]^+$ 이론치: 424.1785;

[1682] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12.25 (s, 1H), 12.05 (s, 1H), 8.67 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.34 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 2.68 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 2.35 – 2.23 (m, 1H), 0.98 (s, 9H).

[1683] 실시예 71: (*R*)-3-((2-(5-플루오로-1H-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-6-페닐페리미딘-4-일)아미노)-4,4-다이메틸펜탄산



[1684]

[1685] 단계 1: (*R*)-메틸 3-((2-클로로-6-페닐페리미딘-4-일)아미노)-4,4-다이메틸펜타노에이트

[1686] 반응 플라스크에, 2,4-다이클로로-6-페닐페리미딘 (0.30 g, 1.30 mmol), 포타슘 카보네이트 (0.37 g, 2.70 mmol), (*R*)-메틸 3-아미노-4,4-다이메틸펜타노에이트 (0.46 g, 1.70 mmol) 및 DMF (10 mL)를 넣었다. 혼합물을 80°C에서 24시간 교반하였다. 물 (40 mL)을 첨가하고, 수득된 혼합물을 EtOAc (30 mL x 3)로 추출하였다. 유기상을 조합하여 포화 브린 (60 mL)으로 헹구고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조 및 여과한 다음 여과물을 진공 농축하였다. 잔류물을 실리카 젤 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 15/1), 표제 화합물을 백색 고형물로서 수득하였다 (120 mg, 26%).

[1687] MS (ESI, pos. ion) m/z : 348.1[M+H]⁺.

[1688] 단계 2: (*R*)-메틸 3-((2-(5-플루오로-1-토실-1H-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-6-페닐페리미딘-4-일)아미노)-4,4-다이메틸펜타노에이트

[1689] THF (10 mL)에, 5-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1-토실-1H-페롤로[2,3-*b*]페리딘 (383 mg, 0.41 mmol, 45%), 포타슘 카보네이트 (190 mg, 1.38 mmol), 팔라듐 아세테이트 (15 mg, 0.07 mmol), X-Phos (65 mg, 0.14 mmol) 및 (*R*)-메틸 3-((2-클로로-6-페닐페리미딘-4-일)아미노)-4,4-다이메틸펜타노에이트 (120 mg, 0.34 mmol)를 첨가하였다. 그런 후, H_2O (0.5 mL)을 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 100°C까지 가열하여 12시간 교반하였다. 혼합물을 여과하여 고체 불순물을 제거하였다. 여과물을 진공 농축하고, 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 8/1), 표제 화합물을 연노란색 고체로서 수득하였다 (180 mg, 86%).

[1690] MS (ESI, pos. ion) m/z : 602.3 [M+H]⁺.

[1691] 단계 3: (*R*)-3-((2-(5-플루오로-1H-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-6-페닐페리미딘-4-일)아미노)-4,4-다이메틸펜탄산

[1692] THF/MeOH (v/v = 8 mL/4 mL) 중의 (*R*)-메틸 3-((2-(5-플루오로-1-토실-1H-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-6-페닐페리미딘-4-일)아미노)-4,4-다이메틸펜타노에이트 (180 mg, 0.30 mmol) 용액에, NaOH (120 mg, 2.99 mmol)/물 (2 mL) 용액을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 rt에서 교반한 다음 물 (10 mL)로 희석하였다. 수득되는 혼합물에 염산 (1 M)을 첨가하여 pH 약 3-4로 산성화하였다. 수득되는 혼합물을 에틸 아세테이트 (20 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 브린으로 헹구고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조 및 여과하였다. 여과물을 진공 농축하여 용매를 제거하고, 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH (v/v) = 10/1 – 5/1), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (94 mg, 72%).

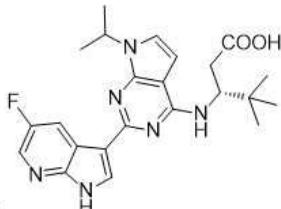
[1693] MS (ESI, pos. ion) m/z : 434.2[M+H]⁺;

[1694] HRMS (ESI, pos. ion) m/z : 434.2013[M+H]⁺, $(\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{FN}_5\text{O}_2)[\text{M}+\text{H}]^+$ 이론치: 434.1992;

[1695] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12.26 (s, 1H), 12.05 (s, 1H), 8.70 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.37 (s,

1H), 8.29 (s, 1H), 8.09 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.54 (dt, J = 13.2, 6.8 Hz, 3H), 7.30 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.86 (s, 1H), 2.70 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.38 - 2.24 (m, 1H), 0.99 (s, 9H).

[1696] 실시예 72: (R)-3-((2-(5-플루오로-1H-피롤로[2,3-b]페리딘-3-일)-7-이소프로필-7H-피롤로[2,3-d]페리미딘-4-일)아미노)-4,4-다이메틸펜탄산



[1697]

[1698] 단계 1: (R)-메틸 3-((2-클로로-7-이소프로필-7H-피롤로[2,3-d]페리미딘-4-일)아미노)-4,4-다이메틸펜타노에이트

[1699] 반응 플라스크에, 2,4-다이클로로-7-이소프로필-7H-피롤로[2,3-d]페리미딘 (0.30 g, 1.30 mmol), 포타슘 카보네이트 (0.36 g, 2.61 mmol), (R)-메틸 3-아미노-4,4-다이메틸펜타노에이트 (0.42 g, 1.56 mmol) 및 DMF (10 mL)를 넣고, 혼합물을 80°C에서 24시간 교반하였다. 반응을 완료한 후, 반응 혼합물에 물 (20 mL)을 첨가하고, 수득된 혼합물을 에틸 아세테이트 (30 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 브린 (60 mL)으로 헹구고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조 및 여과하였다. 여과물을 진공 농축한 다음 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그라피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 15/1), 표제 화합물을 엷은 색 고체로서 수득하였다 (260 mg, 56%).

[1700] MS (ESI, pos. ion) m/z : 353.10[M+H]⁺.

[1701] 단계 2: (R)-메틸 3-((2-(5-플루오로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]페리딘-3-일)-7-이소프로필-7H-피롤로[2,3-d]페리미딘-4-일)아미노)-4,4-다이메틸펜타노에이트

[1702] THF (10 mL)에, 5-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보를란-2-일)-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]페리딘 (749 mg, 0.81 mmol, 45%), 포타슘 카보네이트 (407 mg, 2.95 mmol), 팔라듐 아세테이트 (33 mg, 0.15 mmol), X-Phos (140 mg, 0.30 mmol) 및 (R)-메틸 3-((2-클로로-7-이소프로필-7H-피롤로[2,3-d]페리미딘-4-일)아미노)-4,4-다이메틸 펜타노에이트 (260 mg, 0.74 mmol)를 첨가하였다. 그런 후, H₂O (0.5 mL)을 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 100°C까지 가열하여 12시간 교반하였다. 혼합물을 여과하여 고체 불순물을 제거하였다. 여과물을 진공 농축하고, 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 8/1), 표제 화합물을 연노란색 고체로서 수득하였다 (310 mg, 69%).

[1703] MS (ESI, pos. ion) m/z : 607.3 [M+H]⁺.

[1704] 단계 3: (R)-3-((2-(5-플루오로-1H-피롤로[2,3-b]페리딘-3-일)-7-이소프로필-7H-피롤로[2,3-d]페리미딘-4-일)아미노)-4,4-다이메틸펜탄산

[1705] THF/MeOH (v/v = 8 mL/4 mL) 중의 (R)-메틸 3-((2-(5-플루오로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]페리딘-3-일)-7-이소프로필-7H-피롤로[2,3-d]페리미딘-4-일)아미노)-4,4-다이메틸펜타노에이트 (300 mg, 0.49 mmol) 용액에, NaOH (197 mg, 4.95 mmol)/물 (2 mL) 용액을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 rt에서 교반한 다음 물 (10 mL)로 희석하였다. 수득되는 혼합물에 염산 (1 M)을 첨가하여 pH 약 3-4로 산성화하였다. 수득되는 혼합물을 에틸 아세테이트 (20 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 브린 (50 mL)으로 헹구고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조 및 여과하였다. 여과물을 진공 농축하여 용매를 제거하고, 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH (v/v) = 10/1 - 5/1), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (180 mg, 83%).

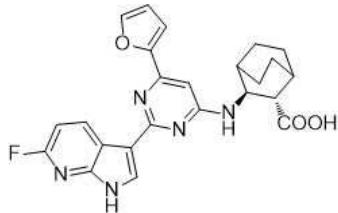
[1706] MS (ESI, pos. ion) m/z : 439.3[M+H]⁺;

[1707] HRMS (ESI, pos. ion) m/z : 439.2271[M+H]⁺, ($C_{23}H_{28}FN_6O_2$)[M+H]⁺ 이론치: 439.2258;

[1708] ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12.06 (s, 1H), 11.94 (s, 1H), 8.74 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 18.8 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.09 -

4.96 (m, 2H), 2.70 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.50 (dd, J = 6.2, 3.5 Hz, 6H), 1.24 (s, 2H), 1.00 (s, 9H).

[1709] 실시예 73: (2*S*,3*S*)-3-((2-(6-플루오로-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-6-(푸란-2-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산



[1710]

[1711] 단계 1: (2*S*,3*S*)-에틸 3-아미노바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 하이드로클로라이드

[1712] 표제 화합물은 특히 출원 WO 2015073491에 기술된 합성 방법에 따라 제조할 수 있다.

[1713] 단계 2: (2*S*,3*S*)-에틸 3-((2-클로로-6-(푸란-2-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[1714]

반응 플라스크에, 2,4-다이클로로-6-(푸란-2-일)페리미딘 (0.50 g, 2.30 mmol), 포타슘 카보네이트 (0.83 g, 6.00 mmol), (2*S*,3*S*)-에틸 3-아미노바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 하이드로클로라이드 (0.70 g, 3.00 mmol) 및 DMF (10 mL)를 넣었다. 혼합물을 50°C에서 24시간 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (40 mL)을 첨가하고, 수득된 혼합물을 에틸 아세테이트 (30 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 브린 (60 mL)으로 헹구고, 무수 소듐 세페이트 상에서 건조 및 여과하였다. 여과물을 전공 농축한 다음 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 15/1), 표제 화합물을 엷은 색 고체로 수득하였다 (610 mg, 70%).

[1715]

MS (ESI, pos. ion) m/z : 376.0[M+H]⁺.

[1716] 단계 3: 3-브로모-6-플루오로-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘

[1717]

DMF (50 mL) 중의 6-플루오로-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘 (2.50 g, 18.36 mmol) 용액에, DMF (20 mL) 중의 브롬 (3.20 g, 20.00 mmol) 용액을 0°C에서 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 rt에서 2시간 교반하였다. 혼합물에 물 (100 mL)을 첨가하였으며, 다량의 고체가 석출되었다. 혼합물을 감압 하에 여과하고, 필터 케이크를 물 (30 mL)로 2번 헹군 다음 60°C에서 24시간 진공 건조하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (3.44 g, 87%).

[1718]

MS (ESI, pos. ion) m/z : 217.1 [M+H]⁺;

[1719]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12.20 (s, 1H), 8.04 – 7.95 (m, 1H), 7.67 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.94 (t, J = 9.7 Hz, 1H).

[1720] 단계 4: 3-브로모-6-플루오로-1-토실-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘

[1721]

THF (68 mL) 중의 3-브로모-6-플루오로-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘 (3.44 g, 16.00 mmol) 용액에, 소듐 하이드라이드 (1.30 g, 32.00 mmol, 60%)를 0°C에서 첨가하였다. 그런 후, 반응 혼합물을 30분간 0°C에서 교반하였다. TsCl (4.58 g, 24.00 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 rt에서 3시간 교반하였다. 물 (200 mL)을 첨가하여 반응을 퀸칭시키고, 수득된 혼합물을 EtOAc (100 mL x 2)로 추출하였다. 유기상을 조합하여 포화 브린 (200 mL)으로 헹구고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조 및 여과한 다음 여과물을 전공 농축하였다. 잔류물을 실리카 젤 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물을 갈색 고체로 수득하였다 (5.70 g, 97%).

[1722]

MS (ESI, pos. ion) m/z : 369.0 [M+H]⁺;

[1723]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.11 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.88 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H).

[1724]

단계 5: 6-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1-토실-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘

[1725]

1,4-다이옥산 (120 mL) 중의 3-브로모-6-플루오로-1-토실-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘 (5.70 g, 15.00 mmol), 테트

라키스(트리페닐포스핀)백금 (1.80 g, 1.50 mmol) 및 포타슘 아세테이트 (4.50 g, 46.00 mmol) 혼탁액에, 비스(피나콜라토)다이보론 (5.90 g, 23.00 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 100°C에서 24시간 동안 질소 보호 하에 교반하였다. 반응 혼합물에 에틸 아세테이트 (50 mL)을 첨가하고, 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 필터 케이크를 에틸 아세테이트 (20 mL x 2)로 헹구었다. 여과액을 조합하여 진공 농축하고, 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 40/1), 표제 화합물을 노란색 고체로 수득하였다 (3.50 g, 54 %).

[1726] MS (ESI, pos. ion) m/z : 417.30 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1727] 단계 6: (2S,3S)-에틸 3-((2-(6-플루오로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]파리딘-3-일)-6-(푸란-2-일)파리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[1728] THF (10 mL)에, 6-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보를란-2-일)-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]파리딘 (610 mg, 0.64 mmol, 45 %), 포타슘 카보네이트 (338 mg, 2.45 mmol), 팔라듐 아세테이트 (27 mg, 0.12 mmol), X-Phos (116 mg, 0.24 mmol) 및 (2S,3S)-에틸 3-((2-클로로-6-(푸란-2-일)파리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (230 mg, 0.61 mmol)를 첨가하였다. 그런 후, H_2O (0.5 mL)을 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 80°C로 가열하여, 12시간 교반하였다. 혼합물을 여과하여 고체 불순물을 제거하였다. 여과물을 진공 농축하고, 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 8/1), 표제 화합물을 연노란색 고체로서 수득하였다 (260 mg, 67 %).

[1729] MS (ESI, pos. ion) m/z : 630.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1730] 단계 7: (2S,3S)-3-((2-(6-플루오로-1H-피롤로[2,3-b]파리딘-3-일)-6-(푸란-2-일)파리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산

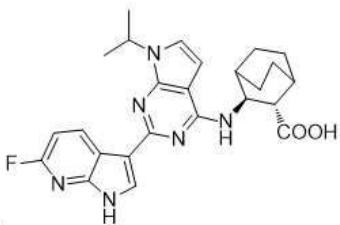
[1731] THF/MeOH (v/v = 8 mL/4 mL) 중의 (2S,3S)-에틸 3-((2-(6-플루오로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]파리딘-3-일)-6-(푸란-2-일)파리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (260 mg, 0.41 mmol) 용액에, NaOH (146 mg, 4.12 mmol)/물 (2 mL) 용액을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 rt에서 교반한 다음 물 (10 mL)로 희석하였다. 수득되는 혼합물에 염산 (1 M)을 첨가하여 pH 약 3-4로 산성화하였다. 수득되는 혼합물을 에틸 아세테이트 (20 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 브린 (50 mL)으로 헹구고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조 및 여과하였다. 여과물을 진공 농축하여 용매를 제거하고, 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH (v/v) = 10/1 - 5/1), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (150 mg, 81 %).

[1732] MS (ESI, pos. ion) m/z : 448.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[1733] HRMS (ESI, pos. ion) m/z : 448.1793 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $(\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{FN}_5\text{O}_3)^{+}$ 이론치: 448.1785;

[1734] ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12.21 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 2.51 (s, 1H), 1.94 (s, 1H), 1.80 - 1.71 (m, 2H), 1.68 (s, 1H), 1.62 - 1.53 (m, 3H), 1.48 - 1.36 (m, 3H).

[1735] 실시예 74: (2S,3S)-3-((2-(6-플루오로-1H-피롤로[2,3-b]파리딘-3-일)-7-이소프로필-7H-피롤로[2,3-d]파리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산



[1736]

[1737] 단계 1: (2S,3S)-에틸 3-아미노바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 하이드로클로라이드

[1738] 표제 화합물은 특히 출원 WO 2015073491에 기술된 합성 방법에 따라 제조할 수 있다.

[1739] 단계 2: (2S,3S)-에틸 3-((2-클로로-7-이소프로필-7H-피롤로[2,3-d]파리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.

2] 옥탄-2-카르복실레이트

[1740] 반응 플라스크에, 2,4-다이클로로-7-이소프로필-7H-피롤로[2,3-d] 피리미딘 (0.60 g, 2.61 mmol), 포타슘 카보네이트 (1.01 g, 7.31 mmol), (2S,3S)-에틸 3-아미노바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 하이드로클로라이드 (0.85 g, 3.65 mmol) 및 DMF (10 mL)를 넣고, 혼합물을 50°C에서 24시간 동안 교반하였다. 물 (20 mL)을 첨가하여 반응을 퀸칭시키고, 수득된 혼합물을 EtOAc (30 mL x 3)로 추출하였다. 유기상을 조합하여 포화 브린 (60 mL)으로 행구고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조 및 여과한 다음 여과물을 진공 농축하였다. 잔류물을 실리카 젤 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 15/1), 표제 화합물을 엷은색 고체로 수득하였다 (732 mg, 71 %).

[1741] MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 391.10[M+H]⁺.

[1742] 단계 3: (2S,3S)-에틸 3-((2-(6-플루오로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-7-이소프로필-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[1743] THF (10 mL)에, 6-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보를란-2-일)-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (580 mg, 0.56 mmol, 40 %), 포타슘 카보네이트 (282 mg, 2.05 mmol), 팔라듐 아세테이트 (22 mg, 0.10 mmol), X-Phos (97 mg, 0.20 mmol) 및 (2S,3S)-에틸 3-((2-클로로-7-이소프로필-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (200 mg, 0.51 mmol)를 첨가하였다. 그런 후, H₂O (0.5 mL)을 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 80°C로 가열하여, 12시간 교반하였다. 혼합물을 여과하여 고체 불순물을 제거하였다. 여과물을 진공 농축하고, 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 8/1), 표제 화합물을 연노란색 고체로서 수득하였다 (280 mg, 84 %).

[1744] MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 645.3 [M+H]⁺.

[1745] 단계 4: (2S,3S)-3-((2-(6-플루오로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-7-이소프로필-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산

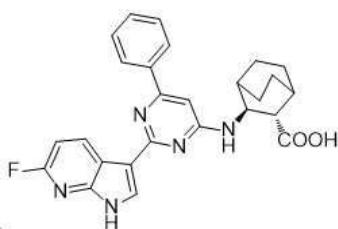
[1746] THF/MeOH (v/v = 8 mL/4 mL) 중의 (2S,3S)-에틸 3-((2-(6-플루오로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-7-이소프로필-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (280 mg, 0.43 mmol) 용액에, NaOH (173 mg, 4.34 mmol)/물 (2 mL) 용액을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 rt에서 교반한 다음 물 (10 mL)로 희석하였다. 수득되는 혼합물에 염산 (1 M)을 첨가하여 pH 약 3-4로 산성화하였다. 수득되는 혼합물을 에틸 아세테이트 (20 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 브린 (50 mL)으로 행구고, 무수 소듐 철 페이트 상에서 건조 및 여과하였다. 여과물을 진공 농축하여 용매를 제거하고, 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH (v/v) = 10/1 - 5/1), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (180 mg, 89 %).

[1747] MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 463.2[M+H]⁺;

[1748] HRMS (ESI, pos. ion) *m/z*: 463.2268[M+H]⁺, (C₂₅H₂₈FN₆O₂)⁺ 이론치: 463.2258;

[1749] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) *δ* (ppm): 12.04 (s, 1H), 9.04 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.22 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.01 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.75 (s, 1H), 2.68 (s, 1H), 1.98 (s, 1H), 1.75 (m, 3H), 1.51 (m, 11H).

[1750] 실시예 75: (2S,3S)-3-((2-(6-플루오로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-6-페닐피리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산



[1751]

[1752] 단계 1: (2S,3S)-에틸 3-아미노바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 하이드로클로라이드

[1753] 표제 화합물은 특히 출원 WO 2015073491에 기술된 합성 방법에 따라 제조할 수 있다.

[1754] 단계 2: (2S,3S)-에틸 3-((2-클로로-6-페닐피리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[1755] 반응 플라스크에, 2,4-다이클로로-6-페닐피리미딘 (0.76 g, 3.40 mmol), 포타슘 카보네이트 (0.93 g, 6.80 mmol), (2S,3S)-에틸 3-아미노바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 하이드로클로라이드 (0.96 g, 4.10 mmol) 및 DMF (10 mL)를 넣었다. 혼합물을 50°C에서 24시간 동안 교반하였다. 물 (40 mL)을 첨가하여 반응을 퀸 칭시키고, 수득된 혼합물을 EtOAc (30 mL x 3)로 추출하였다. 유기상을 조합하여 포화 브린 (60 mL)으로 헹구고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조 및 여과한 다음 여과물을 진공 농축하였다. 잔류물을 실리카 젤 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 15/1), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (0.70 g, 50 %).

[1756] MS (ESI, pos. ion) m/z : 386.1[M+H]⁺.

[1757] 단계 3: (2S,3S)-에틸 3-((2-(6-플루오로-1-토실-1H-페롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-6-페닐피리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[1758] THF (10 mL)에, 6-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보를란-2-일)-1-토실-1H-페롤로[2,3-b]피리딘 (503 mg, 0.54 mmol, 45 %), 포타슘 카보네이트 (286 mg, 2.07 mmol), 팔라듐 아세테이트 (23 mg, 0.10 mmol), X-Phos (98 mg, 0.20 mmol) 및 (2S,3S)-에틸 3-((2-클로로-6-페닐피리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (200 mg, 0.52 mmol)를 첨가하였다. 그런 후, H₂O (0.5 mL)을 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 80°C로 가열하여, 12시간 교반하였다. 혼합물을 여과하여 고체 불순물을 제거하였다. 여과물을 진공 농축하고, 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 8/1), 표제 화합물을 옅은 노란색 고체로 수득하였다 (240 mg, 72 %).

[1759] MS (ESI, pos. ion) m/z : 640.2 [M+H]⁺.

[1760] 단계 4: (2S,3S)-3-((2-(6-플루오로-1H-페롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-6-페닐피리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산

[1761] THF/MeOH (v/v = 8 mL/4 mL) 중의 (2S,3S)-에틸 3-((2-(6-플루오로-1-토실-1H-페롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-6-페닐피리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (240 mg, 0.37 mmol) 용액에, NaOH (150 mg, 3.75 mmol)/물 (2 mL) 용액을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 rt에서 교반한 다음 물 (10 mL)로 희석하였다. 수득되는 혼합물에 염산 (1 M)을 첨가하여 pH 약 3-4로 산성화하였다. 수득되는 혼합물을 에틸 아세테이트 (20 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 브린 (50 mL)으로 헹구고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조 및 여과하였다. 여과물을 진공 농축하여 용매를 제거하고, 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH (v/v) = 10/1 - 5/1), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (150 mg, 87 %).

[1762] MS (ESI, pos. ion) m/z : 458.1[M+H]⁺;

[1763] HRMS (ESI, pos. ion) m/z : 458.2003[M+H]⁺, (C₂₆H₂₅FN₅O₂)⁺ 이론치: 458.1992;

[1764] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12.36 - 12.25 (m, 1H), 12.21 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.12 (s, 2H), 7.61 - 7.48 (m, 4H), 7.00 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.69 (m, 8H).

[1765] 실시예 76: (+/-)-*trans*-3-((5-플루오로-2-(6-플루오로-1H-페롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-6-(푸란-2-일)피리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산



[1766]

[1767] 단계 1: $(+/-)$ -trans-메틸 3-((5-플루오로-2-(6-플루오로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-6-(푸란-2-일)파리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[1768] THF (10 mL)에, 6-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (517 mg, 0.49 mmol, 40 %), 포타슘 카보네이트 (262 mg, 1.89 mmol), 팔라듐 아세테이트 (21 mg, 0.09 mmol), X-Phos (90 mg, 0.18 mmol) 및 $(+/-)$ -trans-메틸 3-((2-클로로-5-플루오로-6-(푸란-2-일)파리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (180 mg, 0.47 mmol)을 첨가하였다. 그런 후, H_2O (1 mL)을 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 80°C로 가열하여, 12시간 교반하였다. 혼합물을 여과하여, 고체 불순물을 제거하였다. 여과물을 진공 농축하고, 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 8/1), 표제 화합물을 연노란색 고체로서 수득하였다 (240 mg, 79 %).

[1769] MS (ESI, pos. ion) m/z : 634.1 $[M+H]^+$.

[1770] 단계 2: $(+/-)$ -trans-3-((5-플루오로-2-(6-플루오로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-6-(푸란-2-일)파리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산

[1771] THF/MeOH (v/v = 8 mL/4 mL) 중의 $(+/-)$ -trans-메틸 3-((5-플루오로-2-(6-플루오로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-6-(푸란-2-일)파리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (240 mg, 0.38 mmol) 용액에, NaOH (150 mg, 3.75 mmol)과 (2 mL) 용액을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 rt에서 교반한 다음 물 (10 mL)로 희석하였다. 수득되는 혼합물을 염산 (1 M)을 첨가하여 pH 약 3-4로 산성화하였다. 수득되는 혼합물을 에틸 아세테이트 (20 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 브린 (50 mL)으로 헹구고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조 및 여과하였다. 여과물을 진공 농축하여 용매를 제거하고, 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH (v/v) = 10/1 - 5/1), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (150 mg, 85 %).

[1772] MS (ESI, pos. ion) m/z : 466.3 $[M+H]^+$;

[1773] HRMS (ESI, pos. ion) m/z : 466.1702 $[M+H]^+$, $(C_{24}H_{22}F_2N_5O_3)[M+H]^+$ ◎론치: 466.1691;

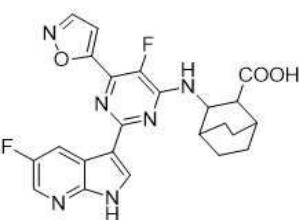
[1774] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12.29 (s, 1H), 12.20 (s, 1H), 8.96 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.61 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 2.86 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 2.01 (s, 1H), 1.97 (s, 1H), 1.78 (s, 3H), 1.65 - 1.39 (m, 5H).

[1775] 실시예 77: $(+/-)$ -trans-3-((5-플루오로-2-(5-플루오로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-6-(이속사졸-5-일)파리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산

[1776]

[1777] 단계 1: 1-(2,6-다이클로로-5-플루오로파리미딘-4-일)에타논

[1778] 빙초산 (40 mL) 및 황산 용액 (64 mL, 1.5 mol/L) 혼합물에, 2,4-다이클로로-5-플루오로파리미딘 (2.00 g, 12.00 mmol)을 첨가하였다. 혼합물에 아세트알데하이드 수용액 (16 mL, 100 mmol, 40% wt)을 첨가한 다음 암모늄 설페이트 용액 (24 mL, 24 mmol, 1 mol/L)과 황산제1철 (24 mL, 36 mmol, 1.5 mol/L)을 연속하여 점적 첨가하였다. 수득되는 혼합물을 10°C에서 2시간 교반하였다. 혼합물을 여과하여, 표제 화합물을 회백색 고체로 수득하였다 (436 mg, 17 %).



[1776] N H
[1777] 단계 1: 1-(2,6-다이얼로로-5-플루오로페리미티-4-일)에탄올

빙초산 (40 mL) 및 황산 용액 (64 mL, 1.5 mol/L) 혼합물에, 2,4-다이클로로-5-플루오로페리미딘 (2.00 g, 12.00 mmol)을 첨가하였다. 혼합물에 아세트알데하이드 수용액 (16 mL, 100 mmol, 40% wt)을 첨가한 다음 암모늄 설페이트 용액 (24 mL, 24 mmol, 1 mol/L)과 황산제1철 (24 mL, 36 mmol, 1.5 mol/L)을 연속하여 점적 첨가하였다. 수득되는 혼합물을 10°C에서 2시간 교반하였다. 혼합물을 여과하여, 표제 화합물을 회백색 고체로 수득하였다 (436 mg, 17 %).

[1779] MS (ESI, pos. ion) m/z : 210.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[1780] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.72 (s, 3H).

[1781] 단계 2: (+/-)-*trans*-메틸 3-((6-아세틸-2-클로로-5-플루오로페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[1782] THF (5 mL) 중의 (+/-)-*trans*-메틸 3-아미노바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (53 mg, 0.29 mmol) 및 1-(2,6-다이클로로-5-플루오로페리미딘-4-일)에타논 (50 mg, 0.24 mmol) 용액에 DIPEA (0.2 mL, 0.96 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 밤새 rt에서 교반하였다. 혼합물을 물 (40 mL)로 희석하고, 수득된 혼합물을 에틸 아세테이트 (40 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 브린 (50 mL)으로 헹구고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조 및 여과하였다. 여과물을 진공 농축하여 건조하였다. 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 5/1), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (33 mg, 39%).

[1783] MS (ESI, pos.ion) m/z : 356.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[1784] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 5.56 (s, 1H), 4.51 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.40 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 2.03 (s, 1H), 1.90 (s, 1H), 1.67 (d, J = 11.0 Hz, 8H).

[1785] 단계 3: (+/-)-*trans*-메틸 3-((2-클로로-6-((E)-3-(다이메틸아미노)아크릴로일)-5-플루오로페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[1786] DMF-DMA (1 mL) 중의 (+/-)-*trans*-메틸 3-((6-아세틸-2-클로로-5-플루오로페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (33 mg, 0.09 mmol) 용액을 밤새 rt에서 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (25 mL)을 첨가하고, 수득된 혼합물을 에틸 아세테이트 (25 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 브린 (20 mL)으로 헹구고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조 및 여과하였다. 여과물을 진공 농축한 다음 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 5/1), 표제 화합물을 노란색 오일로 수득하였다 (33 mg, 87%).

[1787] MS (ESI, pos.ion) m/z : 411.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[1788] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.84 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.49 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.40 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 2.01 (s, 1H), 1.89 (s, 1H), 1.67 (s, 8H).

[1789] 단계 4: (+/-)-*trans*-메틸 3-((2-클로로-5-플루오로-6-(이속사졸-5-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[1790] 에탄올 (3 mL) 중의 (+/-)-*trans*-메틸 3-((2-클로로-6-((E)-3-(다이메틸아미노)아크릴로일)-5-플루오로페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (200 mg, 0.4867 mmol) 용액에, 하이드록실암모늄 클로라이드 (67 mg, 0.96 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 78°C에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 진공 농축하여 용매를 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (20 mL)에 용해하였다. 혼합물을 포화 브린 (20 mL)으로 헹구고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조 및 여과하였다. 여과물을 진공 농축한 다음 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 5/1), 표제 화합물을 적색 고체로서 수득하였다 (35 mg, 19%).

[1791] MS (ESI, pos.ion) m/z : 381.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[1792] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.40 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.63 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.55 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.45 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 2.04 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 1.93 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 1.77 - 1.60 (m, 8H).

[1793] 단계 5: (+/-)-*trans*-메틸 3-((5-플루오로-2-(5-플루오로-1-토실-1H-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-6-(이속사졸-5-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[1794] 마이크로웨이브 시험관에, 5-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보를란-2-일)-1-토실-1H-페롤로[2,3-*b*]페리딘 (170 mg, 0.25 mmol), (+/-)-*trans*-메틸 3-((2-클로로-5-플루오로-6-(이속사졸-5-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (78 mg, 0.21 mmol), 물 (0.2 mL), 1,4-다이옥산 (3 mL), 포타슘 카보네이트 (84 mg, 0.61 mmol) 및 X-phos (19 mg, 0.04 mmol)를 넣었다. 10분간 질소로 벌브링하

여 혼합물을 공기를 제거하였다. 혼합물을 3시간 동안 110°C에서 마이크로웨이브로 가열하면서 교반하였다. 여과물을 전공 농축하여 건조하고, 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc(v/v) = 2/1), 표제 화합물을 노란색 오일로 수득하였다 (28 mg, 22%).

[1795] MS (ESI, pos. ion) m/z : 637.2 $[M+H]^+$.

[1796] 단계 6: $(+/-)$ -*trans*-3-((5-플루오로-2-(5-플루오로-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-6-(이속사졸-5-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산

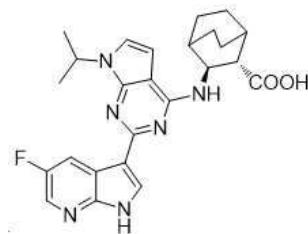
[1797] THF/MeOH (v/v = 1/1, 2 mL) 중의 $(+/-)$ -*trans*-메틸 3-((5-플루오로-2-(5-플루오로-1-토실-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-6-(이속사졸-5-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (27 mg, 0.04 mmol) 용액에, 소듐 하이드록사이드 수용액 (4 M, 0.10 mL, 0.40 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 30°C에서 밤새 교반한 다음 물 (10 mL)로 희석하였다. 수득되는 혼합물에 염산 (1 M)을 첨가하여 pH 약 5.5로 산성화한 다음 에틸 아세테이트 (20 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 브린 (50 mL)으로 헹구고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조 및 여과한 다음 여과물을 전공 농축하였다. 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH (v/v) = 10/1), 표제 화합물을 노란색 고체로 수득하였다 (15 mg, 76%).

[1798] MS (ESI, pos. ion) m/z : 467.2 $[M+H]^+$;

[1799] HRMS (ESI, pos. ion) m/z : 467.1644 $[M+H]^+$, $(C_{23}H_{21}F_2N_6O_3)[M+H]^+$ 이론치: 467.1643;

[1800] 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12.39 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.53 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 2.89 (s, 1H), 2.03 (s, 1H), 1.87-1.73 (m, 3H), 1.70-1.42 (m, 6H).

[1801] 실시예 78: (2*S*,3*S*)-3-((2-(5-플루오로-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-7-이소프로필-7*H*-페롤로[2,3-*d*]페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산



[1802]

[1803] 단계 1: (2*S*,3*S*)-에틸 3-아미노바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 하이드로클로라이드

[1804] 표제 화합물은 특히 출원 WO 2015073491에 기술된 합성 방법에 따라 제조할 수 있다.

[1805] 단계 2: (2*S*,3*S*)-에틸 3-((2-클로로-7-이소프로필-7*H*-페롤로[2,3-*d*]페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[1806] 다이클로로메탄 (15 mL) 중의 (2*S*,3*S*)-에틸 3-아미노바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 하이드로클로라이드 (458 mg, 1.96 mmol), 2,4-다이클로로-7-이소프로필-7*H*-페롤로[2,3-*d*]페리미딘 (410 mg, 1.78 mmol) 용액에, DIPEA (0.97 mL, 5.88 mmol)를 천천히 첨가하였다. 혼합물을 질소 보호 하에 30°C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (10 mL), 5% 소듐 바이설페이트 수용액 (10 mL) 및 포화 브린 (10 mL)으로 순차적으로 헹구고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조 및 여과하였다. 여과물을 전공 농축한 다음 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 10/1), 표제 화합물을 노란색 고체로 수득하였다 (333 mg, 50%).

[1807] 단계 3: (2*S*,3*S*)-에틸 3-((2-(5-플루오로-1-토실-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-7-이소프로필-7*H*-페롤로[2,3-*d*]페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[1808] 1,4-다이옥산 (3 mL)에, 5-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보를란-2-일)-1-토실-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘 (284 mg, 0.31 mmol, 45% wt), 포타슘 카보네이트 (106 mg, 0.77 mmol), PdCl₂(dppf) (41 mg, 0.05 mmol) 및 (2*S*,3*S*)-에틸 3-((2-클로로-7-이소프로필-7*H*-페롤로[2,3-*d*]페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로

[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (100 mg, 0.26 mmol)를 첨가하였다. 그런 후, H₂O (0.2 mL)을 혼합물에 첨가하고, 10분간 질소로 베블링하여 혼합물에서 공기를 제거하였다. 혼합물을 2시간 동안 110°C에서 마이크로 웨이브로 가열하면서 교반하였다. 혼합물을 여과하여 고체 불순물을 제거하였다. 여과물을 진공 농축하고, 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 10/1 - 5/1), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (146 mg, 89%).

[1809] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.73 (dd, *J* = 9.1, 2.7 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.30 (s, 2H), 7.06 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 6.41 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 4.90 (s, 1H), 2.45 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.08 (s, 2H), 2.00 - 1.66 (m, 8H), 1.57 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H), 1.28 (s, 5H).

[1810] 단계 4: (2*S,3S*)-3-((2-(5-플루오로-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-7-օ)소프로필-7*H*-페롤로[2,3-*d*]페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시

[1811] THF/MeOH (v/v = 5 mL/5 mL) 중의 (2*S,3S*)-에틸 3-((2-(5-플루오로-1-토실-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-7-օ)소프로필-7*H*-페롤로[2,3-*d*]페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (146 mg, 0.23 mmol) 용액에, NaOH (90 mg, 2.26 mmol)/물 (1 mL) 용액을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 rt에서 교반한 다음 물 (10 mL)로 희석하였다. 수득되는 혼합물에 염산 (1 M)을 첨가하여 pH 약 6으로 산성화하였다. 수득되는 혼합물을 에틸 아세테이트 (15 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 브린 (40 mL)으로 헹구고, 무수 소듐 설레이트 상에서 건조 및 여과하였다. 여과물을 진공 농축하여 용매를 제거하고, 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH (v/v) = 10/1 - 5/1), 표제 화합물을 노란색 고체로 수득하였다 (65 mg, 62%).

[1812] MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 463.4 [M+H]⁺;

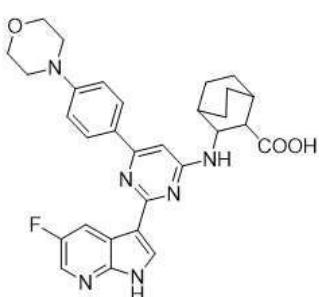
[1813] HRMS (ESI, pos. ion) *m/z*: 463.2264 [M+H]⁺, (C₂₅H₂₈FN₆O₂) [M+H]⁺ 이론치: 463.2258;

[1814] ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12.28 (s, 1H), 12.08 (s, 1H), 8.68 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 6.64 (s, 1H), 5.02 (m, 1H), 4.79 (s, 1H), 2.72 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 2.03 (d, *J* = 12.3 Hz, 2H), 1.79 (m, 3H), 1.54 (m, 11H).

[1815] 실시예

79:

(+/-)-*trans*-3-((2-(5-플루오로-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-6-(4-모르폴리노페닐)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산



[1816]

[1817] 단계 1: 4-(4-(2,6-다이클로로페리미딘-4-일)페닐)모르폴린

[1818] 테트라하이드로푸란 (8.18 mL) 중의 2,4,6-트리클로로페리미딘 (500 mg, 2.73 mmol) 용액에, 팔라듐 아세테이트 (63 mg, 0.28 mmol), 트리페닐포스핀 (150 mg, 0.548 mmol), (4-모르폴리노페닐)보론산 (570 mg, 2.75 mmol) 및 소듐 카보네이트 수용액 (1 M, 8.18 mL, 8.18 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 70°C에서 6시간 동안 질소 보호 하에 교반한 다음 물 (50 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc (50 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 브린 (50 mL)으로 헹구고, 무수 소듐 설레이트 상에서 건조 및 여과하였다. 여과물을 진공 농축한 다음 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (374 mg, 44%).

[1819] MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 310.0 [M+H]⁺;

[1820] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.04 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 6.96 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 3.92 – 3.88 (m, 4H), 3.37 – 3.33 (m, 4H).

[1821] 단계 2: (+/-)-*trans*-메틸 3-((2-클로로-6-(4-모르폴리노페닐)파리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[1822] DMF (5 mL) 중의 (+/-)-*trans*-메틸 3-아미노바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (230 mg, 1.25 mmol) 및 4-(4-(2,6-다이클로로파리미딘-4-일)페닐)모르폴린 (353 mg, 1.14 mmol) 용액에, 포타슘 카보네이트 (173 mg, 1.25 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 밤새 rt에서 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (40 mL)을 첨가하고, 수득된 혼합물을 에틸 아세테이트 (40 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 브린 (50 mL)으로 헹구고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조 및 여과하였다. 여과물을 진공 농축하여 건조하고, 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EA (v/v) = 20/1), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (192 mg, 37%).

[1823] MS (ESI, pos.ion) m/z : 457.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[1824] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.96 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.71 (s, 1H), 5.41 – 5.34 (m, 1H), 4.32 (s, 1H), 3.92 – 3.86 (m, 4H), 3.75 (s, 3H), 3.32 – 3.25 (m, 4H), 2.39 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 2.07 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 1.88 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 1.81 – 1.62 (m, 6H), 1.53 – 1.41 (m, 2H).

[1825] 단계 3: (+/-)-*trans*-메틸 3-((2-(5-플루오로-1-토실-1H-페롤로[2,3-*b*]파리딘-3-일)-6-(4-모르폴리노페닐)파리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[1826] 밀폐된 시험관에, 5-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1-토실-1H-페롤로[2,3-*b*]파리딘 (396 mg, 0.38 mmol), (+/-)-*trans*-메틸 3-((2-클로로-6-(4-모르폴리노페닐)파리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (145 mg, 0.32 mmol), 포타슘 카보네이트 (131 mg, 0.95 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (51 mg, 0.06 mmol), 1,4-다이옥산 (3 mL) 및 물 (0.2 mL)을 넣었다. 10분간 질소로 베블링하여 혼합물에서 공기를 제거하고, 밀폐된 시험관에서 혼합물을 110°C에서 2시간 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 필터 케이크를 에틸 아세테이트 (50 mL)로 헹구었다. 여과물을 포화 브린 (50 mL)으로 헹구고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조 및 여과하였다. 여과물을 진공 농축한 다음 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (*n*-헥산/EtOAc(v/v) = 5/1), 표제 화합물을 노란색 고체로 수득하였다 (148 mg, 66%).

[1827] MS (ESI, pos.ion) m/z : 712.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[1828] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.71 (dd, J = 8.1, 3.6 Hz, 2H), 8.33 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.07 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.30 (s, 2H), 7.04 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.67 (s, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.52 (s, 1H), 3.96 – 3.87 (m, 4H), 3.35 – 3.26 (m, 4H), 2.45 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.10 (s, 1H), 1.98 (s, 1H), 1.84 (d, J = 10.1 Hz, 2H), 1.69 (m, 6H).

[1829] 단계 4: (+/-)-*trans*-3-((2-(5-플루오로-1H-페롤로[2,3-*b*]파리딘-3-일)-6-(4-모르폴리노페닐)파리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산

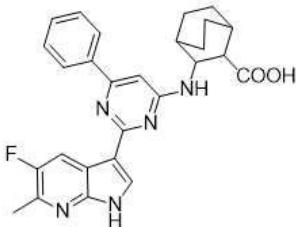
[1830] THF/MeOH (v/v = 1/1, 3 mL) 중의 (+/-)-*trans*-메틸 3-((2-(5-플루오로-1-토실-1H-페롤로[2,3-*b*]파리딘-3-일)-6-(4-모르폴리노페닐)파리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (144 mg, 0.20 mmol) 용액에, 소듐 하이드록사이드 수용액 (4 M, 0.5 mL, 2 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 30°C에서 밤새 교반한 다음 물 (10 mL)로 희석하였다. 수득되는 혼합물에 염산 (1 M)을 첨가하여 pH 5.5로 산성화한 다음 에틸 아세테이트 (20 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 브린 (50 mL)으로 헹구고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조 및 여과한 다음 여과물을 진공 농축하여 용매를 제거하였다. 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH (v/v) = 10/1), 표제 화합물을 노란색 고체로 수득하였다 (36 mg, 33%).

[1831] MS (ESI, pos.ion) m/z : 543.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[1832] HRMS (ESI, pos.ion) m/z : 543.2513 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $(\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{FN}_6\text{O}_3)^{[\text{M}+\text{H}]^+}$ 이론치: 543.2520;

[1833] ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12.24 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.01 (s, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.09 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.67 (s, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.03 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 3.77 (s, 4H), 3.60 (s, 1H), 3.24 (s, 4H), 1.93 - 1.29 (m, 10H).

[1834] 실시예 80: (+/-)-*trans*-3-((2-(5-플루오로-6-메틸-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)-6-페닐 페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산



[1835]

단계 1: 3-브로모-5-플루오로-6-메틸페리딘-2-아민

[1837] 아세토나트릴 (16 mL) 중의 5-플루오로-6-메틸페리딘-2-아민 (1.55 g, 12.3 mmol) 용액에 NBS (2.83 g, 15.9 mmol)를 -5°C 에서 나누어 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 -5°C 에서 1.5시간 동안 교반하였다. 혼합물에 에틸 아세테이트 (80 mL)을 첨가하고, 수득된 혼합물을 물 (80 mL) 및 포화 브린 (80 mL)으로 헹구고, 무수 소듐 설패이트 상에서 건조 및 여과하였다. 여과물을 진공 농축한 다음 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (n -헥산/EtOAc (v/v) = 10/1 - 3/1), 표제 화합물을 연노란색 고체로서 수득하였다 (1.72 g, 68%).

[1838] ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.41 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 2.34 (d, J = 2.9 Hz, 3H).

단계 2: 5-플루오로-6-메틸-3-((트리메틸실릴)페리딘-2-아민

[1840] 2구 플라스크에 3-브로모-5-플루오로-6-메틸페리딘-2-아민 (1.50 g, 7.32 mmol), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐 (II) 클로라이드 (513 mg, 0.73 mmol), 요오드화제1구리 (263 mg, 1.38 mmol), 트리에틸아민 (6.0 mL, 43.2 mmol) 및 테트라하이드로푸란 (1.0 mL)을 넣었다. 혼합물에 트리메틸실릴아세틸렌 (1.95 mL, 13.8 mmol)을 rt에서 질소 보호 하에 천천히 점적 첨가하였다. 수득된 혼합물을 50°C로 가열하여 4시간 교반하였다. 반응 혼합물을 rt로 냉각시키고, 암모늄 클로라이드 포화 수용액 (30 mL)을 첨가하였다. 수득되는 혼합물을 에틸 아세테이트 (30 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 소듐 클로라이드 포화 수용액 (80 mL)으로 헹구고, 무수 소듐 설패이트 상에서 건조 및 여과하였다. 여과물을 진공 농축한 다음 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 15/1 - 4/1), 표제 화합물을 회색 고체로 수득하였다 (1.30 g, 80%).

[1841] ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.23 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 2.37 (d, J = 2.9 Hz, 3H), 0.28 (s, 9H).

단계 3: 5-플루오로-6-메틸-1-토실-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘

[1843] NMP (15 mL) 중의 포타슘 *tert*-부톡사이드 (855 mg, 7.62 mmol) 혼탁액에, 5-플루오로-6-메틸-3-((트리메틸실릴)에티닐)페리딘-2-아민 (1.30 g, 5.85 mmol)을 50°C에서 나누어 넣었다. 첨가 후, 혼합물을 질소 보호 하에 80°C까지 가열하여 3시간 교반하였다. 반응 혼합물을 rt로 냉각시키고, TsCl (1.35 g, 7.08 mmol)을 나누어 반응 혼합물에 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 30°C에서 2시간 교반하였다. 혼합물에 물 (40 mL)을 첨가하고, 수득된 혼합물을 여과하였다. 필터 케이크를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 20/1 - 6/1), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (820 mg, 46%).

[1844] ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.11 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.31 (s, 2H), 6.51 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 2.61 (d, J = 3.2 Hz, 3H), 2.40 (s, 3H).

단계 4: 3-브로모-5-플루오로-6-메틸-1-토실-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘

[1846] DMF (8 mL) 중의 5-플루오로-6-메틸-1-토실-1*H*-페롤로[2,3-*b*]페리딘 (590 mg, 1.94 mmol) 용액을 0°C로 냉각하고, 브롬 (0.3 mL, 6 mmol)을 이 용액에 천천히 점적 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 rt에서 2시간 교반하였다. 혼합물을 소듐 티오설패이트 포화 수용액 (30 mL)에 점적 첨가하고, 수득된 혼합물을 EtOAc (30 mL x 3)로 추출

하였다. 유기상을 조합하여 무수 Na_2SO_4 상에서 건조 및 여과한 다음 여과물을 진공 농축하였다. 잔류물을 실리카 젤 크로마토그래피로 정제하여 (PE/EtOAc (v/v) = 5/1), 표제 화합물을 노란색 고체로서 수득하였다 (468 mg, 63%).

[1847] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.10 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 2.63 (d, J = 3.2 Hz, 3H), 2.41 (s, 3H).

[1848] 단계 5: 5-플루오로-6-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보를란-2-일)-1-토실-1H-페롤로 [2,3-b]페리딘

[1849] 마이크로웨이브 시험관에 3-브로모-5-플루오로-6-메틸-1-토실-1H-페롤로 [2,3-b] 페리딘 (468 mg, 1.23 mmol), 비스(페니콜라토)다이보론 (483 mg, 1.90 mmol), 포타슘 아세테이트 (248 mg, 2.53 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (95 mg, 0.13 mmol) 및 DME (5 mL)를 넣었다. 10분간 질소로 베블링하여 혼합물을 공기를 제거한 후, 혼합물을 130°C에서 2시간 동안 마이크로웨이브로 가열하면서 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 필터 케이크를 에틸 아세테이트 (30 mL)로 헹구었다. 여과물을 진공 농축하고, 잔사를 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

[1850] MS (ESI, pos. ion) m/z : 431.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1851] 단계 6: (+/-)-trans-메틸 3-((2-(5-플루오로-6-메틸-1-토실-1H-페롤로 [2,3-b] 페리딘-3-일)-6-페닐페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트

[1852] 마이크로웨이브 시험관에 5-플루오로-6-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보를란-2-일)-1-토실-1H-페롤로 [2,3-b] 페리딘 (187 mg, 0.26 mmol, 60%), (+/-)-trans-메틸 3-((2-클로로-6-페닐페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (80 mg, 0.22 mmol), 포타슘 카보네이트 (89 mg, 0.65 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (35 mg, 0.04 mmol), 1,4-다이옥산 (3 mL) 및 물 (0.2 mL)을 넣었다. 10분간 질소로 베블링하여 혼합물을 공기를 제거하고, 밀폐된 시험관에서 혼합물을 110°C에서 3시간 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 필터 케이크를 에틸 아세테이트 (50 mL)로 헹구었다. 여과물을 포화 브린 (50 mL)으로 헹구고, 무수 소듐 설레이트 상에서 건조 및 여과하였다. 여과물을 진공 농축한 다음 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (n -헥산/ EtOAc (v/v) = 2/1), 표제 화합물을 노란색 고체로 수득하였다 (77 mg, 56%).

[1853] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.64 (s, 1H), 8.57 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 8.11 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.54 (dd, J = 14.6, 7.0 Hz, 3H), 7.39 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.54 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.64 (d, J = 3.0 Hz, 3H), 2.45 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.10 (s, 1H), 1.99 (s, 1H), 1.92 – 1.62 (m, 8H).

[1854] 단계 7: (+/-)-trans-3-((2-(5-플루오로-6-메틸-1H-페롤로 [2,3-b] 페리딘-3-일)-6-페닐페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산

[1855] THF/MeOH (v/v = 1/1, 3 mL) 중의 (+/-)-trans-메틸 3-((2-(5-플루오로-6-메틸-1-토실-1H-페롤로 [2,3-b] 페리딘-3-일)-6-페닐페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복실레이트 (77 mg, 0.12 mmol) 용액에, 소듐 하이드록사이드 수용액 (4 M, 0.30 mL, 1.20 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 30°C에서 밤새 교반한 다음 물 (20 mL)로 희석하였다. 수득되는 혼합물에 염산 (1 M)을 첨가하여 pH 약 5.5로 산성화한 다음 에틸 아세테이트 (20 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 포화 브린 (50 mL)으로 헹구고, 무수 소듐 설레이트 상에서 건조 및 여과한 다음 여과물을 진공 농축하여 용매를 제거하였다. 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (DCM/MeOH (v/v) = 10/1), 표제 화합물을 노란색 고체로 수득하였다 (25 mg, 44%).

[1856] MS (ESI, pos. ion) m/z : 472.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[1857] HRMS (ESI, pos. ion) m/z : 472.2156 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $(\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{FN}_5\text{O}_2)^{[\text{M}+\text{H}]^+}$ 이론치: 472.2149;

[1858] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 12.31 (s, 1H), 12.07 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.27 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.10 (s, 2H), 7.60 – 7.38 (m, 4H), 6.76 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 2.53 (d, J = 2.5 Hz, 4H), 1.99 (s,

2H), 1.86 ~ 1.39 (m, 8H).

[1859] 생물학적 분석의 예

[1860] 본 발명자들은, 본 발명의 화합물들 중 일부를 예로 사용하여, 본 발명의 화합물의 항바이러스 및 세포독성 활성과 약동학적 특성을 하기 실시예들에서 검정하였다.

[1861] 실시예 A: 세포변성 효과 분석 (CPE 분석)

[1862] 본 발명의 화합물의, 시험관내 세포 수준에서의 바이러스 H1N1 A/Weiss/43의 세포변성 효과 (CPE)에 대한 저해 효과 검출.

[1863] 계획 1: MDCK 세포 (Madin-Daby canine kidney cell)를 384웰 플레이트에 웰 당 세포 2000개씩 접종하여, 37°C 및 5% CO₂ 조건 하에 밤새 배양하였다. 다음날, 세포 배양 배지를, 적량의 시험 화합물과 80-95% CPE를 유발하는 감염 다중도 (multiplicity of infection) 수준 (또는 역가 1 TCID90/웰)의 바이러스 H1N1 A/Weiss/43을 함유한 신선한 배지로 교체하였다. 시험 화합물의 최종 최고 농도는 100 μM이었으며, 이를 총 8가지의 농도, 100 μM, 33.33 μM, 11.11 μM, 3.70 μM, 1.23 μM, 0.41 μM, 0.14 μM, 0.05 μM로 3배수 연속 희석하였다. 세포독성 테스트 그룹의 테스트 조건은 전술한 바와 동일하였지만, 단 세포독성 테스트 그룹의 세포 배양 배지는 인플루엔자 바이러스를 함유하지 않았다. 약물이 첨가되지 않은 바이러스 대조군과 약물이 첨가되지 않은 바이러스 비-감염된 세포 대조군을 동시에 설정하였다. 각 그룹은 2세트로 설정하였으며, 5일간 37°C에서 5% CO₂ 조건에서 배양하였다. 세포 활성을 CCK-8 키트를 사용해 검출하였으며, 데이터를 이용해 화합물의 바이러스-감염된 세포에 대한 항바이러스 효과 및 세포독성 효과를 계산하였다. 데이터는 GraphPad Prism 소프트웨어로 분석 하였으며, CPE 저해율 및 세포 생존율을 계산하였다. EC₅₀ 및 CC₅₀ 값을 그래프 피팅에 의해 수득하였다.

[1864] CPE 저해율 = [(처리 웰의 흡광도 - 바이러스 대조군 웰의 흡광도) / (세포 대조군 웰의 흡광도 - 바이러스 대조군 웰의 흡광도)] x 100%

[1865] 세포 생존율 = [(처리 웰의 흡광도 - 배지 대조군 웰의 흡광도) / (세포 대조군 웰의 흡광도 - 배지 대조군 웰의 흡광도)] x 100%

[1866] 표 1은 인플루엔자 바이러스 (A/Weiss/43(H1N1))에 대한 본 발명의 화합물의 저해 활성을 보여준다.

[1867] 표 1:

실시예 번호	EC ₅₀ (μM)
실시예 1	<0.05
실시예 2	<0.05
실시예 3	<0.05
실시예 4	<0.05
실시예 6	<0.05

[1868]

[1869] 본 분석에서, 본 발명의 화합물은 우수한 항-인플루엔자 바이러스 활성을 가진 것으로, 확인된다.

[1870] 계획 2: MDCK 세포 (Madin-Daby canine kidney cell)를 384웰 플레이트에 웰 당 세포 2000개씩 접종하여, 37°C 및 5% CO₂ 조건 하에 밤새 배양하였다. 다음날, 세포 배양 배지를, 적량의 시험 화합물과 80-95% CPE를 유발하는 감염 다중도 수준 (또는 역가 1 TCID90/웰)의 바이러스 H1N1 A/Weiss/43을 함유한 신선한 배지로 교체하였다. 시험 화합물의 최종 최고 농도는 50 nM이었으며, 이를 총 8가지의 농도, 50 nM, 16.67 nM, 5.56 nM, 1.85 nM, 0.62 nM, 0.21 nM, 0.068 nM, 0.023 nM로 3배수 연속 희석하였다. 세포독성 테스트 그룹의 테스트 조건은 전술한 바와 동일하였지만, 단 세포독성 테스트 그룹의 세포 배양 배지는 인플루엔자 바이러스를 함유하지 않았다. 약물이 첨가되지 않은 바이러스 대조군과 약물이 첨가되지 않은 바이러스 비-감염된 세포 대조군을 동시에 설정하였다. 각 그룹은 2세트로 설정하였으며, 5일간 37°C에서 5% CO₂ 조건에서 배양하였다. 세포 활성을 CCK-8 키트를 사용해 검출하였으며, 데이터를 이용해 화합물의 바이러스-감염된 세포에 대한 항바이러스 효과 및 세포독성 효과를 계산하였다. 데이터는 GraphPad Prism 소프트웨어로 분석 하였으며, CPE 저해율 및 세

포 생존율을 계산하였다. EC₅₀ 및 CC₅₀ 값을 그래프 피팅에 의해 수득하였다.

[1871] CPE 저해율 = [(처리 웰의 흡광도 - 바이러스 대조군 웰의 흡광도)/ (세포 대조군 웰의 흡광도 - 바이러스 대조군 웰의 흡광도)] x 100%

[1872] 세포 생존율 = [(처리 웰의 흡광도 - 배지 대조군 웰의 흡광도)/ (세포 대조군 웰의 흡광도 - 배지 대조군 웰의 흡광도)] x 100%

[1873] 표 2는 인플루엔자 바이러스 (A/Weiss/43(H1N1))에 대한 본 발명의 화합물의 저해 활성을 보여준다.

[1874] 표 2:

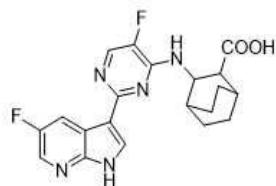
실시예 번호	EC ₅₀ (nM)
실시예 4	0.20
실시예 4a	0.17
실시예 9	0.066
실시예 9a	0.039
실시예 16	0.54
실시예 17	0.54
실시예 23	0.104
실시예 24a	0.744
실시예 25	0.26
실시예 49	0.068
실시예 54	0.261
실시예 55	0.874
실시예 65	0.66
실시예 78	0.236

[1875]

[1876] 본 분석에서, 본 발명의 화합물이 우수한 항-인플루엔자 바이러스 활성을 가진 것으로, 확인된다.

[1877] 실시예 B: 본 발명의 화합물을 일정량으로 랫, 개 또는 원숭이에 정맥내 또는 경구 투여한 후 약동학적 평가

[1878] 본 발명의 화합물 및 대조군 화합물 VX-787 (JNJ-872라고도 함, 하기 도시된 구조)의 SD 랫, 개 또는 원숭이에 대한 약동학적 특징을 조사하였다. 본원의 화합물은 5% DMSO, 5% Kolliphor HS 15 및 90% 식염수를 포함하는 식염수액 형태로 투여하였다. 정맥내 투여 (iv)하는 경우, 동물에 1 mg/kg의 투여량으로 투여하고, 약물 투여 후 0.083, 0.25, 0.5, 1.0, 2.0, 5.0, 7.0 및 24 h 시점에 혈액 샘플 (0.3 mL)을 채혈하고, 각 혈액 샘플을 처리하여 3000 rpm 또는 4000 rpm으로 10분간 원심분리하여 혈장을 분리하였다. 경구 투여 (po)하는 경우, 동물에 5 mg/kg의 투여량으로 투여하고, 약물 투여 후 0.25, 0.5, 1.0, 2.0, 5.0, 7.0 및 24 h 시점에 혈액 샘플 (0.3 mL)을 채혈한 다음, 각 혈액 샘플을 처리하여 3000 rpm 또는 4000 rpm으로 10분간 원심분리하여 혈장을 분리하였다. 혈장 샘플을 수집하여, LC/MS/MS 분석시까지 -20°C 또는 -70°C에 보관하였다.



VX-787

[1879]

[1880] 본 분석에서, 본 발명의 화합물은 동물에서 생체내 우수한 노출 수준과 양호한 흡수성을 가지며, 본 발명의 화합물의 약동학적 특성이 현저하게 유익한 것으로, 확인된다.

[1881] 표 3은 SD 랫에서 생체내 본 발명의 화합물의 약동학적 데이터를 나타낸다.

[1882]

표 3:

테스트 화합물	투여 경로	투여량 mg/kg	T _{max} h	C _{max} ng/mL	t _{1/2} h	AUC _{last} hr*ng/mL	AUC _{inf} hr*ng/mL	F %	CL L/h/Kg	V _{ss} L/Kg
대조군 VX-787 (라세미화)	iv	1	0.083	2840	5.72	1180	1210	N/A	13.8	1.81
	po	5	0.333	1970	4.14	3510	3530	58.4	N/A	N/A
실시예 1	iv	1	0.083	5900	1.13	4960	5020	N/A	17.1	1.03
	po	5	0.833	3130	1.48	10100	10600	42.1	N/A	N/A
실시예 2	iv	1	0.083	4910	1.06	3440	3470	N/A	24.5	1.26
	po	5	0.417	4020	1.33	8080	8180	47.1	N/A	N/A
실시예 4	iv	1	0.083	5980	2.71	4540	4610	N/A	3.66	0.412
	po	5	0.667	3480	2.97	12800	12800	56.4	N/A	N/A
실시예 9	iv	1	0.083	10900	1.52	7260	7350	N/A	5.86	0.551
	po	5	0.5	5270	3.15	17400	17500	47.5	N/A	N/A
실시예 17	iv	1	0.083	4420	1.12	2510	2520	N/A	33.1	1.49
	po	5	0.5	2660	0.911	8270	8360	66.4	N/A	N/A
실시예 18	iv	1	0.083	4470	4.37	3130	3190	N/A	5.3	0.598
	po	5	2	1690	3.71	6840	6880	43.1	N/A	N/A
실시예 61	iv	1	0.083	8540	0.542	4030	4050	N/A	4.17	0.585
	po	5	1.5	2710	5.95	10400	10700	53.1	N/A	N/A
실시예 63	iv	1	0.083	4990	3.85	4710	4750	N/A	3.55	0.416
	po	5	2	3280	3.59	15300	15400	65	N/A	N/A
실시예 65	iv	1	0.083	6830	0.965	5340	5360	N/A	3.13	0.168
	po	5	0.417	7940	1.14	12000	12100	44.9	N/A	N/A
실시예 68	iv	1	0.083	3750	2.01	2760	2880	N/A	5.86	0.551
	po	5	0.417	2960	3.24	8310	8330	60.1	N/A	N/A
실시예 73	iv	1	0.083	14800	1.41	24200	24800	N/A	0.681	0.212
	po	5	1.5	9300	5.58	50600	52800	42.6	N/A	N/A
실시예 80	iv	1	0.083	5630	1.53	3320	3380	N/A	24.7	1.5
	po	5	0.833	3130	1.48	10100	10600	62.5	N/A	N/A

[1883]

[1884]

메모: 대조군 화합물 - (+/-)-*trans*-3-((5-플루오로-2-(5-플루오로-1H-페롤로[2,3-*b*]페리딘-3-일)페리미딘-4-일)아미노)바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카르복시산 (구체적인 합성 공정은 특히 WO 2010148197에서 확인할 수 있음);

[1885]

AUC_{last} = AUC 0 → 24 h;

[1886]

AUC_{inf} = AUC 0 → ∞.

[1887]

표 3은, SD 랫에서 정맥내 투여시 및 경구 투여시 둘다, 본 발명의 화합물이 화합물 VX-787에 비해 C_{max}, AUC_{last} 및 AUC_{inf}가 우수하다는 것을 보여준다. 이에 따라, 본 발명의 화합물은 SD 랫에서 높은 노출 수준과 양호한 흡수성을 가지며, 본 발명의 화합물의 약동학적 특성이 대조군 화합물 VX-787 보다 현저하게 우수하다.

[1888]

본 명세서 전체에서, "구현예", "일부 구현예", "일 구현예", "다른 예", "예", "구체적인 예" 또는 "일부 예"는, 구현예 또는 예로 기술된 구체적인 피처, 구조, 물질 또는 특징이 본원의 하나 이상의 구현예 또는 예에 포함되는 것을 의미한다. 즉, 본원의 전체 도처에서 "일부 구현예에서", "일 구현예에서", "일 구현예에서", "다른 예에서", "일 예에서", "구체적인 예에서" 또는 "일부 예에서"와 같은 표현은 본 발명의 동일한 구현예 또

는 예를 반드시 지칭하는 것은 아니다. 또한, 구체적인 피처, 구조, 물질 또는 특징은 하나 이상의 구현예 또는 예들에서 임의의 적절한 방식으로 조합될 수 있다.

[1889] 설명을 위한 구현예들이 기술 및 언급되었지만, 당해 기술 분야의 당업자라면 전술한 구현예들이 본 발명의 내용을 한정하는 것으로 해석될 수 없으며, 본 발명의 사상, 원칙 및 범위에서 이탈되지 않는 범위에서 구현예들에서 변경, 대안 및 수정이 이루어질 수 있다는 것을 인지할 것이다.