

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0051127

(43) 공개일자 2023년04월17일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 405/14 (2006.01) A61K 31/444 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 405/14 (2013.01)
A61K 31/444 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2022-7043684
- (22) 출원일자(국제) 2021년05월14일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2022년12월13일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2021/032495
- (87) 국제공개번호 WO 2021/231892
국제공개일자 2021년11월18일
- (30) 우선권주장
63/025,474 2020년05월15일 미국(US)

- (71) 출원인
알젠 바이오테크놀로지스, 인크.
미국 94107 캘리포니아 샌프란시스코 씨드 스트리트 665 스위트 280
- (72) 발명자
콘라디 안드레이 더블유
미국 94107 캘리포니아주 샌 프란시스코 3번 스트리트 665 스위트 280
- 후앙 춘-하오
미국 94107 캘리포니아주 샌 프란시스코 3번 스트리트 665 스위트 280
- 리 코-추안
미국 94107 캘리포니아주 샌 프란시스코 3번 스트리트 665 스위트 280
- (74) 대리인
김진희, 김태홍

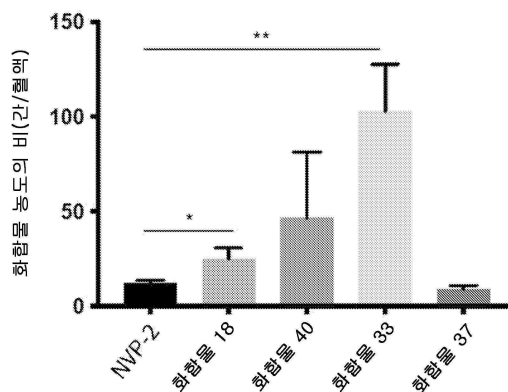
전체 청구항 수 : 총 47 항

(54) 발명의 명칭 특정 화학 조성물 및 이의 사용 방법

(57) 요약

본 개시내용은 CDK9 억제제를 제공한다. 본원에 개시된 CDK9 억제제 중 하나를 치료가 필요한 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 질환 또는 장애의 치료 방법이 또한 제공된다. 일부 실시양태에서, 치료되는 질환 또는 장애는 암이다. 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애는 간암이다.

대표도 - 도1



오차 막대는 평균 ± 표준 편차를 나타낸다.

*: P < 0.05

**: P < 0.01

(52) CPC특허분류

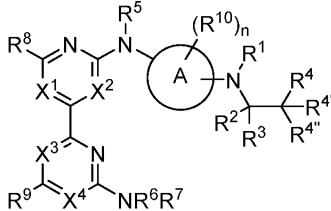
A61P 35/00 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



화학식 (I)

상기 식에서,

고리 A는 C₃₋₆사이클로알킬, 3 내지 10원 헤테로사이클로알킬, C₆₋₁₀아릴, 및 6 내지 10원 헤테로아릴로부터 선택되고;

X¹은 N 및 CR¹¹로부터 선택되고;

X²은 N 및 CR¹²로부터 선택되고;

X³은 N 및 CR¹³으로부터 선택되고;

X⁴은 N 및 CR¹⁴로부터 선택되고;

R¹은 H, C₁₋₆알킬, C₁₋₆헤테로알킬, C₁₋₆할로알킬, C₃₋₆사이클로알킬, 3 내지 10원 헤테로사이클로알킬, C₆₋₁₀아릴, 6 내지 10원 헤테로아릴로부터 선택되고; 여기서 각각의 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 옥소, 할로, -OR¹⁸, C₁₋₄알킬, C₁₋₄알콕시, C₁₋₄헤테로알킬, C₁₋₄할로알킬, -CN, 및 -NR^{20,21}로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

R²는 할로, -CN, -OR¹⁸, -SOR¹⁵, -SO₂R¹⁵, -NR^{16,17}, -C(O)NR^{16,17}, -SO₂NR^{16,17}, -C(O)R¹⁸, -C(O)OR¹⁸, -NR¹⁹C(O)R¹⁸, -NR¹⁹C(O)NR^{16,17}, -NR¹⁹SO₂R¹⁵, -NR¹⁹SO₂NR^{16,17}, C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알키닐, C₁₋₆헤테로알킬, C₁₋₆할로알킬, C₃₋₆사이클로알킬, 3 내지 10원 헤테로사이클로알킬, C₆₋₁₀아릴, 및 6 내지 10원 헤테로아릴로부터 선택되고; 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 옥소, 할로, -OR¹⁸, C₁₋₄알킬, C₁₋₄알콕시, C₁₋₄헤테로알킬, C₁₋₄할로알킬, -CN, 및 -NR^{20,21}로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

R³은 H, 할로, -CN, -OR¹⁸, -SOR¹⁵, -SO₂R¹⁵, -NR^{16,17}, -C(O)NR^{16,17}, -SO₂NR^{16,17}, -C(O)R¹⁸, -C(O)OR¹⁸, -NR¹⁹C(O)R¹⁸, -NR¹⁹C(O)NR^{16,17}, -NR¹⁹SO₂R¹⁵, -NR¹⁹SO₂NR^{16,17}, C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알키닐, C₁₋₆헤테로알킬, C₁₋₆할로알킬, C₃₋₆사이클로알킬, 3 내지 10원 헤테로사이클로알킬, C₆₋₁₀아릴, 및 6 내지 10원 헤테로아릴로부터 선택되고; 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 옥소, 할로, -OR¹⁸, C₁₋₄알킬, C₁₋₄알콕시, C₁₋₄헤테로알킬, C₁₋₄할로알킬, -CN, 및 -NR^{20,21}로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

R^4 는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 헤테로알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 3 내지 10원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 6 내지 10원 헤테로아릴, $-O(C_{0-4}$ 알킬) C_{3-6} 사이클로알킬, $-O(C_{0-4}$ 알킬)(3 내지 10원 헤테로사이클로알킬), $-O(C_{0-4}$ 알킬) C_{6-10} 아릴, $-O(C_{0-4}$ 알킬)(6 내지 10원 헤테로아릴), $-O(C_{0-4}$ 알킬) $C(O)OR^{18}$, $-O(C_{0-4}$ 알킬) $C(O)NR^{19}SO_2R^{15}$, $-O(C_{0-4}$ 알킬) $SO_2NR^{19}C(O)R^{18}$, $-O(C_{3-6}$ 사이클로알킬) C_{3-6} 사이클로알킬, $-O(C_{3-6}$ 사이클로알킬)(3 내지 10원 헤테로사이클로알킬), $-O(C_{3-6}$ 사이클로알킬) C_{6-10} 아릴, $-O(C_{3-6}$ 사이클로알킬)(6 내지 10원 헤테로아릴), $-O(C_{3-6}$ 사이클로알킬) $C(O)OR^{18}$, $-(C_{1-4}$ 알킬) C_{3-6} 사이클로알킬, $-(C_{1-4}$ 알킬)(3 내지 10원 헤테로사이클로알킬), $-(C_{1-4}$ 알킬) C_{6-10} 아릴, $-(C_{1-4}$ 알킬)(6 내지 10원 헤테로아릴), 및 $-(C_{1-4}$ 알킬) $C(O)OR^{18}$ 로부터 선택되고; 여기서 각각의 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 C_{1-4} 알킬, 옥소, 할로, $-OR^{18}$, $-CN$, $-NR^{16}R^{17}$, $-C(O)NR^{16}R^{17}$, $-SO_2NR^{16}R^{17}$, $-C(O)R^{18}$, $-C(O)OR^{18}$, $-(C_{1-4}$ 알킬) $OC(O)(C_{1-4}$ 알킬), $-(C_{1-4}$ 알킬) $OC(O)OR^{18}$, $-NR^{19}C(O)R^{18}$, $-NR^{19}C(O)NR^{16}R^{17}$, $-NR^{19}SO_2R^{15}$, 및 $-NR^{19}SO_2NR^{16}R^{17}$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

$R^{4'}$ 및 $R^{4''}$ 는 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 헤테로알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 3 내지 10원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 6 내지 10원 헤테로아릴, $-O(C_{0-4}$ 알킬) C_{3-6} 사이클로알킬, $-O(C_{0-4}$ 알킬)(3 내지 10원 헤테로사이클로알킬), $-O(C_{0-4}$ 알킬) C_{6-10} 아릴, $-O(C_{0-4}$ 알킬)(6 내지 10원 헤테로아릴), $-O(C_{0-4}$ 알킬) $C(O)OR^{18}$, $-O(C_{0-4}$ 알킬) $C(O)NR^{19}SO_2R^{15}$, $-O(C_{0-4}$ 알킬) $SO_2NR^{19}C(O)R^{18}$, $-O(C_{3-6}$ 사이클로알킬) C_{3-6} 사이클로알킬, $-O(C_{3-6}$ 사이클로알킬)(3 내지 10원 헤테로사이클로알킬), $-O(C_{3-6}$ 사이클로알킬) C_{6-10} 아릴, $-O(C_{3-6}$ 사이클로알킬)(6 내지 10원 헤테로아릴), $-O(C_{3-6}$ 사이클로알킬) $C(O)OR^{18}$, $-(C_{1-4}$ 알킬) C_{3-6} 사이클로알킬, $-(C_{1-4}$ 알킬)(3 내지 10원 헤테로사이클로알킬), $-(C_{1-4}$ 알킬) C_{6-10} 아릴, 및 $-(C_{1-4}$ 알킬)(6 내지 10원 헤테로아릴)로부터 선택되고; 여기서 각각의 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 옥소, 할로, $-OR^{18}$, $-CN$, $-NR^{16}R^{17}$, $-C(O)NR^{16}R^{17}$, $-SO_2NR^{16}R^{17}$, $-C(O)R^{18}$, $-C(O)OR^{18}$, $-(C_{1-4}$ 알킬) $OC(O)(C_{1-4}$ 알킬), $-(C_{1-4}$ 알킬) $OC(O)OR^{18}$, $-NR^{19}C(O)R^{18}$, $-NR^{19}C(O)NR^{16}R^{17}$, $-NR^{19}SO_2R^{15}$, 및 $-NR^{19}SO_2NR^{16}R^{17}$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되거나;

R^3 은 H이고;

R^4 , $R^{4'}$, 및 $R^{4''}$ 는, 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 취해져, $-C(O)R^{18}$ 또는 6 내지 10원 헤테로아릴을 형성하고;

R^5 는 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 3 내지 10원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 및 6 내지 10원 헤테로아릴로부터 선택되고; 여기서 각각의 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 옥소, 할로, $-OR^{18}$, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 헤테로알킬, C_{1-4} 할로알킬, $-CN$, 및 $-NR^{20}R^{21}$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 3 내지 10원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 6 내지 10원 헤테로아릴, $-(C_{1-4}$ 알킬) C_{3-6} 사이클로알킬, $-(C_{1-4}$ 알킬)(3 내지 10원 헤테로사이클로알킬), $-(C_{1-4}$ 알킬) C_{6-10} 아릴, 및 $-(C_{1-4}$ 알킬)(6 내지 10원 헤테로아릴)로부터 선택되고; 여기서 각각의 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 옥소, 할로, $-OR^{18}$, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 헤테로알킬, C_{1-4} 할로알킬, $-CN$, 및 $-NR^{20}R^{21}$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되거나;

R^6 및 R^7 은, 이들이 결합된 질소 원자와 함께 취해져, 옥소, 할로, $-OR^{18}$, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 헤테로알킬, C_{1-4} 할로알킬, $-CN$, 및 $-NR^{20,21}R$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 3 내지 10원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

R^8 및 R^9 는 각각 독립적으로 H, 할로, $-CN$, $-OR^{18}$, $-SOR^{15}$, $-SO_2R^{15}$, $-NR^{16,17}R$, $-C(O)NR^{16,17}R$, $-SO_2NR^{16,17}R$, $-C(O)R^{18}$, $-C(O)OR^{18}$, $-NR^{19}C(O)R^{18}$, $-NR^{19}C(O)NR^{16,17}R$, $-NR^{19}SO_2R^{15}$, $-NR^{19}SO_2NR^{16,17}R$, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 헤테로알킬, 및 C_{1-6} 할로알킬로부터 선택되고; 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 및 알키닐은 독립적으로 옥소, 할로, $-OR^{18}$, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 헤테로알킬, C_{1-4} 할로알킬, $-CN$, 및 $-NR^{20,21}R$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

각각의 R^{10} 은 독립적으로 할로, $-CN$, $-OR^{18}$, $-NR^{16,17}R$, $-C(O)NR^{16,17}R$, $-SO_2NR^{16,17}R$, $-C(O)R^{18}$, $-C(O)OR^{18}$, $-NR^{19}C(O)R^{18}$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 3 내지 10원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고; 여기서 각각의 알킬, 사이클로알킬, 및 헤테로사이클로알킬은 독립적으로 옥소, 할로, $-OR^{18}$, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 헤테로알킬, C_{1-4} 할로알킬, $-CN$, 및 $-NR^{20,21}R$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

R^{11} , R^{12} , R^{13} , 및 R^{14} 는 각각 독립적으로 H, 할로, $-CN$, $-OR^{18}$, $-NR^{16,17}R$, $-C(O)NR^{16,17}R$, $-SO_2NR^{16,17}R$, $-C(O)R^{18}$, $-C(O)OR^{18}$, $-NR^{19}C(O)R^{18}$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 3 내지 10원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고; 여기서 각각의 알킬, 사이클로알킬, 및 헤테로사이클로알킬은 독립적으로 옥소, 할로, $-OR^{18}$, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 헤테로알킬, C_{1-4} 할로알킬, $-CN$, 및 $-NR^{20,21}R$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

각각의 R^{15} 는 독립적으로 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 3 내지 10원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 및 6 내지 10원 헤테로아릴로부터 선택되고;

각각의 R^{16} 및 R^{17} 은 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 헤테로알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 3 내지 10원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 6 내지 10원 헤테로아릴로부터 선택되거나;

R^{16} 및 R^{17} 은, 이들이 결합된 질소 원자와 함께 취해져, 3 내지 10원 헤테로사이클로알킬을 형성할 수 있고;

각각의 R^{18} 는 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 헤테로알킬, C_{1-4} 할로알킬, 및 C_{3-6} 사이클로알킬로부터 선택되고;

각각의 R^{19} 는 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 헤테로알킬, C_{1-4} 할로알킬, 및 C_{3-6} 사이클로알킬로부터 선택되고;

각각의 R^{20} 및 R^{21} 은 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 헤테로알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 3 내지 10원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 6 내지 10원 헤테로아릴로부터 선택되거나;

R^{20} 및 R^{21} 은, 이들이 결합된 질소 원자와 함께 취해져, 3 내지 10원 헤테로사이클로알킬을 형성할 수 있고;

n은 0, 1, 2, 3, 또는 4이다.

청구항 2

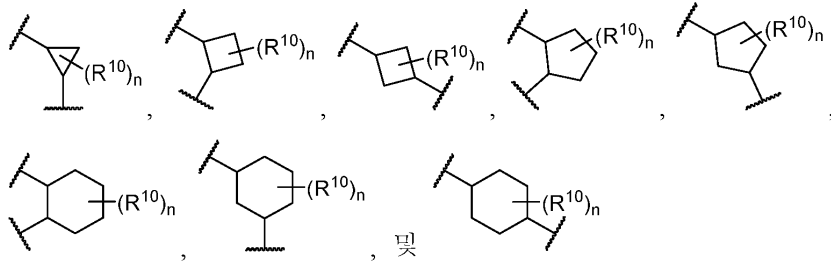
제1항에 있어서, 고리 A가 C_{3-6} 사이클로알킬 및 3 내지 10원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 고리 A가 C₃₋₆사이클로알킬인 화합물.

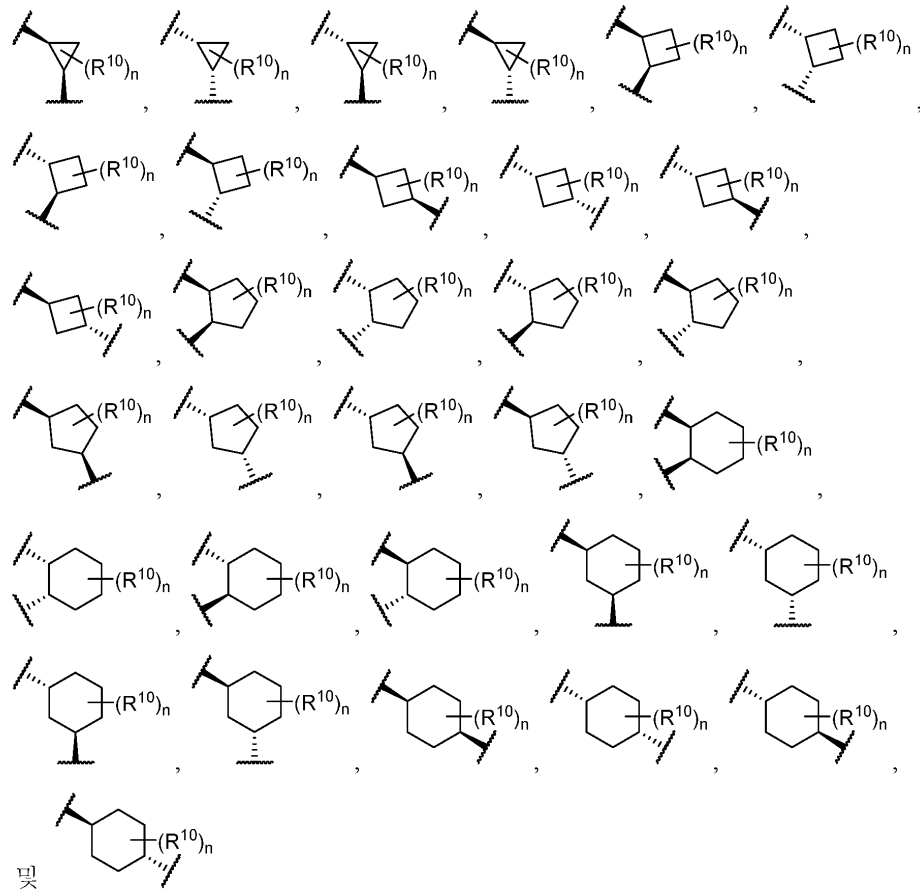
청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 A가 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물:



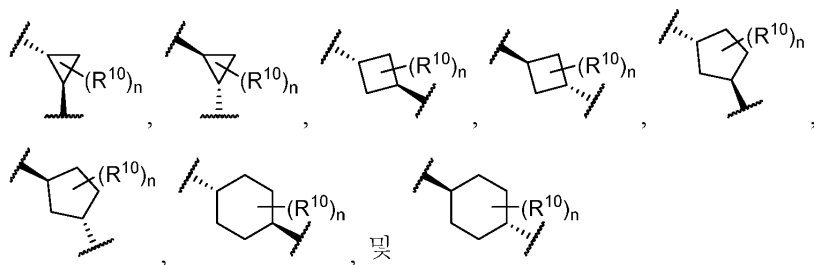
청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 A가 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물:



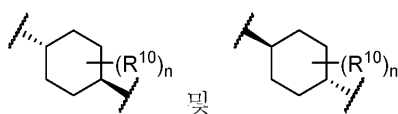
청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 A가 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물:



청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 A가 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물:



청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, X^1 , X^2 , X^3 , 및 X^4 중 하나가 N인 화합물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, X^1 , X^2 , X^3 , 및 X^4 중 어느 것도 N이 아닌 화합물.

청구항 10

제1항 내지 제7항 또는 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R^{11} , R^{12} , R^{13} , 및 R^{14} 가 각각 독립적으로 H, 할로, $-CN$, $-OR^{18}$, $-NR^{16,17}$, $-C(O)NR^{16,17}$, $-SO_2NR^{16,17}$, $-C(O)R^{18}$, $-C(O)OR^{18}$, $-NR^{19}C(O)R^{18}$, C_{1-6} 알킬, 및 C_{1-6} 할로알킬로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 11

제1항 내지 제7항, 제9항, 또는 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R^{11} , R^{12} , R^{13} , 및 R^{14} 가 각각 독립적으로 H, 할로, $-CN$, $-OR^{18}$, $-NR^{16,17}$, $-C(O)NR^{16,17}$, $-SO_2NR^{16,17}$, $-C(O)R^{18}$, $-C(O)OR^{18}$, 및 $-NR^{19}C(O)R^{18}$ 로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 12

제1항 내지 제7항 또는 제9항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, R^{11} , R^{12} , R^{13} , 및 R^{14} 가 각각 독립적으로 H, 할로, $-CN$, $-OR^{18}$, 및 $-NR^{16,17}$ 로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 13

제1항 내지 제7항 또는 제9항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, R^{11} 이 클로로이고, R^{12} , R^{13} , 및 R^{14} 가 각각 H인 화합물.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 이 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 및 C_{3-6} 사이클로알킬로부터 선택되는

것인 화합물.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 이 Me인 화합물.

청구항 16

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 이 H인 화합물.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 가 할로, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{18}$, $-\text{SOR}^{15}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$, $-\text{NR}^{16,17}\text{R}^{17}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{16,17}\text{R}^{17}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{16,17}\text{R}^{17}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{18}$, $-\text{NR}^{19}\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$, $-\text{NR}^{19}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{16,17}\text{R}^{17}$, $-\text{NR}^{19}\text{SO}_2\text{R}^{15}$, $-\text{NR}^{19}\text{SO}_2\text{NR}^{16,17}\text{R}^{17}$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 및 C_{3-6} 사이클로알킬로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 가 할로, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{OMe}$, $-\text{OEt}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHMe}$, $-\text{NMe}_2$, Me , Et , $n\text{-Pr}$, $i\text{-Pr}$, $-\text{CF}_3$, 및 사이클로프로필로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 가 Me인 화합물.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 이 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 및 3 내지 10원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 이 H, Me, Et, $-\text{CF}_3$, 및 사이클로프로필로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 이 H인 화합물.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 가 Me이고, R^3 이 H인 화합물.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서,

R^4 가 C_{6-10} 아릴, 6 내지 10원 헤테로아릴, $-\text{O}(\text{C}_{0-4}\text{알킬})\text{C}_{3-6}$ 사이클로알킬, $-\text{O}(\text{C}_{0-4}\text{알킬})(3 \text{ 내지 } 10\text{원 헤테로사이클로알킬})$, $-\text{O}(\text{C}_{0-4}\text{알킬})\text{C}_{6-10}$ 아릴, $-\text{O}(\text{C}_{0-4}\text{알킬})(6 \text{ 내지 } 10\text{원 헤테로아릴})$, $-\text{O}(\text{C}_{0-4}\text{알킬})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{18}$, $-\text{O}(\text{C}_{0-4}\text{알킬})\text{C}(\text{O})\text{NR}^{19}\text{SO}_2\text{R}^{15}$, $-\text{O}(\text{C}_{0-4}\text{알킬})\text{SO}_2\text{NR}^{19}\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$, $-\text{O}(\text{C}_{3-6}\text{사이클로알킬})\text{C}_{3-6}$ 사이클로알킬, $-\text{O}(\text{C}_{3-6}\text{사이클로알킬})(3 \text{ 내지 } 10\text{원 헤테로사이클로알킬})$, $-\text{O}(\text{C}_{3-6}\text{사이클로알킬})\text{C}_{6-10}$ 아릴, $-\text{O}(\text{C}_{3-6}\text{사이클로알킬})(6 \text{ 내지 } 10\text{원 헤테로아릴})$, $-\text{O}(\text{C}_{3-6}\text{사이클로알킬})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{18}$, $-(\text{C}_{1-4}\text{알킬})\text{C}_{3-6}$ 사이클로알킬, $-(\text{C}_{1-4}\text{알킬})(3 \text{ 내지 } 10\text{원 헤테로사이클로알킬})$, $-(\text{C}_{1-4}$

알킬) C_{6-10} 아릴, $-(C_{1-4}$ 알킬)(6 내지 10원 헤테로아릴) 및 $-(C_{1-4}$ 알킬) $C(O)OR^{18}$ 로부터 선택되고; 여기서 각각의 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 C_{1-4} 알킬, 옥소, 할로, $-OR^{18}$, $-CN$, $-NR^{16,17}$, $-C(O)NR^{16,17}$, $-SO_2NR^{16,17}$, $-C(O)R^{18}$, $-C(O)OR^{18}$, $-(C_{1-4}$ 알킬) $OC(O)(C_{1-4}$ 알킬), $-(C_{1-4}$ 알킬) $OC(O)OR^{18}$, $-NR^{19}C(O)R^{18}$, $-NR^{19}C(O)NR^{16,17}$, $-NR^{19}SO_2R^{15}$, 및 $-NR^{19}SO_2NR^{16,17}$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

$R^{4'}$ 및 $R^{4''}$ 가 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 및 C_{3-6} 사이클로알킬로부터 선택되고; 여기서 각각의 알킬 및 사이클로알킬은 독립적으로 할로, $-OR^{18}$, $-CN$, 및 $-NR^{16,17}$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되거나;

R^3 이 H이고;

R^4 , $R^{4'}$, 및 $R^{4''}$ 가, 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 취해져, $-C(O)R^{18}$ 또는 6 내지 10원 헤테로아릴을 형성하는 것인 화합물.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서,

R^4 가 6 내지 10원 헤테로아릴, $-O(C_{0-4}$ 알킬)(3 내지 10원 헤테로사이클로알킬), $-O(C_{0-4}$ 알킬) C_{6-10} 아릴, $-O(C_{0-4}$ 알킬)(6 내지 10원 헤테로아릴), $-O(C_{0-4}$ 알킬) $C(O)OR^{18}$, $-O(C_{0-4}$ 알킬) $C(O)NR^{19}SO_2R^{15}$, $-O(C_{0-4}$ 알킬) $SO_2NR^{19}C(O)R^{18}$, $-O(C_{3-6}$ 사이클로알킬)(6 내지 10원 헤테로아릴), $-O(C_{3-6}$ 사이클로알킬) $C(O)OR^{18}$, $-(C_{1-4}$ 알킬)(6 내지 10원 헤테로아릴) 및 $-(C_{1-4}$ 알킬) $C(O)OR^{18}$ 로부터 선택되고; 여기서 각각의 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 C_{1-4} 알킬, 옥소, 할로, $-OR^{18}$, $-CN$, $-NR^{16,17}$, $-C(O)NR^{16,17}$, $-SO_2NR^{16,17}$, $-C(O)OR^{18}$, $-(C_{1-4}$ 알킬) $OC(O)(C_{1-4}$ 알킬), $-(C_{1-4}$ 알킬) $OC(O)OR^{18}$, $-NR^{19}C(O)R^{18}$, $-NR^{19}C(O)NR^{16,17}$, $-NR^{19}SO_2R^{15}$, 및 $-NR^{19}SO_2NR^{16,17}$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

$R^{4'}$ 및 $R^{4''}$ 가 둘 다 H이거나;

R^3 이 H이고;

R^4 , $R^{4'}$, 및 $R^{4''}$ 가, 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 취해져, $-C(O)R^{18}$ 또는 6 내지 10원 헤테로아릴을 형성하는 것인 화합물.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서,

R^4 가 6 내지 10원 헤테로아릴, $-O(C_{0-4}$ 알킬)(3 내지 10원 헤테로사이클로알킬), $-O(C_{0-4}$ 알킬) C_{6-10} 아릴, $-O(C_{0-4}$ 알킬)(6 내지 10원 헤테로아릴), $-O(C_{0-4}$ 알킬) $C(O)OR^{18}$, $-O(C_{0-4}$ 알킬) $C(O)NR^{19}SO_2R^{15}$, $-O(C_{0-4}$ 알킬) $SO_2NR^{19}C(O)R^{18}$, $-O(C_{3-6}$ 사이클로알킬)(6 내지 10원 헤테로아릴), $-O(C_{3-6}$ 사이클로알킬) $C(O)OR^{18}$, $-(C_{1-4}$ 알킬)(6 내지 10원 헤테로아릴) 및 $-(C_{1-4}$ 알킬) $C(O)OR^{18}$ 로부터 선택되고; 여기서 각각의 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 C_{1-4} 알킬, 옥소, 할로, $-OR^{18}$, $-CN$, $-NR^{16,17}$, $-C(O)NR^{16,17}$, $-SO_2NR^{16,17}$, $-C(O)OR^{18}$, $-(C_{1-4}$ 알킬) $OC(O)(C_{1-4}$ 알킬), $-(C_{1-4}$ 알킬) $OC(O)OR^{18}$, $-NR^{19}C(O)R^{18}$, $-NR^{19}C(O)NR^{16,17}$, $-NR^{19}SO_2R^{15}$, 및

$-\text{NR}^{19}\text{SO}_2\text{NR}^{16,17}\text{R}$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

$\text{R}^{4'}$ 및 $\text{R}^{4''}$ 가 둘 다 H인 화합물.

청구항 27

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서,

R^3 이 H이고;

R^4 , $\text{R}^{4'}$, 및 $\text{R}^{4''}$ 가, 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 취해져, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$ 또는 6 내지 10원 헤테로아릴을 형성하는 것인 화합물.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 가 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 및 C_{3-6} 사이클로알킬로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 가 Me인 화합물.

청구항 30

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 가 H인 화합물.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서,

R^6 및 R^7 이 각각 독립적으로 H, $-(\text{C}_{1-4}\text{알킬})\text{C}_{3-6}\text{사이클로알킬}$, $-(\text{C}_{1-4}\text{알킬})(3 \text{ 내지 } 10\text{원 헤테로사이클로알킬})$, $-(\text{C}_{1-4}\text{알킬})\text{C}_{6-10}\text{아릴}$, 및 $-(\text{C}_{1-4}\text{알킬})(6 \text{ 내지 } 10\text{원 헤테로아릴})$ 로부터 선택되고; 여기서 각각의 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 옥소, 할로, $-\text{OR}^{18}$, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 헤테로알킬, C_{1-4} 할로알킬, $-\text{CN}$, 및 $-\text{NR}^{20,21}\text{R}$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되거나;

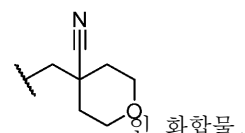
R^6 및 R^7 이, 이들이 결합된 질소 원자와 함께 취해져, 옥소, 할로, $-\text{OR}^{18}$, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 헤테로알킬, C_{1-4} 할로알킬, $-\text{CN}$, 및 $-\text{NR}^{20,21}\text{R}$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 3 내지 10원 헤테로사이클로알킬을 형성하는 것인 화합물.

청구항 32

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, R^6 및 R^7 이 각각 독립적으로 H 및 $-(\text{C}_{1-4}\text{알킬})(3 \text{ 내지 } 10\text{원 헤테로사이클로알킬})$ 로부터 선택되고; 여기서 각각의 알킬 및 헤테로사이클로알킬은 독립적으로 할로, $-\text{OR}^{18}$, $-\text{CN}$, 및 $-\text{NR}^{20,21}\text{R}$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되는 것인 화합물.

청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, R^6 및 R^7 중 하나가 H이고, 다른 하나가



청구항 34

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, R^8 및 R^9 가 각각 독립적으로 H, 할로, $-CN^{18}$, $-OR^{15}$, $-SO_2R^{15}$, $-NR^{16,17}$, $-C(O)NR^{16,17}$, $-SO_2NR^{16,17}$, $-C(O)OR^{18}$, $-NR^{19}C(O)R^{18}$, $-NR^{19}SO_2R^{15}$ 로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 35

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, R^8 및 R^9 가 각각 독립적으로 H, 할로, $-CN^{18}$, 및 $-NR^{16,17}$ 로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 36

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, R^8 및 R^9 가 둘 다 H인 화합물.

청구항 37

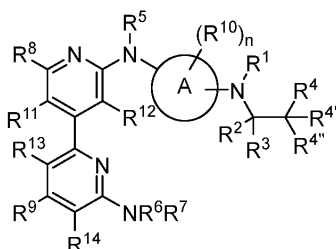
제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, n이 0, 1, 또는 2인 화합물.

청구항 38

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, n이 0인 화합물.

청구항 39

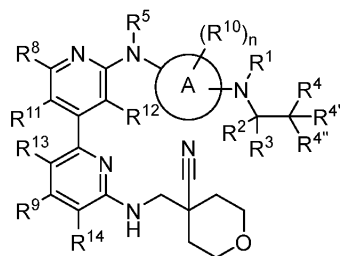
제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물이 화학식 (I-A)로 표시되는 것인 화합물:



화학식 (I-A)

청구항 40

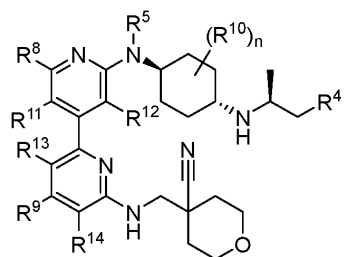
제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물이 화학식 (I-B)로 표시되는 것인 화합물:



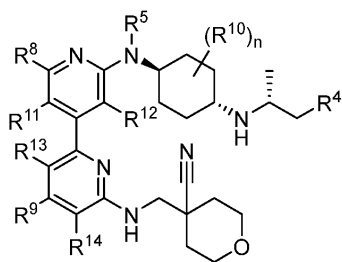
화학식 (I-B)

청구항 41

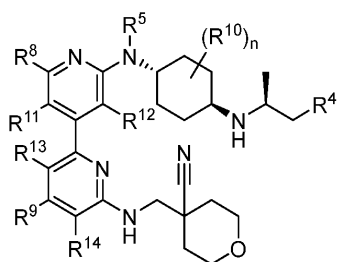
제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물이 화학식 (I-C), 화학식 (I-D), 화학식 (I-E), 또는 화학식 (I-F)로 표시되는 것인 화합물:



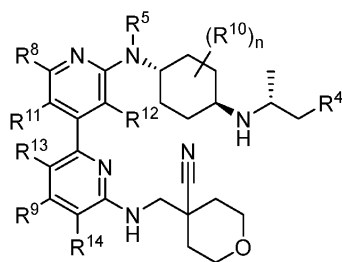
화학식 (I-C)



화학식 (I-D)



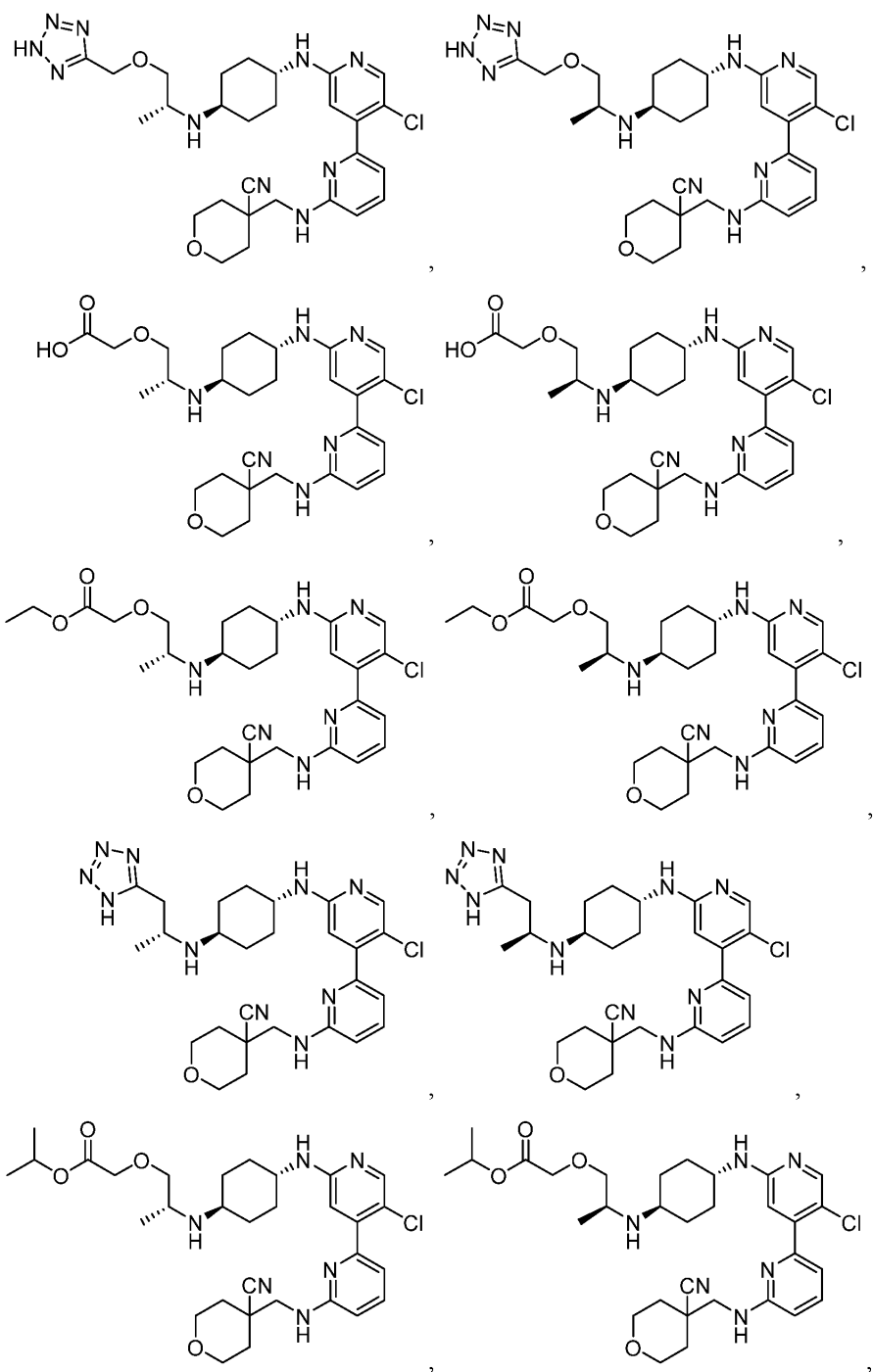
화학식 (I-E)

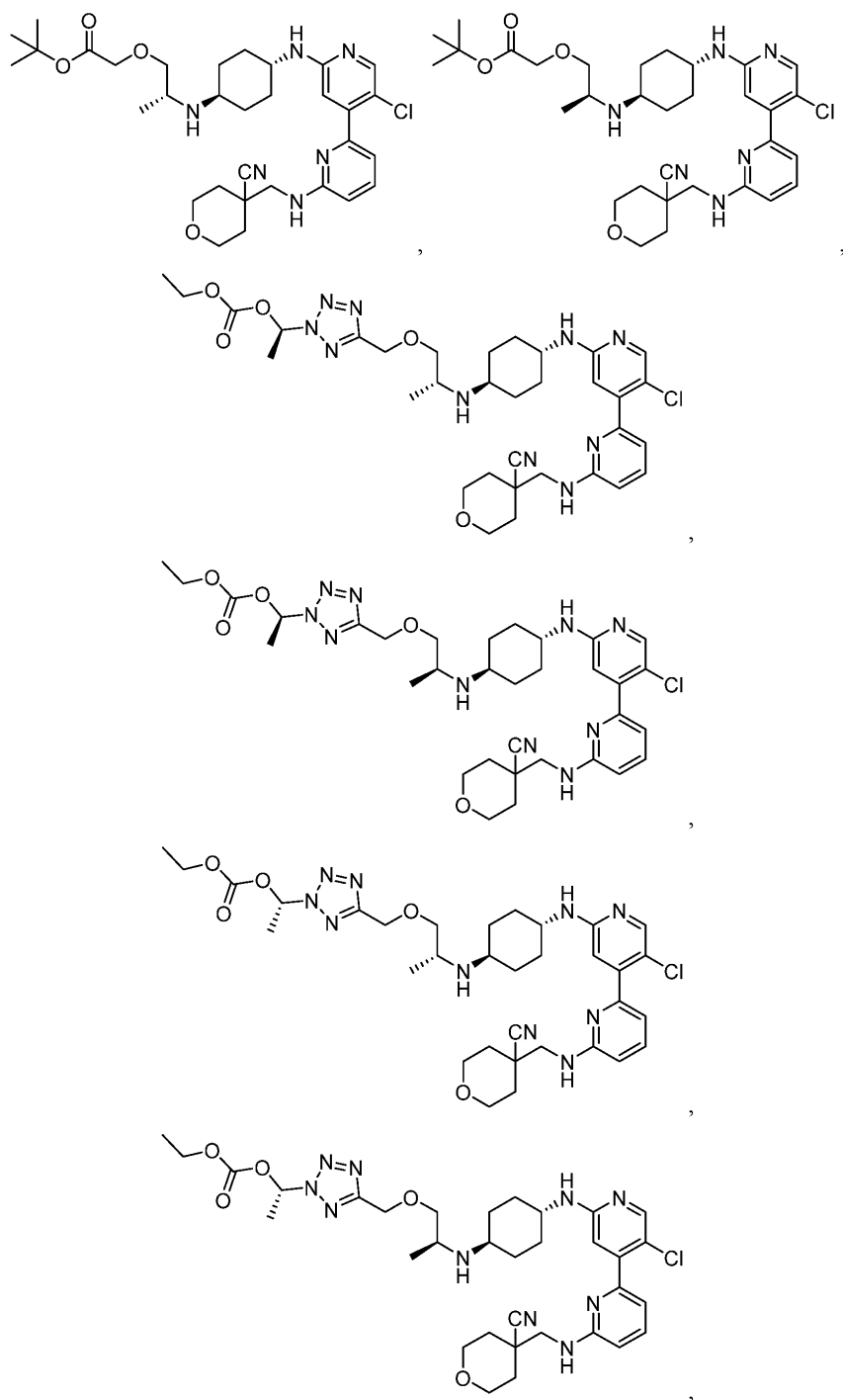


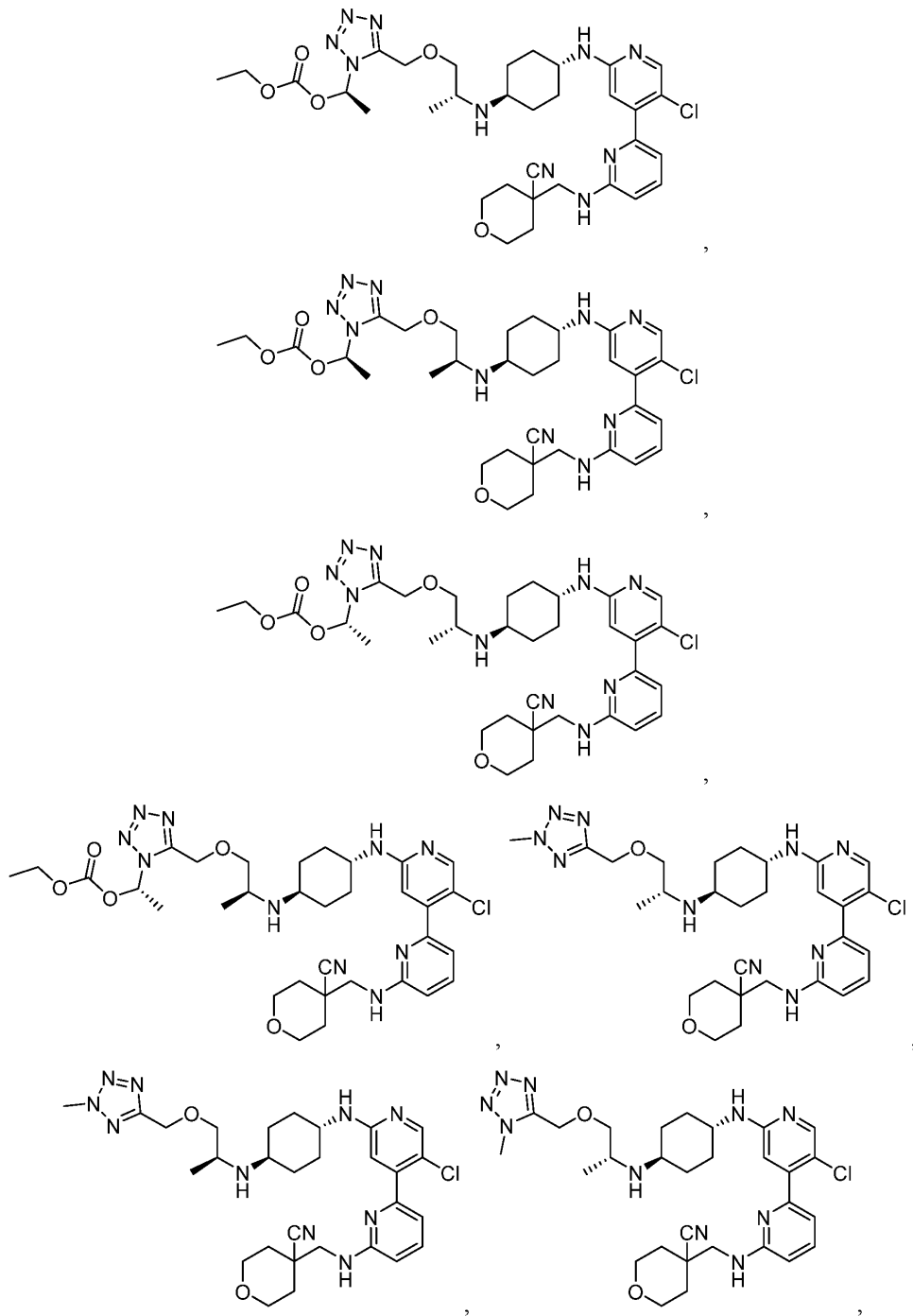
화학식 (I-F)

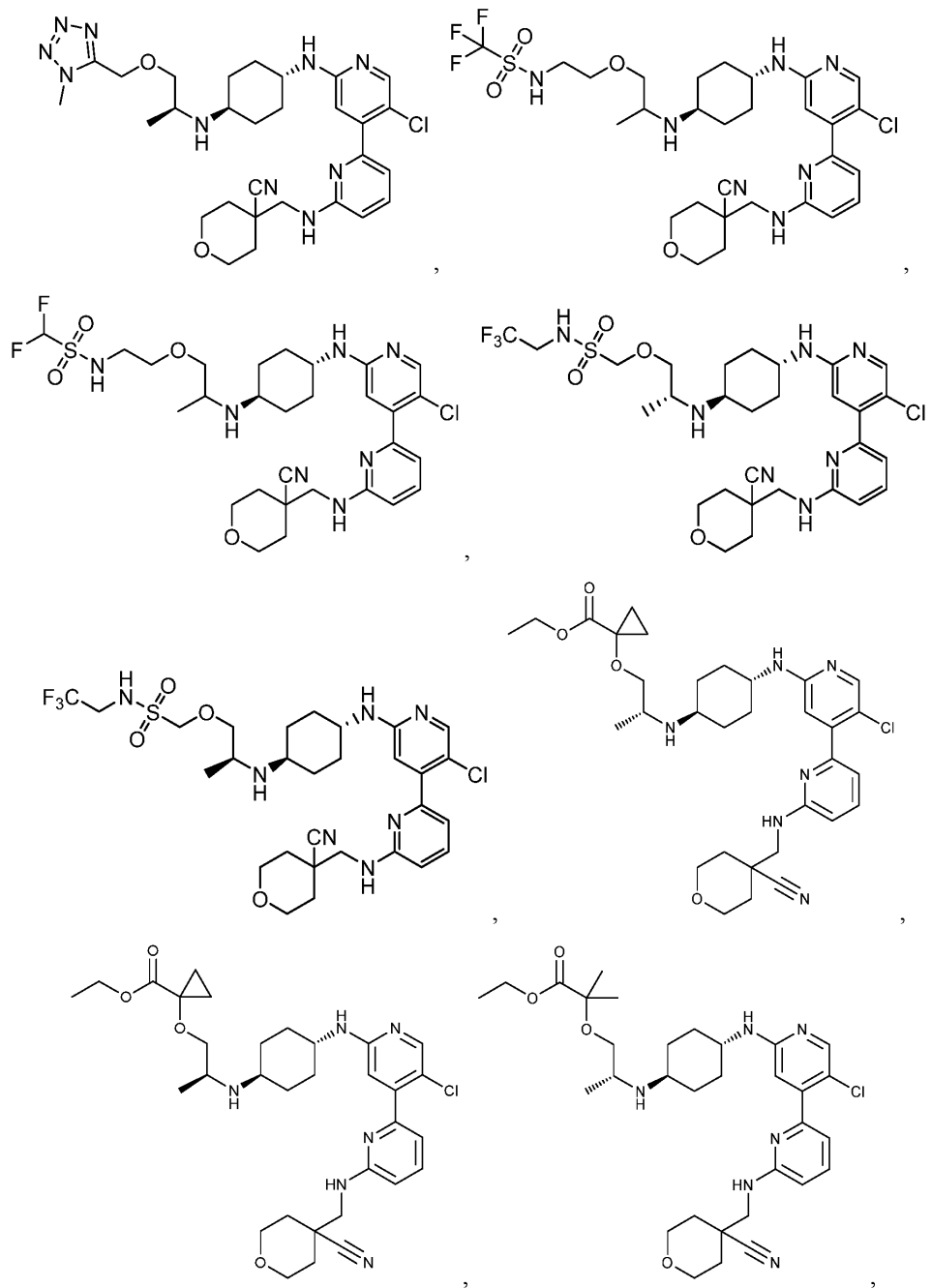
청구항 42

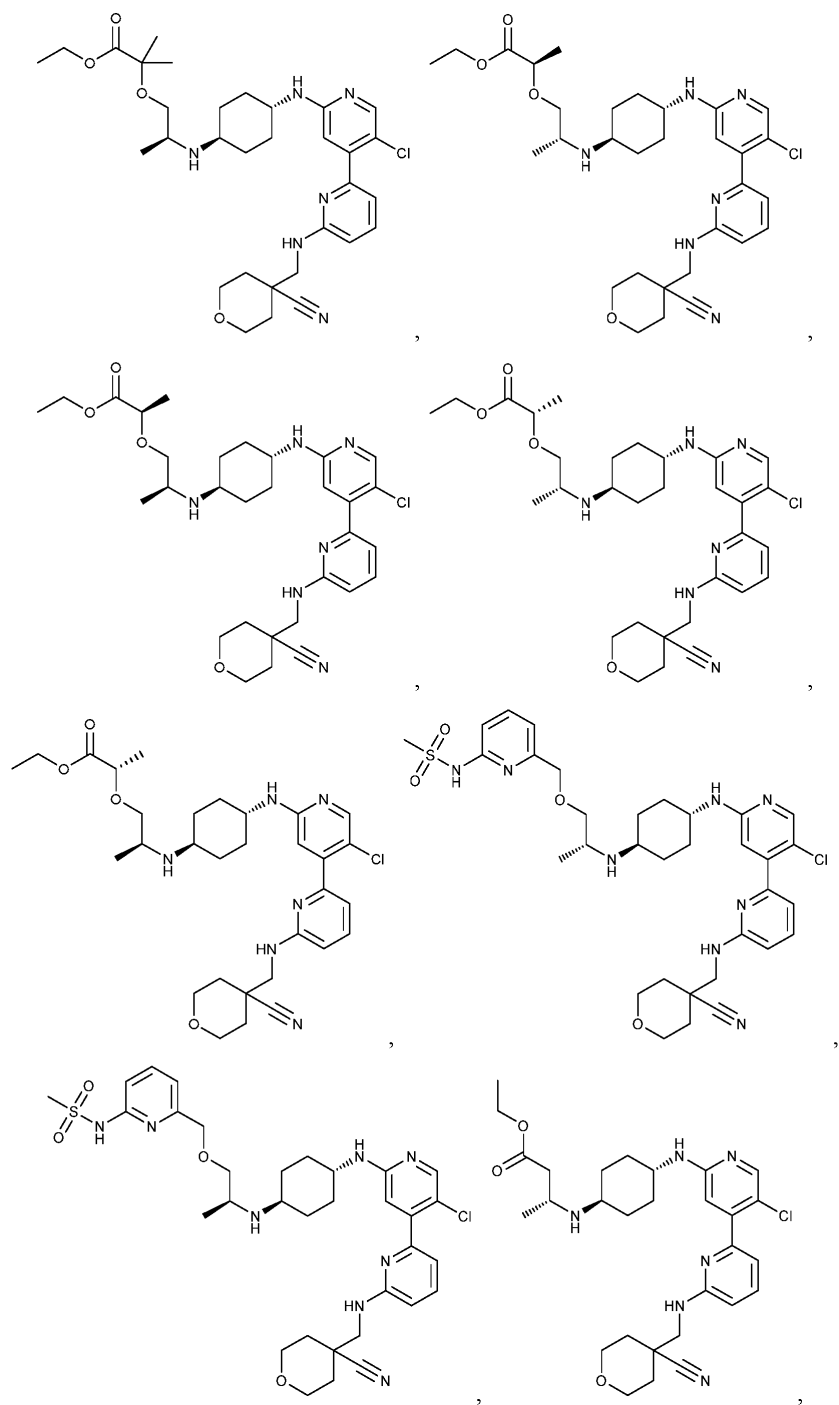
제1항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물이 다음 화합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물:

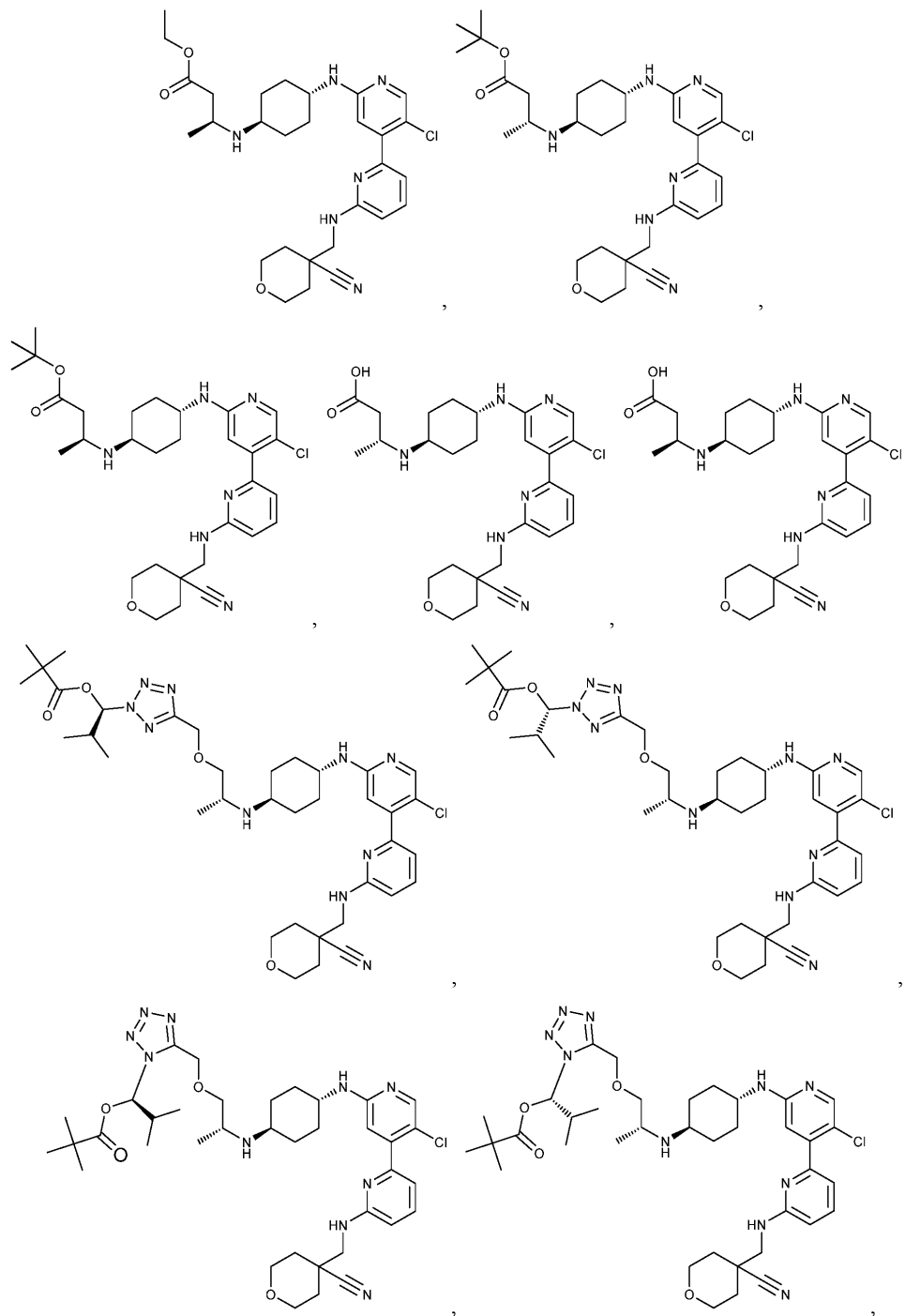


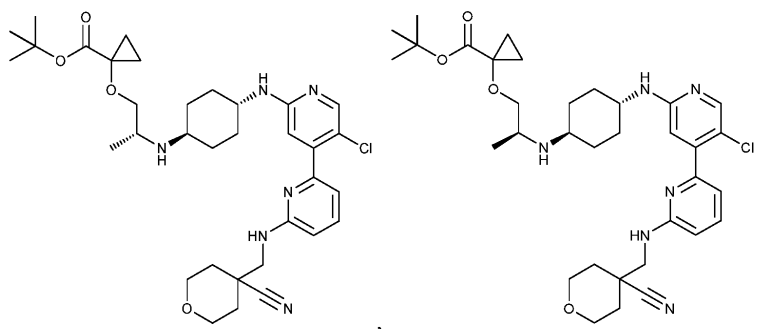
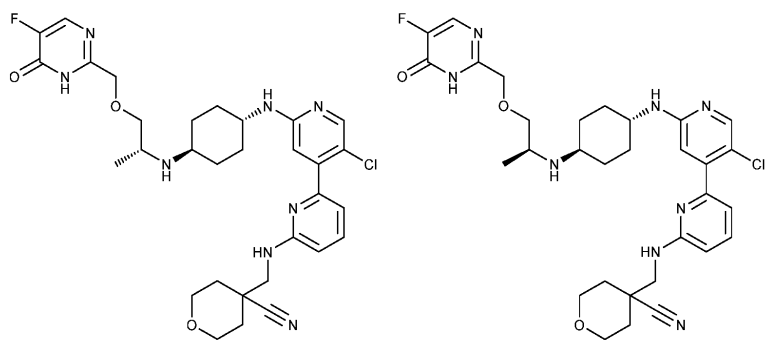
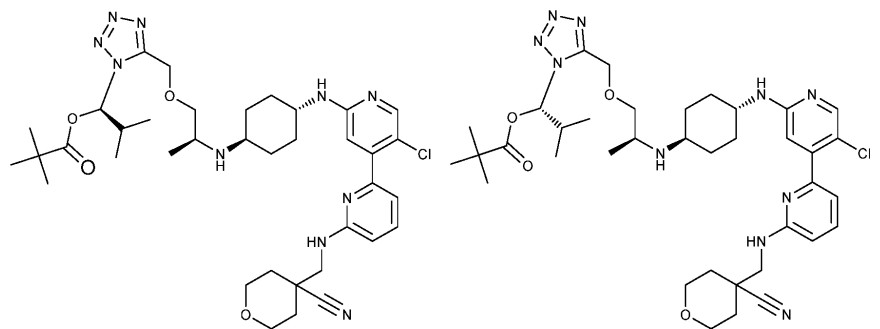
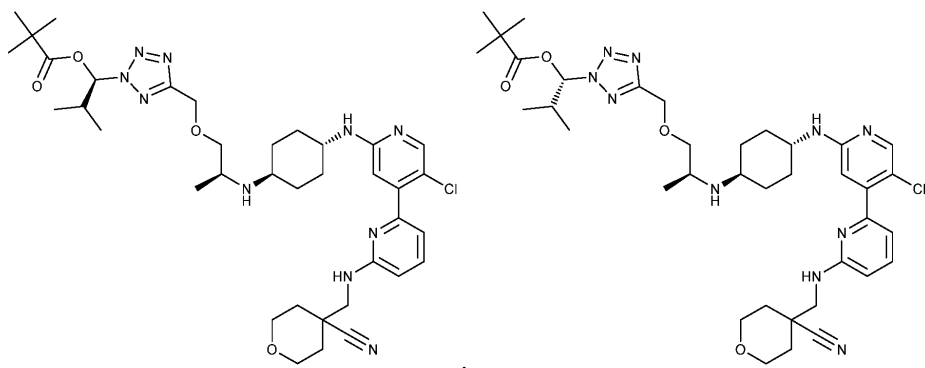


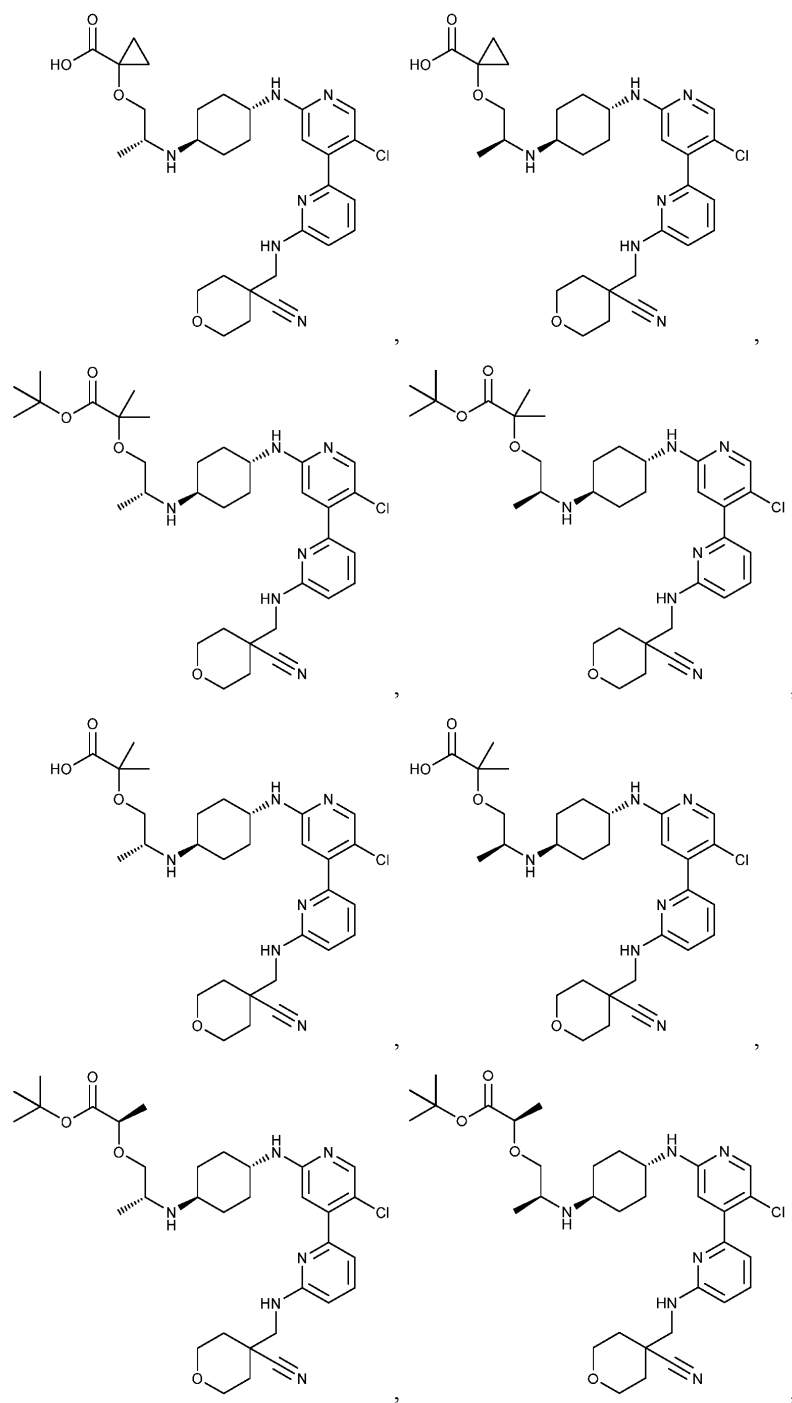


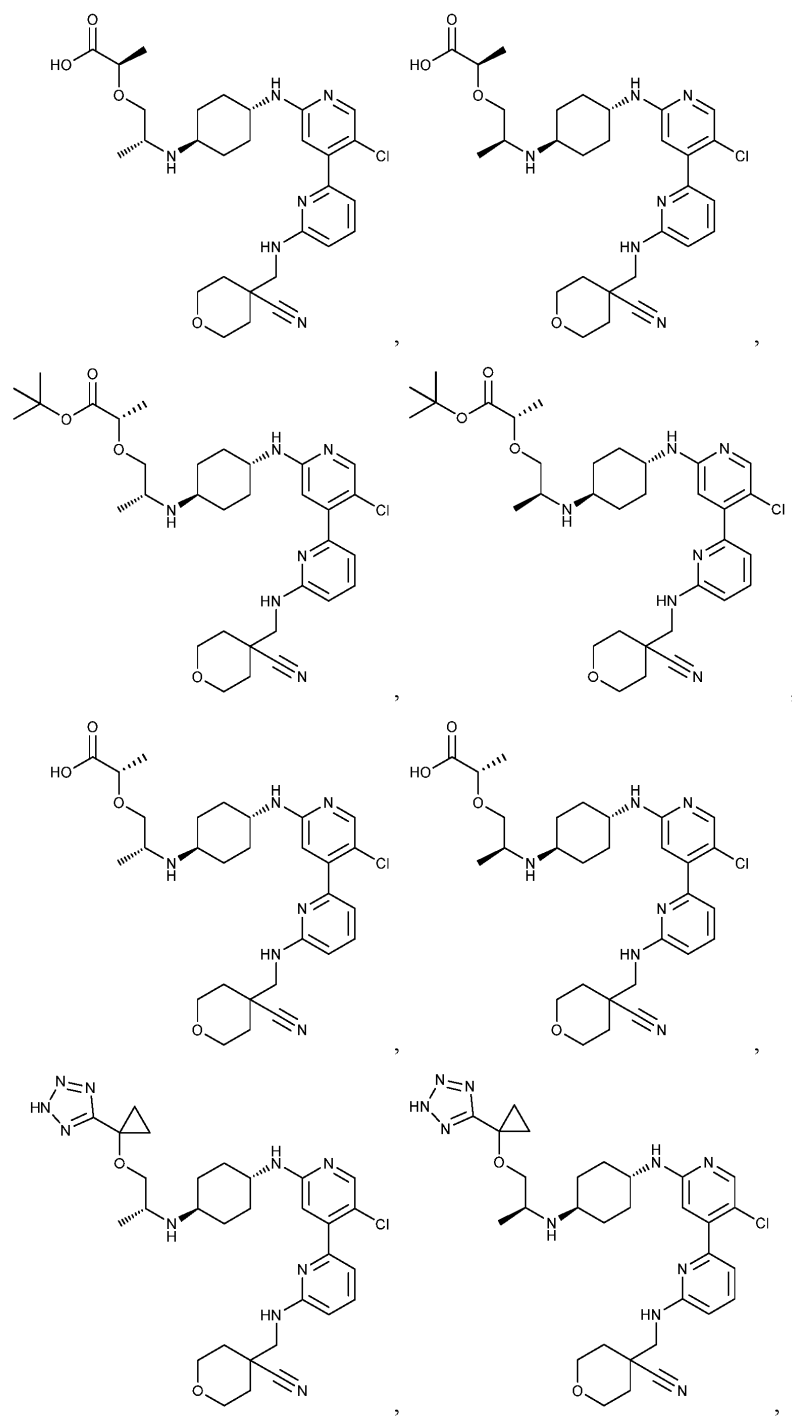


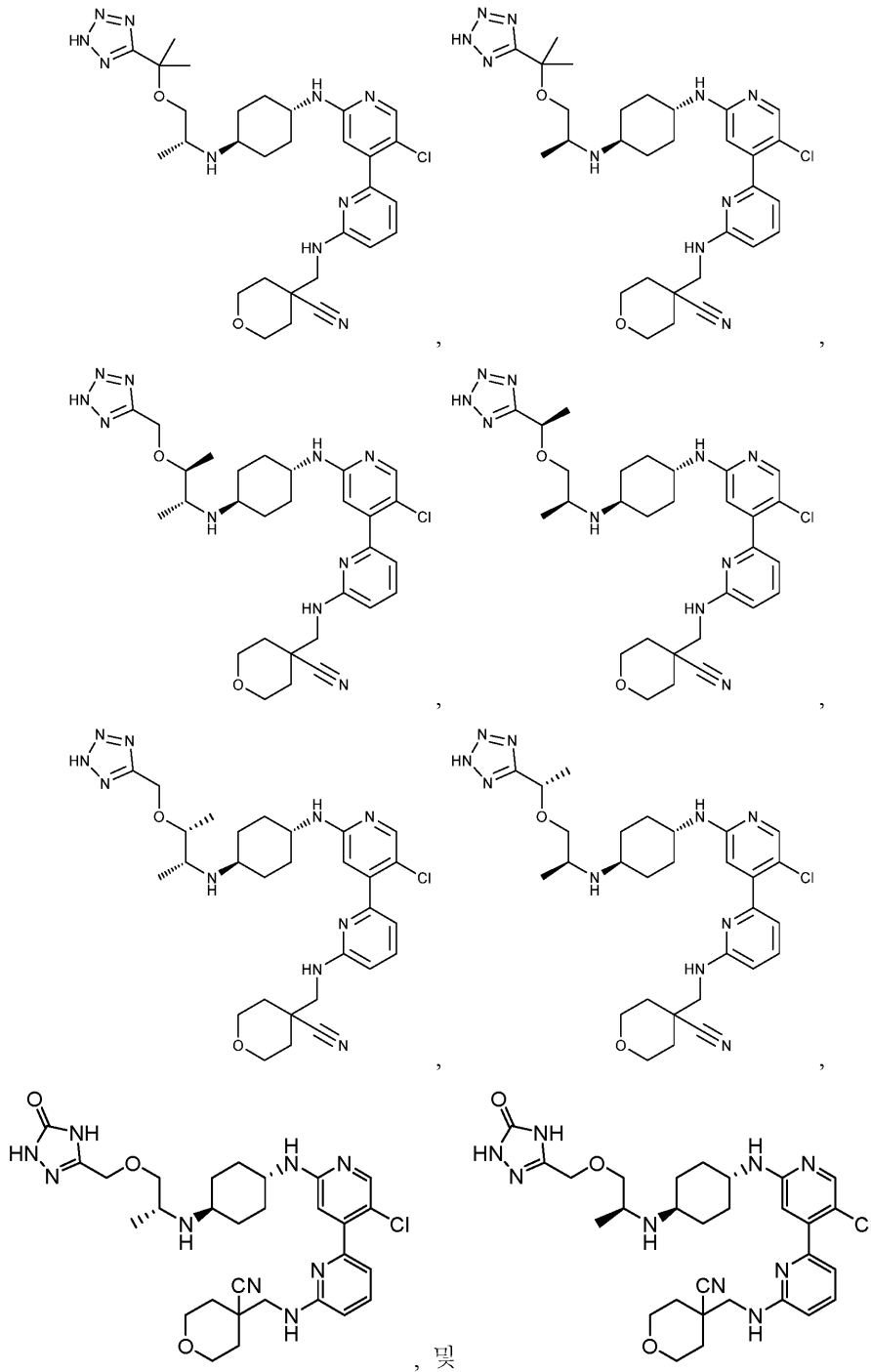












청구항 43

제1항 내지 제42항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학 조성물.

청구항 44

치료가 필요한 환자에서 질환 또는 장애를 치료하는 방법으로서, 대상체에게 치료적 유효량의 제1항 내지 제42항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 제43항의 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 45

제44항에 있어서, 질환 또는 장애가 암인 방법.

청구항 46

제45항에 있어서, 암이 백혈병, 유방암, 전립선암, 난소암, 결장암, 자궁경부암, 폐암, 림프종, 및 간암으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 47

제46항에 있어서, 암이 간암인 방법.

발명의 설명

기술 분야

배경 기술

[0001] 상호 참조

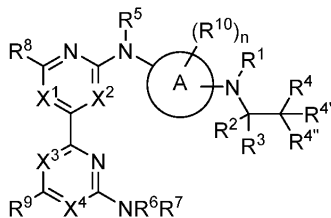
[0002] 본 출원은 2020년 5월 15일에 출원된 미국 가특허 출원 제63/025,474호의 이득을 주장하고, 이는 본원에 참조로서 포함된다.

[0003] 발명의 배경

[0004] 진보했음에도 불구하고, 암 치료는 여전히 비교적 어렵다. 전신 치료, 예를 들면, 화학요법은 독성일 수 있고 환자에게 유해한 부작용을 가질 수 있다. CDK9 억제제는 소분자 암 치료제로서 유망하지만, 이들의 잠재적 이용성은 암 조직에 대한 불량한 표적화 및 그 결과 주변 노출에 의해 제한되어 왔다. 따라서, 개선된 표적화를 가진 소분자 암 치료제로서 CDK9 억제제의 개발이 요구된다.

발명의 내용

[0005] 하나의 측면에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 본원에서 제공된다:



[0006] 화학식 (I)

[0007] 상기 식에서,

[0008] 고리 A는 C₃₋₆사이클로알킬, 3 내지 10원 헤테로사이클로알킬, C₆₋₁₀아릴, 및 6 내지 10원 헤테로아릴로부터 선택되고;

[0009] X¹은 N 및 CR¹¹로부터 선택되고;

[0010] X²은 N 및 CR¹²로부터 선택되고;

[0011] X³은 N 및 CR¹³으로부터 선택되고;

[0012] X⁴은 N 및 CR¹⁴로부터 선택되고;

[0013] R¹은 H, C₁₋₆알킬, C₁₋₆헤테로알킬, C₁₋₆할로알킬, C₃₋₆사이클로알킬, 3 내지 10원 헤테로사이클로알킬, C₆₋₁₀아릴, 6 내지 10원 헤테로아릴로부터 선택되고; 여기서 각각의 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 옥소, 할로, -OR¹⁸, C₁₋₄알킬, C₁₋₄알콕시, C₁₋₄헤테로알킬, C₁₋₄할로알킬, -CN, 및 -NR²⁰R²¹로

부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0015] R^2 는 할로, $-CN$, $-OR^{18}$, $-SOR^{15}$, $-SO_2R^{15}$, $-NR^{16,17}R^{17}$, $-C(O)NR^{16,17}R^{17}$, $-SO_2NR^{16,17}R^{17}$, $-C(O)R^{18}$, $-C(O)OR^{18}$, $-NR^{19}C(O)R^{18}$, $-NR^{19}C(O)NR^{16,17}R^{17}$, $-NR^{19}SO_2R^{15}$, $-NR^{19}SO_2NR^{16,17}R^{17}$, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 헤테로알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 3 내지 10원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 및 6 내지 10원 헤테로아릴로부터 선택되고; 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 옥소, 할로, $-OR^{18}$, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 헤테로알킬, C_{1-4} 할로알킬, $-CN$, 및 $-NR^{20,21}R^{21}$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0016] R^3 은 H, 할로, $-CN$, $-OR^{18}$, $-SOR^{15}$, $-SO_2R^{15}$, $-NR^{16,17}R^{17}$, $-C(O)NR^{16,17}R^{17}$, $-SO_2NR^{16,17}R^{17}$, $-C(O)R^{18}$, $-C(O)OR^{18}$, $-NR^{19}C(O)R^{18}$, $-NR^{19}C(O)NR^{16,17}R^{17}$, $-NR^{19}SO_2R^{15}$, $-NR^{19}SO_2NR^{16,17}R^{17}$, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 헤테로알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 3 내지 10원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 및 6 내지 10원 헤테로아릴로부터 선택되고; 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 옥소, 할로, $-OR^{18}$, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 헤테로알킬, C_{1-4} 할로알킬, $-CN$, 및 $-NR^{20,21}R^{21}$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0017] R^4 는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 헤테로알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 3 내지 10원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 6 내지 10원 헤테로아릴, $-O(C_{0-4}알킬)C_{3-6}사이클로알킬$, $-O(C_{0-4}알킬)(3 내지 10원 헤테로사이클로알킬)$, $-O(C_{0-4}알킬)C_{6-10}아릴$, $-O(C_{0-4}알킬)(6 내지 10원 헤테로아릴)$, $-O(C_{0-4}알킬)C(O)OR^{18}$, $-O(C_{0-4}알킬)C(O)NR^{19}SO_2R^{15}$, $-O(C_{0-4}알킬)SO_2NR^{19}C(O)R^{18}$, $-O(C_{3-6}사이클로알킬)C_{3-6}사이클로알킬$, $-O(C_{3-6}사이클로알킬)(3 내지 10원 헤테로사이클로알킬)$, $-O(C_{3-6}사이클로알킬)C_{6-10}아릴$, $-O(C_{3-6}사이클로알킬)(6 내지 10원 헤테로아릴)$, $-O(C_{3-6}사이클로알킬)C(O)OR^{18}$, $-(C_{1-4}알킬)C_{3-6}사이클로알킬$, $-(C_{1-4}알킬)(3 내지 10원 헤테로사이클로알킬)$, $-(C_{1-4}알킬)C_{6-10}아릴$, $-(C_{1-4}알킬)(6 내지 10원 헤테로아릴)$, 및 $-(C_{1-4}알킬)C(O)OR^{18}$ 로부터 선택되고; 여기서 각각의 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 C_{1-4} 알킬, 옥소, 할로, $-OR^{18}$, $-CN$, $-NR^{16,17}R^{17}$, $-C(O)NR^{16,17}R^{17}$, $-SO_2NR^{16,17}R^{17}$, $-C(O)R^{18}$, $-C(O)OR^{18}$, $-(C_{1-4}알킬)OC(O)(C_{1-4}알킬)$, $-(C_{1-4}알킬)OC(O)OR^{18}$, $-NR^{19}C(O)R^{18}$, $-NR^{19}C(O)NR^{16,17}R^{17}$, $-NR^{19}SO_2R^{15}$, 및 $-NR^{19}SO_2NR^{16,17}R^{17}$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0018] $R^{4'}$ 및 $R^{4''}$ 는 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 헤테로알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 3 내지 10원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 6 내지 10원 헤테로아릴, $-O(C_{0-4}알킬)C_{3-6}사이클로알킬$, $-O(C_{0-4}알킬)(3 내지 10원 헤테로사이클로알킬)$, $-O(C_{0-4}알킬)C_{6-10}아릴$, $-O(C_{0-4}알킬)(6 내지 10원 헤테로아릴)$, $-O(C_{0-4}알킬)C(O)OR^{18}$, $-O(C_{0-4}알킬)C(O)NR^{19}SO_2R^{15}$, $-O(C_{0-4}알킬)SO_2NR^{19}C(O)R^{18}$, $-O(C_{3-6}사이클로알킬)C_{3-6}사이클로알킬$, $-O(C_{3-6}사이클로알킬)(3 내지 10원 헤테로사이클로알킬)$, $-O(C_{3-6}사이클로알킬)C_{6-10}아릴$, $-O(C_{3-6}사이클로알킬)(6 내지 10원 헤테로아릴)$, $-O(C_{3-6}사이클로알킬)C(O)OR^{18}$, $-(C_{1-4}알킬)C_{3-6}사이클로알킬$, $-(C_{1-4}알킬)(3 내지 10원 헤테로사이클로알킬)$, $-(C_{1-4}알킬)C_{6-10}아릴$, 및 $-(C_{1-4}알킬)(6 내지 10원 헤테로아릴)$ 로부터 선택되고; 여기서 각각의 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 옥소, 할로, $-OR^{18}$, $-CN$, $-NR^{16,17}R^{17}$, $-C(O)NR^{16,17}R^{17}$, $-SO_2NR^{16,17}R^{17}$, $-C(O)R^{18}$, $-C(O)OR^{18}$, $-(C_{1-4}알킬)OC(O)(C_{1-4}알킬)$, $-(C_{1-4}알킬)OC(O)OR^{18}$, $-NR^{19}C(O)R^{18}$, $-NR^{19}C(O)NR^{16,17}R^{17}$, $-NR^{19}SO_2R^{15}$, 및 $-NR^{19}SO_2NR^{16,17}R^{17}$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되거나;

- [0019] R^3 은 H이고;
- [0020] R^4 , $R^{4'}$, 및 $R^{4''}$ 는, 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 취해져, $-C(O)R^{18}$ 또는 6 내지 10원 헤테로아릴을 형성하고;
- [0021] R^5 는 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 3 내지 10원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 및 6 내지 10원 헤테로아릴로부터 선택되고; 여기서 각각 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 옥소, 할로, $-OR^{18}$, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 헤테로알킬, C_{1-4} 할로알킬, $-CN$, 및 $-NR^{20,21}R$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;
- [0022] R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 3 내지 10원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 6 내지 10원 헤테로아릴, $-(C_{1-4}알킬)C_{3-6}사이클로알킬$, $-(C_{1-4}알킬)(3 내지 10원 헤테로사이클로알킬)$, $-(C_{1-4}알킬)C_{6-10}아릴$, 및 $-(C_{1-4}알킬)(6 내지 10원 헤테로아릴)$ 로부터 선택되고; 여기서 각각 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 옥소, 할로, $-OR^{18}$, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 헤테로알킬, C_{1-4} 할로알킬, $-CN$, 및 $-NR^{20,21}R$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되거나;
- [0023] R^6 및 R^7 은, 이들이 결합된 질소 원자와 함께 취해져, 옥소, 할로, $-OR^{18}$, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 헤테로알킬, C_{1-4} 할로알킬, $-CN$, 및 $-NR^{20,21}R$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 3 내지 10원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;
- [0024] R^8 및 R^9 는 각각 독립적으로 H, 할로, $-CN$, $-OR^{18}$, $-SOR^{15}$, $-SO_2R^{15}$, $-NR^{16,17}R$, $-C(O)NR^{16,17}R$, $-SO_2NR^{16,17}R$, $-C(O)R^{18}$, $-C(O)OR^{18}$, $-NR^{19}C(O)R^{18}$, $-NR^{19}C(O)NR^{16,17}R$, $-NR^{19}SO_2R^{15}$, $-NR^{19}SO_2NR^{16,17}R$, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 헤테로알킬, 및 C_{1-6} 할로알킬로부터 선택되고; 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 및 알키닐은 독립적으로 옥소, 할로, $-OR^{18}$, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 헤테로알킬, C_{1-4} 할로알킬, $-CN$, 및 $-NR^{20,21}R$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;
- [0025] 각각의 R^{10} 은 독립적으로 할로, $-CN$, $-OR^{18}$, $-NR^{16,17}R$, $-C(O)NR^{16,17}R$, $-SO_2NR^{16,17}R$, $-C(O)R^{18}$, $-C(O)OR^{18}$, $-NR^{19}C(O)R^{18}$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 3 내지 10원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고; 여기서 각각의 알킬, 사이클로알킬, 및 헤테로사이클로알킬은 독립적으로 옥소, 할로, $-OR^{18}$, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 헤테로알킬, C_{1-4} 할로알킬, $-CN$, 및 $-NR^{20,21}R$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;
- [0026] R^{11} , R^{12} , R^{13} , 및 R^{14} 는 각각 독립적으로 H, 할로, $-CN$, $-OR^{18}$, $-NR^{16,17}R$, $-C(O)NR^{16,17}R$, $-SO_2NR^{16,17}R$, $-C(O)R^{18}$, $-C(O)OR^{18}$, $-NR^{19}C(O)R^{18}$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 3 내지 10원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고; 여기서 각각의 알킬, 사이클로알킬, 및 헤테로사이클로알킬은 독립적으로 옥소, 할로, $-OR^{18}$, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 헤테로알킬, C_{1-4} 할로알킬, $-CN$, 및 $-NR^{20,21}R$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;
- [0027] 각각의 R^{15} 는 독립적으로 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 3 내지 10원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 및 6 내지 10원 헤테로아릴로부터 선택되고;
- [0028] 각각의 R^{16} 및 R^{17} 은 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 헤테로알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 3 내지 10원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 6 내지 10원 헤테로아릴로부터 선택되거나;

[0029] R^{16} 및 R^{17} 은, 이들이 결합된 질소 원자와 함께 취해져, 3 내지 10원 헤테로사이클로알킬을 형성할 수 있고;

[0030] 각각의 R^{18} 은 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 헤테로알킬, C_{1-4} 할로알킬, 및 C_{3-6} 사이클로알킬로부터 선택되고;

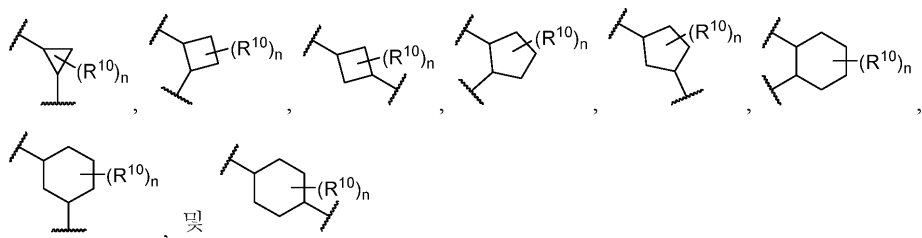
[0031] 각각의 R^{19} 은 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 헤테로알킬, C_{1-4} 할로알킬, 및 C_{3-6} 사이클로알킬로부터 선택되고;

[0032] 각각의 R^{20} 및 R^{21} 은 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 헤테로알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 3 내지 10원 헤테로 사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 6 내지 10원 헤테로아릴로부터 선택되거나;

[0033] R^{20} 및 R^{21} 은, 이들이 결합된 질소 원자와 함께 취해져, 3 내지 10원 헤테로사이클로알킬을 형성할 수 있고;

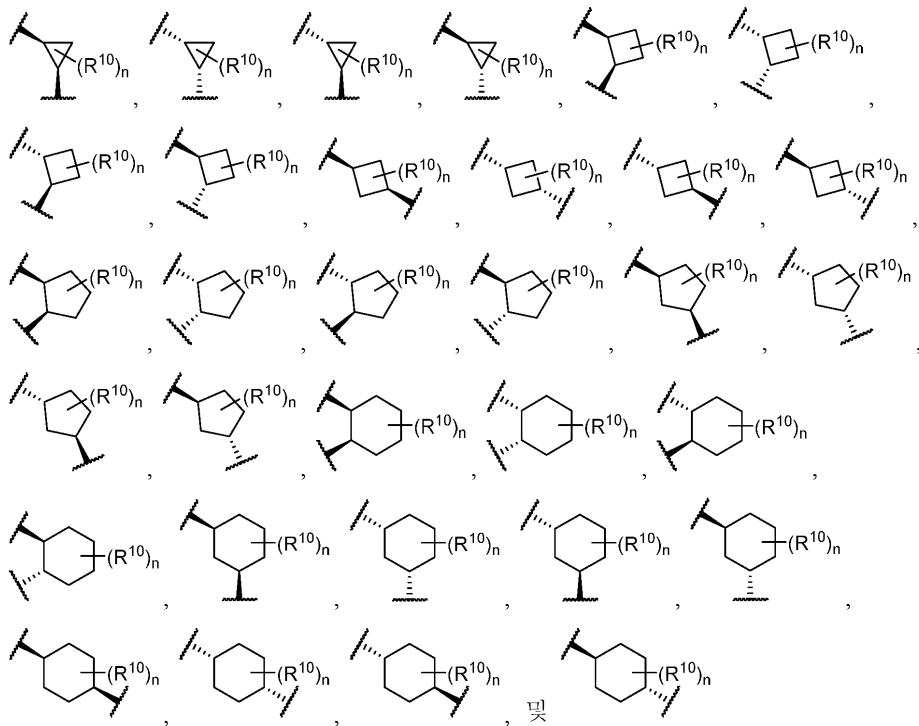
[0034] n은 0, 1, 2, 3, 또는 4이다.

[0035] 일부 실시양태에서, 고리 A는 C_{3-6} 사이클로알킬 및 3 내지 10원 헤테로사이클로알킬로부터 선택된다. 일부 실시 양태에서, 고리 A는 C_{3-6} 사이클로알킬이다. 일부 실시양태에서, 고리 A는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:



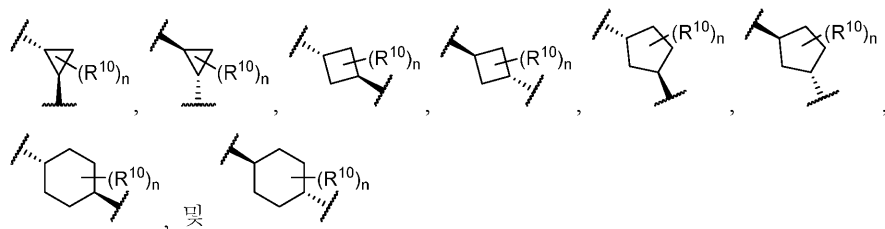
[0036]

[0037] 일부 실시양태에서, 고리 A는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:



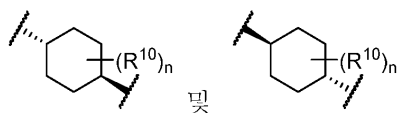
[0038]

[0039] 일부 실시양태에서, 고리 A는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:



[0040]

[0041] 일부 실시양태에서, 고리 A는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:



[0042]

[0043] 일부 실시양태에서, X^1 , X^2 , X^3 , 및 X^4 중 하나는 N이다. 일부 실시양태에서, X^1 , X^2 , X^3 , 및 X^4 중 하나는 N이다.

[0044] 일부 실시양태에서, R^{11} , R^{12} , R^{13} , 및 R^{14} 는 각각 독립적으로 H, 할로, -CN, $-OR^{18}$, $-NR^{16,17}$, $-C(O)NR^{16,17}$, $-SO_2NR^{16,17}$, $-C(O)R^{18}$, $-C(O)OR^{18}$, $-NR^{19}C(O)R^{18}$, C_{1-6} 알킬, 및 C_{1-6} 할로알킬로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^{11} , R^{12} , R^{13} , 및 R^{14} 는 각각 독립적으로 H, 할로, -CN, $-OR^{18}$, $-NR^{16,17}$, $-C(O)NR^{16,17}$, $-SO_2NR^{16,17}$, $-C(O)R^{18}$, $-C(O)OR^{18}$, 및 $-NR^{19}C(O)R^{18}$ 로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^{11} , R^{12} , R^{13} , 및 R^{14} 는 각각 독립적으로 H, 할로, -CN, $-OR^{18}$, 및 $-NR^{16,17}$ 로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^{11} 은 클로로이고, R^{12} , R^{13} , 및 R^{14} 는 각각 H이다.

[0045] 일부 실시양태에서, R^1 은 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 및 C_{3-6} 사이클로알킬로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^1 은 Me이다. 일부 실시양태에서, R^1 은 H이다.

[0046] 일부 실시양태에서, R^2 는 할로, -CN, $-OR^{18}$, $-SOR^{15}$, $-SO_2R^{15}$, $-NR^{16,17}$, $-C(O)NR^{16,17}$, $-SO_2NR^{16,17}$, $-C(O)R^{18}$, $-C(O)OR^{18}$, $-NR^{19}C(O)R^{18}$, $-NR^{19}C(O)NR^{16,17}$, $-NR^{19}SO_2R^{15}$, $-NR^{19}SO_2NR^{16,17}$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 및 C_{3-6} 사이클로알킬로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^2 는 할로, -CN, -OH, -OMe, -OEt, -NH₂, -NHMe, -NMe₂, Me, Et, *n*-Pr, *i*-Pr, -CF₃, 및 사이클로프로필로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^2 는 Me이다.

[0047] 일부 실시양태에서, R^3 은 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 및 3 내지 10원 헤테로사이클로알킬로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^3 은 H, Me, Et, -CF₃, 및 사이클로프로필로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^3 은 H이다.

[0048] 일부 실시양태에서, R^2 는 Me이고, R^3 은 H이다.

[0049] 일부 실시양태에서,

[0050] R^4 는 C_{6-10} 아릴, 6 내지 10원 헤테로아릴, $-O(C_{0-4}$ 알킬) C_{3-6} 사이클로알킬, $-O(C_{0-4}$ 알킬)(3 내지 10원 헤테로사이클로알킬), $-O(C_{0-4}$ 알킬) C_{6-10} 아릴, $-O(C_{0-4}$ 알킬)(6 내지 10원 헤테로아릴), $-O(C_{0-4}$ 알킬) $C(O)OR^{18}$, $-O(C_{0-4}$ 알킬) $C(O)NR^{19}SO_2R^{15}$, $-O(C_{0-4}$ 알킬) $SO_2NR^{19}C(O)R^{18}$, $-O(C_{3-6}$ 사이클로알킬) C_{3-6} 사이클로알킬, $-O(C_{3-6}$ 사이클로알킬)(3 내지 10원 헤테로사이클로알킬), $-O(C_{3-6}$ 사이클로알킬) C_{6-10} 아릴, $-O(C_{3-6}$ 사이클로알킬)(6 내지 10원 헤테로아릴),

$-O(C_{3-6}\text{사이클로알킬})C(O)OR^{18}$, $-(C_{1-4}\text{알킬})C_{3-6}\text{사이클로알킬}$, $-(C_{1-4}\text{알킬})(3\text{ 내지 }10\text{원 헤테로사이클로알킬})$, $-(C_{1-4}\text{알킬})C_{6-10}\text{아릴}$, $-(C_{1-4}\text{알킬})(6\text{ 내지 }10\text{원 헤테로아릴})$ 및 $-(C_{1-4}\text{알킬})C(O)OR^{18}$ 로부터 선택되고; 여기서 각각의 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 C_{1-4} 알킬, 옥소, 할로, $-OR^{18}$, $-CN$, $-NR^{16,17}$, $-C(O)NR^{16,17}$, $-SO_2NR^{16,17}$, $-C(O)R^{18}$, $-C(O)OR^{18}$, $-(C_{1-4}\text{알킬})OC(O)(C_{1-4}\text{알킬})$, $-(C_{1-4}\text{알킬})OC(O)OR^{18}$, $-NR^{19}C(O)R^{18}$, $-NR^{19}C(O)NR^{16,17}$, $-NR^{19}SO_2R^{15}$, 및 $-NR^{19}SO_2NR^{16,17}$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0051] $R^{4'}$ 및 $R^{4''}$ 는 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 및 C_{3-6} 사이클로알킬로부터 선택되고; 여기서 각각 알킬 및 사이클로알킬은 독립적으로 할로, $-OR^{18}$, $-CN$, 및 $-NR^{16,17}$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되거나;

[0052] R^3 은 H이고;

[0053] R^4 , $R^{4'}$, 및 $R^{4''}$ 는, 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 취해져, $-C(O)R^{18}$ 또는 6 내지 10원 헤테로아릴을 형성한다.

[0054] 일부 실시양태에서,

[0055] R^4 는 6 내지 10원 헤테로아릴, $-O(C_{0-4}\text{알킬})(3\text{ 내지 }10\text{원 헤테로사이클로알킬})$, $-O(C_{0-4}\text{알킬})C_{6-10}\text{아릴}$, $-O(C_{0-4}\text{알킬})(6\text{ 내지 }10\text{원 헤테로아릴})$, $-O(C_{0-4}\text{알킬})C(O)OR^{18}$, $-O(C_{0-4}\text{알킬})C(O)NR^{19}SO_2R^{15}$, $-O(C_{0-4}\text{알킬})SO_2NR^{19}C(O)R^{18}$, $-O(C_{3-6}\text{사이클로알킬})(6\text{ 내지 }10\text{원 헤테로아릴})$, $-O(C_{3-6}\text{사이클로알킬})C(O)OR^{18}$, $-(C_{1-4}\text{알킬})(6\text{ 내지 }10\text{원 헤테로아릴})$ 및 $-(C_{1-4}\text{알킬})C(O)OR^{18}$ 로부터 선택되고; 여기서 각각의 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 C_{1-4} 알킬, 옥소, 할로, $-OR^{18}$, $-CN$, $-NR^{16,17}$, $-C(O)NR^{16,17}$, $-SO_2NR^{16,17}$, $-C(O)OR^{18}$, $-(C_{1-4}\text{알킬})OC(O)(C_{1-4}\text{알킬})$, $-(C_{1-4}\text{알킬})OC(O)OR^{18}$, $-NR^{19}C(O)R^{18}$, $-NR^{19}C(O)NR^{16,17}$, $-NR^{19}SO_2R^{15}$, 및 $-NR^{19}SO_2NR^{16,17}$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0056] $R^{4'}$ 및 $R^{4''}$ 는 둘 다 H이거나;

[0057] R^3 은 H이고;

[0058] R^4 , $R^{4'}$, 및 $R^{4''}$ 는, 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 취해져, $-C(O)R^{18}$ 또는 6 내지 10원 헤테로아릴을 형성한다.

[0059] 일부 실시양태에서,

[0060] R^4 는 6 내지 10원 헤테로아릴, $-O(C_{0-4}\text{알킬})(3\text{ 내지 }10\text{원 헤테로사이클로알킬})$, $-O(C_{0-4}\text{알킬})C_{6-10}\text{아릴}$, $-O(C_{0-4}\text{알킬})(6\text{ 내지 }10\text{원 헤테로아릴})$, $-O(C_{0-4}\text{알킬})C(O)OR^{18}$, $-O(C_{0-4}\text{알킬})C(O)NR^{19}SO_2R^{15}$, $-O(C_{0-4}\text{알킬})SO_2NR^{19}C(O)R^{18}$, $-O(C_{3-6}\text{사이클로알킬})(6\text{ 내지 }10\text{원 헤테로아릴})$, $-O(C_{3-6}\text{사이클로알킬})C(O)OR^{18}$, $-(C_{1-4}\text{알킬})(6\text{ 내지 }10\text{원 헤테로아릴})$ 및 $-(C_{1-4}\text{알킬})C(O)OR^{18}$ 로부터 선택되고; 여기서 각각의 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 C_{1-4} 알킬, 옥소, 할로, $-OR^{18}$, $-CN$, $-NR^{16,17}$, $-C(O)NR^{16,17}$, $-SO_2NR^{16,17}$, $-C(O)OR^{18}$, $-(C_{1-4}\text{알킬})OC(O)(C_{1-4}\text{알킬})$, $-(C_{1-4}\text{알킬})OC(O)OR^{18}$, $-NR^{19}C(O)R^{18}$, $-NR^{19}C(O)NR^{16,17}$, $-NR^{19}SO_2R^{15}$, 및 $-NR^{19}SO_2NR^{16,17}$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0061] $R^{4'}$ 및 $R^{4''}$ 는 둘 다 H이다.

[0062] 일부 실시양태에서,

[0063] R^3 은 H이고;

[0064] R^4 , $R^{4'}$, 및 $R^{4''}$ 는, 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 취해져, $-C(O)R^{18}$ 또는 6 내지 10원 헤테로아릴을 형성한다.

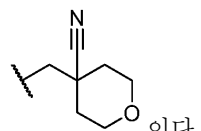
[0065] 일부 실시양태에서, R^5 는 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 및 C_{3-6} 사이클로알킬로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^5 는 Me이다. 일부 실시양태에서, R^5 는 H이다.

[0066] 일부 실시양태에서,

[0067] R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 H, $-(C_{1-4}알킬)C_{3-6}사이클로알킬$, $-(C_{1-4}알킬)(3 내지 10원 헤테로사이클로알킬)$, $-(C_{1-4}알킬)C_{6-10}아릴$, 및 $-(C_{1-4}알킬)(6 내지 10원 헤테로아릴)$ 로부터 선택되고; 여기서 각각의 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 옥소, 할로, $-OR^{18}$, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 헤테로알킬, C_{1-4} 할로알킬, $-CN$, 및 $-NR^{20,21}$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되거나;

[0068] R^6 및 R^7 는, 이들이 결합된 질소 원자와 함께 취해져, 옥소, 할로, $-OR^{18}$, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 헤테로알킬, C_{1-4} 할로알킬, $-CN$, 및 $-NR^{20,21}$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 3 내지 10원 헤테로사이클로알킬을 형성한다.

[0069] 일부 실시양태에서, R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 H 및 $-(C_{1-4}알킬)(3 내지 10원 헤테로사이클로알킬)$ 로부터 선택되고; 여기서 각각의 알킬 및 헤테로사이클로알킬은 독립적으로 할로, $-OR^{18}$, $-CN$, 및 $-NR^{20,21}$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다.

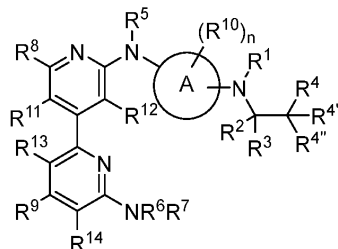


[0070] 일부 실시양태에서, R^6 및 R^7 중 하나는 H이고, 다른 하나는 이다.

[0071] 일부 실시양태에서, R^8 및 R^9 는 각각 독립적으로 H, 할로, $-CN$, $-OR^{18}$, $-SO_2R^{15}$, $-NR^{16,17}$, $-C(O)NR^{16,17}$, $-SO_2NR^{16,17}$, $-C(O)OR^{18}$, $-NR^{19}C(O)R^{18}$, $-NR^{19}SO_2R^{15}$ 로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^8 및 R^9 는 각각 독립적으로 H, 할로, $-CN$, $-OR^{18}$, 및 $-NR^{16,17}$ 로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^8 및 R^9 는 둘 다 H이다.

[0072] 일부 실시양태에서, n은 0, 1, 또는 2이다. 일부 실시양태에서, n은 0이다.

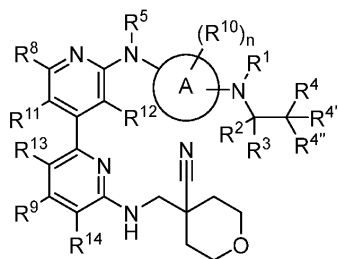
[0073] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-A)로 표시된다:



[0074]

[0075] 화학식 (I-A)

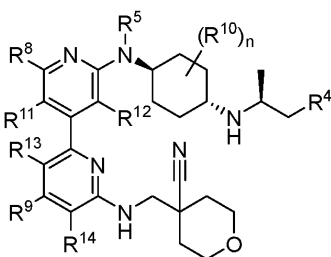
[0076] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-B)로 표시된다:



[0077]

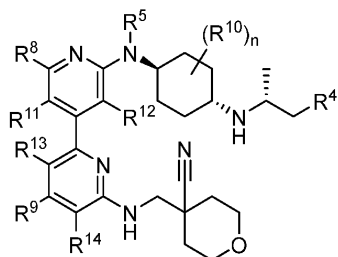
[0078] 화학식 (I-B)

[0079] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-C), 화학식 (I-D), 화학식 (I-E), 또는 화학식 (I-F)로 표시된다:



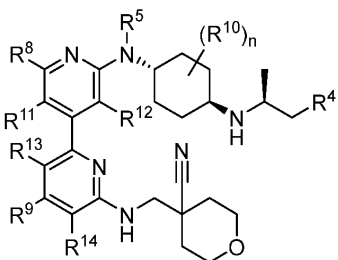
[0080]

[0081] 화학식 (I-C)



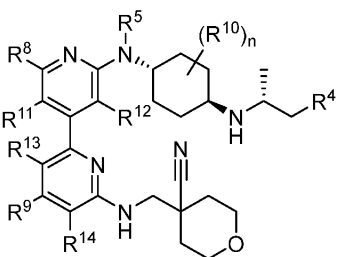
[0082]

[0083] 화학식 (I-D)



[0084]

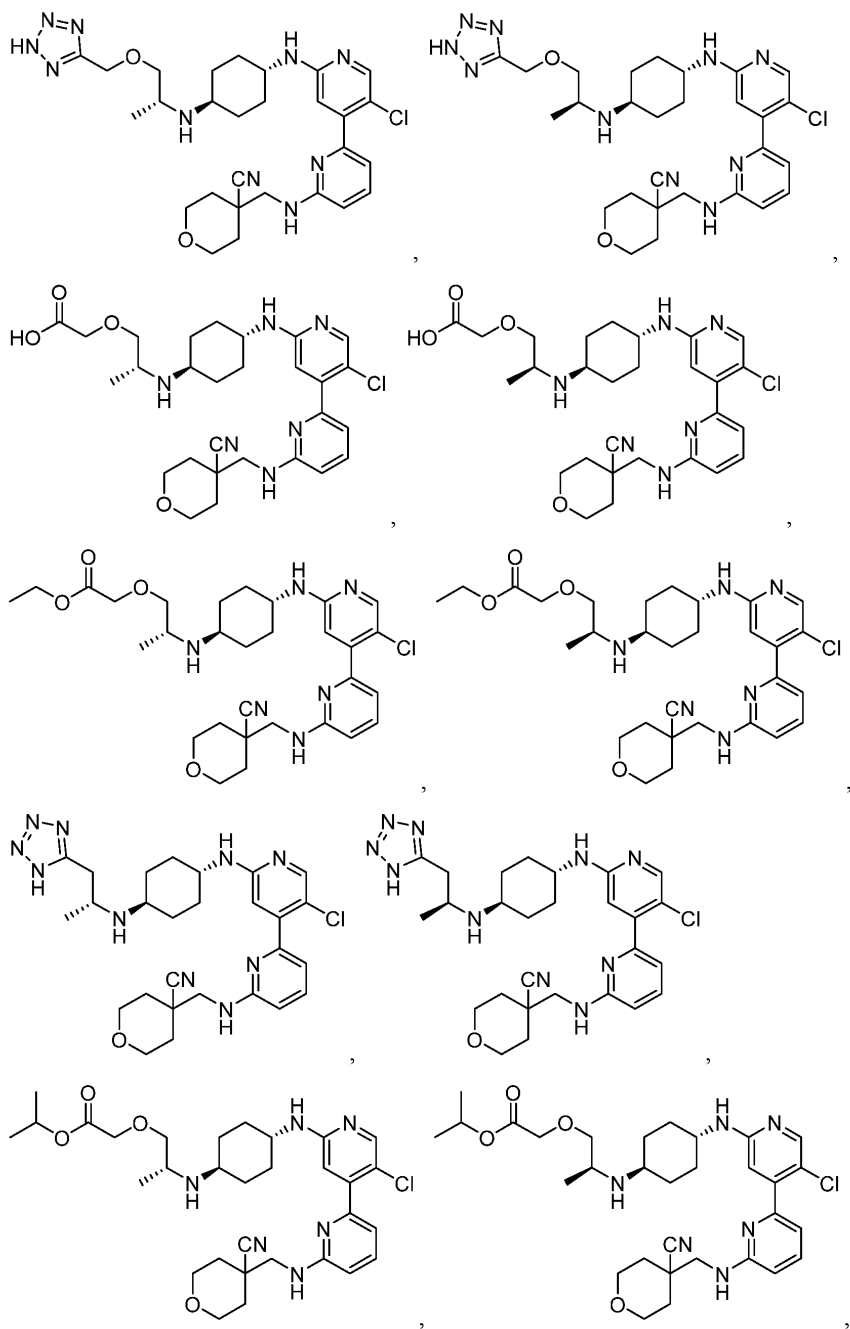
[0085] 화학식 (I-E)



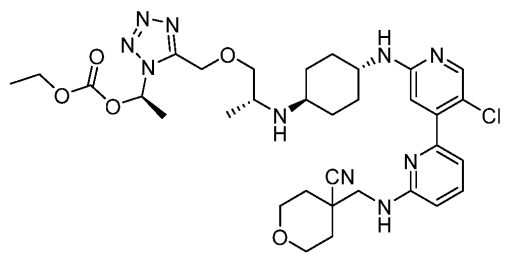
[0086]

[0087] 화학식 (I-F)

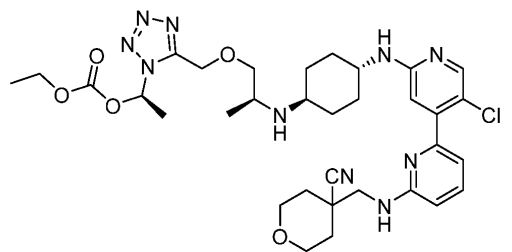
[0088] 일부 실시양태에서, 화합물은 다음 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된다:



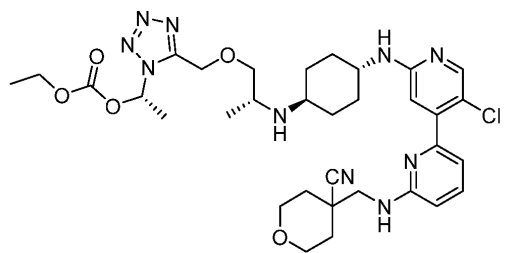
[0089]



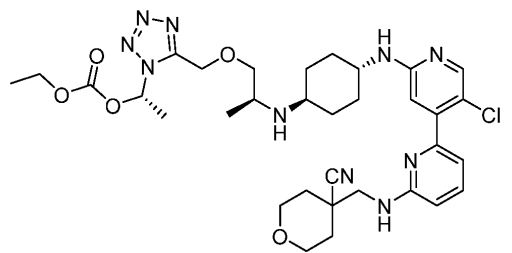
,



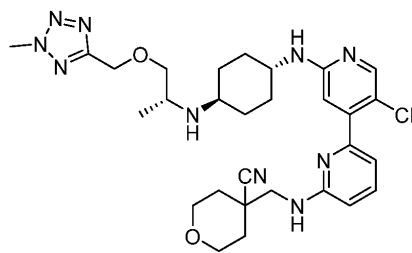
,



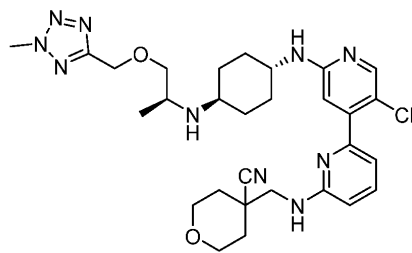
,



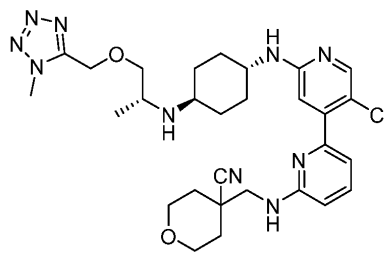
,



,

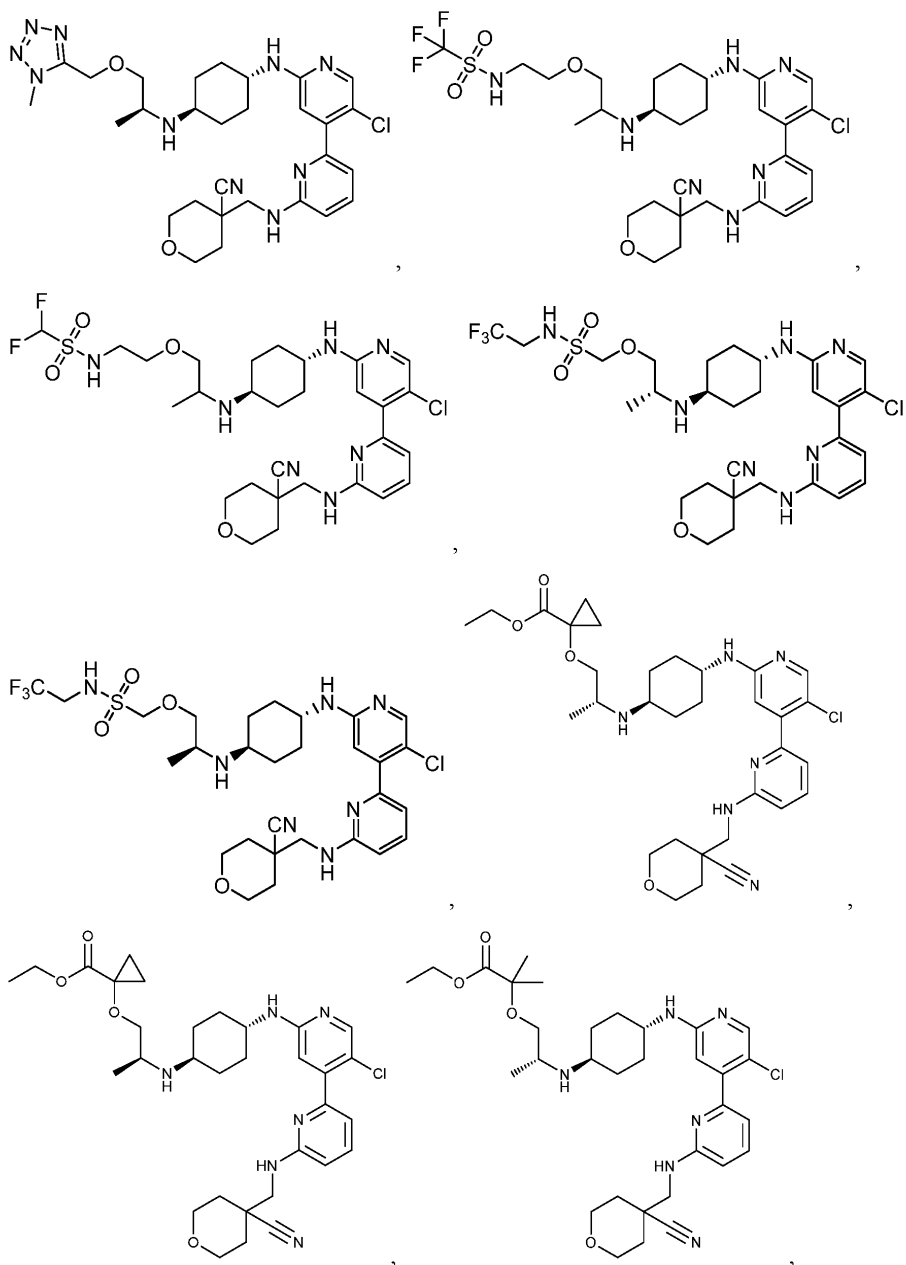


,

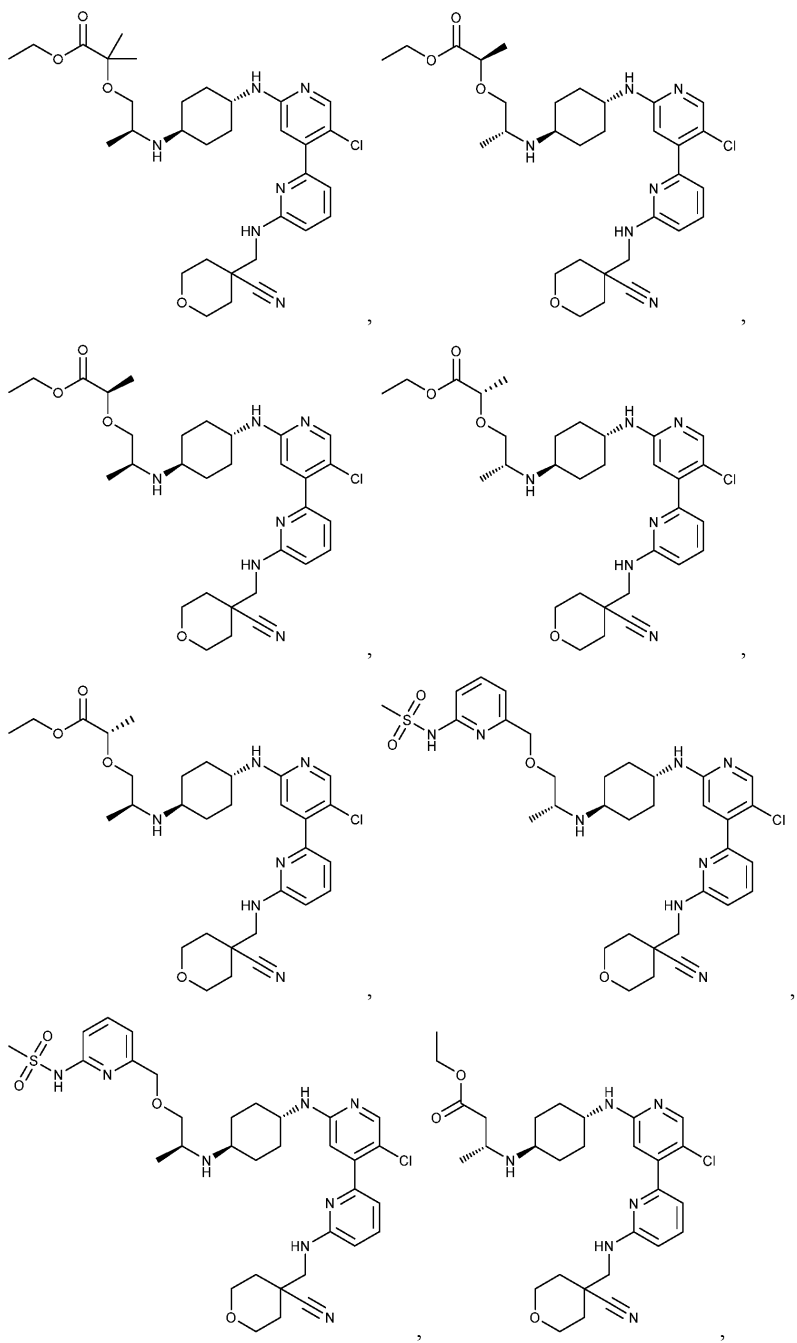


,

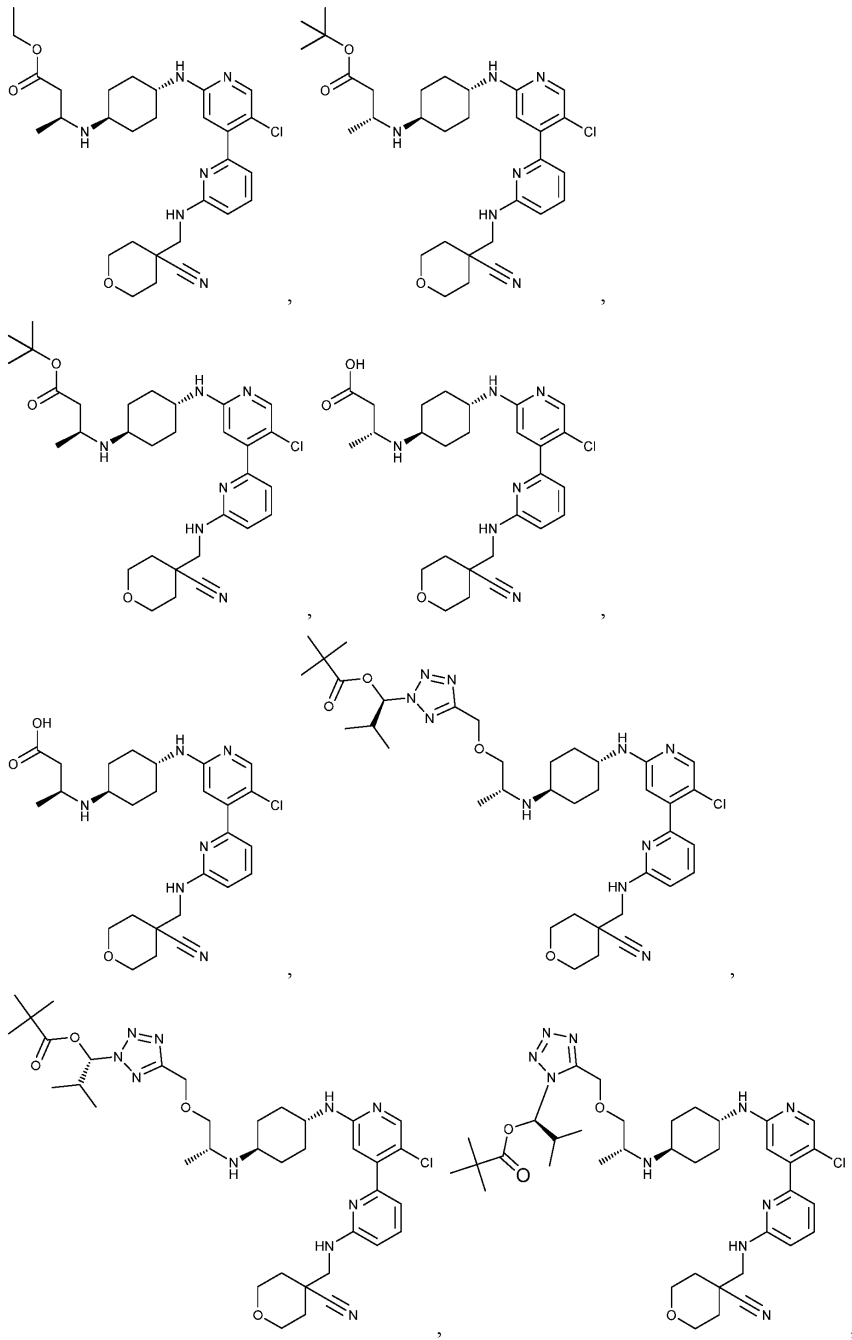
[0091]



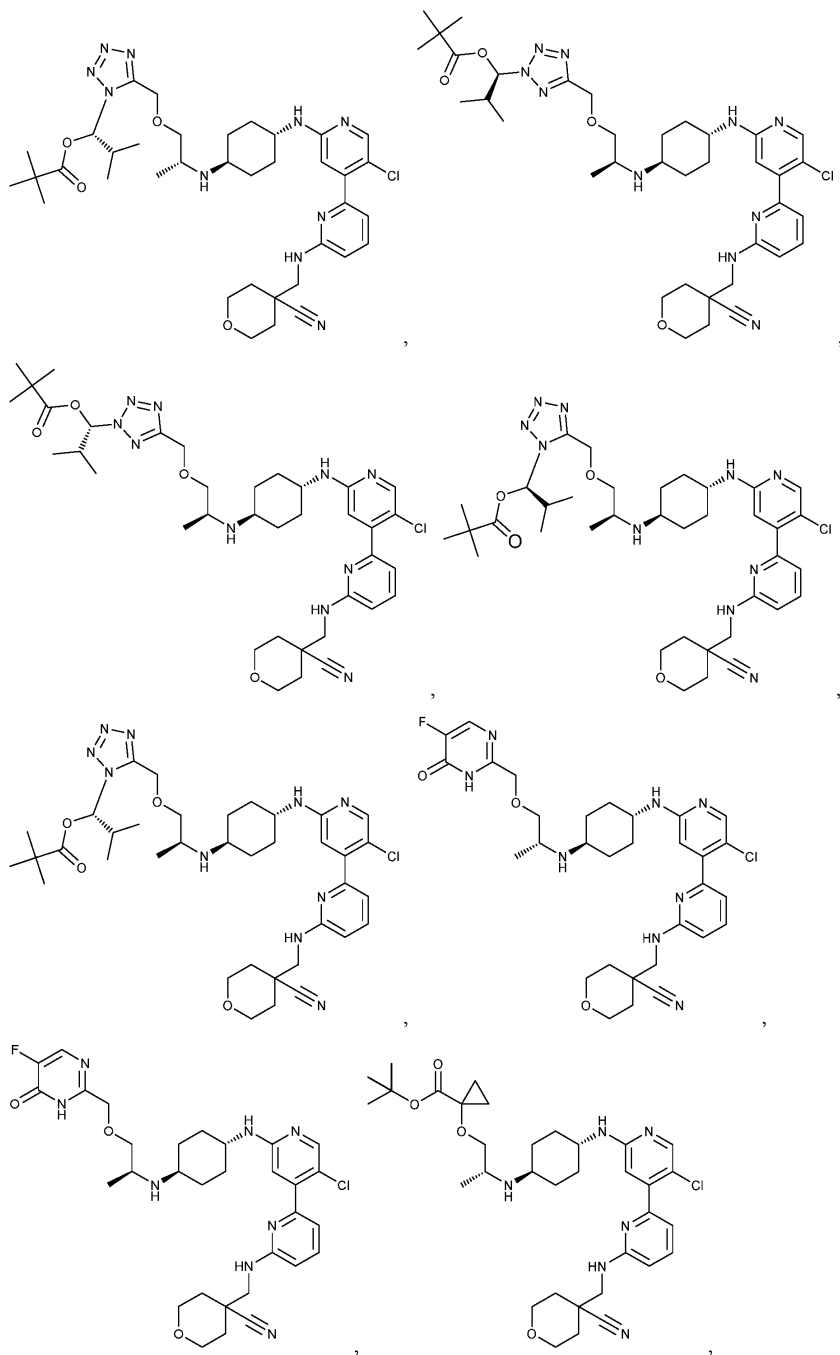
[0092]



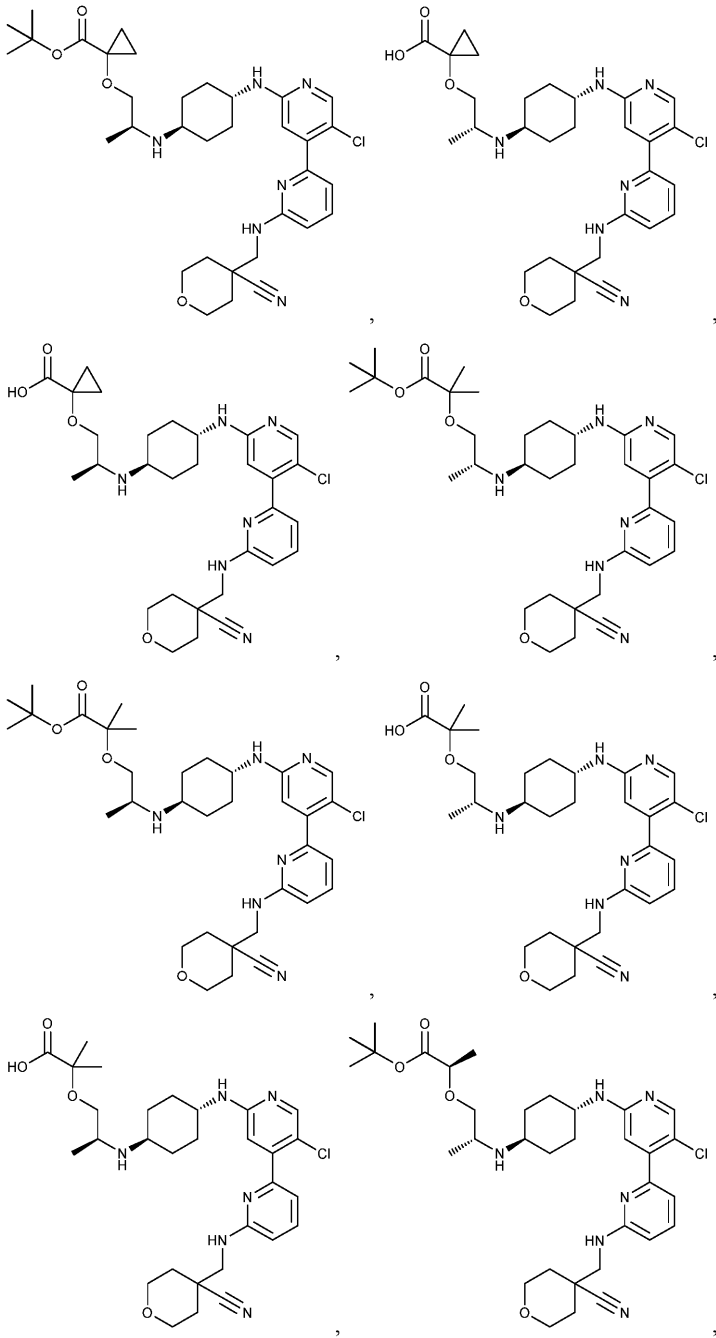
[0093]



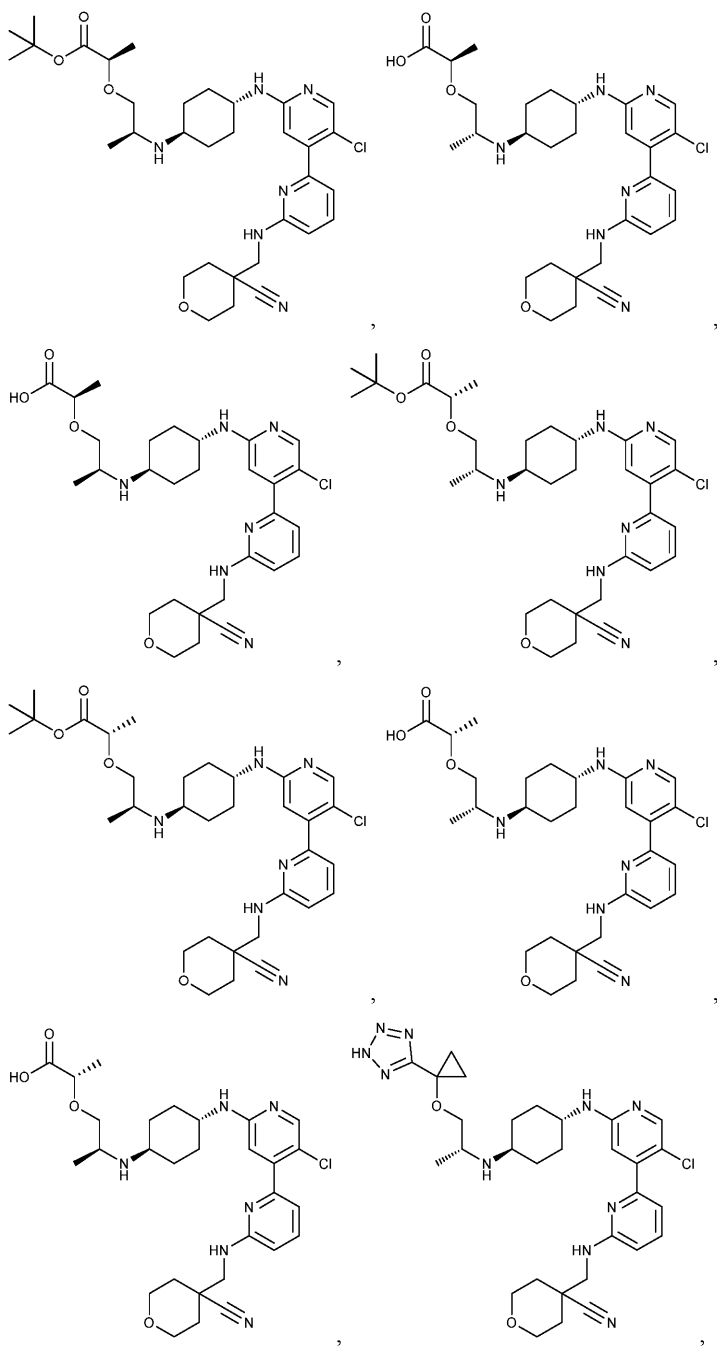
[0094]



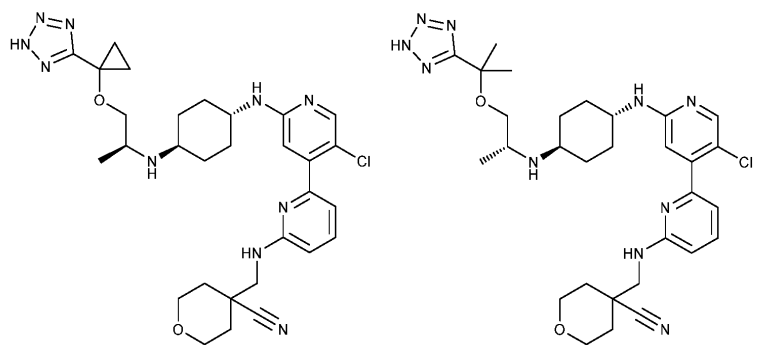
[0095]



[0096]

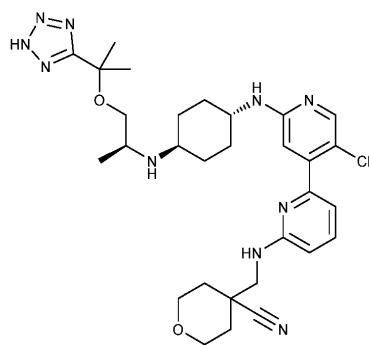


[0097]

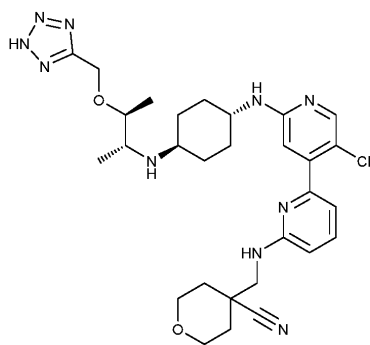


,

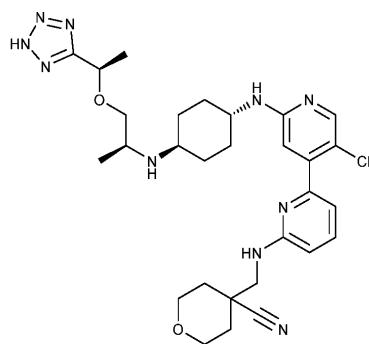
,



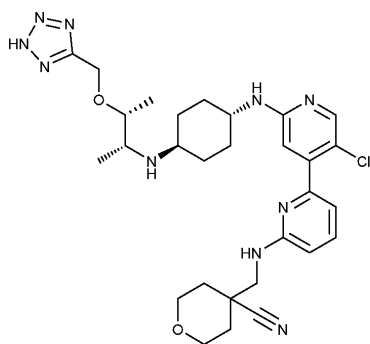
,



,

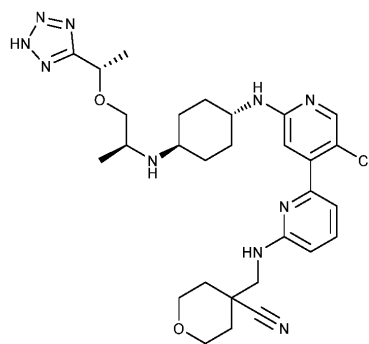


,

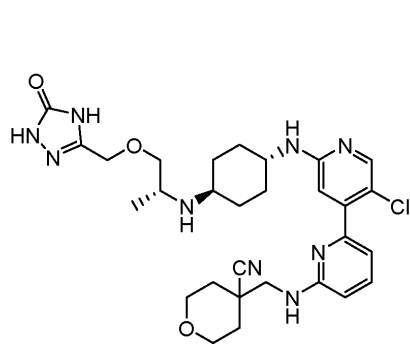


,

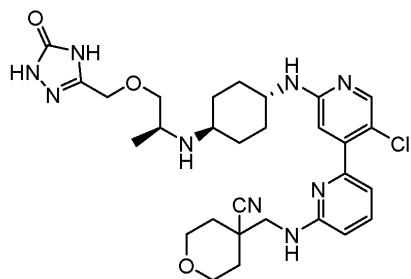
[0098]



,



, 및



[0099]

[0100]

또 다른 측면에서, 본원에 기재된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학 조성물이 본원에서 제공된다.

[0101] 또 다른 측면에서, 치료가 필요한 환자에서 질환 또는 장애를 치료하는 방법으로서, 대상체에게 치료적 유효량의 본원에 기재된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 본원에 기재된 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에서 제공된다.

[0102] 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애는 암이다. 일부 실시양태에서, 암은 백혈병, 유방암, 전립선암, 난소암, 결장암, 자궁경부암, 폐암, 림프종, 및 간암으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 암은 간암이다.

[0103] **참조 포함**

[0104] 본 명세서에 언급된 모든 간행물, 특허, 및 특허 출원은 각각의 개별적인 간행물, 특허, 또는 특허 출원이 구체적이고 개별적으로 참조로서 포함된다고 기재된 바와 동일한 정도로 참조로서 포함된다.

도면의 간단한 설명

[0105] 본 발명의 신규한 특징은 첨부된 청구항에 특정하게 기재된다. 본 발명의 특징 및 이점은 본 발명의 원리가 이용되는 예시적인 실시양태가 기재된 하기 상세한 설명 및 첨부된 도면을 참조하여 더 잘 이해될 것이다.

도 1은 5 mg/kg 화합물 현탁액의 단일 경구 투여 용량 후, CD-1 마우스에서 간 대 혈액 중의 화합물 농도의 비를 도시한다.

도 2는 5 mg/kg 화합물 현탁액의 단일 경구 투여 용량 후, 스프래그 다우리(SD: Sprague-Dawley) 래트에서 경정맥 대 간문맥으로부터 수집된 혈액 중의 화합물 농도의 비를 도시한다.

도 3은 비히클 및 화합물로 처리된 BALB/c 누드 마우스의 평균 중량 변화(제1일과 비교)를 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0106] **정의**

[0107] 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용되는 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 개시내용이 속한 분야의 당업자에게 흔히 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다.

[0108] 본원에서 사용되는 바와 같이, 단수형("a", "an" 및 "the")은 맥락에서 달리 명확하게 기재되지 않는 한, 복수의 지시대상을 포함한다.

[0109] 용어 " C_{x-y} "는 화학적 모이어티, 예를 들면, 알킬, 알케닐, 또는 알킬닐과 함께 사용되는 경우, 사슬에서 x 내지 y개의 탄소를 함유하는 기를 포함하는 것을 의미한다. 예를 들면, 용어 " C_{1-6} 알킬"은 1 내지 6개의 탄소를 함유하는 직쇄 알킬 및 분지쇄 알킬 기를 포함하는 치환되거나 치환되지 않은 포화 탄화수소기를 지칭한다. 용어 " $-C_{x-y}$ 알킬렌"은 알킬렌 사슬에서 x 내지 y개의 탄소를 갖는, 치환되거나 치환되지 않은 알킬렌 사슬을 지칭한다. 예를 들면, $-C_{1-6}$ 알킬렌-은 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, 부틸렌, 펜틸렌, 및 헥실렌으로부터 선택될 수 있고, 이들 중 어느 하나는 임의로 치환된다.

[0110] "알킬"은 직쇄 알킬 및 분지쇄 알킬 기를 포함하는, 치환되거나 치환되지 않은 포화 탄화수소기를 지칭한다. 알킬기는 1 내지 12개의 탄소 원자(예를 들면, C_{1-12} 알킬), 예를 들면, 1 내지 8개의 탄소 원자(C_{1-8} 알킬) 또는 1 내지 6개의 탄소 원자(C_{1-6} 알킬)를 함유할 수 있다. 예시적인 알킬기는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, 헥실, 셉틸, 옥틸, 노닐, 및 데실을 포함한다. 알킬기는 단일 결합에 의해 분자의 나머지에 부착된다. 명세서에서 달리 구체적으로 기재되지 않는 한, 알킬기는 하나 이상의 치환기, 예를 들면, 본원에 기재된 이들 치환기에 의해 임의로 치환된다.

[0111] "할로알킬"은 하나 이상의 할로겐에 의해 치환되는 알킬기를 지칭한다. 예시적인 할로알킬기는 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리클로로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 1,2-디플루오로에틸, 3-브로모-2-플루오로프로필, 및 1,2-디브로모에틸을 포함한다.

[0112] "알케닐"은 적어도 하나의 이중 결합을 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알케닐기를 포함하는, 치환되거나 치환되지 않은 탄화수소기를 지칭한다. 알케닐기는 2 내지 12개의 탄소 원자(예를 들면, C_{2-12} 알케닐)를 함유할 수 있다. 예시적인 알케닐기는 에테닐(즉, 비닐), 프로프-1-엔일, 부트-1-엔일, 펜트-1-엔일, 펜타-1,4-디에닐 등을 포함한다. 명세서에서 달리 구체적으로 기재되지 않는 한, 알케닐기는 하나 이상의 치환기, 예를 들면, 본원에 기재

된 이들 치환기에 의해 임의로 치환된다.

[0113] "알킬닐"은 적어도 하나의 삼중 결합을 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알킬닐기를 포함하는, 치환되거나 치환되지 않은 탄화수소기를 지칭한다. 알킬닐기는 2 내지 12개의 탄소 원자(예를 들면, C_{2-12} 알킬닐)를 함유할 수 있다. 예시적인 알킬닐기는 에틸닐, 프로필닐, 부틸닐, 펜틸닐, 헥실닐 등을 포함한다. 명세서에서 달리 구체적으로 기재되지 않는 한, 알킬닐기는 하나 이상의 치환기, 예를 들면, 본원에 기재된 이들 치환기에 의해 임의로 치환된다.

[0114] "헤테로알킬", "헤테로알케닐" 및 "헤테로알킬닐"은 각각 탄소가 아닌 원자로부터 선택된 하나 이상의 골격 사슬 원자를 갖는 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 알케닐 및 알킬닐 기를 지칭한다. 탄소가 아닌 원자로부터 선택된 예시적인 골격 사슬 원자는, 예를 들면, O, N, P, Si, S, 또는 이의 조합을 포함하고, 여기서 질소, 인, 및 황 원자는 임의로 산화될 수 있고, 질소 헤테로원자는 임의로 4차화될 수 있다. 주어진 경우, 수치 범위는 전체로서 사슬 길이를 지칭한다. 예를 들면, 3 내지 8원 헤테로알킬은 3 내지 8개의 원자의 사슬 길이를 갖는다. 분자의 나머지에 대한 연결은 헤테로알킬, 헤테로알케닐 또는 헤테로알킬닐 사슬에서 헤테로원자 또는 탄소를 통해 수 있다. 명세서에서 달리 구체적으로 기재되지 않는 한, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 또는 헤테로알킬닐 기는 하나 이상의 치환기, 예를 들면, 본원에 기재된 이들 치환기에 의해 임의로 치환된다.

[0115] "아릴"은 고리를 형성하는 각각의 원자가 탄소 원자인 방향족 고리를 지칭한다. 아릴기는 임의로 치환될 수 있다. 아릴기의 예는 페닐 및 나프틸을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 일부 실시양태에서, 아릴은 페닐이다. 구조에 따라, 아릴기는 모노라디칼 또는 디라디칼(즉, 아릴렌기)일 수 있다. 명세서에서 달리 구체적으로 기재되지 않는 한, 용어 "아릴" 또는 접두사 "아르-"(예를 들면, "아르알킬")는 임의로 치환되는 아릴 라디칼을 포함하는 것을 의미한다.

[0116] "헤테로아릴"은 적어도 하나의 헤테로원자를 포함하는 3 내지 12원 방향족 고리를 지칭하고, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로 N, O, 및 S로부터 선택될 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 헤테로아릴 고리는 단환형 또는 이환형 및 융합 또는 브릿지 고리 시스템으로부터 선택될 수 있고, 여기서 고리 시스템에서 고리 중 적어도 하나는 방향족이고, 즉, 휘켈 이론에 따라 환형, 비편재화된($4n+2$) π -전자 시스템을 함유한다. 헤테로아릴에서 헤테로원자(들)는 임의로 산화될 수 있다. 하나 이상의 질소 원자는, 존재하는 경우, 임의로 4차화된 다. 헤테로아릴은 원자가가 허용하는 한, 헤테로아릴의 임의의 원자, 예를 들면, 헤테로아릴의 탄소 또는 질소 원자를 통해 분자의 나머지에 부착될 수 있다. 헤테로아릴의 예는 아제피닐, 아크리디닐, 벤즈이미다졸릴, 벤즈인돌릴, 1,3-벤조디옥솔릴, 벤조푸라닐, 벤조옥사졸릴, 벤조[d]티아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 벤조[b][1,4]디옥세피닐, 벤조[b][1,4]옥사지닐, 1,4-벤조디옥사닐, 벤조나프토푸라닐, 벤조옥사졸릴, 벤조디옥솔릴, 벤조디옥시닐, 벤조피라닐, 벤조피라노닐, 벤조푸라닐, 벤조푸라노닐, 벤조티에닐(벤조티오페닐), 벤조티에노[3,2-d]피리미디닐, 벤조트리아졸릴, 벤조[4,6]이미다조[1,2-a]피리디닐, 카바졸릴, 신놀리닐, 사이클로펜타[d]피리미디닐, 6,7-디하이드로-5H-사이클로헵타[4,5]티에노[2,3-d]피리미디닐, 5,6-디하이드로벤조[h]퀴나졸리닐, 5,6-디하이드로벤조[h]신놀리닐, 6,7-디하이드로-5H-벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-c]피리다지닐, 디벤조푸라닐, 디벤조티오페닐, 푸라닐, 푸라노닐, 푸로[3,2-c]피리디닐, 5,6,7,8,9,10-헥사하이드로사이클로옥타[d]피리미디닐, 5,6,7,8,9,10-헥사하이드로사이클로옥타[d]피리다지닐, 5,6,7,8,9,10-헥사하이드로사이클로옥타[d]피리디닐, 이소티아졸릴, 이미다졸릴, 인다졸릴, 인돌릴, 인다졸릴, 이소인돌릴, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 이소퀴놀릴, 인돌리지닐, 이속사졸릴, 5,8-메타노-5,6,7,8-테트라하이드로퀴나졸리닐, 나프티리디닐, 1,6-나프티리디노닐, 옥사디아졸릴, 2-옥소아제피닐, 옥사졸릴, 옥시라닐, 5,6,6a,7,8,9,10,10a-옥타하이드로벤조[h]퀴나졸리닐, 1-페닐-1H-피롤릴, 페나지닐, 페노티아지닐, 펜옥사지닐, 프탈라지닐, 프테리디닐, 푸리닐, 피롤릴, 피라졸릴, 피라졸로[3,4-d]피리미디닐, 피리디닐, 피리도[3,2-d]피리미디닐, 피리도[3,4-d]피리미디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 피롤릴, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 5,6,7,8-테트라하이드로퀴나졸리닐, 5,6,7,8-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[2,3-d]피리미디닐, 6,7,8,9-테트라하이드로-5H-사이클로헵타[4,5]티에노[2,3-d]피리미디닐, 5,6,7,8-테트라하이드로피리도[4,5-c]피리다지닐, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 트리아지닐, 티에노[2,3-d]피리미디닐, 티에노[3,2-d]피리미디닐, 티에노[2,3-c]프리디닐, 및 티오페닐(즉, 티에닐)을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 명세서에서 달리 구체적으로 기재되지 않는 한, 헤테로아릴은 하나 이상의 치환기, 예를 들면, 본원에 기재된 이들 치환기에 의해 임의로 치환된다.

[0117] 용어 "사이클로알킬"은 고리를 형성하는 원자(즉, 골격 원자) 각각이 탄소 원자인 단환형 또는 다환형 비방향족 라디칼을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 사이클로알킬은 포화 또는 부분적 불포화이다. 일부 실시양태에서, 사

사이클로알킬은 스피로사이클릭 또는 브릿지 화합물이다. 일부 실시양태에서, 사이클로알킬은 방향족 고리에 융합된다(이 경우, 사이클로알킬은 비방향족 고리 탄소 원자를 통해 결합된다). 사이클로알킬기는 3 내지 10개의 고리 원자를 갖는 기를 포함한다. 대표적인 사이클로알킬은 3 내지 10개의 탄소 원자, 3 내지 8개의 탄소 원자, 3 내지 6개의 탄소 원자, 또는 3 내지 5개의 탄소 원자를 갖는 사이클로알킬을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 단환형 사이클로알킬 라디칼은, 예를 들면, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 및 사이클로옥틸을 포함한다. 다환형 라디칼은, 예를 들면, 아다만틸, 1,2-디하이드로나프탈레닐, 1,4-디하이드로나프탈레닐, 테트라일닐, 데칼리닐, 3,4-디하이드로나프탈레닐-1(2H)-온, 스피로[2.2]펜틸, 노보닐 및 비사이클[1.1.1]펜틸을 포함한다. 명세서에 달리 구체적으로 기재되지 않는 한, 사이클로알킬기는 임의로 치환될 수 있다.

[0118] 용어 "헤테로사이클로알킬"은 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 적어도 하나의 헤테로원자를 포함하는 사이클로알킬기를 지칭한다. 명세서에서 달리 구체적으로 기재되지 않는 한, 헤테로사이클로알킬 라디칼은 단환형, 또는 이환형 고리 시스템일 수 있고, 이는 융합(아릴 또는 헤테로아릴 고리와 융합되는 경우, 헤테로사이클로알킬은 비방향족 고리 원자를 통해 결합됨) 또는 브릿지 고리 시스템을 포함할 수 있다. 헤테로사이클릭 라디칼에서 질소, 탄소 또는 황 원자는 임의로 산화될 수 있다. 질소 원자는 임의로 4차화될 수 있다. 헤테로사이클로알킬 라디칼은 부분적으로 또는 완전히 포화될 수 있다. 헤테로사이클로알킬 라디칼의 예는 디옥솔라닐, 티에닐[1,3]디티아닐, 테트라하이드로퀴놀릴, 테트라하이드로이소퀴놀릴, 데카하이드로퀴놀릴, 데카하이드로이소퀴놀릴, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 이속사졸리디닐, 모르폴리닐, 옥타하이드로인돌릴, 옥타하이드로이소인돌릴, 2-옥소피페라지닐, 2-옥소피페리디닐, 2-옥소피롤리디닐, 옥사졸리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 4-피페리도닐, 피롤리디닐, 피라졸리디닐, 퀴놀리디닐, 티아졸리디닐, 테트라하이드로푸릴, 트리티아닐, 테트라하이드로피라닐, 티오모르폴리닐, 티아모르폴리닐, 1-옥소-티오모르폴리닐, 1,1-디옥소-티오모르폴리닐을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 용어 헤테로사이클로알킬은 또한 단당류, 이당류 및 올리고당류를 포함하지만 이에 한정되지 않는 탄수화물의 모든 고리 형태를 포함한다. 달리 기재되지 않는 한, 헤테로사이클로알킬은 고리에서 2 내지 12개의 탄소를 갖는다. 헤테로사이클로알킬에서 탄소 원자의 수를 지칭하는 경우, 헤테로사이클로알킬에서 탄소 원자의 수는 헤테로사이클로알킬을 만드는 원자(즉, 헤테로사이클로알킬 고리의 골격 원자)의 총 갯수(헤테로원자 포함)와 동일하지 않다는 것이 이해된다. 명세서에서 달리 구체적으로 기재되지 않는 한, 헤테로사이클로알킬기는 임의로 치환될 수 있다.

[0119] 용어 "치환된"은 구조의 하나 이상의 탄소 또는 헤테로원자 상의 수소를 대체하는 치환기를 갖는 잔기를 지칭한다. "치환" 또는 "치환된"은 이러한 치환이 치환된 원자 및 치환기의 허용된 원자가에 따른다는 것과 치환은 안정한 화합물, 예를 들면, 재배열, 고리화, 제거 등과 같은 변형을 자발적으로 겪지 않는 화합물을 야기한다는 암시된 조건을 포함한다는 것이 이해될 것이다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "치환된"은 유기 화합물의 모든 허용되는 치환기를 포함하는 것으로 고려된다. 넓은 의미에서, 허용되는 치환기는 유기 화합물의 비환형 및 환형, 분지형 및 비분지형, 카보사이클릭 및 헤테로사이클릭, 방향족 및 비방향족 치환기를 포함한다. 허용되는 치환기는 하나 이상일 수 있고, 적절한 유기 화합물에 대하여 동일하거나 상이할 수 있다. 본 개시내용의 목적을 위하여, 헤테로원자, 예를 들면, 질소는 헤테로원자의 원자가를 만족시키는 본원에 기재된 유기 화합물의 수소 치환기 및/또는 임의의 허용되는 치환기를 가질 수 있다. 치환기는 본원에 기재된 임의의 치환기, 예를 들면, 할로겐, 하이드록실, 카보닐(예를 들면, 카복실, 알콕시카보닐, 포밀, 또는 아실), 티오카보닐(예를 들면, 티오에스테르, 티오아세테이트, 또는 티오포르메이트), 알콕실, 포스포릴, 포스페이트, 포스포네이트, 포스피네이트, 아미노, 아미도, 아미딘, 이민, 시아노, 니트로, 아지도, 설프하이드릴, 알킬티오, 설페이트, 설프네이트, 설프모일, 설프아미도, 설프닐, 헤테로사이클릭, 아르알킬, 카보사이클, 헤테로사이클, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 방향족 및 헤테로방향족 모이어티를 포함할 수 있다.

[0120] 치환기는, 적절한 경우, 그 자체로 치환될 수 있다는 것이 당업자에게 이해될 것이다. 구체적으로 "치환되지 않은"으로 기재되지 않는 한, 본원에서 화학적 모이어티에 대한 언급은 치환된 변형을 포함하는 것으로 이해된다. 예를 들면, "헤테로아릴"기 또는 모이어티에 대한 언급은 치환된 및 치환되지 않은 변형을 둘 다 암시적으로 포함한다.

[0121] 치환기가 왼쪽에서 오른쪽으로 작성된 이들의 통상적인 화학식에 의해 명시되는 경우, 이들은 구조가 오른쪽에서 왼쪽으로 작성될 수 있는 화학적으로 동일한 치환기를 동등하게 포함하고, 예를 들면, $-CH_2O-$ 는 $-OCH_2-$ 와 동등하다.

[0122] "임의의" 또는 "임의로"는 그 상황에 후속적으로 기재된 사건은 일어날 수 있거나 없고, 기재가 사건 또는 상황

이 일어나는 경우 및 일어나지 않는 경우를 포함한다는 것을 의미한다. 예를 들면, "임의로 치환된 아릴"은 아릴기가 치환될 수 있거나 없고, 기체가 치환된 아릴기 및 치환되지 않은 아릴기 둘 다를 포함한다는 것을 의미한다.

[0123] 본 개시내용의 화합물은 또한 예를 들면, 화합물의 다형체, 유사다형체(pseudopolymorph), 용매화물, 수화물, 비용매화된 다형체(무수물 포함), 입체배좌 다형체(conformational polymorph), 및 비정질 형태 뿐만 아니라 이의 혼합물을 포함하여, 이들 화합물의 결정질 및 비정질 형태, 약학적으로 허용되는 염, 및 동일한 유형의 활성을 갖는 이들 화합물의 활성 대사물질을 포함한다.

[0124] 본원에 기재된 화합물은 이들의 자연 동위원소 존재비를 나타낼 수 있거나, 원자 중 하나 이상은 동일한 원자 번호를 갖지만 자연에서 대부분 발견되는 원자량 또는 질량수와 상이한 원자량 또는 질량수를 갖는 특정한 동위원소에서 인공적으로 풍부할 수 있다. 본 개시내용의 화합물의 모든 동위원소 변형은, 방사성인든 아니든, 본 개시내용의 범위에 포함된다. 예를 들면, 수소는 ^1H (프로튬), ^2H (듀테륨), 및 ^3H (트리튬)을 나타내는 3종의 자연 발생 동위원소를 갖는다. 프로튬은 자연에서 가장 풍부한 수소의 동위원소이다. 듀테륨에 대한 풍부는 생체내 반감기 및/또는 노출의 증가와 같이 특정한 치료적 이득을 제공할 수 있거나, 약물 제거 및 대사작용의 생체내 경로를 조사하는데 유용한 화합물을 제공할 수 있다. 동위원소적으로 풍부한 화합물은 당업자에게 널리 공지된 통상적인 기술에 의해 제조될 수 있다.

[0125] "이성질체"는 동일한 분자식을 가진 상이한 화합물이다. "입체이성질체"는 원자가 공간에서 배열되는 방식만 상이한 이성질체이다. "거울상이성질체"는 서로 겹칠 수 없는 거울상인 한 쌍의 입체이성질체이다. 한 쌍의 거울상이성질체의 1:1 혼합물은 "라세미" 혼합물이다. 용어 "(±)"는, 적절한 경우, 라세미 혼합물을 지칭하는데 사용된다. "부분입체이성질체(diastereoisomer/diastereomer)"는 서로 거울상이 아닌 적어도 2개의 비대칭 원자를 가진 입체이성질체이다. 절대 입체화학은 칸 인골드 프렐로그(Cahn-Ingold-Prelog) R-S 시스템에 따라 명시된다. 화합물이 순수한 거울상이성질체인 경우, 각각의 키랄 탄소에서 입체화학은 R 또는 S에 의해 명시될 수 있다. 절대 배열이 알려지지 않은 분할된 화합물은 이들이 나트륨 D 선의 파장에서 평면 편광을 회전하는 방향(우선성 또는 좌선성)에 따라 (+) 또는 (-)로 지정될 수 있다. 본원에 기재된 특정한 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 함유하고, 따라서 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 및 다른 입체이성질체 형태를 생성할 수 있고, 이들의 비대칭 중심은 절대 입체화학에 관하여 (R)- 또는 (S)-로 정의될 수 있다. 본 화학 물질, 약학 조성물 및 방법은 라세미 혼합물, 광학적으로 순수한 형태, 부분입체이성질체의 혼합물 및 중간체 혼합물을 포함하여 모든 이러한 가능한 입체이성질체를 의미한다. 광학 활성 (R)- 및 (S)-이성질체는 키랄 신포논 또는 키랄 시약을 사용하여 제조될 수 있거나, 통상적인 기술을 사용하여 분할될 수 있다. 화합물의 광학 활성은 키랄 크로마토그래피 및 편광측정을 포함하지만 이에 한정되지 않는 임의의 적합한 방법을 통해 분석될 수 있고, 한 입체이성질체의 다른 이성질체에 비해 우세한 정도가 결정될 수 있다.

[0126] 탄소-탄소 이중 결합 또는 탄소-질소 이중 결합을 갖는 화학 물질은 *Z*- 또는 *E*-형태(또는 *시스* 또는 *트랜스* 형태)로 존재할 수 있다. 추가로, 일부 화학 물질은 다양한 토토머 형태로 존재할 수 있다. 달리 특정되지 않는 한, 본원에 기재된 화학 물질은 모든 *Z*-, *E*- 및 토토머 형태도 포함하는 것이 의도된다.

[0127] 본원에 기재된 화학 물질 및 중간체의 분리 및 정제는, 원하는 경우, 임의의 적합한 분리 또는 정제 과정, 예를 들면, 여과, 추출, 결정화, 컬럼 크로마토그래피, 박막 크로마토그래피 또는 후막 크로마토그래피, 또는 이들 과정의 조합에 의해 수행될 수 있다. 적합한 분리 및 분리 과정의 구체적 예시는 하기 본원의 실시예를 참조하여 만들어질 수 있다. 그러나, 다른 동등한 분리 또는 분리 과정이 또한 사용될 수 있다.

[0128] 입체화학이 명시되지 않은 경우, 본원에 기재된 특정한 소분자는, 가능한 경우, 일상적 실험에 의해 당업자에 의해 만들어질 수 있는 정도까지, 라세미체, 부분입체이성질체의 혼합물, 및 이의 다른 혼합물을 포함하여 이들의 이성질체, 예를 들면, 거울상이성질체 및 부분입체이성질체, 거울상이성질체의 혼합물을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 이들 상황에서, 단일 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체, 즉, 광학 활성 형태는 비대칭 합성에 의해 또는 라세미체 또는 부분입체이성질체의 혼합물의 분할에 의해 수득될 수 있다. 가능한 경우, 라세미체 또는 부분입체이성질체의 혼합물의 분할은, 예를 들면, 통상적인 방법, 예를 들면, 분할제의 존재하에 결정화, 또는 예를 들면, 키랄 고압 액체 크로마토그래피(HPLC) 컬럼을 사용하는 크로마토그래피에 의해 달성될 수 있다. 추가로, 둘 중 하나가 풍부한 2개의 거울상이성질체의 혼합물은 재결정화 및/또는 분쇄에 의해 주요 거울상이성질체의 광학적으로 풍부한 형태를 추가로 제공하기 위하여 정제될 수 있다. 추가로, 이러한 특정한 소분자는 탄소-탄소 이중 결합 또는 탄소-질소 이중 결합을 갖는 특정한 소분자의 *Z*- 또는 *E*-형태(또는 *시스* 또는 *트랜스* 형태)를 포함한다. 본원에 기재된 특정한 소분자가 다양한 토토머 형태로 존재하는 경우, 용어 "특정한

소분자"는 특정한 소분자의 모든 토모머 형태를 포함하는 것으로 의도된다.

[0129] 용어 "염" 또는 "약학적으로 허용되는 염"은 당업계에 널리 공지된 다양한 유기 및 무기 반대 이온으로부터 유도된 염을 지칭한다. 약학적으로 허용되는 산 부가 염은 무기 산 및 유기 산과 함께 형성될 수 있다. 이러한 염이 유도될 수 있는 무기 산은, 예를 들면, 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등을 포함한다. 이러한 염이 유도될 수 있는 유기 산은, 예를 들면, 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산, 말레산, 말론산, 석신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 살리실산 등을 포함한다. 약학적으로 허용되는 염기 부가 염은 무기 및 유기 염기와 함께 형성될 수 있다. 이러한 염이 유도될 수 있는 무기 염기는, 예를 들면, 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망간, 알루미늄 등을 포함한다. 이러한 염이 유도될 수 있는 유기 염기는, 예를 들면, 1차, 2차, 및 3차 아민, 천연 발생 치환된 아민을 포함하는 치환된 아민, 환형 아민, 염기성 이온 교환 수지 등, 구체적으로, 예를 들면, 이소프로필아민, 트리메틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필아민, 및 에탄올아민을 포함한다. 일부 실시양태에서, 약학적으로 허용되는 염기 부가 염은 암모늄, 칼륨, 나트륨, 칼슘, 및 마그네슘 염으로부터 선택된다.

[0130] 본원에서 사용되는 바와 같은 "약학적으로 허용되는 부형제" 또는 "약학적으로 허용되는 담체"라는 구절은 약학적으로 허용되는 물질, 조성물 또는 비히클, 예를 들면, 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 부형제, 용매 또는 캡슐화 물질을 의미한다. 각각의 담체는 제제의 다른 성분과 혼화성이고 환자에게 유해하지 않다는 의미에서 "허용"되어야 한다. 약학적으로 허용되는 담체로서 역할을 할 수 있는 물질의 일부 예는 (1) 당, 예를 들면, 락토스, 글루코스 및 수크로스; (2) 전분, 예를 들면, 옥수수 전분 및 감자 전분; (3) 셀룰로스, 및 이의 유도체, 예를 들면, 나트륨 카복시메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트; (4) 트라가칸트 분말; (5) 맥아; (6) 젤라틴; (7) 탈크; (8) 부형제, 예를 들면, 코코아 버터 및 좌약 왁스; (9) 오일, 예를 들면, 땅콩유, 면실유, 홍화유, 참기름, 올리브유, 옥수수유 및 대두유; (10) 글리콜, 예를 들면, 프로필렌 글리콜; (11) 폴리에틸렌, 예를 들면, 글리세린, 소르비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜; (12) 에스테르, 예를 들면, 에틸 올레에이트 및 에틸 라우레이트; (13) 한천; (14) 완충제, 예를 들면, 수산화마그네슘 및 수산화알루미늄; (15) 알긴산; (16) 무발열원 수; (17) 등장성 식염수; (18) 링거액; (19) 에틸 알코올; (20) 인산염 완충 용액; 및 (21) 약학 제제에서 사용되는 기타 비독성 혼화성 성분을 포함한다.

[0131] 용어 "유효량" 또는 "치료적 유효량"은 하기와 같이 정의된 질환 치료를 포함하지만 이에 한정되지 않는 의도된 적용을 수행하는데 충분한 본원에 기재된 화합물의 양을 지칭한다. 치료적 유효량은 의도된 적용(생체내) 또는 치료되는 대상체 및 질환 상태, 예를 들면, 대상체의 체중 및 연령, 질환 상태의 중증도, 투여 방식 등에 따라 다양할 수 있고, 이는 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 용어는 또한 표적 세포에서 특정한 반응, 예를 들면, 표적 단백질의 증식의 감소 또는 이의 활성의 하향조절을 유도할 수 있는 용량에 적용될 수 있다. 특정한 용량은 선택된 특정한 화합물, 다른 화합물과 조합으로 투여되는지 여부와 상관 없이, 따르는 투약 계획, 투여 시기, 투여되는 조직, 및 수행되는 물리적 전달 시스템에 따라 다양할 수 있다.

[0132] 본원에서 사용되는 "치료" 또는 "치료하는"은 치료적 이익 및/또는 예방적 이익을 포함하지만 이에 한정되지 않는 질환, 장애, 또는 의학적 병태에 관한 유리하거나 원하는 결과를 획득하기 위한 접근법을 지칭한다. 치료적 이익은, 예를 들면, 치료되는 기저 장애의 근절 또는 개선을 포함할 수 있다. 또한, 치료적 이익은, 예를 들면, 대상체가 여전히 기저 장애를 앓고 있을 수 있음에도 불구하고, 대상체에서 개선이 관찰되는 것과 같이 기저 장애와 연관된 신체적 증상의 하나 이상의 근절 또는 개선에 의해 달성될 수 있다. 특정한 실시양태에서, 예방적 이익에 있어서, 조성물은 질환의 진단이 만들어지지 않을 수 있음에도 불구하고, 특정한 질환이 발달한 위험성이 있는 대상체 또는 질환의 신체적 증상 중 하나 이상이 보고된 대상체에게 투여된다.

[0133] 본원에서 사용되는 용어 "치료적 효과"는 상기 기재된 바와 같은 치료적 이익 및/또는 예방적 이익을 포함한다. 예방적 효과는 질환 상태의 발병의 지연 또는 제거, 질환 또는 병태의 증상의 개시의 지연 또는 제거, 질환 또는 병태의 진행의 늦춤, 정지, 또는 역전, 또는 이의 임의의 조합을 포함한다.

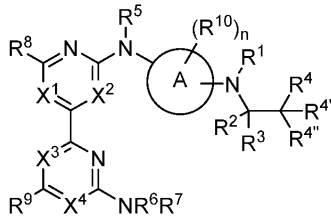
[0134] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "공동투여", "조합으로 투여된" 및 이들의 문법적 동등물은 제제 및/또는 이들의 대사물질 둘 다가 동시에 대상체에서 존재하도록, 인간을 포함하는 동물에게 2개 이상의 제제의 투여를 포함한다. 공동투여는 분리된 조성물로서 동시 투여, 분리된 조성물로서 상이한 시간에 투여, 또는 두 제제가 존재하는 조성물로서 투여를 포함한다.

[0135] 용어 "길항제" 및 "억제제"는 상호교환적으로 사용되고, 이들은 표적 단백질 또는 효소의 생물학적 기능(예를 들면, 활성, 발현, 결합, 단백질-단백질 상호작용)을 억제하는 능력을 가진 화합물을 지칭한다. 따라서, 용어

"길항제" 및 "억제제"는 표적 단백질의 생물학적 역할의 맥락에서 정의된다. 본원에서 바람직한 길항제가 표적과 특이적으로 상호작용(예를 들면, 결합)하는 경우, 표적 단백질이 매버인 신호 전달 경로의 다른 멤버와 상호작용함으로써 표적 단백질의 생물학적 활성을 억제하는 화합물은 이러한 정의에 특정하게 포함된다. 길항제에 의해 억제된 바람직한 생물학적 활성은 종양의 발달, 성장, 또는 확산과 연관이 있다.

[0136] **화합물**

[0137] 하나의 측면에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 본원에서 제공된다:



[0138]

[0139] 화학식 (I)

[0140] 상기 식에서,

[0141] 고리 A는 C₃₋₆사이클로알킬, 3 내지 10원 헤테로사이클로알킬, C₆₋₁₀아릴, 및 6 내지 10원 헤테로아릴로부터 선택되고;

[0142] X¹은 N 및 CR¹¹로부터 선택되고;

[0143] X²은 N 및 CR¹²로부터 선택되고;

[0144] X³은 N 및 CR¹³으로부터 선택되고;

[0145] X⁴은 N 및 CR¹⁴로부터 선택되고;

[0146] R¹은 H, C₁₋₆알킬, C₁₋₆헤테로알킬, C₁₋₆할로알킬, C₃₋₆사이클로알킬, 3 내지 10원 헤테로사이클로알킬, C₆₋₁₀아릴, 6 내지 10원 헤테로아릴로부터 선택되고; 여기서 각각의 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 옥소, 할로, -OR¹⁸, C₁₋₄알킬, C₁₋₄알콕시, C₁₋₄헤테로알킬, C₁₋₄할로알킬, -CN, 및 -NR^{20, 21}로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0147] R²는 할로, -CN, -OR¹⁸, -SOR¹⁵, -SO₂R¹⁵, -NR^{16, 17}, -C(O)NR^{16, 17}, -SO₂NR^{16, 17}, -C(O)R¹⁸, -C(O)OR¹⁸, -NR¹⁹C(O)R¹⁸, -NR¹⁹C(O)NR^{16, 17}, -NR¹⁹SO₂R¹⁵, -NR¹⁹SO₂NR^{16, 17}, C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알키닐, C₁₋₆헤테로알킬, C₁₋₆할로알킬, C₃₋₆사이클로알킬, 3 내지 10원 헤테로사이클로알킬, C₆₋₁₀아릴, 및 6 내지 10원 헤테로아릴로부터 선택되고; 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 옥소, 할로, -OR¹⁸, C₁₋₄알킬, C₁₋₄알콕시, C₁₋₄헤테로알킬, C₁₋₄할로알킬, -CN, 및 -NR^{20, 21}로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0148] R³은 H, 할로, -CN, -OR¹⁸, -SOR¹⁵, -SO₂R¹⁵, -NR^{16, 17}, -C(O)NR^{16, 17}, -SO₂NR^{16, 17}, -C(O)R¹⁸, -C(O)OR¹⁸, -NR¹⁹C(O)R¹⁸, -NR¹⁹C(O)NR^{16, 17}, -NR¹⁹SO₂R¹⁵, -NR¹⁹SO₂NR^{16, 17}, C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알키닐, C₁₋₆헤테로알킬, C₁₋₆할로알킬, C₃₋₆사이클로알킬, 3 내지 10원 헤테로사이클로알킬, C₆₋₁₀아릴, 및 6 내지 10원 헤테로아릴로부터 선택되고; 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 옥소, 할로, -OR¹⁸, C₁₋₄알킬, C₁₋₄알콕시, C₁₋₄헤테로알킬, C₁₋₄할로알킬, -CN, 및 -NR^{20, 21}로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0149] R^4 는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 헤테로알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 3 내지 10원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 6 내지 10원 헤테로아릴, $-O(C_{0-4}$ 알킬) C_{3-6} 사이클로알킬, $-O(C_{0-4}$ 알킬)(3 내지 10원 헤테로사이클로알킬), $-O(C_{0-4}$ 알킬) C_{6-10} 아릴, $-O(C_{0-4}$ 알킬)(6 내지 10원 헤테로아릴), $-O(C_{0-4}$ 알킬) $C(O)OR^{18}$, $-O(C_{0-4}$ 알킬) $C(O)NR^{19}SO_2R^{15}$, $-O(C_{0-4}$ 알킬) $SO_2NR^{19}C(O)R^{18}$, $-O(C_{3-6}$ 사이클로알킬) C_{3-6} 사이클로알킬, $-O(C_{3-6}$ 사이클로알킬)(3 내지 10원 헤테로사이클로알킬), $-O(C_{3-6}$ 사이클로알킬) C_{6-10} 아릴, $-O(C_{3-6}$ 사이클로알킬)(6 내지 10원 헤테로아릴), $-O(C_{3-6}$ 사이클로알킬) $C(O)OR^{18}$, $-(C_{1-4}$ 알킬) C_{3-6} 사이클로알킬, $-(C_{1-4}$ 알킬)(3 내지 10원 헤테로사이클로알킬), $-(C_{1-4}$ 알킬) C_{6-10} 아릴, $-(C_{1-4}$ 알킬)(6 내지 10원 헤테로아릴), 및 $-(C_{1-4}$ 알킬) $C(O)OR^{18}$ 로부터 선택되고; 여기서 각각의 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 C_{1-4} 알킬, 옥소, 할로, $-OR^{18}$, $-CN$, $-NR^{16}R^{17}$, $-C(O)NR^{16}R^{17}$, $-SO_2NR^{16}R^{17}$, $-C(O)R^{18}$, $-C(O)OR^{18}$, $-(C_{1-4}$ 알킬) $OC(O)(C_{1-4}$ 알킬), $-(C_{1-4}$ 알킬) $OC(O)OR^{18}$, $-NR^{19}C(O)R^{18}$, $-NR^{19}C(O)NR^{16}R^{17}$, $-NR^{19}SO_2R^{15}$, 및 $-NR^{19}SO_2NR^{16}R^{17}$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0150] $R^{4'}$ 및 $R^{4''}$ 는 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 헤테로알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 3 내지 10원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 6 내지 10원 헤테로아릴, $-O(C_{0-4}$ 알킬) C_{3-6} 사이클로알킬, $-O(C_{0-4}$ 알킬)(3 내지 10원 헤테로사이클로알킬), $-O(C_{0-4}$ 알킬) C_{6-10} 아릴, $-O(C_{0-4}$ 알킬)(6 내지 10원 헤테로아릴), $-O(C_{0-4}$ 알킬) $C(O)OR^{18}$, $-O(C_{0-4}$ 알킬) $C(O)NR^{19}SO_2R^{15}$, $-O(C_{0-4}$ 알킬) $SO_2NR^{19}C(O)R^{18}$, $-O(C_{3-6}$ 사이클로알킬) C_{3-6} 사이클로알킬, $-O(C_{3-6}$ 사이클로알킬)(3 내지 10원 헤테로사이클로알킬), $-O(C_{3-6}$ 사이클로알킬) C_{6-10} 아릴, $-O(C_{3-6}$ 사이클로알킬)(6 내지 10원 헤테로아릴), $-O(C_{3-6}$ 사이클로알킬) $C(O)OR^{18}$, $-(C_{1-4}$ 알킬) C_{3-6} 사이클로알킬, $-(C_{1-4}$ 알킬)(3 내지 10원 헤테로사이클로알킬), $-(C_{1-4}$ 알킬) C_{6-10} 아릴, 및 $-(C_{1-4}$ 알킬)(6 내지 10원 헤테로아릴)로부터 선택되고; 여기서 각각의 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 옥소, 할로, $-OR^{18}$, $-CN$, $-NR^{16}R^{17}$, $-C(O)NR^{16}R^{17}$, $-SO_2NR^{16}R^{17}$, $-C(O)R^{18}$, $-C(O)OR^{18}$, $-(C_{1-4}$ 알킬) $OC(O)(C_{1-4}$ 알킬), $-(C_{1-4}$ 알킬) $OC(O)OR^{18}$, $-NR^{19}C(O)R^{18}$, $-NR^{19}C(O)NR^{16}R^{17}$, $-NR^{19}SO_2R^{15}$, 및 $-NR^{19}SO_2NR^{16}R^{17}$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되거나;

[0151] R^3 은 H이고;

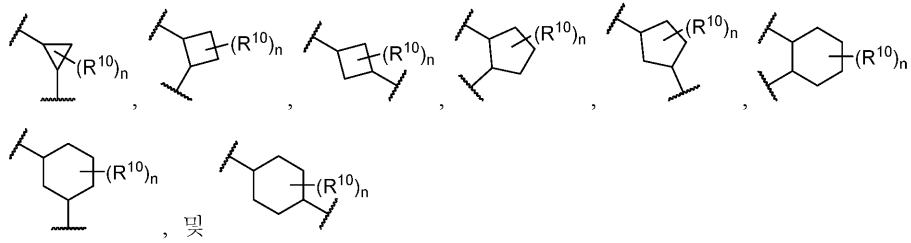
[0152] R^4 , $R^{4'}$, 및 $R^{4''}$ 는, 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 취해져, $-C(O)R^{18}$ 또는 6 내지 10원 헤테로아릴을 형성하고;

[0153] R^5 는 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 3 내지 10원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 및 6 내지 10원 헤테로아릴로부터 선택되고; 여기서 각각의 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 옥소, 할로, $-OR^{18}$, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 헤테로알킬, C_{1-4} 할로알킬, $-CN$, 및 $-NR^{20}R^{21}$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0154] R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 3 내지 10원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 6 내지 10원 헤테로아릴, $-(C_{1-4}$ 알킬) C_{3-6} 사이클로알킬, $-(C_{1-4}$ 알킬)(3 내지 10원 헤테로사이클로알킬), $-(C_{1-4}$ 알킬) C_{6-10} 아릴, 및 $-(C_{1-4}$ 알킬)(6 내지 10원 헤테로아릴)로부터 선택되고; 여기서 각각의 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 옥소, 할로, $-OR^{18}$, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 헤테로알킬, C_{1-4} 할로알킬, $-CN$, 및 $-NR^{20}R^{21}$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되거나;

- [0155] R^6 및 R^7 은, 이들이 결합된 질소 원자와 함께 취해져, 옥소, 할로, $-OR^{18}$, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 헤테로알킬, C_{1-4} 할로알킬, $-CN$, 및 $-NR^{20,21}R$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 3 내지 10원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;
- [0156] R^8 및 R^9 는 각각 독립적으로 H, 할로, $-CN$, $-OR^{18}$, $-SOR^{15}$, $-SO_2R^{15}$, $-NR^{16,17}R$, $-C(O)NR^{16,17}$, $-SO_2NR^{16,17}$, $-C(O)R^{18}$, $-C(O)OR^{18}$, $-NR^{19}C(O)R^{18}$, $-NR^{19}C(O)NR^{16,17}R$, $-NR^{19}SO_2R^{15}$, $-NR^{19}SO_2NR^{16,17}R$, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 헤테로알킬, 및 C_{1-6} 할로알킬로부터 선택되고; 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 및 알키닐은 독립적으로 옥소, 할로, $-OR^{18}$, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 헤테로알킬, C_{1-4} 할로알킬, $-CN$, 및 $-NR^{20,21}R$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;
- [0157] 각각의 R^{10} 은 독립적으로 할로, $-CN$, $-OR^{18}$, $-NR^{16,17}R$, $-C(O)NR^{16,17}R$, $-SO_2NR^{16,17}R$, $-C(O)R^{18}$, $-C(O)OR^{18}$, $-NR^{19}C(O)R^{18}$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 3 내지 10원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고; 여기서 각각의 알킬, 사이클로알킬, 및 헤테로사이클로알킬은 독립적으로 옥소, 할로, $-OR^{18}$, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 헤테로알킬, C_{1-4} 할로알킬, $-CN$, 및 $-NR^{20,21}R$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;
- [0158] R^{11} , R^{12} , R^{13} , 및 R^{14} 는 각각 독립적으로 H, 할로, $-CN$, $-OR^{18}$, $-NR^{16,17}R$, $-C(O)NR^{16,17}R$, $-SO_2NR^{16,17}R$, $-C(O)R^{18}$, $-C(O)OR^{18}$, $-NR^{19}C(O)R^{18}$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 3 내지 10원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고; 여기서 각각의 알킬, 사이클로알킬, 및 헤테로사이클로알킬은 독립적으로 옥소, 할로, $-OR^{18}$, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 헤테로알킬, C_{1-4} 할로알킬, $-CN$, 및 $-NR^{20,21}R$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;
- [0159] 각각의 R^{15} 는 독립적으로 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 3 내지 10원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 및 6 내지 10원 헤테로아릴로부터 선택되고;
- [0160] 각각의 R^{16} 및 R^{17} 은 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 헤테로알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 3 내지 10원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 6 내지 10원 헤테로아릴로부터 선택되거나;
- [0161] R^{16} 및 R^{17} 은, 이들이 결합된 질소 원자와 함께 취해져, 3 내지 10원 헤테로사이클로알킬을 형성할 수 있고;
- [0162] 각각의 R^{18} 는 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 헤테로알킬, C_{1-4} 할로알킬, 및 C_{3-6} 사이클로알킬로부터 선택되고;
- [0163] 각각의 R^{19} 는 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 헤테로알킬, C_{1-4} 할로알킬, 및 C_{3-6} 사이클로알킬로부터 선택되고;
- [0164] 각각의 R^{20} 및 R^{21} 은 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 헤테로알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 3 내지 10원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 6 내지 10원 헤테로아릴로부터 선택되거나;
- [0165] R^{20} 및 R^{21} 은, 이들이 결합된 질소 원자와 함께 취해져, 3 내지 10원 헤테로사이클로알킬을 형성할 수 있고;
- [0166] n은 0, 1, 2, 3, 또는 4이다.
- [0167] 일부 실시양태에서, 고리 A는 C_{3-6} 사이클로알킬, 3 내지 10원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 및 6 내지 10원 헤테로아릴로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 고리 A는 C_{3-6} 사이클로알킬, 3 내지 10원 헤테로사이클로알킬, 및 C_{6-10} 아릴로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 고리 A는 C_{3-6} 사이클로알킬 및 3 내지 10원 헤테로사이클로알킬로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 고리 A는 3 내지 10원 헤테로사이클로알킬이다. 일부 실시양태에서, 고리 A

는 C_{6-10} 아릴이다. 일부 실시양태에서, 고리 A는 6 내지 10원 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, 고리 A는 C_{3-6} 사이클로알킬이다. 일부 실시양태에서, 고리 A는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:



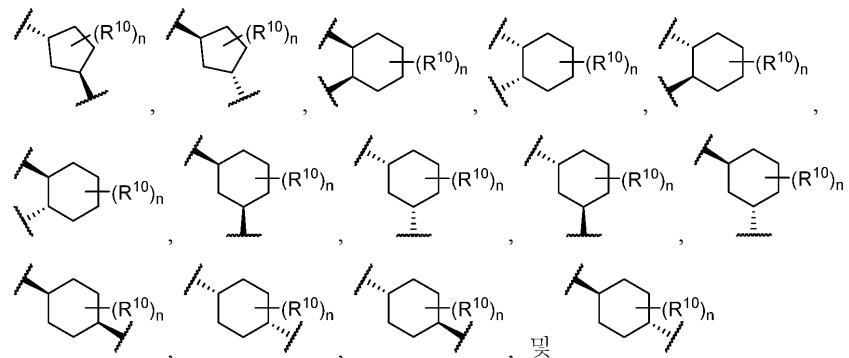
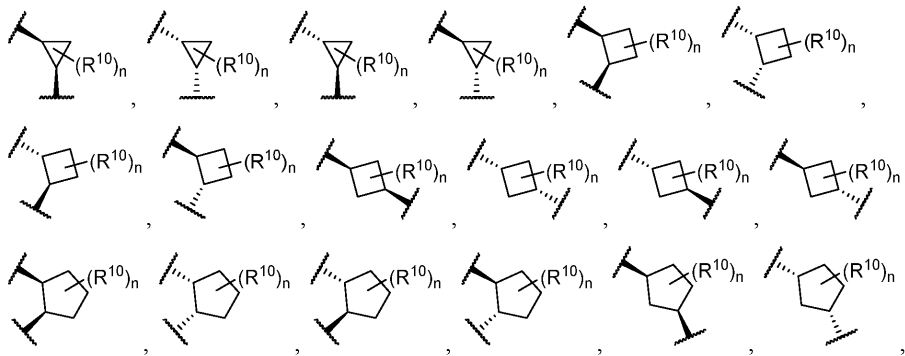
[0169] 일부 실시양태에서, 고리 A는 이다. 일부 실시양태에서, 고리 A는 이다. 일부 실시양

태에서, 고리 A는 이다. 일부 실시양태에서, 고리 A는 이다. 일부 실시양태에서, 고

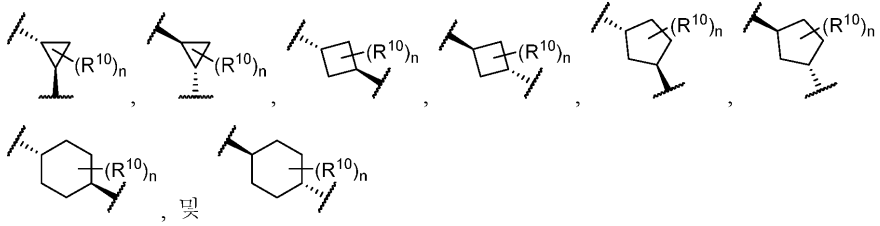
리 A는 이다. 일부 실시양태에서, 고리 A는 이다. 일부 실시양태에서, 고리 A는

이다. 일부 실시양태에서, 고리 A는 이다.

[0170] 일부 실시양태에서, 고리 A는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:

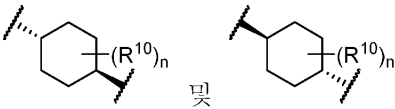


[0173] 일부 실시양태에서, 고리 A는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:

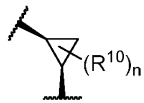
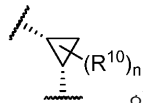


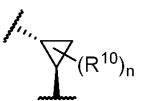
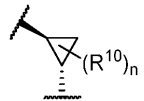
[0174]

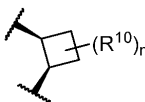
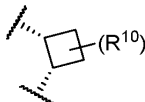
[0175] 일부 실시양태에서, 고리 A는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:

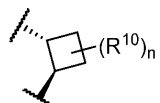
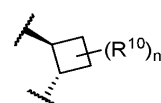


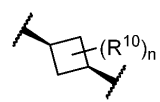
[0176]

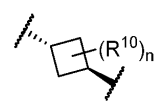
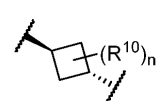
[0177] 일부 실시양태에서, 고리 A는  이다. 일부 실시양태에서, 고리 A는  이다. 일부 실시양

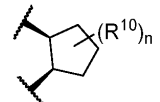
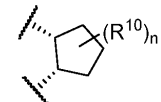
태에서, 고리 A는  이다. 일부 실시양태에서, 고리 A는  이다. 일부 실시양태에서, 고리

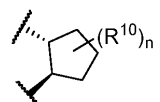
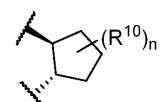
A는  이다. 일부 실시양태에서, 고리 A는  이다. 일부 실시양태에서, 고리 A는

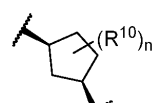
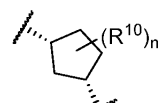
 이다. 일부 실시양태에서, 고리 A는  이다. 일부 실시양태에서, 고리 A는

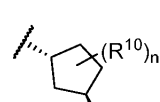
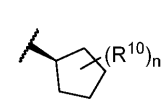
 이다. 일부 실시양태에서, 고리 A는  이다. 일부 실시양태에서, 고리 A는

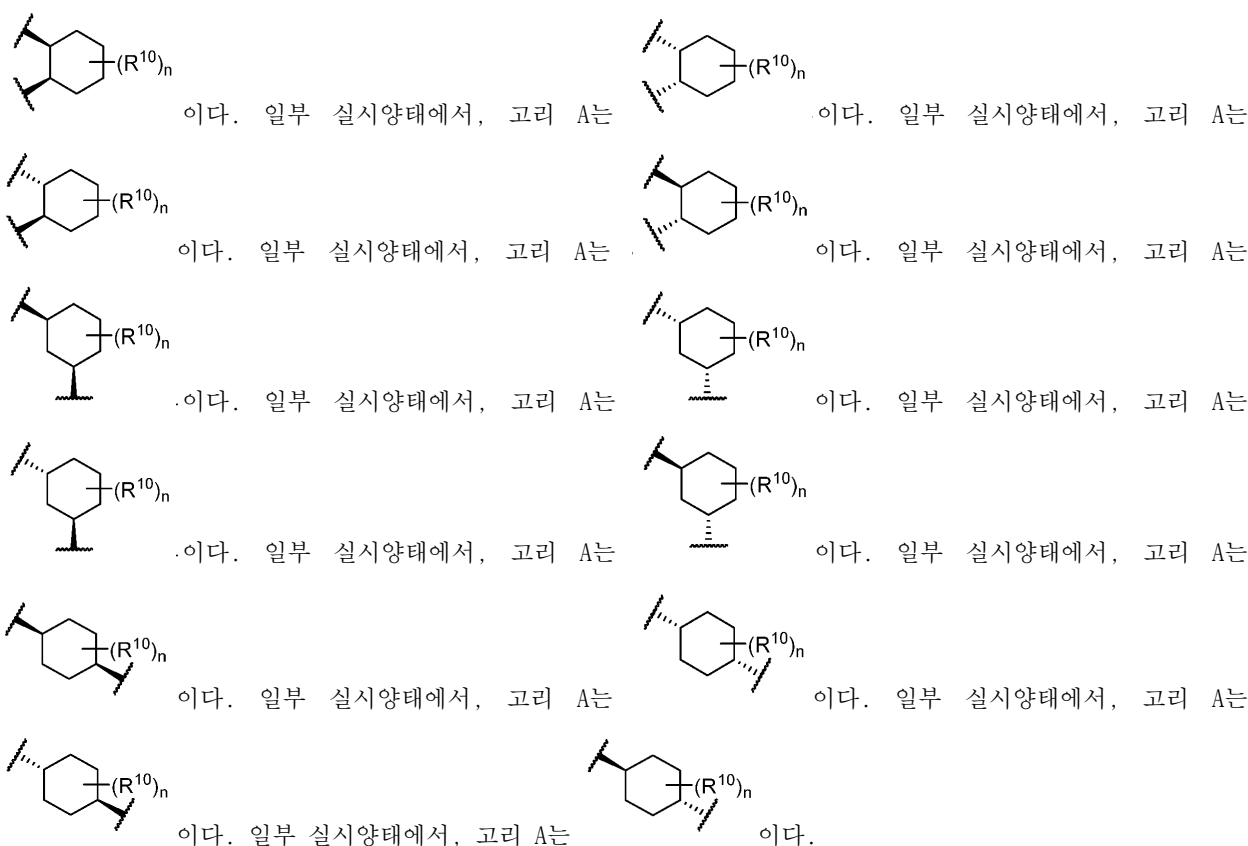
 이다. 일부 실시양태에서, 고리 A는  이다. 일부 실시양태에서, 고리 A는

 이다. 일부 실시양태에서, 고리 A는  이다. 일부 실시양태에서, 고리 A는

 이다. 일부 실시양태에서, 고리 A는  이다. 일부 실시양태에서, 고리 A는

 이다. 일부 실시양태에서, 고리 A는  이다. 일부 실시양태에서, 고리 A는

 이다. 일부 실시양태에서, 고리 A는  이다. 일부 실시양태에서, 고리 A는



[0178]

일부 실시양태에서, X^1 , X^2 , X^3 , 및 X^4 중 하나는 N이다. 일부 실시양태에서, X^1 , X^2 , X^3 , 및 X^4 중 하나는 N이다. 일부 실시양태에서, X^1 , X^2 , X^3 , 및 X^4 중 2개는 N이다. 일부 실시양태에서, X^1 , X^2 , X^3 , 및 X^4 중 3개는 N이다. 일부 실시양태에서, X^1 , X^2 , X^3 , 및 X^4 는 모두 N이다. 일부 실시양태에서, X^1 은 N이다. 일부 실시양태에서, X^2 는 N이다. 일부 실시양태에서, X^3 은 N이다. 일부 실시양태에서, X^4 는 N이다. 일부 실시양태에서, X^1 및 X^2 는 N이다. 일부 실시양태에서, X^1 및 X^3 은 N이다. 일부 실시양태에서, X^1 및 X^4 은 N이다. 일부 실시양태에서, X^2 및 X^3 은 N이다. 일부 실시양태에서, X^2 및 X^4 은 N이다. 일부 실시양태에서, X^3 및 X^4 은 N이다. 일부 실시양태에서, X^1 , X^2 , 및 X^3 은 N이다. 일부 실시양태에서, X^1 , X^2 , 및 X^4 은 N이다. 일부 실시양태에서, X^1 , X^3 , 및 X^4 은 N이다. 일부 실시양태에서, X^2 , X^3 , 및 X^4 은 N이다. 일부 실시양태에서, X^1 , X^2 , X^3 , 및 X^4 은 N이다.

[0179]

일부 실시양태에서, R^{11} , R^{12} , R^{13} , 및 R^{14} 는 각각 독립적으로 H, 할로, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{18}$, $-\text{NR}^{16,17}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{16,17}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{16,17}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{18}$, $-\text{NR}^{19}\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$, C_{1-6} 알킬, 및 C_{1-6} 할로알킬로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^{11} , R^{12} , R^{13} , 및 R^{14} 는 각각 독립적으로 H, 할로, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{18}$, $-\text{NR}^{16,17}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{16,17}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{16,17}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{18}$, 및 $-\text{NR}^{19}\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$ 로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^{11} , R^{12} , R^{13} , 및 R^{14} 는 각각 독립적으로 H, 할로, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{18}$, 및 $-\text{NR}^{16,17}$ 로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^{11} , R^{12} , R^{13} , 및 R^{14} 중 하나는 할로이고, 다른 것들은 H이다. 일부 실시양태에서, R^{11} 은 클로로이고, R^{12} , R^{13} , 및 R^{14} 는 각각 H이다.

[0180]

일부 실시양태에서, R^1 은 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 및 C_{3-6} 사이클로알킬로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^1 은 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^1 은 C_{1-6} 할로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^1 은 C_{3-6} 사이클로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^1 은 H, Me, Et, n -Pr, i -Pr, $-\text{CF}_3$, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 및 사이클로헥실로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^1 은 H, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 및 사이클로

핵심로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^1 은 Me, Et, *n*-Pr, 및 *i*-Pr로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^1 은 Me이다. 일부 실시양태에서, R^1 은 H이다.

[0181] 일부 실시양태에서, R^2 는 할로, $-CN$, $-OR^{18}$, $-SOR^{15}$, $-SO_2R^{15}$, $-NR^{16,17}$, $-C(O)NR^{16,17}$, $-SO_2NR^{16,17}$, $-C(O)R^{18}$, $-C(O)OR^{18}$, $-NR^{19}C(O)R^{18}$, $-NR^{19}C(O)NR^{16,17}$, $-NR^{19}SO_2R^{15}$, $-NR^{19}SO_2NR^{16,17}$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 및 C_{3-6} 사이클로알킬로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^2 는 할로, $-CN$, $-OH$, $-OMe$, $-OEt$, $-NH_2$, $-NHMe$, $-NMe_2$, Me, Et, *n*-Pr, *i*-Pr, $-CF_3$, 및 사이클로프로필로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^2 는 Me, Et, *n*-Pr, 및 *i*-Pr로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^2 는 Me이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 $-CF_3$ 이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 사이클로프로필이다.

[0182] 일부 실시양태에서, R^3 은 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 및 3 내지 10원 헤테로사이클로알킬로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^3 은 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^3 은 C_{1-6} 할로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^3 은 C_{3-6} 사이클로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^3 은 3 내지 10원 헤테로사이클로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^3 은 H, Me, Et, $-CF_3$, 및 사이클로프로필로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^3 은 H이다. 일부 실시양태에서, R^3 은 Me이다. 일부 실시양태에서, R^3 은 $-CF_3$ 이다.

[0183] 일부 실시양태에서, R^2 는 Me이고, R^3 은 H이다.

[0184] 일부 실시양태에서,

[0185] R^4 는 C_{6-10} 아릴, 6 내지 10원 헤테로아릴, $-O(C_{0-4}$ 알킬) C_{3-6} 사이클로알킬, $-O(C_{0-4}$ 알킬)(3 내지 10원 헤테로사이클로알킬), $-O(C_{0-4}$ 알킬) C_{6-10} 아릴, $-O(C_{0-4}$ 알킬)(6 내지 10원 헤테로아릴), $-O(C_{0-4}$ 알킬) $C(O)OR^{18}$, $-O(C_{0-4}$ 알킬) $C(O)NR^{19}SO_2R^{15}$, $-O(C_{0-4}$ 알킬) $SO_2NR^{19}C(O)R^{18}$, $-O(C_{3-6}$ 사이클로알킬) C_{3-6} 사이클로알킬, $-O(C_{3-6}$ 사이클로알킬)(3 내지 10원 헤테로사이클로알킬), $-O(C_{3-6}$ 사이클로알킬) C_{6-10} 아릴, $-O(C_{3-6}$ 사이클로알킬)(6 내지 10원 헤테로아릴), $-O(C_{3-6}$ 사이클로알킬) $C(O)OR^{18}$, $-(C_{1-4}$ 알킬) C_{3-6} 사이클로알킬, $-(C_{1-4}$ 알킬)(3 내지 10원 헤테로사이클로알킬), $-(C_{1-4}$ 알킬) C_{6-10} 아릴, $-(C_{1-4}$ 알킬)(6 내지 10원 헤테로아릴) 및 $-(C_{1-4}$ 알킬) $C(O)OR^{18}$ 로부터 선택되고; 여기서 각각의 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 C_{1-4} 알킬, 옥소, 할로, $-OR^{18}$, $-CN$, $-NR^{16,17}$, $-C(O)NR^{16,17}$, $-SO_2NR^{16,17}$, $-C(O)R^{18}$, $-C(O)OR^{18}$, $-(C_{1-4}$ 알킬) $OC(O)(C_{1-4}$ 알킬), $-(C_{1-4}$ 알킬) $OC(O)OR^{18}$, $-NR^{19}C(O)R^{18}$, $-NR^{19}C(O)NR^{16,17}$, $-NR^{19}SO_2R^{15}$, 및 $-NR^{19}SO_2NR^{16,17}$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0186] $R^{4'}$ 및 $R^{4''}$ 는 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 및 C_{3-6} 사이클로알킬로부터 선택되고; 여기서 각각의 알킬 및 사이클로알킬은 독립적으로 할로, $-OR^{18}$, $-CN$, 및 $-NR^{16,17}$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되거나;

[0187] R^3 은 H이고;

[0188] R^4 , $R^{4'}$, 및 $R^{4''}$ 는, 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 취해져, $-C(O)R^{18}$ 또는 6 내지 10원 헤테로아릴을 형성한다.

[0189] 일부 실시양태에서,

- [0190] R^4 는 6 내지 10원 헤테로아릴, $-O(C_{0-4}\text{알킬})(3\text{ 내지 }10\text{원 헤테로사이클로알킬})$, $-O(C_{0-4}\text{알킬})C_{6-10}\text{아릴}$, $-O(C_{0-4}\text{알킬})(6\text{ 내지 }10\text{원 헤테로아릴})$, $-O(C_{0-4}\text{알킬})C(O)OR^{18}$, $-O(C_{0-4}\text{알킬})C(O)NR^{19}SO_2R^{15}$, $-O(C_{0-4}\text{알킬})SO_2NR^{19}C(O)R^{18}$, $-O(C_{3-6}\text{사이클로알킬})(6\text{ 내지 }10\text{원 헤테로아릴})$, $-O(C_{3-6}\text{사이클로알킬})C(O)OR^{18}$, $-(C_{1-4}\text{알킬})(6\text{ 내지 }10\text{원 헤테로아릴})$ 및 $-(C_{1-4}\text{알킬})C(O)OR^{18}$ 로부터 선택되고; 여기서 각각의 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 C_{1-4} 알킬, 옥소, 할로, $-OR^{18}$, $-CN$, $-NR^{16,17}$, $-C(O)NR^{16,17}$, $-SO_2NR^{16,17}$, $-C(O)OR^{18}$, $-(C_{1-4}\text{알킬})OC(O)(C_{1-4}\text{알킬})$, $-(C_{1-4}\text{알킬})OC(O)OR^{18}$, $-NR^{19}C(O)R^{18}$, $-NR^{19}C(O)NR^{16,17}$, $-NR^{19}SO_2R^{15}$, 및 $-NR^{19}SO_2NR^{16,17}$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;
- [0191] $R^{4'}$ 및 $R^{4''}$ 는 둘 다 H이거나;
- [0192] R^3 은 H이고;
- [0193] R^4 , $R^{4'}$, 및 $R^{4''}$ 는, 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 취해져, $-C(O)R^{18}$ 또는 6 내지 10원 헤테로아릴을 형성한다.
- [0194] 일부 실시양태에서,
- [0195] R^4 는 6 내지 10원 헤테로아릴, $-O(C_{0-4}\text{알킬})(3\text{ 내지 }10\text{원 헤테로사이클로알킬})$, $-O(C_{0-4}\text{알킬})C_{6-10}\text{아릴}$, $-O(C_{0-4}\text{알킬})(6\text{ 내지 }10\text{원 헤테로아릴})$, $-O(C_{0-4}\text{알킬})C(O)OR^{18}$, $-O(C_{0-4}\text{알킬})C(O)NR^{19}SO_2R^{15}$, $-O(C_{0-4}\text{알킬})SO_2NR^{19}C(O)R^{18}$, $-O(C_{3-6}\text{사이클로알킬})(6\text{ 내지 }10\text{원 헤테로아릴})$, $-O(C_{3-6}\text{사이클로알킬})C(O)OR^{18}$, $-(C_{1-4}\text{알킬})(6\text{ 내지 }10\text{원 헤테로아릴})$ 및 $-(C_{1-4}\text{알킬})C(O)OR^{18}$ 로부터 선택되고; 여기서 각각의 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 C_{1-4} 알킬, 옥소, 할로, $-OR^{18}$, $-CN$, $-NR^{16,17}$, $-C(O)NR^{16,17}$, $-SO_2NR^{16,17}$, $-C(O)OR^{18}$, $-(C_{1-4}\text{알킬})OC(O)(C_{1-4}\text{알킬})$, $-(C_{1-4}\text{알킬})OC(O)OR^{18}$, $-NR^{19}C(O)R^{18}$, $-NR^{19}C(O)NR^{16,17}$, $-NR^{19}SO_2R^{15}$, 및 $-NR^{19}SO_2NR^{16,17}$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;
- [0196] $R^{4'}$ 및 $R^{4''}$ 는 둘 다 H이다.
- [0197] 일부 실시양태에서,
- [0198] R^3 은 H이고;
- [0199] R^4 , $R^{4'}$, 및 $R^{4''}$ 는, 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 취해져, $-C(O)R^{18}$ 또는 6 내지 10원 헤테로아릴을 형성한다.
- [0200] 일부 실시양태에서,
- [0201] R^3 은 H이고;
- [0202] R^4 , $R^{4'}$, 및 $R^{4''}$ 는, 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 취해져, $-C(O)R^{18}$ 또는 6 내지 10원 헤테로아릴을 형성한다.
- [0203] 일부 실시양태에서,
- [0204] R^3 은 H이고;
- [0205] R^4 , $R^{4'}$, 및 $R^{4''}$ 는, 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 취해져, 6 내지 10원 헤테로아릴을 형성한다.
- [0206] 일부 실시양태에서, R^5 는 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 및 C_{3-6} 사이클로알킬로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^5 는 C_{1-6} 할로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^5 는 C_{3-6} 사이클로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^5 는 C_{1-6} 알킬이다. 일

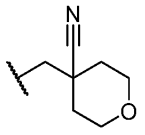
부 실시양태에서, R^5 는 Me, Et, *n*-Pr, 또는 *i*-Pr이다. 일부 실시양태에서, R^5 는 Me이다. 일부 실시양태에서, R^5 는 H이다.

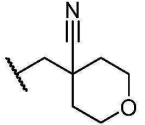
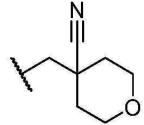
[0207] 일부 실시양태에서,

[0208] R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 H, $-(C_{1-4}\text{알킬})C_{3-6}\text{사이클로알킬}$, $-(C_{1-4}\text{알킬})(3\text{ 내지 }10\text{원 헤테로사이클로알킬})$, $-(C_{1-4}\text{알킬})C_{6-10}\text{아릴}$, 및 $-(C_{1-4}\text{알킬})(6\text{ 내지 }10\text{원 헤테로아릴})$ 로부터 선택되고; 여기서 각각의 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 옥소, 할로, $-OR^{18}$, $C_{1-4}\text{알킬}$, $C_{1-4}\text{알콕시}$, $C_{1-4}\text{헤테로알킬}$, $C_{1-4}\text{할로알킬}$, $-CN$, 및 $-NR^{20,21}$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되거나;

[0209] R^6 및 R^7 은, 이들이 결합된 질소 원자와 함께 취해져, 옥소, 할로, $-OR^{18}$, $C_{1-4}\text{알킬}$, $C_{1-4}\text{알콕시}$, $C_{1-4}\text{헤테로알킬}$, $C_{1-4}\text{할로알킬}$, $-CN$, 및 $-NR^{20,21}$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 3 내지 10원 헤테로사이클로알킬을 형성한다.

[0210] 일부 실시양태에서, R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 H 및 $-(C_{1-4}\text{알킬})(3\text{ 내지 }10\text{원 헤테로사이클로알킬})$ 로부터 선택되고; 여기서 각각의 알킬 및 헤테로사이클로알킬은 독립적으로 할로, $-OR^{18}$, $-CN$, 및 $-NR^{20,21}$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다.

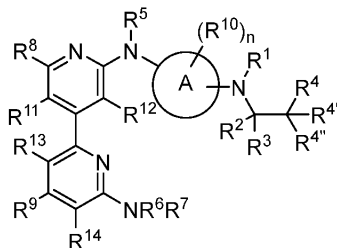
[0211] 일부 실시양태에서, R^6 및 R^7 중 하나는 H이고, 다른 하나는 이다. 일부 실시양태에서, R^6 은 H이고,

R^7 은 이다. 일부 실시양태에서, R^7 은 H이고, R^6 은 이다.

[0212] 일부 실시양태에서, R^8 및 R^9 는 각각 독립적으로 H, 할로, $-CN$, $-OR^{18}$, $-SO_2R^{15}$, $-NR^{16,17}$, $-C(O)NR^{16,17}$, $-SO_2NR^{16,17}$, $-C(O)OR^{18}$, $-NR^{19}C(O)R^{18}$, $-NR^{19}SO_2R^{15}$ 로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^8 및 R^9 는 각각 독립적으로 H, 할로, $-CN$, $-OR^{18}$, 및 $-NR^{16,17}$ 로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^8 및 R^9 는 둘 다 H이다.

[0213] 일부 실시양태에서, *n*은 0, 1, 2, 3, 또는 4이다. 일부 실시양태에서, *n*은 0, 1, 2, 또는 3이다. 일부 실시양태에서, *n*은 0, 1, 또는 2이다. 일부 실시양태에서, *n*은 0 또는 1이다. 일부 실시양태에서, *n*은 0이다. 일부 실시양태에서, *n*은 1이다. 일부 실시양태에서, *n*은 2이다. 일부 실시양태에서, *n*은 3이다. 일부 실시양태에서, *n*은 4이다.

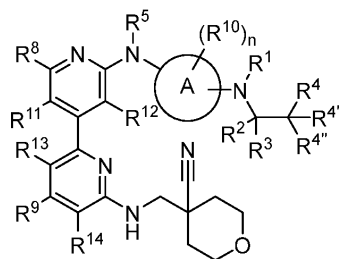
[0214] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-A)로 표시된다:



[0215]

[0216] 화학식 (I-A)

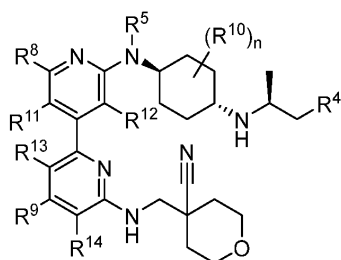
[0217] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-B)로 표시된다:



[0218]

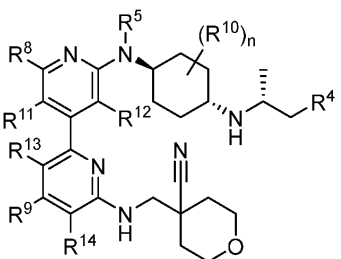
[0219] 화학식 (I-B)

[0220] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-C), 화학식 (I-D), 화학식 (I-E), 또는 화학식 (I-F)로 표시된다:



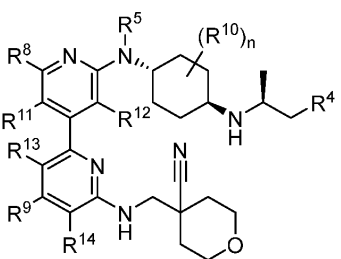
[0221]

[0222] 화학식 (I-C)



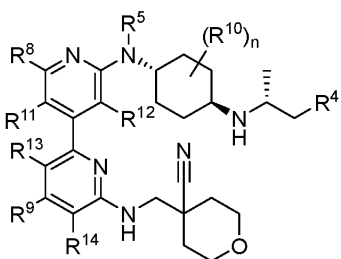
[0223]

[0224] 화학식 (I-D)



[0225]

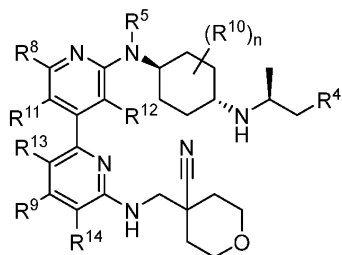
[0226] 화학식 (I-E)



[0227]

[0228] 화학식 (I-F)

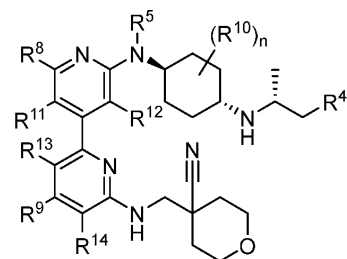
[0229] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-C)로 표시된다:



[0230]

[0231] 화학식 (I-C)

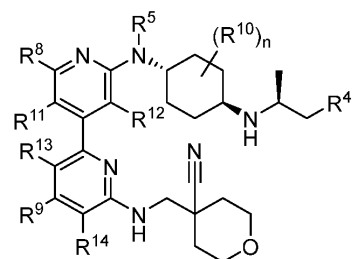
[0232] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-D)로 표시된다:



[0233]

[0234] 화학식 (I-D)

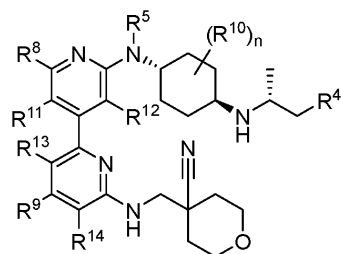
[0235] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-E)로 표시된다:



[0236]

[0237] 화학식 (I-E)

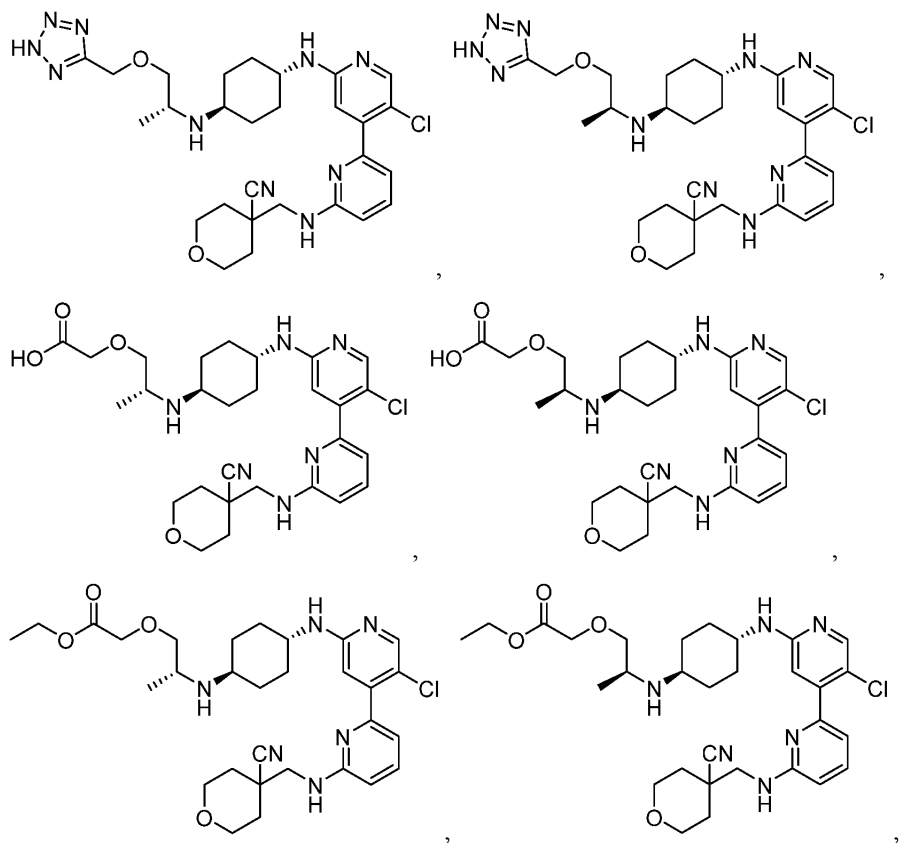
[0238] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-F)로 표시된다:



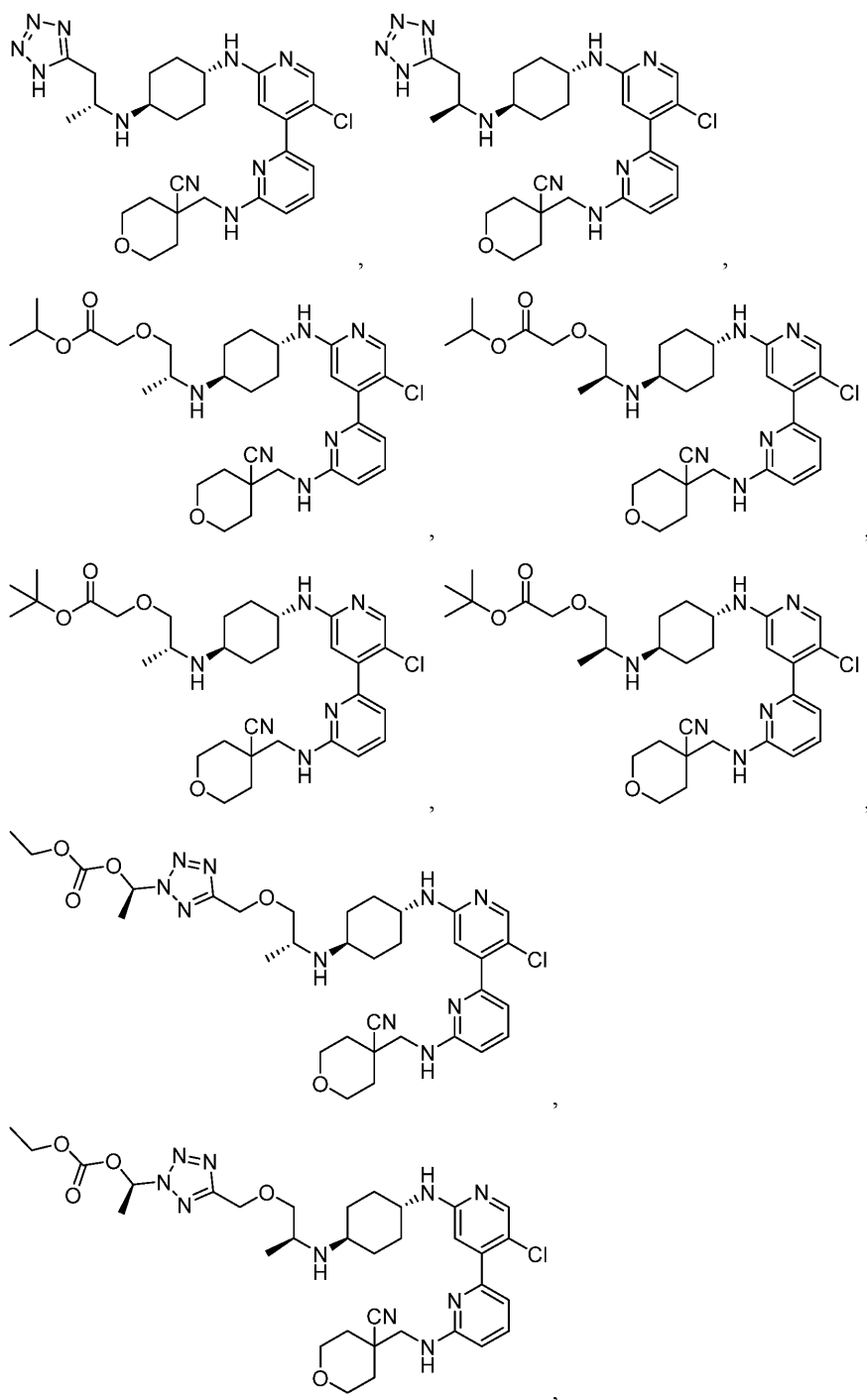
[0239]

[0240] 화학식 (I-F)

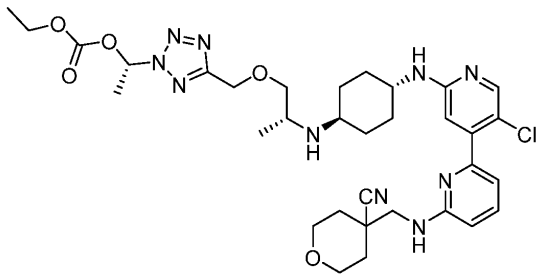
[0241] 일부 실시양태에서, 화합물은 다음 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된다:



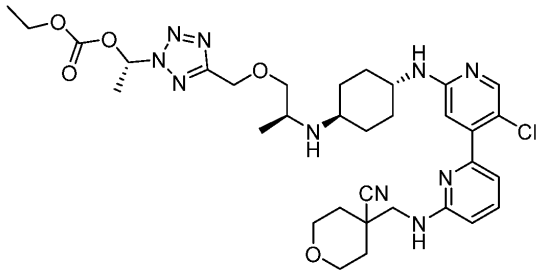
[0242]



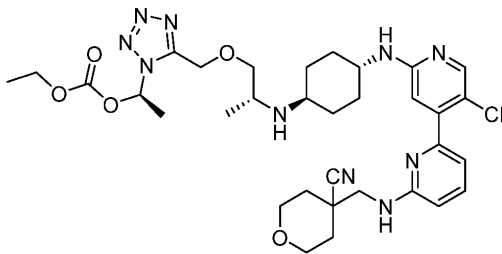
[0243]



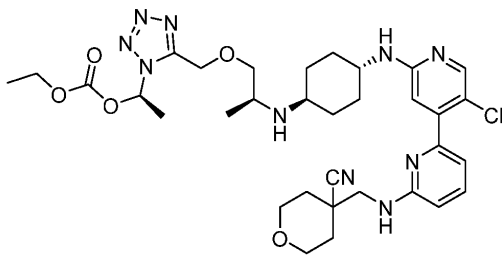
,



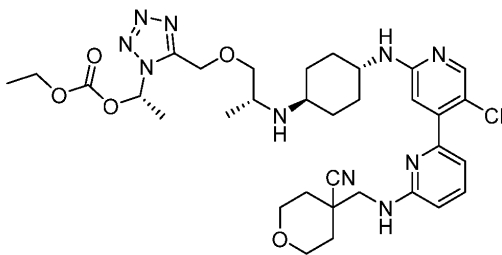
,



,

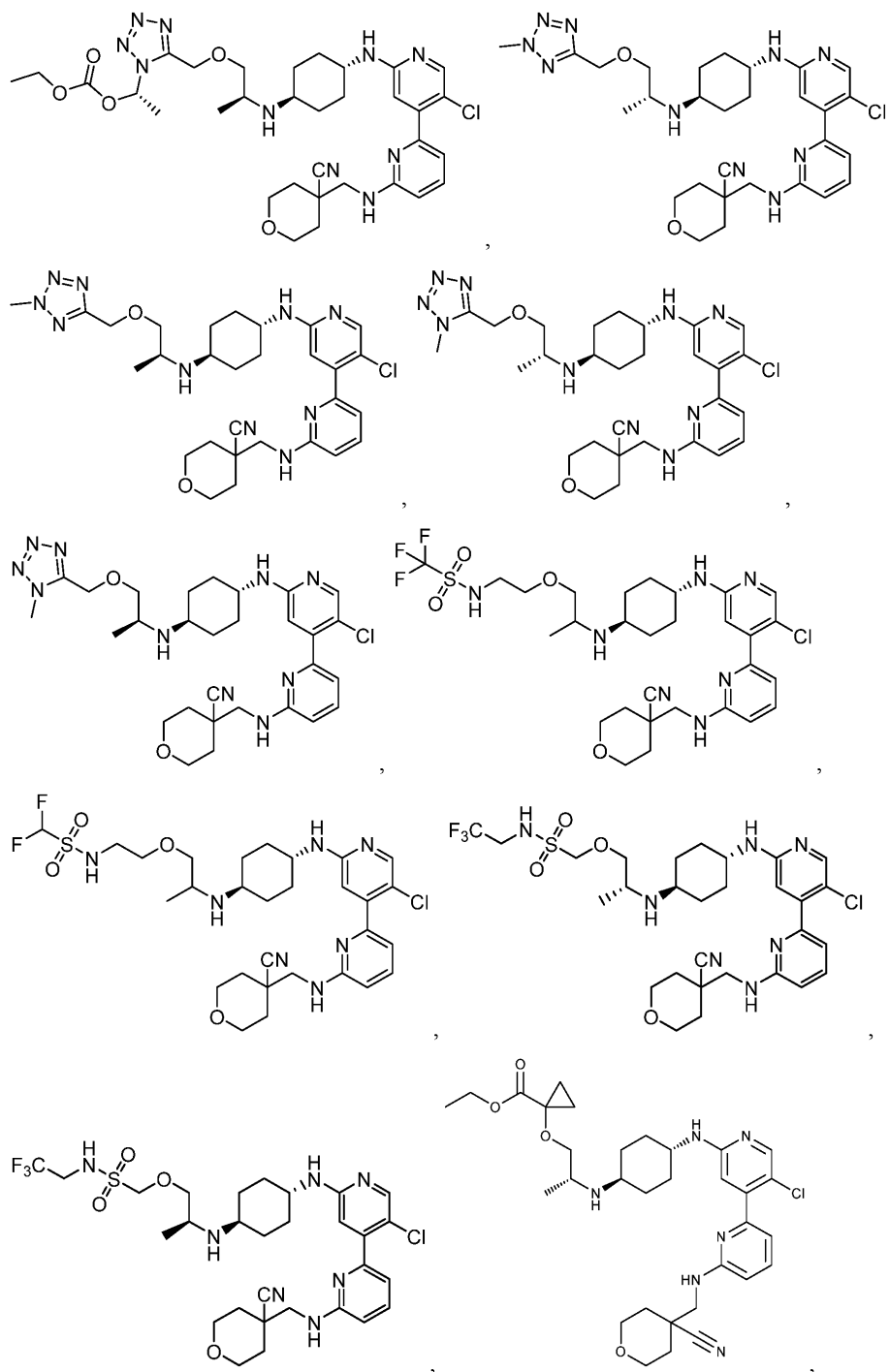


,

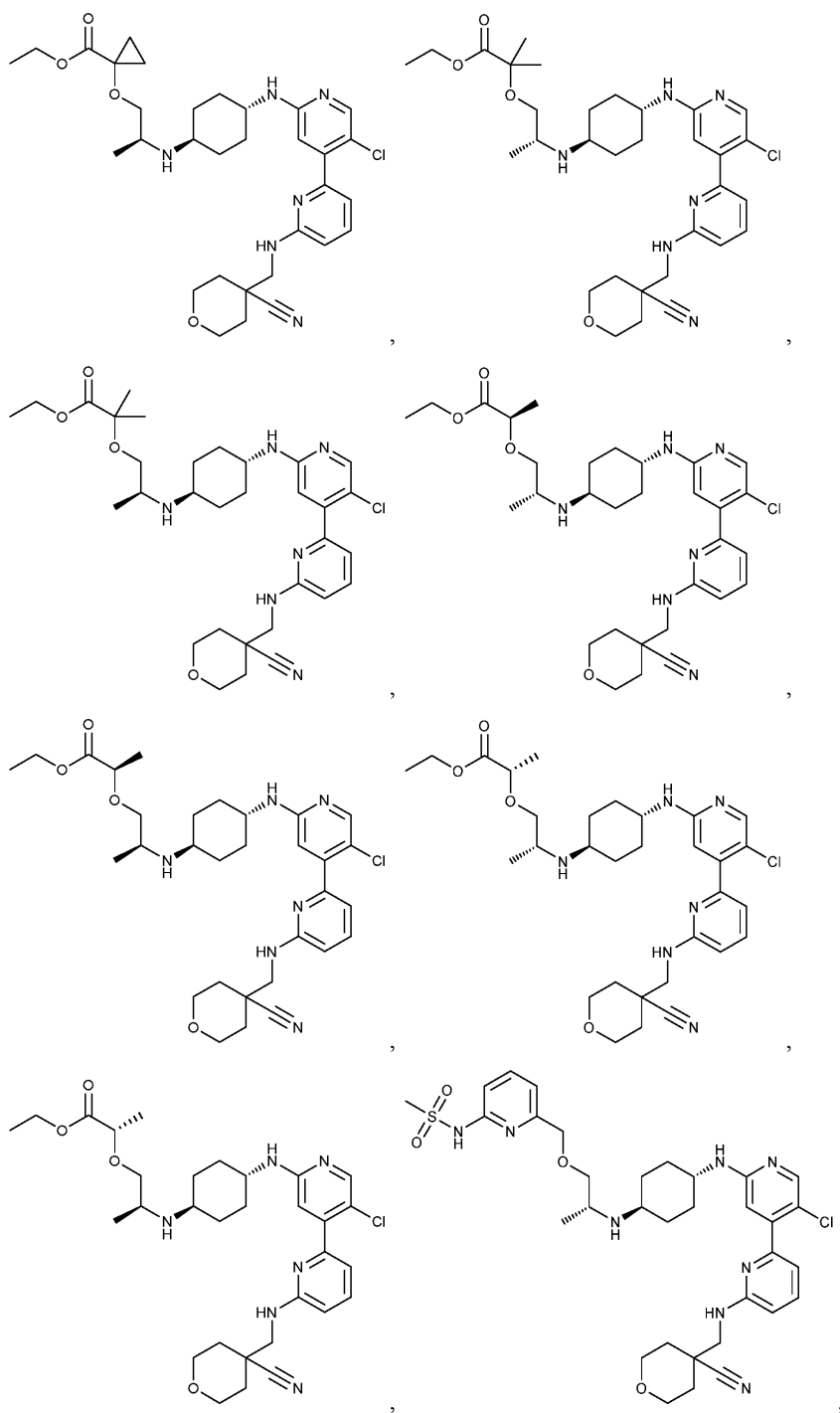


,

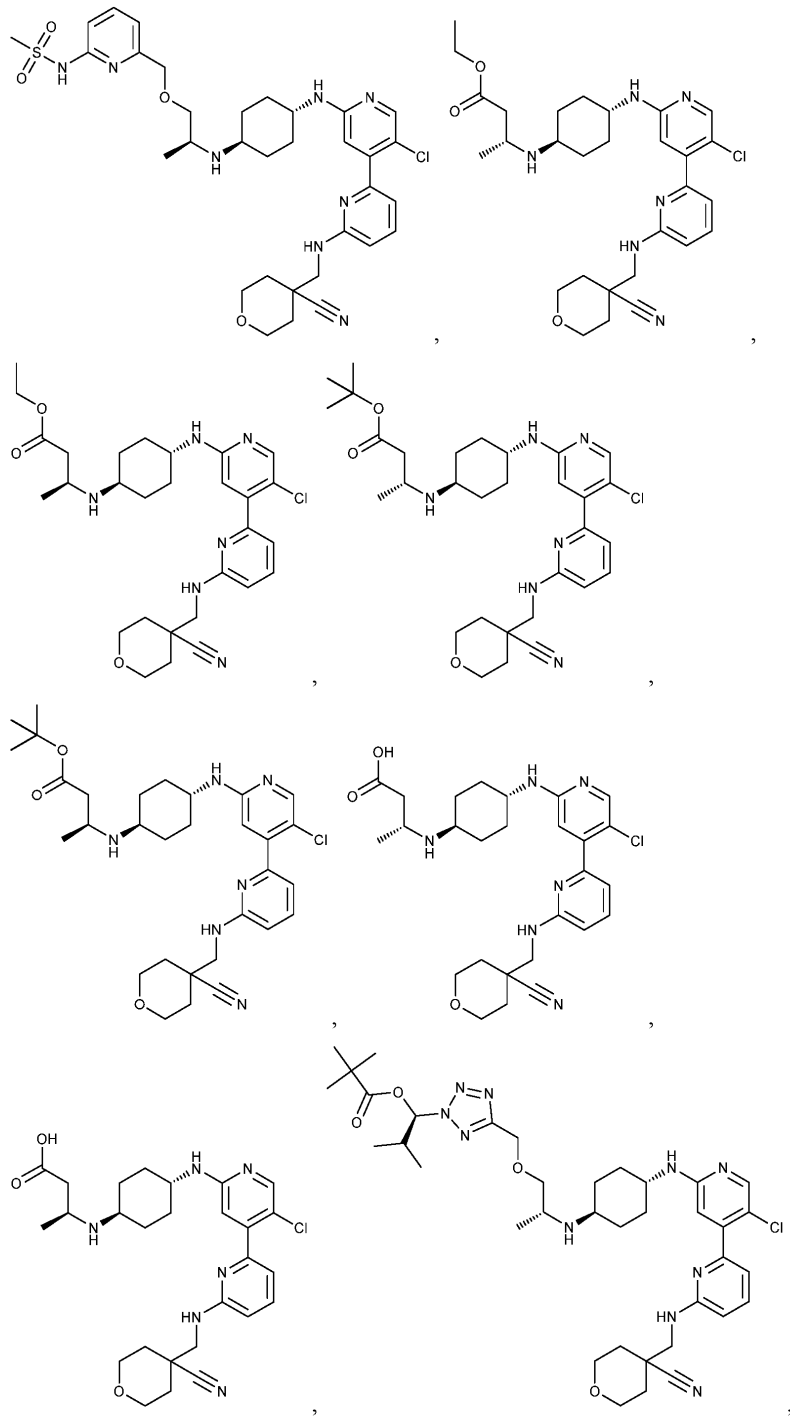
[0244]



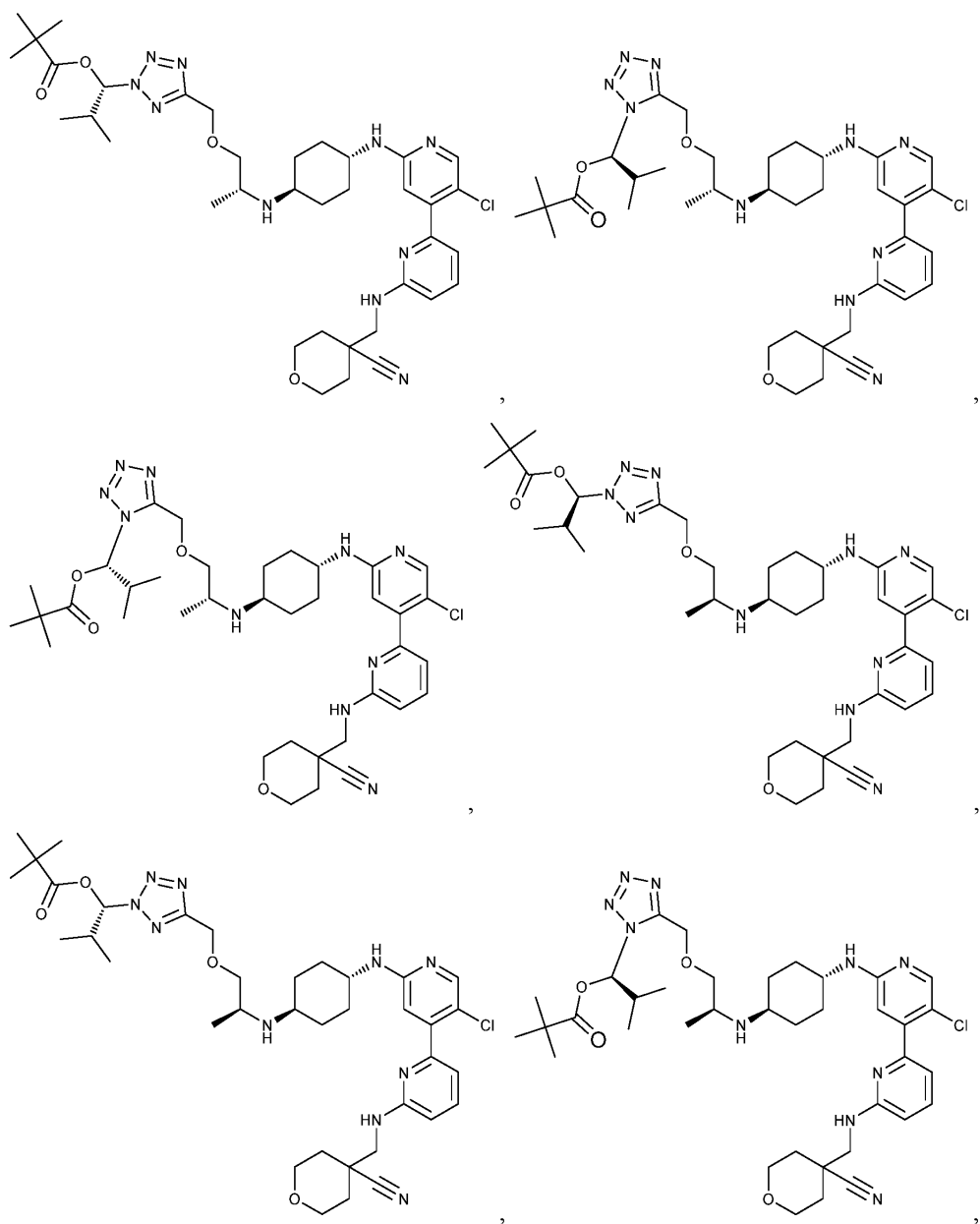
[0245]



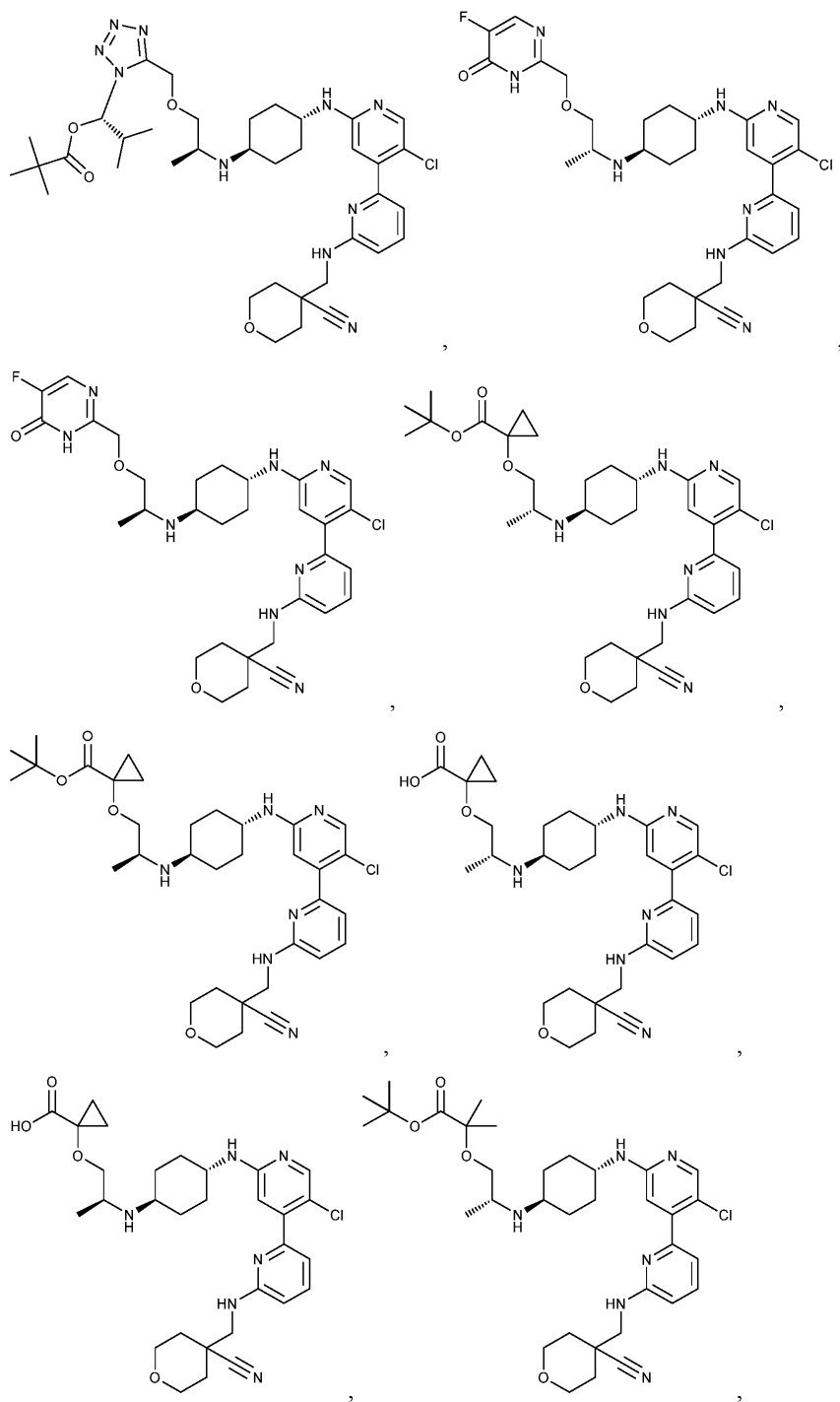
[0246]



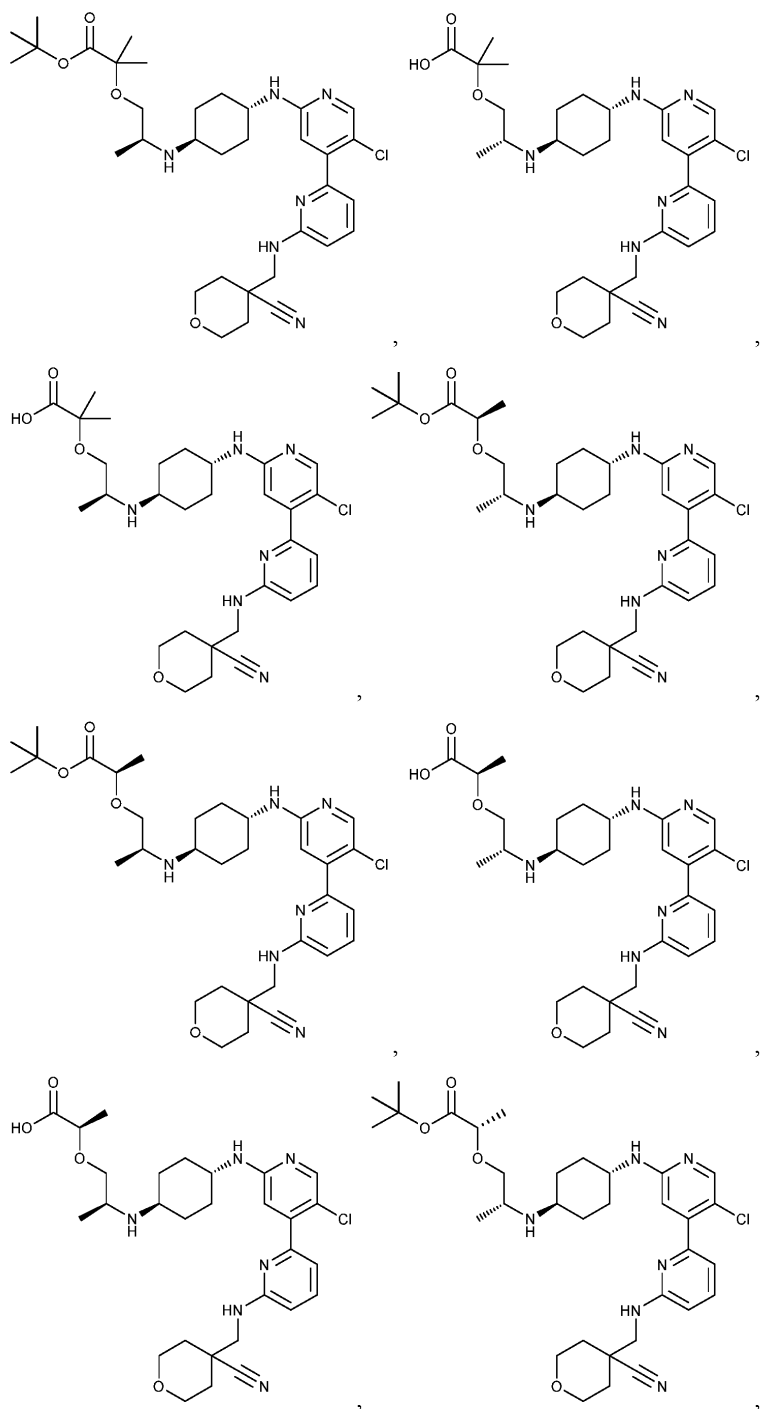
[0247]



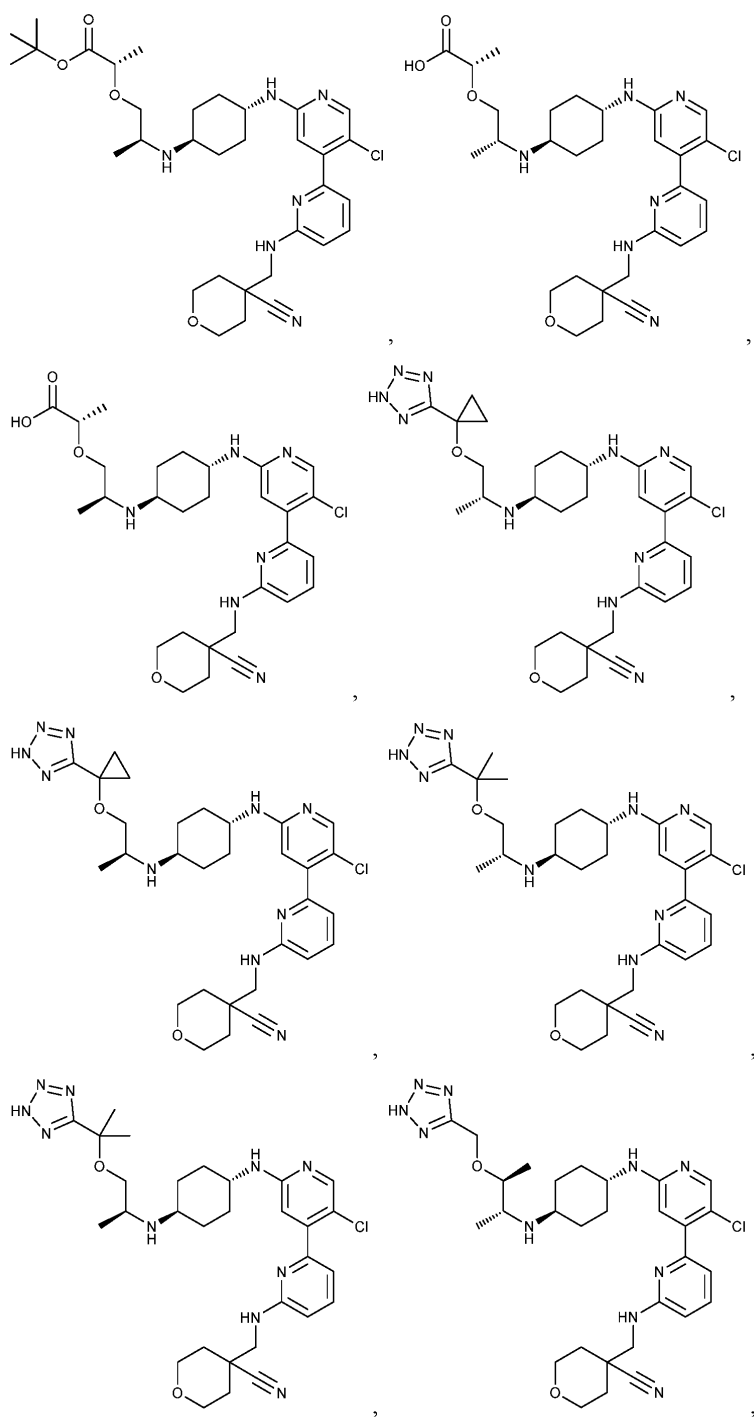
[0248]



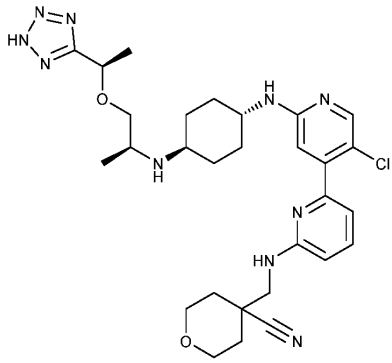
[0249]



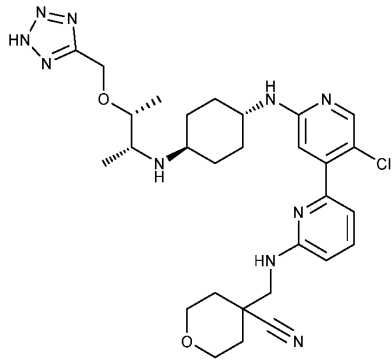
[0250]



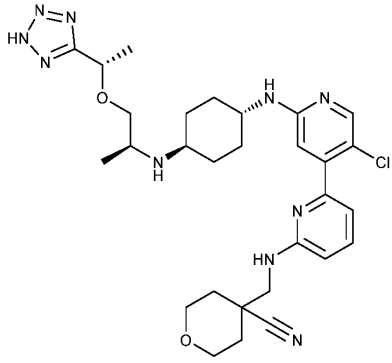
[0251]



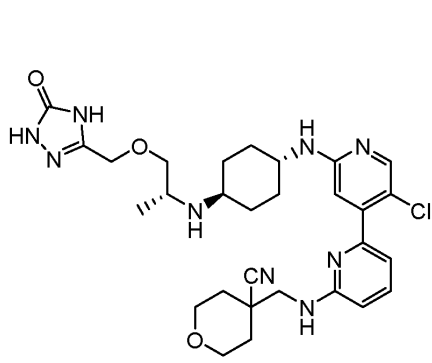
,



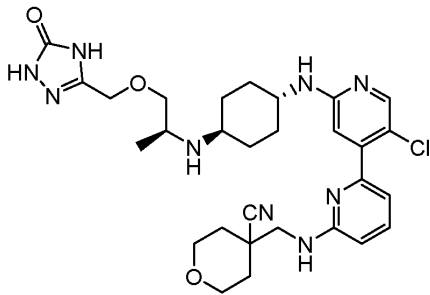
,



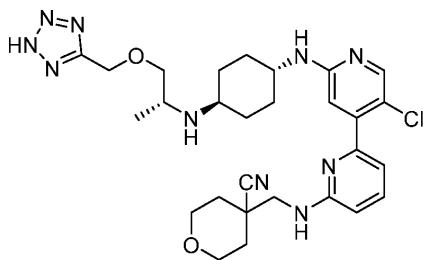
,



, 및



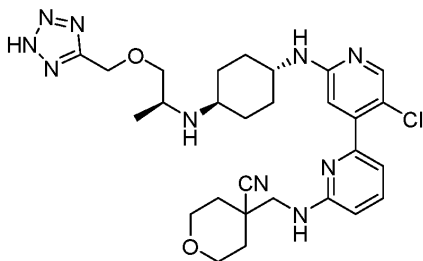
[0252]



[0253]

일부 실시양태에서, 화합물은

이다. 일부 실시양태에서, 화합물은

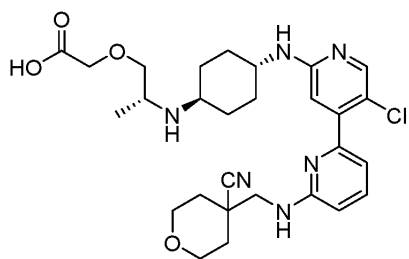


이다.

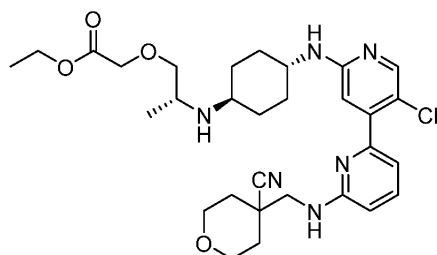
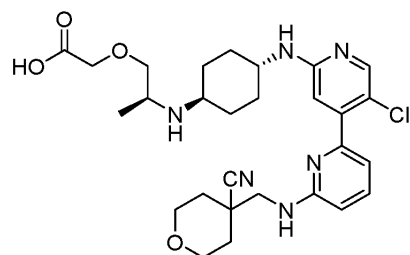
일부

실시양태에서,

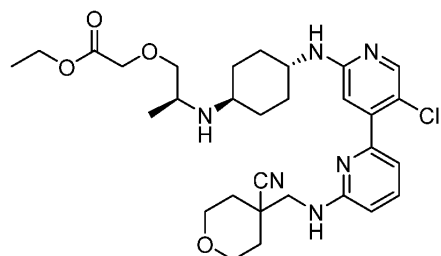
화합물은



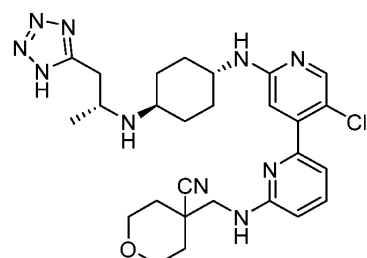
이다. 일부 실시양태에서, 화합물은



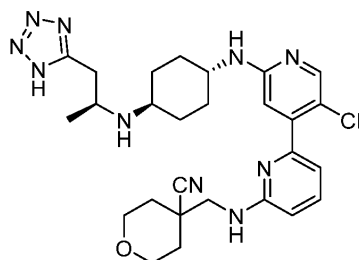
이다. 일부 실시양태에서, 화합물은



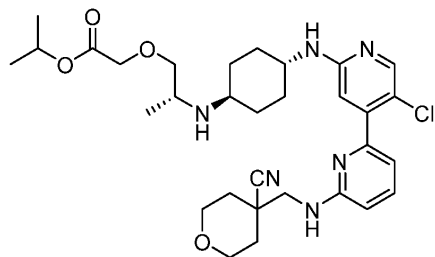
이다. 일부 실시양태에서, 화합물은



이다. 일부 실시양태에서, 화합물은

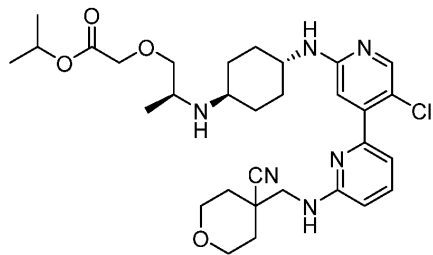


이다. 일부 실시양태에서, 화합물은

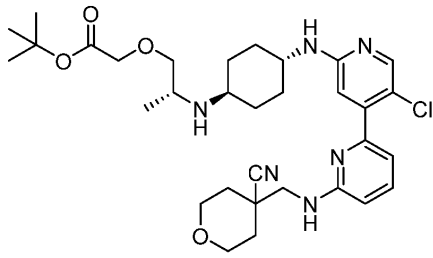


이다. 일부 실시양태에서, 화합물은

이다. 일부 실시양태에서, 화합물은



이다. 일부 실시양태에서, 화합물은

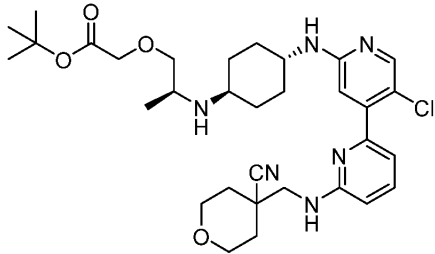


이다.

일부

실시양태에서,

화합물은

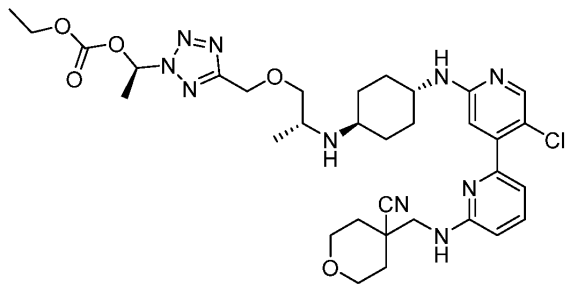


이다.

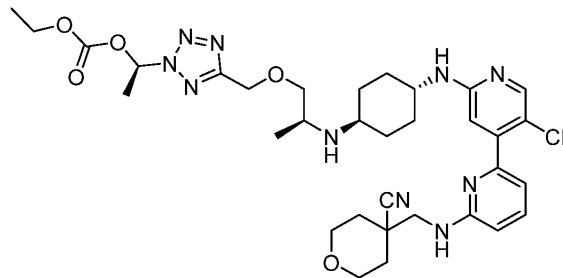
일부

실시양태에서,

화합물은

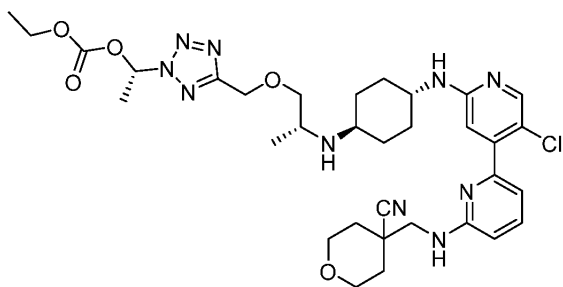


이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 이다. 일부 실시양태에



서, 화합물은

이다. 일부 실시양태에서, 화합물은

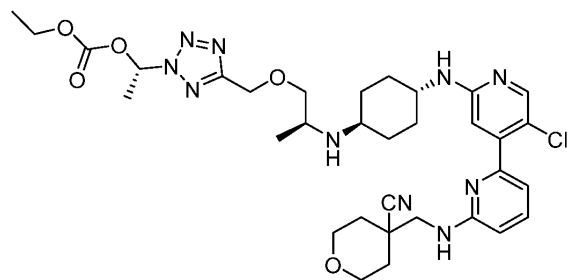


이다.

일부

실시양태에서,

화합물은

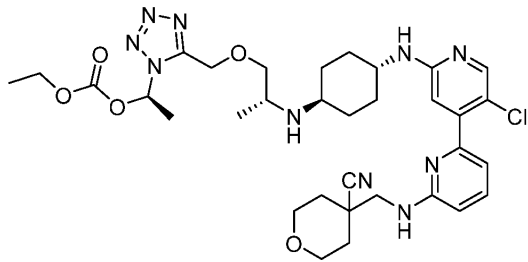


이다.

일부

실시양태에서,

화합물은

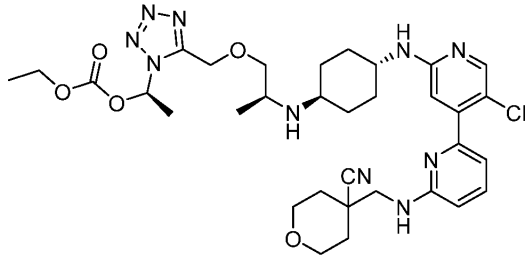


이다.

일부

실시양태에서,

화합물은

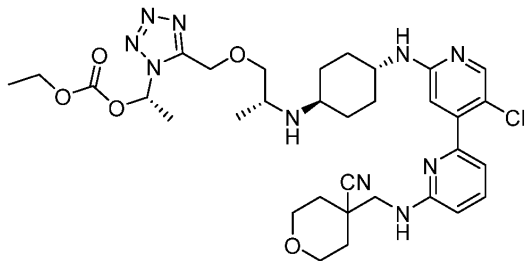


이다.

일부

실시양태에서,

화합물은

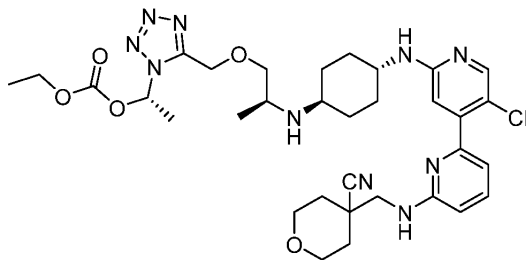


이다.

일부

실시양태에서,

화합물은

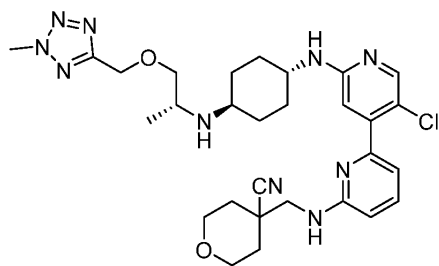


이다.

일부

실시양태에서,

화합물은

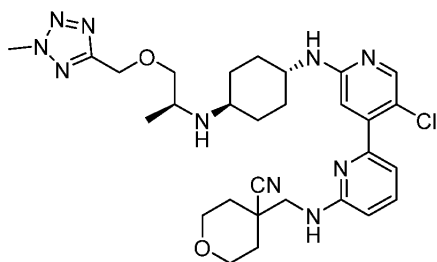


이다.

일부

실시양태에서,

화합물은

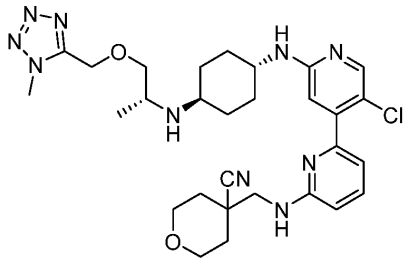


이다.

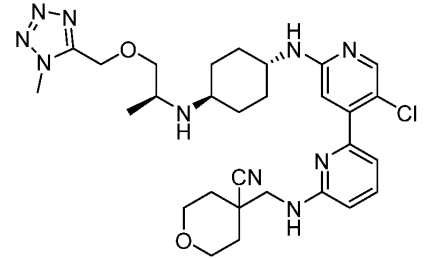
일부

실시양태에서,

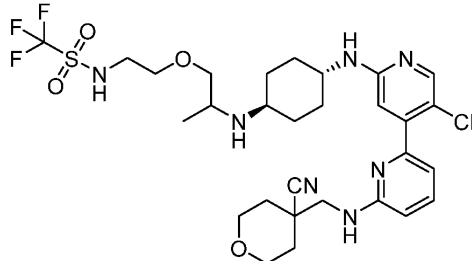
화합물은



이다. 일부 실시양태에서, 화합물은

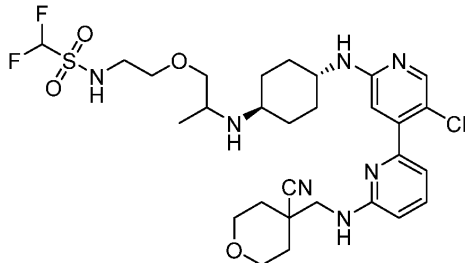


이다. 일부 실시양태에서, 화합물은



이다. 일부 실시양태에서, 화합

물은

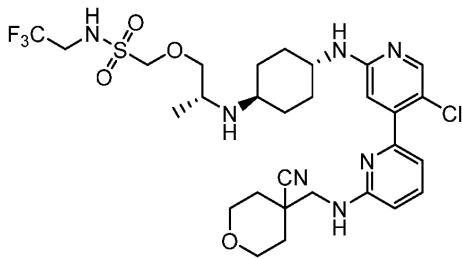


이다.

일부

실시양태에서,

화합물은

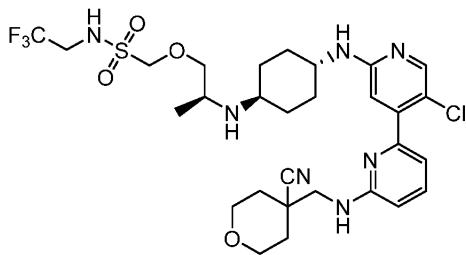


이다.

일부

실시양태에서,

화합물은

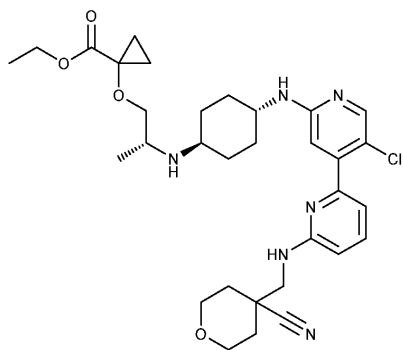


이다.

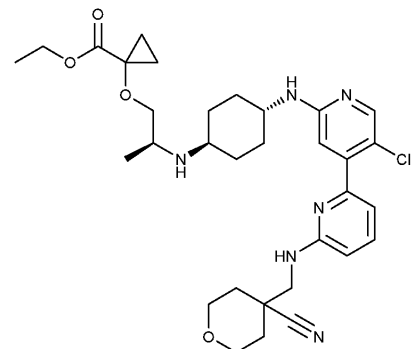
일부

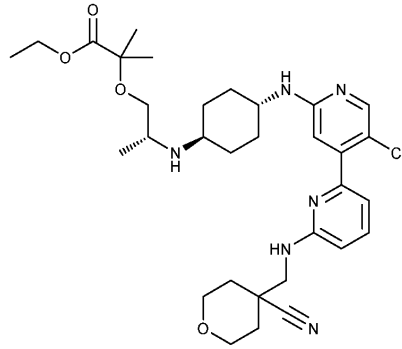
실시양태에서,

화합물은

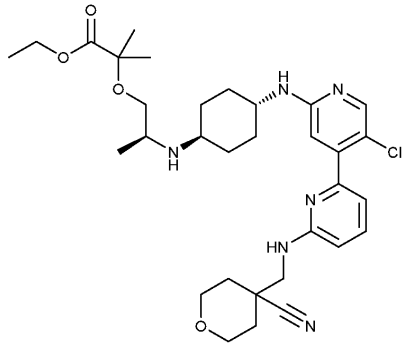


이다. 일부 실시양태에서, 화합물은

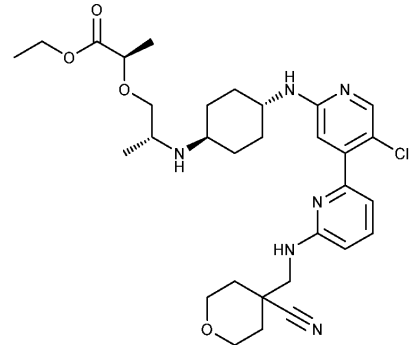




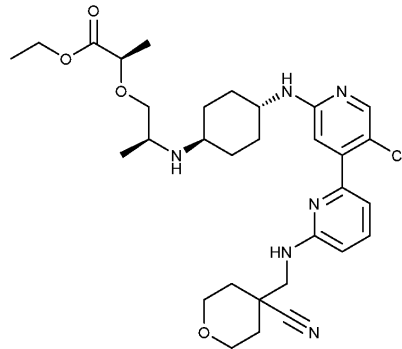
이다. 일부 실시양태에서, 화합물은



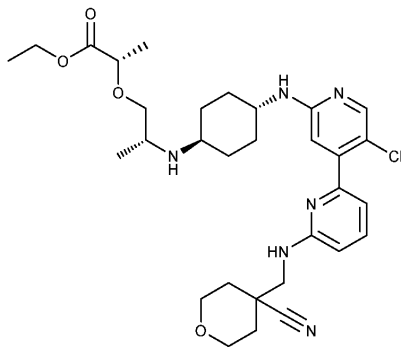
이다. 일부 실시양태에서, 화합물은



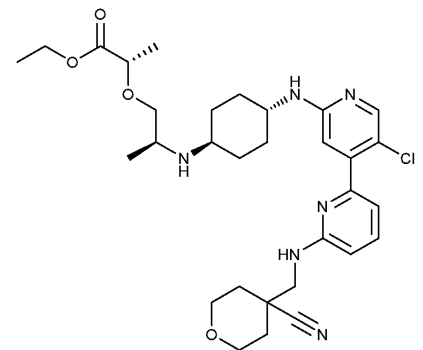
이다. 일부 실시양태에서, 화합물은



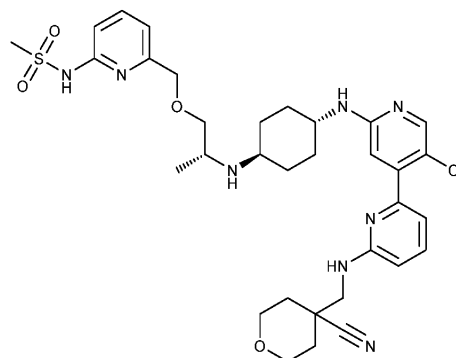
다. 일부 실시양태에서, 화합물은



이다. 일부 실시양태에서, 화합물은

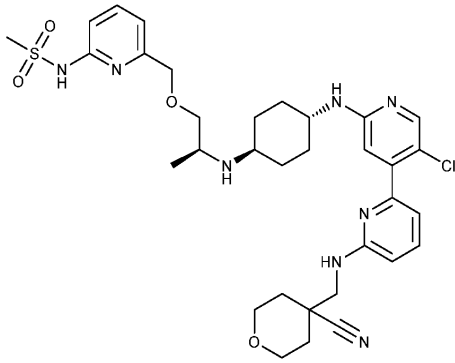


이다. 일부 실시양태에서, 화합물은



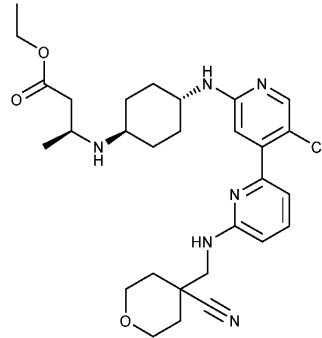
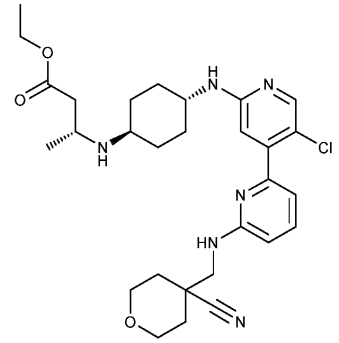
이다. 일부 실시양태에서, 화합물은

이다. 일부 실시양태에서, 화합물

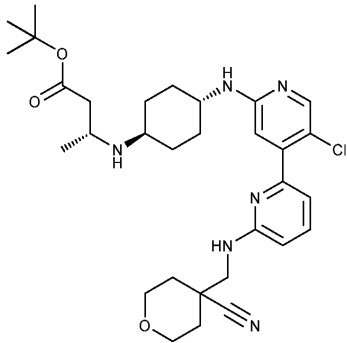


은

이다. 일부 실시양태에서, 화합물은

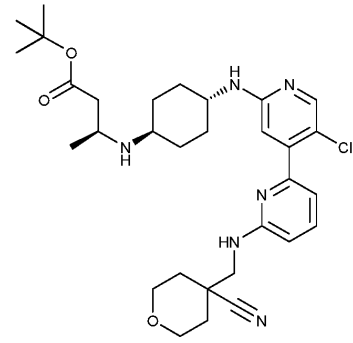


이다. 일부 실시양태에서, 화합물은

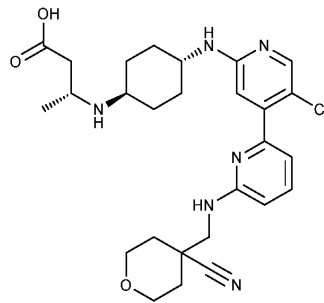


이다. 일부 실시양태에서, 화합물은

이다. 일부 실시양태에서, 화합물은

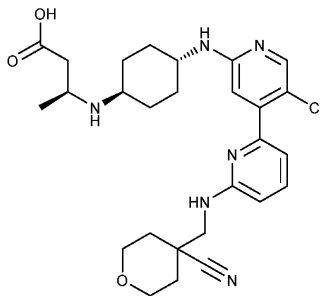


이다. 일



부 실시양태에서, 화합물은

이다. 일부 실시양태에서, 화합물은

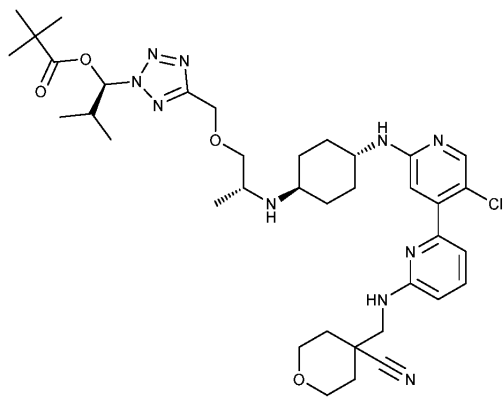


이다.

일부

실시양태에서,

화합물은

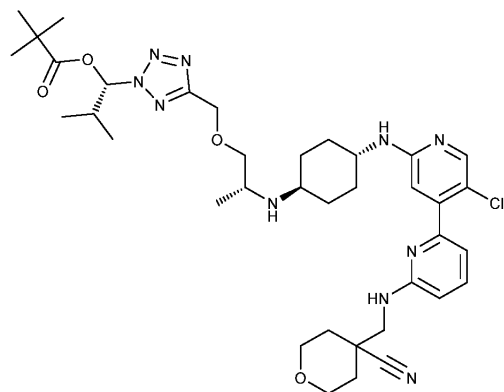


이다.

일부

실시양태에서,

화합물은

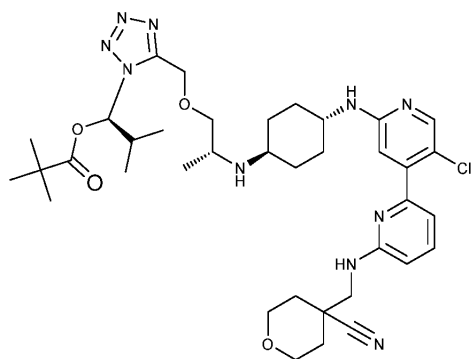


이다.

일부

실시양태에서,

화합물은

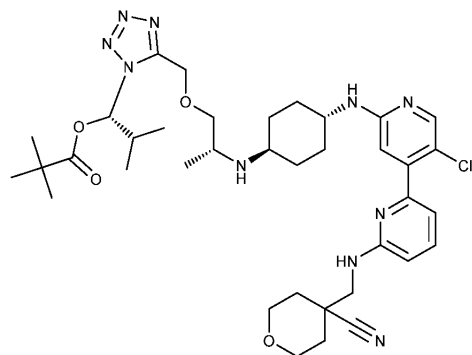


이다.

일부

실시양태에서,

화합물은

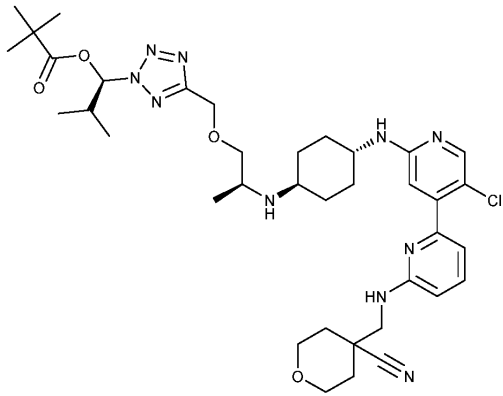


이다.

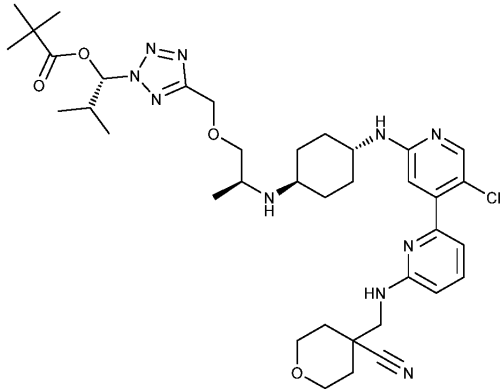
일부

실시양태에서,

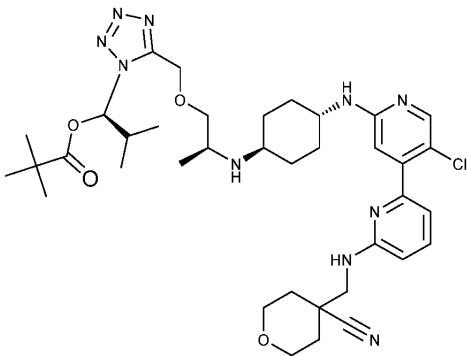
화합물은



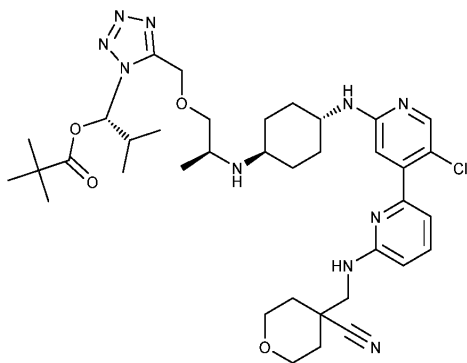
이다. 일부 실시양태에서, 화합물은



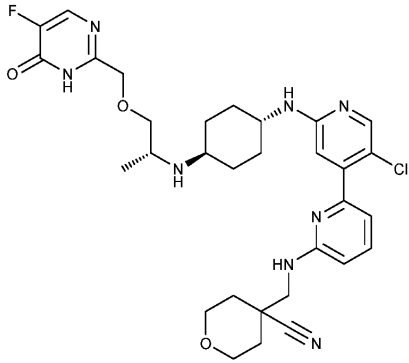
이다. 일부 실시양태에서, 화합물은



이다. 일부 실시양태에서, 화합물은



이다. 일부 실시양태에서, 화합물은

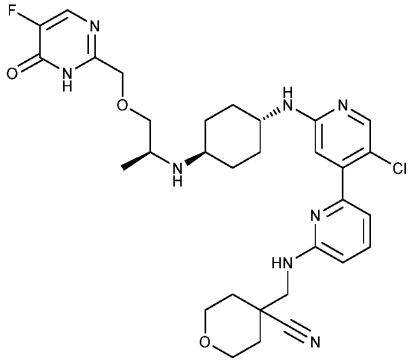


이다.

일부

실시양태에서,

화합물은

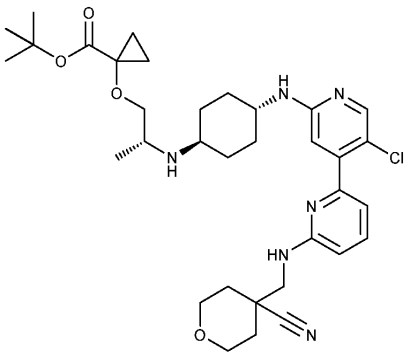


이다.

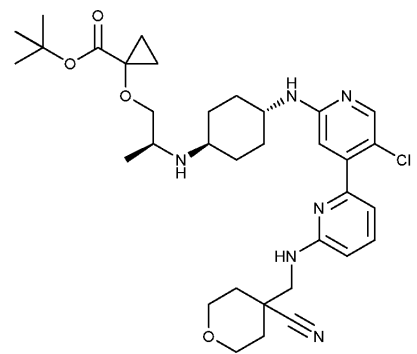
일부

실시양태에서,

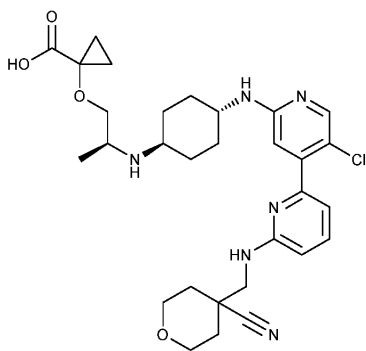
화합물은



이다. 일부 실시양태에서, 화합물은



이다. 일부 실시양태에서, 화합물은

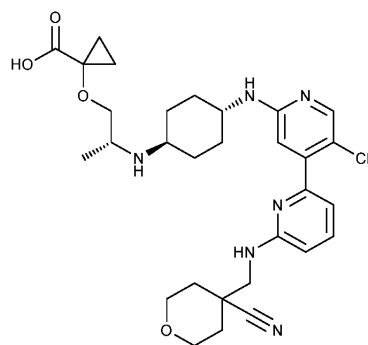


이다.

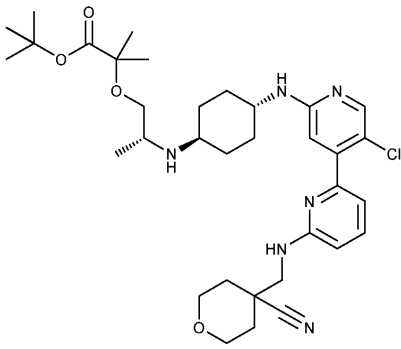
일부

실시양태에서,

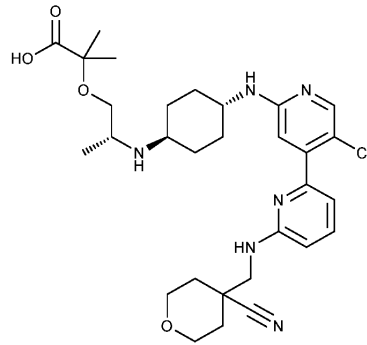
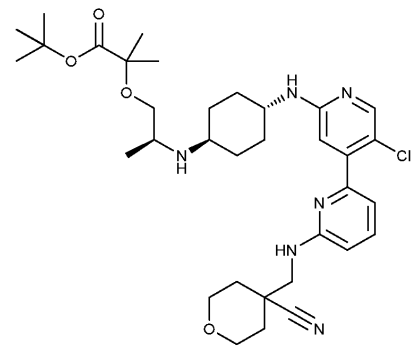
화합물은



이다. 일부 실시양태에서, 화합물은

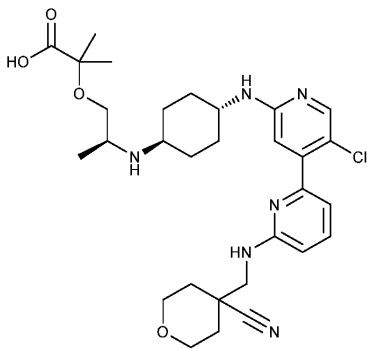


이다. 일부 실시양태에서, 화합물은



이다. 일부 실시양태에서, 화합물은

이다. 일부 실시양태에서, 화합물은

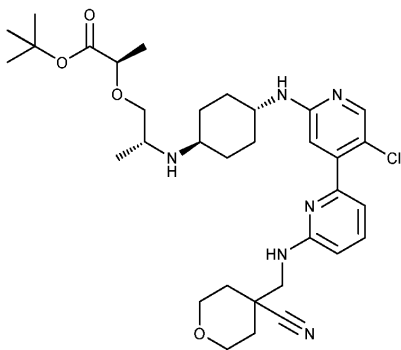


이다.

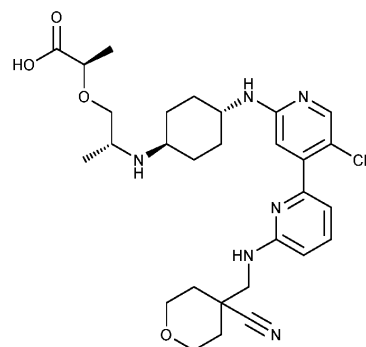
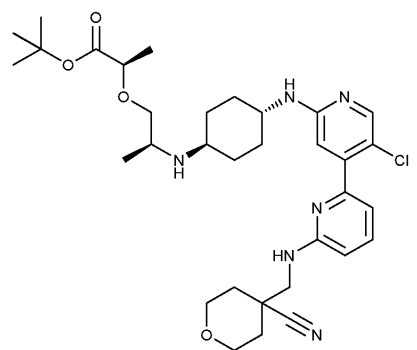
일부

실시양태에서,

화합물은

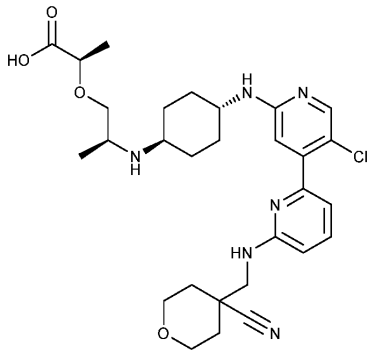


이다. 일부 실시양태에서, 화합물은



이다. 일부 실시양태에서, 화합물은

이다. 일부 실시양태에서, 화합물은

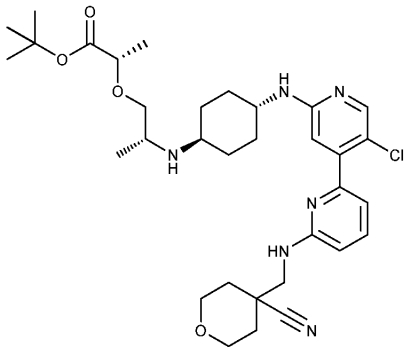


이다.

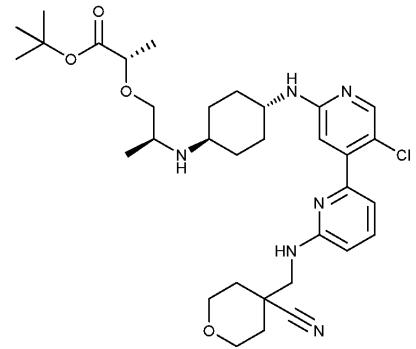
일부

실시양태에서,

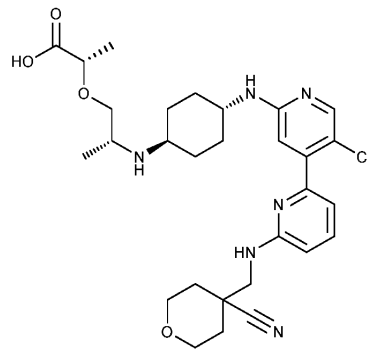
화합물은



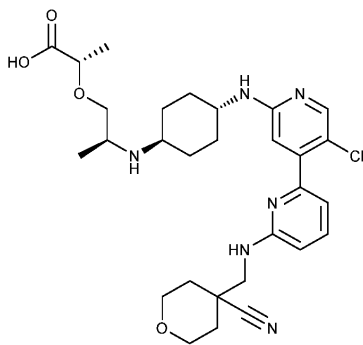
이다. 일부 실시양태에서, 화합물은



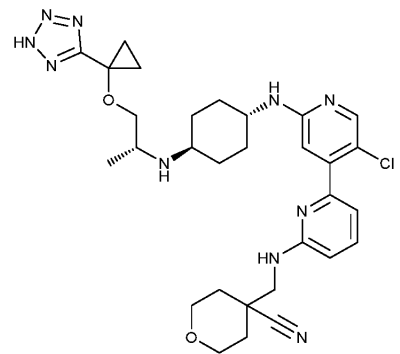
이다. 일부 실시양태에서, 화합물은



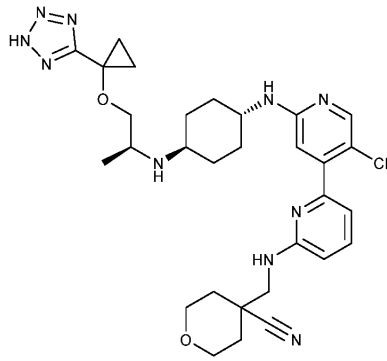
이다. 일부 실시양태에서, 화합물은



이다. 일부 실시양태에서, 화합물은

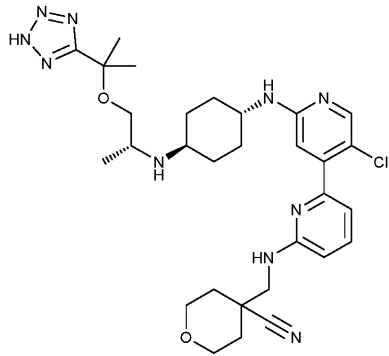


이다.

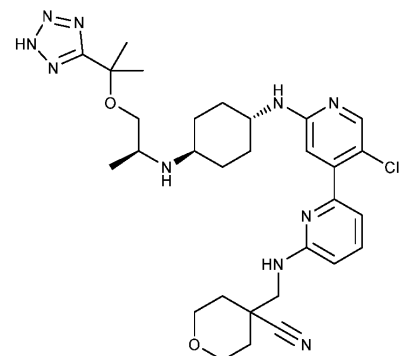


일부 실시양태에서, 화합물은

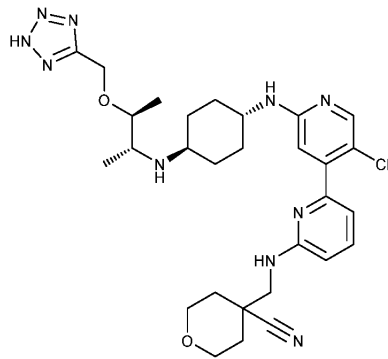
이다. 일부 실시양태에서, 화합물은



이다. 일부 실시양태에서, 화합물은

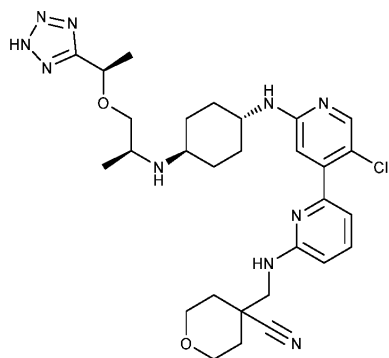


이

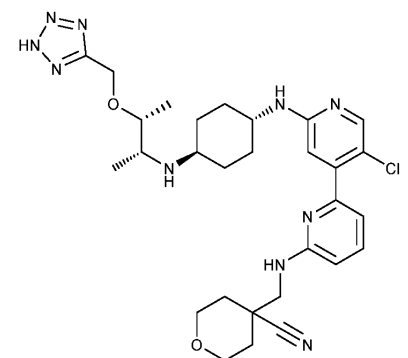


다. 일부 실시양태에서, 화합물은

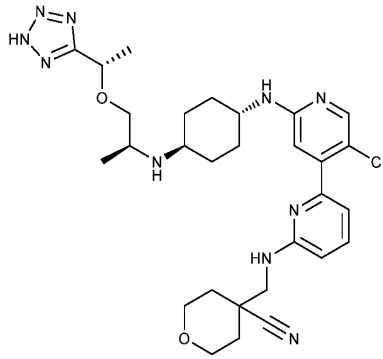
이다. 일부 실시양태에서, 화합물은



이다. 일부 실시양태에서, 화합물은

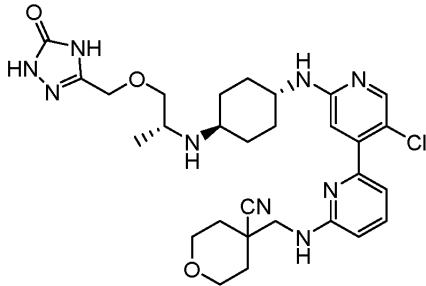


이



다. 일부 실시양태에서, 화합물은

이다. 일부 실시양태에서, 화합물은

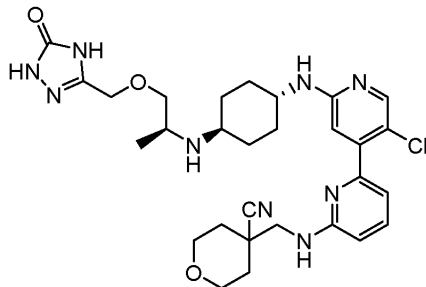


이다.

일부

실시양태에서,

화합물은



이다.

[0254] 또 다른 측면에서, 본원에 기재된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학 조성물이 본원에 제공된다.

[0255] 또 다른 측면에서, 치료가 필요한 환자에서 질환 또는 장애를 치료하는 방법으로서, 대상체에게 치료적 유효량의 본원에 기재된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 본원에 기재된 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 제공된다.

[0256] 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애는 암이다. 일부 실시양태에서, 암은 백혈병, 유방암, 전립선암, 난소암, 결장암, 자궁경부암, 폐암, 림프종, 및 간암으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 암은 백혈병이다. 일부 실시양태에서, 암은 유방암이다. 일부 실시양태에서, 암은 전립선암이다. 일부 실시양태에서, 암은 난소암이다. 일부 실시양태에서, 암은 결장암이다. 일부 실시양태에서, 암은 자궁경부암이다. 일부 실시양태에서, 암은 폐암이다. 일부 실시양태에서, 암은 림프종이다. 일부 실시양태에서, 암은 간암이다.

[0257] 사용 방법

[0258] 하나의 측면에서, 본 발명은, 본원에 추가로 개시되는 바와 같이, 치료가 필요한 대상체에서 증식성 장애를 치료하는 방법으로서, 상기 대상체에게 화학식 (I)의 화합물을 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 증식성 장애를 치료하는 방법은 상기 대상체에게 CDK9 억제제를 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 CDK9 억제제이다. 일부 실시양태에서, 증식성 장애는 암 병태이다. 일부 추가의 실시양태에서, 상기 암 병태는 백혈병, 유방암, 전립선암, 난소암, 결장암, 자궁경부암, 폐암, 림프종, 및 간암으로 이루어진 군으로부터 선택된 암이다. 일부 실시양태에서, 상기 암 병태는 간암이다.

[0259] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 CDK9 억제제는 고도로 간을 표적으로 한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 CDK9 억제제는 공지된 CDK9 억제제와 비교하여 탁월한 간 표적화를 갖는다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 CDK9 억제제는 근처 조직에 대한 주변 노출을 피하면서 간에 축적된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된

CDK9 억제제는 공지된 CDK9 억제제와 비교하여 근처 조직에 대한 감소된 주변 노출을 갖는다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 CDK9 억제제는 공지된 CDK9 억제제와 비교하여 감소된 독성을 갖는다.

- [0260] 추가의 실시양태에서, 본 발명은 암 병태를 치료하는 방법을 제공하고, 여기서 화학식 (I)의 화합물(예를 들면, CDK9 억제제)은 암 세포의 증식을 억제하고, 암 세포의 전이를 억제하고, 암 세포의 존재와 연관된 증상의 중증도 또는 발생을 감소시키고, 종양 세포에 대한 면역 반응을 촉진하는 하나 이상의 방법에서 효과적이다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 암 세포에게 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 CDK9 억제제이다. 일부 실시양태에서, 투여는 시험관내에서 일어난다. 다른 실시양태에서, 투여는 생체내에서 일어난다.
- [0261] 본원에서 사용되는 바와 같이, CDK9 억제제의 치료적 유효량은 본원에서 정의된 바와 같이 질환 치료를 포함하지만 이에 한정되지 않는 의도된 응용을 수행하는데 충분한 양을 지칭한다. 또한 대상 방법에서 의도된 질환 상태를 치료하기 위한 CDK9 억제제의 치료량 이하의 사용이 고려된다.
- [0262] 투여되는 CDK9 억제제의 양은 의도된 응용(시험관내 또는 생체내) 또는 치료되는 대상체 및 질환 상태, 예를 들면, 대상체의 체중 및 연령, 질환 상태의 중증도, 투여 방식 등에 따라 달라질 수 있고, 이는 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.
- [0263] CDK9의 생물학적 효과의 억제를 측정하는 것은 생물학적 샘플, 예를 들면, 대상체로부터의 샘플에 대하여 검정을 수행하는 것을 포함할 수 있다. 임의의 다양한 샘플이 검정에 따라 선택될 수 있다. 샘플의 예는 혈액 샘플(예를 들면, 혈장 또는 혈청), nasal aspirate 샘플, 기관지폐포 세척액, 객담 샘플, 소변 샘플, 및 조직 샘플을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.
- [0264] CDK9 억제제로 치료되는 대상체는 치료의 효능을 측정하기 위하여 모니터링될 수 있고, 치료 계획은 치료에 대한 대상체의 생리학적 반응을 기반으로 조절될 수 있다. 예를 들면, CDK9 분해의 생물학적 효과의 억제가 임계값을 초과하거나 미만인 경우, 투여량 또는 빈도는 각각 감소되거나 증가될 수 있다. 방법은 치료법이 효과적인 것으로 측정되는 경우, 치료법을 계속하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 방법은 치료법이 효과적인 것으로 측정되는 경우, 치료법에서 화합물의 투여된 양을 유지, 점감, 감소, 또는 중단시키는 것을 포함할 수 있다. 방법은 치료법이 효과적이지 않은 것으로 측정되는 경우, 치료법에서 화합물의 투여되는 양을 증가시키는 것을 포함할 수 있다. 대안적으로, 방법은 치료법이 효과적이지 않은 것으로 측정되는 경우, 치료법을 중단시키는 것을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, CDK9 억제제에 의한 치료는 생물학적 효과의 억제가 임계값을 초과하거나 미만인 경우, 예를 들면, 반응 부족 또는 부작용이 있는 경우, 중단된다. 생물학적 효과는 임의의 다양한 생리적 지표의 변화일 수 있다.
- [0265] 일반적으로, CDK9 억제제는 CDK9의 하나 이상의 생물학적 효과를 억제하는 화합물이다. 이러한 생물학적 효과는 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 그 이상으로 억제될 수 있다.
- [0266] 일부 다른 실시양태에서, 대상 방법은 CDK9와 연관된 질환 상태를 치료하는데 유용하다. CDK9의 비정상 활성 또는 발현 수준으로부터 직접적으로 또는 간접적으로 야기되는 임의의 질환 상태는 의도된 질환 상태일 수 있다. 일부 실시양태에서, 질환 상태는 암을 포함하지만 이에 한정되지 않은, 본원에 기재된 것과 같은 증식성 장애이다. 일부 실시양태에서, 질환 상태는 암이다. 종양생성 및 종양 진행에서 CDK9의 역할은 많은 인간 암에 연관되어 있다. 결과적으로, CDK9를 표적화하는 제제는 치료적 가치를 갖는다.
- [0267] 하기 본원에서 실시예에 제시된 데이터는 CDK9 억제제의 항암 효과를 증명한다. 마찬가지로, 대상 방법은 증식성 장애, 예를 들면, 신생물성 병태를 치료하는데 특히 유용하다.
- [0268] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 CDK9 억제제를 투여하는 방법은 혈액암, 유방암, 전립선암, 난소암, 결장암, 자궁경부암, 폐암, 림프절암, 간암, 또는 이의 임의의 조합의 치료에 적용된다.
- [0269] **치료 효능**
- [0270] 일부 실시양태에서, 치료 효능은 증식성 장애, 예를 들면, 암을 치료하는 효과를 기반으로 측정된다. 일반적으로, 본 발명의 방법 및 조성물의 치료 효능은, 증식성 장애(예를 들면, 양성 또는 악성 암)의 치료와 관련하여, 방법 및 조성물이 종양 세포 증식의 억제, 종양 혈관형성의 억제, 종양 세포의 근절, 종양 성장 속도의 감소, 및/또는 적어도 하나의 종양의 크기의 감소를 촉진하는 정도에 의해 측정될 수 있다. 치료 효능의 결정에서 고려되는 몇몇 파라미터는 본원에서 논의된다. 특정한 상황을 위한 파라미터의 적절한 조합은 임상예에 의해 정립될 수 있다. 암의 치료(예를 들면, 종양 크기의 감소 또는 암 세포의 근절)에서 본 발명의 방법의 진행은 임의

의 적합한 방법, 예를 들면, 병원에서 종양 크기 및 암 진행을 추적하는데 현재 사용되는 이러한 방법들을 사용하여 확인될 수 있다. 본 발명의 방법 및 조성물에 의한 암 치료를 평가하는데 사용된 1차 효능 파라미터는 바람직하게는 종양 크기의 감소이다. 종양 크기는 임의의 적합한 기술, 예를 들면, 치수의 측정, 또는 이용 가능한 컴퓨터 소프트웨어, 예를 들면, 종양 부피의 정확한 평가를 가능하게 하는 웨이크 포레스트 대학(Wake Forest University)에서 개발된 프리플라이트(FreeFlight) 소프트웨어를 사용한 종양 부피의 평가를 사용하여 계산될 수 있다. 종양 크기는, 예를 들면, CT, 초음파, SPECT, 나선형 CT, MRI, 사진 등을 사용하여 종양 시각화에 의해 결정될 수 있다. 치료 기간의 완료 후 종양이 수술적으로 절개되는 실시양태에서, 종양 조직의 존재 및 종양 크기는 절개되는 조직의 전체 분석, 및/또는 절개된 조직의 병리학적 분석에 의해 결정될 수 있다.

[0271] 일부 원하는 실시양태에서, 종양의 성장은 본 발명의 방법 및 조성물의 결과로서 안정된다(즉, 하나 이상의 종양은 크기가 1%, 5%, 10%, 15%, 또는 20% 이상 증가하지 않고/거나 전이되지 않는다). 일부 실시양태에서, 종양은 적어도 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12주, 또는 그 이상 동안 안정된다. 일부 실시양태에서, 종양은 적어도 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12개월, 또는 그 이상 동안 안정된다. 일부 실시양태에서, 종양은 적어도 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10년, 또는 그 이상 동안 안정된다. 바람직하게는, 본 발명의 방법은 종양의 크기를 적어도 약 5%(예를 들면, 적어도 약 10%, 15%, 20%, 또는 25%) 감소시킨다. 더 바람직하게는, 종양 크기는 적어도 약 30%(예를 들면, 적어도 약 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 또는 65%) 감소한다. 훨씬 더 바람직하게는, 종양 크기는 적어도 약 70%(예를 들면, 적어도 약 75%, 80%, 85%, 90%, 또는 95%) 감소한다. 가장 바람직하게는, 종양은 완전히 제거되거나, 검출 수준 이하로 감소한다. 일부 실시양태에서, 대상체는 치료 후 적어도 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12주, 또는 그 이상 동안 무종양 상태이다(예를 들면, 차도가 있다). 일부 실시양태에서, 대상체는 치료 후 적어도 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12개월, 또는 그 이상 동안 무종양 상태이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 치료 후 적어도 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10년, 또는 그 이상 동안 무종양 상태이다.

[0272] 일부 실시양태에서, 종양 크기를 감소시키는 본 발명의 방법의 효능은 치료 기간의 완료 후 수술적으로 절개된 종양의 괴저(즉, 죽은) 조직의 퍼센트를 측정함으로써 결정될 수 있다. 일부 추가의 실시양태에서, 치료는 절개된 조직의 괴사 퍼센트가 약 20% 초과(예를 들면, 적어도 약 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100%), 더 바람직하게는 약 90% 이상(예를 들면, 약 90%, 95%, 또는 100%)인 경우, 치료적으로 효과적이다. 가장 바람직하게는, 절개된 조직의 괴사 퍼센트는 100%이고, 즉, 종양 조직은 존재하지 않거나 검출 가능하지 않다.

[0273] 본 발명의 방법의 효능은 다수의 2차 파라미터에 의해 결정될 수 있다. 2차 파라미터의 예는 새로운 종양의 검출, 종양 항원 또는 마커(예를 들면, CEA, PSA, 또는 CA-125)의 검출, 생검, 수술적 다운스테이징(downstaging)(즉, 절개가 불가능한 것부터 절개 가능한 것으로의 종양의 수술 단계의 전환), PET 스캔, 생존율, 질환 무진행 생존율, 질환 진행까지의 시간, 삶의 질 평가, 예를 들면, 임상적 이점 반응 평가(Clinical Benefit Response Assessment) 등을 포함하지만 이에 한정되지 않고, 이들은 모두 인간에서 암의 전체 진행(또는 퇴보)을 가리킬 수 있다. 생검은 조직 내에서 암 세포의 근절을 검출하는데 특히 유용하다. 방사면역검출(RAID)은 종양에 의해 생성되고/거나 이와 관련된 마커(항원)("종양 마커" 또는 "종양 관련 항원")의 혈청 수준을 사용하여 종양의 위치를 찾거나 단계를 찾는데 사용되고, 치료 전 진단 술어, 치료 후 재발의 진단 지표, 및 치료 후 치료 효능의 지표로서 유용할 수 있다. 치료 효능의 지시제로서 평가될 수 있는 종양 마커 또는 종양 관련 항원의 예는 암종배아 항원(CEA), 전립선 특이 항원(PSA), CA-125, CA19-9, 갱글리오사이드 분자(예를 들면, GM2, GD2, 및 GD3), MART-1, 열 충격 단백질(예를 들면, gp96), 시알릴 Tn(STn), 티로시나제, MUC-1, HER-2/neu, c-erb-B2, KSA, PSMA, p53, RAS, EGF-R, VEGF, MAGE, 및 gp100을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 다른 종양 관련 항원은 당업계에 공지되어 있다. 내시경 검출 시스템과 조합으로 RAID 기술은 또한 작은 종양을 주변 조직으로부터 효과적으로 구별할 수 있다(예를 들면, 미국 특허 제4,932,412호 참조).

[0274] 추가의 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 방법에 따른 인간 환자에서 암의 치료는 하기 결과 중 하나 이상에 의해 증명된다: (a) 종양의 완전한 사라짐(즉, 완전 반응), (b) 치료 전의 종양 크기와 비교하여 치료 기간의 완료 후, 적어도 4주 동안 종양 크기의 약 25% 내지 약 50% 감소, (c) 치료 기간 전의 종양 크기와 비교하여 치료 기간의 완료 후, 적어도 4주 동안 종양 크기의 적어도 약 50% 감소, 및 (d) 치료 기간 전의 종양 관련 항원 수준과 비교하여 치료 기간의 완료 후, 약 4-12주에 특이적 종양 관련 항원 수준의 적어도 2% 감소(예를 들면, 약 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% 또는 90% 감소). 종양 관련 항원 수준의 적어도 2% 감소가 바람직하지만, 종양 관련 항원 수준의 임의의 감소는 본 발명의 방법에 의한 환자에서 암의 치료의 증거이다. 예를 들면, 절개 불가능한, 국소 진행성 췌장 암과 관련하여, 치료는 치료 기간 전의 CA19-9 수준과 비교하여 치료 기간의 완료 후, 4-12주에 CA19-9 종양 관련 항원 수준의 적어도 10% 감소에 의해 증명될 수 있다.

유사하게, 국소 진행성 직장암과 관련하여, 치료는 치료 기간 전의 CEA 수준과 비교하여 치료 기간의 완료 후, 4-12주에 CEA 종양 관련 항원 수준의 적어도 10% 감소에 의해 증명될 수 있다.

[0275] 삶의 질 평가, 예를 들면, 임상적 이점 반응 기준과 관련하여, 본 발명에 따른 치료의 치료적 이점은 통증 강도, 진통제 소비, 및/또는 카르노프스키 수행 척도 점수와 관련하여 증명될 수 있다. 인간 환자에서 암의 치료는 대안적으로, 또는 추가로, (a) 치료 전에 환자에 의해 보고된 통증 강도와 비교하여, 치료의 완료 후, 12주 내에, 예를 들면, 임의의 연속 4주 기간 동안 환자에 의해 보고된 통증의 강도의 적어도 50% 감소(예를 들면, 적어도 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100% 감소), (b) 치료 전에 환자에 의해 보고된 진통제 소비와 비교하여, 치료 완료 후, 12주 내에, 예를 들면, 임의의 연속 4주 동안 환자에 의해 보고된 카르노프스키 수행 척도 점수와 비교하여, 치료 완료 후, 12주 내에, 예를 들면, 임의의 연속 4주 동안 환자에 의해 보고된 카르노프스키 수행 척도 점수의 적어도 20점 증가(예를 들면, 적어도 30점, 50점, 70점, 또는 90점 증가)에 의해 증명된다.

[0276] 언급된 시험 및/또는 다른 시험의 대안적이거나 추가의 결과가 치료 효능을 증명할 수 있지만, 인간 환자에서 증식성 장애(예를 들면, 양성 또는 악성 암)의 치료는 바람직하게는 상기 결과 중 하나 이상의(임의의 조합으로)에 의해 증명된다.

[0277] 일부 실시양태에서, 종양 크기는 본 발명의 방법의 결과로서 바람직하게는 대상체에서 유의미한 부작용 없이 감소한다. 부작용은 국립 암 연구소(NCI: National Cancer Institute)의 암 요법 평가 프로그램(CTEP: Cancer Therapy Evaluation Program)에 의해 카테고리화되거나 "등급화"되고, 등급 0은 최소 부작용 효과를 나타내고, 등급 4는 가장 심각한 부작용을 나타낸다. 바람직하게는, 본 발명의 방법은 CTEP/NCI에 의해 등급화된 바, 최소 부작용, 예를 들면, 등급 0, 등급 1, 또는 등급 2와 연관된다. 그러나, 본원에서 논의된 바와 같이, 종양 크기의 감소는 바람직하지만 종양의 실제 크기가 종양 세포의 근절에도 불구하고 축소되지 않을 수 있다는 점에서 불필요하다. 암 세포의 근절은 치료 효과를 실현하는데 충분하다. 마찬가지로, 종양 크기의 임의의 감소는 치료 효과를 실현하는데 충분하다.

[0278] 인간에서 다양한 암의 검출, 모니터링 및 등급화는 문헌[Cancer Facts and Figures 2001, American Cancer Society, New York, N.Y.], 및 국제 특허 출원 제WO 01/24684호에 추가로 기재된다. 따라서, 임상적 시험을 사용하여 암 치료에서 본 발명의 다양한 실시양태의 효능을 결정할 수 있다. 그러나, 종양 크기 및 확산 이외에, 임상적 시험은 또한 치료 효능을 평가하는데 환자의 삶의 질 및 생존율을 고려할 수 있다.

[0279] 일부 실시양태에서, CDK9 억제제의 투여는 개선된 치료 효능을 제공한다. 개선된 효능은 본원에 기재된 것들을 포함하지만 이에 한정되지 않는 당업계에 공지된 임의의 방법을 사용하여 측정될 수 있다. 일부 실시양태에서, 개선된 치료 효능은 적절한 척도(예를 들면, 종양 크기 감소, 종양 크기 안정의 기간, 전이 사례가 없는 시간의 기간, 무질환 생존율의 기간)를 사용하여, 적어도 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 90%, 95%, 100%, 110%, 120%, 150%, 200%, 300%, 400%, 500%, 600%, 700%, 1000% 또는 그 이상의 개선이다. 개선된 효능은 또한 적절한 척도(예를 들면, 종양 크기 감소, 종양 크기 안정의 기간, 전이 사례가 없는 시간의 기간, 무질환 생존율의 기간)를 사용하여, 배수 개선, 예를 들면, 적어도 약 2배, 3배, 4배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배, 20배, 30배, 40배, 50배, 60배, 70배, 80배, 90배, 100배, 1000배, 10000배 또는 그 이상으로 표현될 수 있다.

[0280] 약학 조성물

[0281] 본 개시내용의 조성물은 임의의 적합한 약학 제제로 제제화될 수 있다. 본 개시내용의 약학 조성물은 전형적으로 활성 성분(예를 들면, 화학식 (I)의 화합물, 또는 약학적으로 허용되는 염 및/또는 이의 배위 착물), 및 불활성 고체 희석제 및 충전제, 희석제, 살균 수성 용액 및 다양한 유기 용매, 침투 강화제, 가용화제, 및 애쥬번트를 포함하지만 이에 한정되지 않는 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제 또는 담체를 함유한다. 본 개시내용의 조성물은 임의의 적합한 약학 제제로 제제화될 수 있다. 일부 실시양태에서, 약학적으로 허용되는 담체 또는 부형제는 물, 알코올, 글리세롤, 키토산, 알기네이트, 콘드로이틴, 비타민 E, 광유, 및 디메틸 설펝사이드(DMSO)로부터 선택된다.

[0282] 약학 제제는 임의의 적합한 형태로 제공될 수 있고, 이는 투여 경로에 따라 좌우될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 약학 조성물은 대상체에게 투여하기 위한 제형으로 제제화될 수 있다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 경구, 정맥내, 동맥내, 에어로졸, 비경구, 협측, 국소, 경피, 직장, 근육내, 피하, 골

내, 비강내, 폐내, 경점막, 흡입, 및/또는 복강내 투여를 위하여 제제화된다. 일부 실시양태에서, 제형은 경구 투여를 위하여 제제화된다. 예를 들면, 약학 조성물은 환제, 정제, 캡슐제, 흡입제, 액체 현탁액, 액체 에멀전, 겔제, 또는 산제의 형태로 제제화될 수 있다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 액체, 겔, 반액체, 반고체, 또는 고체 형태의 단위 투여량으로 제제화될 수 있다.

[0283] 투여된 각각의 화합물의 양은 치료되는 포유동물, 장애 또는 병태의 중증도, 투여 속도, 화합물의 배치 및 처방 전문의의 재량에 따라 좌우될 것이다. 그러나, 유효 투여량은 단일 또는 분리된 용량으로 1일당 체중 kg당 약 0.001 내지 약 100 mg 범위일 수 있다. 일부 경우, 상기 기재된 범위의 하한보다 낮은 투여량 수준이 아주 적절할 수 있고, 다른 경우, 큰 용량은, 예를 들면, 이러한 큰 용량을 하루 종일 투여를 위하여 몇개의 작은 용량으로 나누어, 임의의 유해한 부작용을 유발하지 않고 여전히 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 유효 투여량은 펄스형 투여(즉, 여러날 연속하여 화합물 투여 후, 여러날 연속하여 투여 휴지)로 제공될 수 있다.

[0284] 일부 실시양태에서, 조성물은 하나 이상의 단위 용량으로 제공된다. 예를 들면, 조성물은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14, 30, 60개, 또는 그 이상의 용량으로 투여될 수 있다. 이러한 양은 매일, 예를 들면, 1일 1회, 2회, 또는 3회 이상 개별적인 용량으로 투여될 수 있다. 그러나, 본원에 언급된 1일 기반 투여량은 각각 매일의 일일량의 투여가 필요한 것으로 해석되어서는 안된다. 예를 들면, 제제 중 하나는 적합하게 서방형 형태로 제공되는 경우, 2개 이상의 일일 투여량이, 예를 들면, 격일마다 내지 1개월 또는 훨씬 더 긴 기간 동안 1회 투여된 데포 주사 또는 경구 프로드러그로서 더 낮은 빈도로 투여될 수 있다. 대상체에게 가장 전형적으로 편리하게, CDK9 억제제는 1일 1회, 예를 들면, 아침, 저녁 또는 주간에 투여될 수 있다.

[0285] 단위 용량은 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 조성물은 연장된 치료 기간 동안 투여될 수 있다. 예시적으로, 치료 기간은 적어도 약 1개월, 예를 들면, 적어도 약 3개월, 적어도 약 6개월 또는 적어도 약 1년일 수 있다. 일부 경우, 투여는 대상체의 여생 동안 실질적으로 계속될 수 있다.

[0286] 일부 실시양태에서, CDK9 억제제는 CDK9 억제제와 동시에 또는 순차적으로 하나 이상의 제2 제제(예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5개, 또는 그 이상의 제2 제제)를 투여하는 것을 포함하는 치료 계획의 부분으로서 투여될 수 있다. 순차적으로 투여되는 경우, CDK9 억제제는 하나 이상의 제2 제제 전 또는 후에 투여될 수 있다. 동시에 투여되는 경우, CDK9 억제제 및 하나 이상의 제2 제제는 동일한 경로로(예를 들면, 동일한 위치에 대한 주사; 동시에 경구적으로 섭취되는 정제), 상이한 경로로(예를 들면, 정맥내 용합을 수용하는 동안 경구적으로 섭취되는 정제), 또는 동일한 조합의 부분으로서(예를 들면, CDK9 억제제 및 하나 이상의 제2 제제를 포함하는 용액) 투여될 수 있다.

[0287] 본 발명에 따라 조합 치료는 넓은 투여량 범위에서 효과적일 수 있다. 예를 들면, 성인 인간의 치료에서, 1일당 0.01 내지 1000 mg, 0.5 내지 100 mg, 1 내지 50 mg, 및 5 내지 40 mg의 투여량이 사용될 수 있는 투여량의 예이다. 정확한 투여량은 선택된 제제, 투여 경로, 투여되는 화합물의 형태, 치료되는 대상체, 치료되는 대상체의 체중, 및 담당 의사의 선호도 및 경험에 따라 좌우될 것이다.

[0288] 경구 투여를 위한 약학 조성물

[0289] 일부 실시양태에서, 개시내용은 본 개시내용의 적어도 하나의 화합물 및 경구 투여에 적합한 약학 부형제를 함유하는 경구 투여를 위한 약학 조성물을 제공한다. 조성물은 고체, 액체, 겔, 반액체, 또는 반고체의 형태일 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물은 제2 제제를 추가로 포함한다.

[0290] 일부 실시양태에서, 본 발명은 (i) CDK9 억제제; 및 (ii) 경구 투여에 적합한 약학 부형제를 함유하는 경구 투여를 위한 고체 약학 조성물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 (iii) 제3 제제 또는 심지어 제4 제제를 추가로 함유한다. 일부 실시양태에서, 각각의 화합물 또는 제제는 치료적 유효량으로 존재한다. 다른 실시양태에서, 하나 이상의 화합물 또는 제제는 치료량 이하의 양으로 존재하고, 화합물 또는 제제는 상승작용적으로 작용하여 치료적으로 유효한 약학 조성물을 제공한다.

[0291] 경구 투여에 적합한 개시내용의 약학 조성물은 별개의 제형으로서, 예를 들면, 각각 활성 성분의 예정된 양을 분말 또는 과립, 용액, 또는 수성 또는 비수성 액체 중의 현탁액, 수중유 에멀전, 또는 유중수 액체 에멀전, 또는 분산성 분말 또는 과립, 또는 시럽 또는 엘릭서제로서 함유하는 경질 또는 연질 캡슐, 카세, 트로키, 로젠지, 또는 정제, 또는 액체 또는 에어로졸 스프레이로서 제시될 수 있다. 이러한 제형은 임의의 약제학 방법에 의해 제조될 수 있고, 이는 전형적으로 활성 성분(들)을 담체와 함께 하도록 하는 단계를 포함한다. 일반적으로, 조성물은 활성 성분(들)을 액체 담체 또는 미분된 고체 담체 또는 둘 다와 균일하고 밀접하게 혼합한 다음, 필요한 경우, 생성물을 원하는 형상으로 성형함으로써 제조된다. 예를 들면, 정제는 압축 또는 성형에

의해, 임의로 하나 이상의 보조 성분과 함께 제조될 수 있다. 압축 정제는 임의로 부형제, 예를 들면, 이에 한정되지 않지만, 결합제, 활택제, 불활성 희석제, 및/또는 계면활성제 또는 분산제와 혼합된 활성 성분(들)을 적합한 기계에서 자유 유동 형태, 예를 들면, 분말 또는 과립으로 압축함으로써 제조될 수 있다. 성형된 정제는 불활성 액체 희석제로 습윤된 분말화된 화합물의 혼합물을 적합한 기계에서 성형함으로써 제조될 수 있다.

[0292] 본 개시내용은 물이 일부 화합물의 분해를 촉진할 수 있기 때문에 활성 성분을 포함하는 무수 약학 조성물 및 제형을 추가로 포함한다. 예를 들면, 물은 시간에 따른 제제의 저장 수명 또는 안정성과 같은 특성을 결정하기 위하여 장기간 저장을 모방하는 수단으로서 약학 분야에서 첨가될 수 있다(예를 들면, 5%). 개시내용의 무수 약학 조성물 및 제형은 무수 또는 저수분 함유 성분 및 저수분 또는 저습기 조건을 사용하여 제조할 수 있다. 락토스를 함유하는 개시내용의 약학 조성물 및 제형은 제조, 포장, 및/또는 저장 동안 수분 및/또는 습기와 실질적인 접촉이 예상되는 경우 무수로 만들어질 수 있다. 무수 약학 조성물은 이의 무수 성질이 유지되도록 제조되고 저장될 수 있다. 따라서, 무수 조성물은 적합한 제제 키트에 포함될 수 있도록 물에 대한 노출을 방지하는 것으로 공지된 물질을 사용하여 포장될 수 있다. 적합한 포장재의 예는 밀봉된 호일, 플라스틱 등, 단위 용량 컨테이너, 블리스터 팩, 및 스트립 팩을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0293] 활성 성분은 통상적인 약학 조제 기술에 따라 약학적 담체와 밀접한 혼합으로 조합될 수 있다. 담체는 투여에 바람직한 제제의 형태에 따라 광범위한 형태를 가질 수 있다. 경구 제형을 위한 조성물의 제조에서, 임의의 일반적인 약학적 매질이 경구 액체 제제(예를 들면, 현탁액, 용액, 및 엘릭서제) 또는 에어로졸의 경우, 담체, 예를 들면, 물, 글리콜, 오일, 알코올, 향미제, 보존제, 착색제 등으로서 사용될 수 있거나, 경구 고체 제제의 경우, 일부 실시양태에서 락토스를 사용하지 않고, 담체, 예를 들면, 전분, 당, 미세결정질 셀룰로스, 희석제, 과립제, 활택제, 결합제, 및 봉해제가 사용될 수 있다. 예를 들면, 적합한 담체는 고체 경구 제제의 경우 분말, 캡슐, 및 정제를 포함한다. 필요한 경우, 정제는 표준 수성 또는 비수성 기술에 의해 코팅될 수 있다.

[0294] 약학 조성물 및 제형에서 사용되는데 적합한 결합제는 옥수수 전분, 감자 전분, 또는 다른 전분, 젤라틴, 천연 및 합성 검, 예를 들면, 아카시아, 알긴산나트륨, 알긴산, 다른 알기네이트, 트라가칸트 분말, 구아 검, 셀룰로스 및 이의 유도체(예를 들면, 에틸 셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트, 카복시메틸 셀룰로스 칼슘, 나트륨 카복시메틸 셀룰로스), 폴리비닐 피롤리돈, 메틸 셀룰로스, 전호화 전분, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스, 미세결정질 셀룰로스, 및 이의 혼합물을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0295] 본원에 개시된 약학 조성물 및 제형에서 사용하기 위한 적합한 충전제의 예는 탈크, 탄산칼슘(예를 들면, 과립 또는 분말), 미세결정질 셀룰로스, 분말 셀룰로스, 텍스트레이트, 카올린, 만니톨, 규산, 소르비톨, 전분, 전호화 전분, 및 이의 혼합물을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0296] 봉해제는 수성 환경에 노출시 정제가 봉해되도록 하기 위하여 개시내용의 조성물에서 사용될 수 있다. 너무 많은 봉해제는 병에서 봉해될 수 있는 정제를 만들 수 있다. 너무 적은 봉해제는 봉해가 발생하는데 부족할 수 있고, 제형에서 활성 성분(들)의 방출 속도 및 정도를 변경시킬 수 있다. 너무 적거나 너무 많아서 활성 성분(들)의 방출을 해롭게 변경하는 것이 아닌 봉해제의 충분한 양이 본원에 개시된 화합물의 제형을 형성하는데 사용될 수 있다. 사용된 봉해제의 양은 제제 유형 및 투여 방식에 따라 다양할 수 있고, 당업자에게 용이하게 인식 가능할 수 있다. 약 0.5 내지 약 15 중량%의 봉해제, 또는 약 1 내지 약 5 중량%의 봉해제가 약학 조성물에서 사용될 수 있다. 개시내용의 약학 조성물 및 제형을 형성하는데 사용될 수 있는 봉해제는 한천, 알긴산, 탄산칼슘, 미세결정질 셀룰로스, 크로스카멜로스 나트륨, 크로스포비돈, 폴라크틸린 칼슘, 나트륨 전분 글리콜레이트, 감자 또는 타피오카 전분, 다른 전분, 전호화 전분, 다른 전분, 클레이, 다른 알긴, 다른 셀룰로스, 검 또는 이의 혼합물을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0297] 개시내용의 약학 조성물 및 제형을 형성하는데 사용될 수 있는 활택제는 스테아르산칼슘, 스테아르산마그네슘, 광유, 경광유, 글리세린, 소르비톨, 만니톨, 폴리에틸렌 글리콜, 다른 글리콜, 스테아르산, 나트륨 라우릴 설페이트, 탈크, 수소화된 식물성 오일(예를 들면, 땅콩유, 면실유, 해바라기유, 참기름, 올리브유, 옥수수유, 및 대두유), 스테아르산아연, 에틸 올레에이트, 에틸아우레에이트, 한천, 또는 이의 혼합물을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 추가의 활택제는, 예를 들면, 실로이드 실리카 겔, 합성 실리카의 응고된 에어로졸, 또는 이의 혼합물을 포함한다. 활택제는 추가로 약학 조성물의 약 1 중량% 미만의 양으로 첨가될 수 있다.

[0298] 수성 현탁액 및/또는 엘릭서제가 경구 투여에 바람직한 경우, 그 안의 활성 성분은 물, 에탄올, 프로필렌 글리콜, 글리세린 및 이의 다양한 조합으로서 이러한 희석제와 함께 다양한 감미제 또는 향미제, 착색제 또는 안료, 및 바람직한 경우, 유화제 및/또는 현탁제와 조합될 수 있다.

- [0299] 정제는 코팅되지 않거나, 위장관에서 분해 및 흡수를 지연시키고 따라서 장기간 동안 지속된 작용을 제공하는 공지된 기술에 의해 코팅될 수 있다. 예를 들면, 시간 지연 물질, 예를 들면, 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트가 사용될 수 있다. 경구 사용을 위한 제제는 또한 활성 성분이 불활성 고체 희석제, 예를 들면, 탄산칼슘, 인산칼슘 또는 카올린과 혼합되는 경질 젤라틴 캡슐, 또는 활성 성분이 물 또는 오일 매질, 예를 들면, 땅콩유, 액체 파라핀 또는 올리브유와 혼합되는 연질 젤라틴 캡슐로서 제시될 수 있다.
- [0300] 개시내용의 약학 조성물 및 제형을 형성하는데 사용될 수 있는 계면활성제는 친수성 계면활성제, 친유성 계면활성제, 및 이의 혼합물을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 즉, 친수성 계면활성제의 혼합물이 사용될 수 있거나, 친유성 계면활성제의 혼합물이 사용될 수 있거나, 적어도 하나의 친수성 계면활성제와 적어도 하나의 친유성 계면활성제의 혼합물이 사용될 수 있다.
- [0301] 적합한 친수성 계면활성제는 일반적으로 적어도 10의 HLB 값을 가질 수 있고, 적합한 친유성 계면활성제는 일반적으로 약 10 미만의 HLB 값을 가질 수 있다. 비이온 양친매성 화합물의 상대적인 친수성 및 소수성을 특성화하는데 사용되는 경험적 파라미터는 친수성-친유성 평형("HLB" 값)이다. 낮은 HLB 값을 가진 계면활성제는 더 친유성 또는 소수성이고, 오일 중에 더 큰 용해도를 갖고, 더 높은 HLB 값을 가진 계면활성제는 더 친수성이고, 수성 용액 중에 더 큰 용해도를 갖는다. 친수성 계면활성제는 일반적으로 약 10 초과의 HLB 값을 갖는 이러한 화합물, HLB 규모가 일반적으로 적용되지 않는 음이온성, 양이온성, 또는 양쪽이온성 화합물인 것으로 간주된다. 유사하게, 친유성(즉, 소수성) 계면활성제는 약 10 이하의 HLB 값을 갖는 화합물이다. 그러나, 계면활성제의 HLB 값은 단지 일반적으로 산업적, 약학적 및 미용적 애플리케이션의 제제를 가능하게 하는데 일반적으로 사용되는 개략적인 안내이다.
- [0302] 친수성 계면활성제는 이온성 또는 비이온성일 수 있다. 적합한 이온성 계면활성제는 알킬암모늄 염; 플루시드산 염; 아미노산, 올리고펩타이드, 및 폴리펩타이드의 지방산 유도체; 아미노산, 올리고펩타이드, 및 폴리펩타이드의 글리세라이드; 레시틴 및 수소화된 레시틴; 리소레시틴 및 수소화된 리소레시틴; 인지질 및 이의 유도체; 리소인지질 및 이의 유도체; 카르니틴 지방산 에스테르 염; 알킬설페이트의 염; 지방산 염; 나트륨 도큐세이트; 아실악틸레이트; 모노- 및 디-글리세라이드의 모노- 및 디-아세틸화 타르타르산 에스테르; 석시닐레이트화된 모노- 및 디-글리세라이드; 모노- 및 디-글리세라이드의 시트르산 에스테르; 및 이의 혼합물을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.
- [0303] 상기 언급된 군에서, 이온성 계면활성제는, 예로서, 레시틴, 리소레시틴, 인지질, 이소인지질 및 이의 유도체; 카르니틴 지방산 에스테르 염; 알킬설페이트의 염; 지방산 염; 나트륨 도큐세이트; 아실악틸레이트; 모노- 및 디-글리세라이드의 모노- 및 디-아세틸화 타르타르산 에스테르; 석시닐레이트화된 모노- 및 디-글리세라이드; 모노- 및 디-글리세라이드의 시트르산 에스테르; 및 이의 혼합물을 포함한다.
- [0304] 이온성 계면활성제는 레시틴, 리소레시틴, 포스파티딜콜린, 포스파티딜에탄올아민, 포스파티딜글리세롤, 포스파티드산, 포스파티딜세린, 리소포스파티딜콜린, 리소포스파티딜에탄올아민, 리소포스파티딜글리세롤, 리소포스파티드산, 리소포스파티딜세린, PEG-포스파티딜에탄올아민, PVP-포스파티딜에탄올아민, 지방산의 락틸릭 에스테르, 스테아로일-2-락틸레이트, 스테아로일 락틸레이트, 석시닐화된 모노글리세라이드, 모노/디글리세라이드의 모노/디아세틸화된 타르타르산 에스테르, 모노/디글리세라이드의 시트르산 에스테르, 콜릴사르코신, 카프로에이트, 카프릴레이트, 카프레이트, 라우레이트, 미리스테이트, 팔미테이트, 올레에이트, 리시놀레에이트, 리놀레에이트, 리놀레네이트, 스테아레이트, 라우릴 설페이트, 테라세실 설페이트, 도큐세이트, 라우로일 카르니틴, 팔미토일 카르니틴, 미리스토일 카르니틴, 및 이의 염 및 혼합물의 이온화된 형태일 수 있다.
- [0305] 친수성 비이온성 계면활성제는 알킬글루코사이드; 알킬말토사이드; 알킬티오글루코사이드; 라우릴 매크로콜글리세라이드; 폴리옥시알킬렌 알킬 에테르, 예를 들면, 폴리에틸렌 글리콜 알킬 에테르; 폴리옥시알킬렌 알킬페놀, 예를 들면, 폴리에틸렌 글리콜 알킬 페놀; 폴리옥시알킬렌 알킬 페놀 지방산 에스테르, 예를 들면, 폴리에틸렌 글리콜 지방산 모노에스테르 및 폴리에틸렌 글리콜 지방산 디에스테르; 폴리에틸렌 글리콜 글리세롤 지방산 에스테르; 폴리글리세롤 지방산 에스테르; 폴리옥시알킬렌 소르비탄 지방산 에스테르, 예를 들면, 폴리에틸렌 글리콜 소르비탄 지방산 에스테르; 글리세라이드, 식물성 오일, 수소화된 식물성 오일, 지방산, 및 스테롤의 군 중 적어도 하나의 멤버와 폴리올의 친수성 트랜스에스테르화 생성물; 폴리옥시에틸렌 스테롤, 이의 유도체, 및 유사체; 폴리옥시에틸화된 비타민 및 이의 유도체; 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체; 및 이의 혼합물; 폴리에틸렌 글리콜 소르비탄 지방산 에스테르 및 트리글리세라이드, 식물성 오일, 및 수소화된 식물성 오일의 군 중 적어도 하나의 멤버와 폴리올의 친수성 트랜스에스테르화 생성물을 포함할 수 있지만 이에 한정되지 않는다. 폴리올은 글리세롤, 에틸렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 소르비톨, 프로필렌 글리콜, 펜타에리트리

톨, 또는 사카라이드일 수 있다.

[0306] 다른 친수성 비이온성 계면활성제는, 제한 없이, PEG-10 라우레이트, PEG-12 라우레이트, PEG-20 라우레이트, PEG-32 라우레이트, PEG-32 디라우레이트, PEG-12 올레에이트, PEG-15 올레에이트, PEG-20 올레에이트, PEG-20 디올레에이트, PEG-32 올레에이트, PEG-200 올레에이트, PEG-400 올레에이트, PEG-15 스테아레이트, PEG-32 디스테아레이트, PEG-40 스테아레이트, PEG-100 스테아레이트, PEG-20 디라우레이트, PEG-25 글리세릴 트리올레에이트, PEG-32 디올레에이트, PEG-20 글리세릴 라우레이트, PEG-30 글리세릴 라우레이트, PEG-20 글리세릴 스테아레이트, PEG-20 글리세릴 올레에이트, PEG-30 글리세릴 올레에이트, PEG-30 글리세릴 라우레이트, PEG-40 글리세릴 라우레이트, PEG-40 팜핵유, PEG-50 수소화된 피마자유, PEG-40 피마자유, PEG-35 피마자유, PEG-60 피마자유, PEG-40 수소화된 피마자유, PEG-60 수소화된 피마자유, PEG-60 옥수수유, PEG-6 카프레이트/카프릴레이트 글리세라이드, PEG-8 카프레이트/카프릴레이트 글리세라이드, 폴리글리세릴-10 라우레이트, PEG-30 콜레스테롤, PEG-25 피토 스테롤, PEG-30 소야 스테롤, PEG-20 트리올레에이트, PEG-40 소르비탄 올레에이트, PEG-80 소르비탄 라우레이트, 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 80, POE-9 라우릴 에테르, POE-23 라우릴 에테르, POE-10 올레일 에테르, POE-20 올레일 에테르, POE-20 스테아릴 에테르, 토크페릴 PEG-100 석시네이트, PEG-24 콜레스테롤, 폴리글리세릴-10 올레에이트, 트윈 40, 트윈 60, 수크로스 모노스테아레이트, 수크로스 모노라우레이트, 수크로스 모노팔미테이트, PEG 10-100 노닐 페놀 시리즈, PEG 15-100 옥틸 페놀 시리즈, 및 폴록사머를 포함한다.

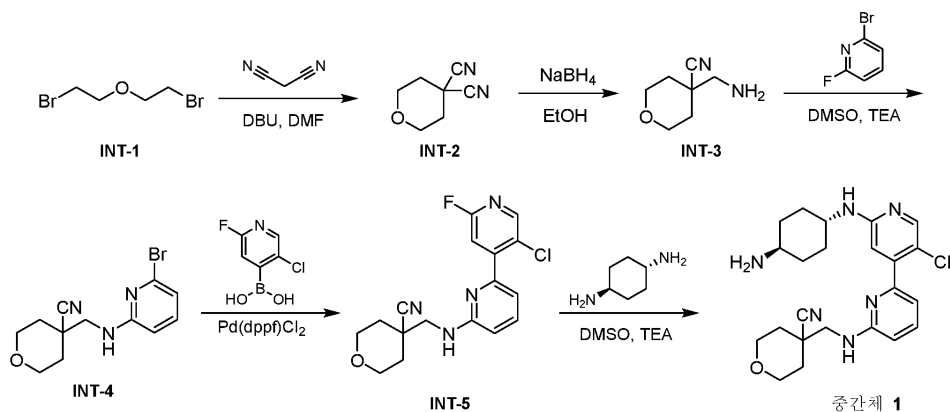
[0307] 적합한 친유성 계면활성제는, 오직 예시로서, 지방 알코올; 글리세롤 지방산 에스테르; 아세틸화된 글리세롤 지방산 에스테르; 저급 알코올 지방산 에스테르; 프로필렌 글리콜 지방산 에스테르; 소르비탄 지방산 에스테르; 폴리에틸렌 글리콜 소르비탄 지방산 에스테르; 스테롤 및 스테롤 유도체; 폴리옥시에틸화된 스테롤 및 스테롤 유도체; 폴리에틸렌 글리콜 알킬 에테르; 당 에스테르; 당 에테르; 모노- 및 디-글리세라이드의 락트산 유도체; 글리세라이드, 식물성 오일, 수소화된 식물성 오일, 지방산 및 스테롤의 군 중 적어도 하나의 멤버와 폴리올의 소수성 트랜스에스테르화 생성물; 유용성 비타민/비타민 유도체; 및 이의 혼합물을 포함한다. 이러한 군 내에서, 바람직한 친유성 계면활성제는 글리세롤 지방산 에스테르, 프로필렌 글리콜 지방산 에스테르, 및 이의 혼합물을 포함하거나, 식물성 오일, 수소화된 식물성 오일, 및 트리글리세라이드의 군 중 적어도 하나의 멤버와 폴리올의 소수성 트랜스에스테르화 생성물이다.

[0308] 하나의 실시양태에서, 조성물은 본 개시내용의 화합물의 우수한 가용화 및/또는 용해를 보장하고 본 개시내용의 화합물의 침전을 최소화하기 위하여 가용화제를 포함할 수 있다. 이는 비경구 사용을 위한 조성물, 예를 들면, 주사용 조성물에 있어서 특히 중요할 수 있다. 가용화제는 또한 친수성 약물 및/또는 다른 성분, 예를 들면, 계면활성제의 용해도를 증가시키거나, 안정하거나 균질한 용액 또는 분산액으로서 조성물을 유지하기 위하여, 첨가될 수 있다.

[0309] 적합한 가용화제의 예는 알코올 및 폴리올, 예를 들면, 에탄올, 이소프로판올, 부탄올, 벤질 알코올, 에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 부탄디올 및 이의 이성질체, 글리세롤, 펜타에리트리톨, 소르비톨, 만니톨, 트랜스큐톨, 디메틸 이소소르비드, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜, 폴리비닐알코올, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 및 다른 셀룰로스 유도체, 사이클로덱스트린 및 사이클로덱스트린 유도체; 약 200 내지 약 6000의 평균 분자량을 갖는 폴리에틸렌 글리콜의 에테르, 예를 들면, 테트라하이드로푸르피릴 알코올 PEG 에테르(글리코푸를) 또는 메톡시 PEG; 아마이드 및 다른 질소 함유 화합물, 예를 들면, 2-피롤리돈, 2-피페리돈, ϵ -카프로락탐, N-알킬피롤리돈, N-하이드록시알킬피롤리돈, N-알킬피페리돈, N-알킬카프로락탐, 디메틸아세트아미드 및 폴리비닐피롤리돈; 에스테르, 예를 들면, 에틸 프로피오네이트, 트리부틸시트레이트, 아세틸 트리에틸시트레이트, 아세틸 트리부틸 시트레이트, 트리에틸시트레이트, 에틸 올레에이트, 에틸 카프릴레이트, 에틸 부티레이트, 트리아세틴, 프로필렌 글리콜 모노아세테이트, 프로필렌 글리콜 디아세테이트, ϵ -카프로락톤 및 이의 이성질체, δ -발레로락톤 및 이의 이성질체, β -부티로락톤 및 이의 이성질체; 및 당업계에 공지된 다른 가용화제, 예를 들면, 디메틸 아세트아미드, 디메틸 이소소르비드, N-메틸 피롤리돈, 모노옥타노인, 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 및 물을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0310] 가용화제의 혼합물이 또한 사용될 수 있다. 예는 트리아세틴, 트리에틸시트레이트, 에틸 올레에이트, 에틸 카프릴레이트, 디메틸아세트아미드, N-메틸피롤리돈, N-하이드록시에틸피롤리돈, 폴리비닐피롤리돈, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필 사이클로덱스트린, 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜 200-100, 글리코푸를, 트랜스큐톨, 프로필렌 글리콜, 및 디메틸 이소소르비드를 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 특히 바람직한 가용화제는 소르비톨, 글리세롤, 트리아세틴, 에틸 알코올, PEG-400, 글리코푸를 및 프로필렌 글리콜을 포함한다.

- [0311] 포함될 수 있는 가용화제의 양은 특정하게 제한되지 않는다. 주어진 가용화제의 양은 생물학적으로 허용되는 양으로 제한될 수 있고, 이는 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 일부 상황에서, 예를 들면, 약물 농도를 최대화하기 위하여, 생물학적으로 허용되는 양을 훨씬 초과하는 가용화제의 양을 포함하고, 조성물을 환자에게 제공하기 전에 통상적인 기술, 예를 들면, 증류 또는 증발을 사용하여 과량의 가용화제를 제거하는 것이 유리할 수 있다. 존재하는 경우, 가용화제는 약물 및 다른 부형제의 조합된 중량을 기준으로 10 중량%, 25 중량%, 50 중량%, 100 중량%, 또는 약 200 중량% 이하의 중량비일 수 있다. 필요한 경우, 5%, 2%, 1% 또는 훨씬 더 적은 양과 같이 매우 소량의 가용화제가 또한 사용될 수 있다. 전형적으로, 가용화제는 약 1 중량% 내지 약 100 중량%, 더 전형적으로 약 5 중량% 내지 약 25 중량%의 양으로 존재할 수 있다.
- [0312] 조성물은 추가로 하나 이상의 약학적으로 허용되는 첨가제 및 부형제를 포함할 수 있다. 이러한 첨가제 및 부형제는, 제한 없이, 탈점착제, 소포제, 완충제, 중합체, 항산화제, 보존제, 킬레이트제, 점도조절제, 등장화제, 향미제, 착색제, 부취제, 유백제, 현탁제, 결합제, 충전제, 가소제, 활택제, 및 이의 혼합물을 포함한다.
- [0313] 추가로, 산 또는 염기는 가공을 촉진하거나 안정성을 강화시키거나 다른 이유로 조성물에 혼입될 수 있다. 약학적으로 허용되는 염기의 예는 아미노산, 아미노산 에스테르, 수산화암모늄, 수산화칼륨, 수산화나트륨, 탄산수소나트륨, 수산화알루미늄, 탄산칼슘, 수산화마그네슘, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 합성 알루미늄 실리케이트, 합성 하이드로칼사이트, 마그네슘 알루미늄 수산화물, 디이소프로필에틸아민, 에탄올아민, 에틸렌디아민, 트리에탄올아민, 트리에틸아민, 트리아소프로판올아민, 트리메틸아민, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(TRIS) 등을 포함한다. 또한 약학적으로 허용되는 산, 예를 들면, 아세트산, 아크릴산, 아디프산, 알긴산, 알칸설폰산, 아미노산, 아스코르브산, 벤조산, 붕산, 부티르산, 탄산, 시트르산, 지방산, 포름산, 푸마르산, 글루콘산, 하이드로퀴노설폰산, 이소아스코르브산, 락트산, 말레산, 옥살산, 파라-브로모페닐설폰산, 프로피온산, p-톨루엔설폰산, 살리실산, 스테아르산, 석신산, 탄닌산, 타르타르산, 티오글리콜산, 톨루엔설폰산, 요산 등의 염인 염기가 적합하다. 다양성자산의 염, 예를 들면, 인산나트륨, 인산수소나트륨, 및 인산이수소나트륨이 또한 사용될 수 있다. 염기가 염인 경우, 양이온은 임의의 편리하고 약학적으로 허용되는 양이온, 예를 들면, 암모늄, 알칼리 금속, 알칼리 토금속 등일 수 있다. 예는 나트륨, 칼륨, 리튬, 마그네슘, 칼슘 및 암모늄을 포함할 수 있지만 이에 한정되지 않는다.
- [0314] 적합한 산은 약학적으로 허용되는 유기 또는 무기 산이다. 적합한 무기 산의 예는 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 황산, 질산, 붕산, 인산 등을 포함한다. 적합한 유기 산의 예는 아세트산, 아크릴산, 아디프산, 알긴산, 알칸설폰산, 아미노산, 아스코르브산, 벤조산, 붕산, 부티르산, 탄산, 시트르산, 지방산, 포름산, 푸마르산, 글루콘산, 하이드로퀴노설폰산, 이소아스코르브산, 락트산, 말레산, 메탄설폰산, 옥살산, 파라-브로모페닐설폰산, 프로피온산, p-톨루엔설폰산, 살리실산, 스테아르산, 석신산, 탄닌산, 타르타르산, 티오글리콜산, 톨루엔설폰산, 요산 등을 포함한다.
- [0315] **실시예**
- [0316] 하기 약어가 실시예에서 사용된다: ATP = 아데노신 트리포스페이트, DBU = 1,8-디아자비사이클로[5.4.0]운데크-7-엔, DCE = 1,2-디클로로에탄, DCM = 디클로로메탄, DEA = 디에틸아민, DHP = 디하이드로피란, DIPEA = N,N-디이소프로필에틸아민, DME = 디메톡시에탄, DMF = 디메틸포름아미드, DMSO = 디메틸 설펝사이드, EtOH = 에탄올, DTT = 디티오프레이톨, HPLC = 고성능 액체 크로마토그래피, PMB = *para*-메톡시벤질, PPTS = 피리디늄 p-톨루엔설포네이트, SFC = 초임계 유체 크로마토그래피, TBME = *tert*-부틸 메틸 에테르, TEA = 트리에틸아민, TFA = 트리플루오로아세트산, THF = 테트라하이드로퓨란, THP = 테트라하이드로피란.
- [0317] 모든 화학물질, 시약, 및 용매는 이용 가능한 상업적 공급원으로부터 구입하였고 추가의 정제 없이 사용하였다.
- [0318] **실시예 1: 4-(((2'-(((1*R*,4*R*)-4-아미노사이클로헥실)아미노)-5'-클로로-[2,4'-비피리딘]-6-일)아미노)메틸)테트라하이드로-2*H*-피란-4-카보니트릴(중간체 1)의 합성**

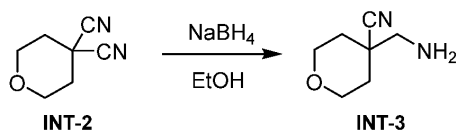


단계 1: 테트라하이드로-4H-피란-4,4-디카보니트릴(INT-2)의 제조



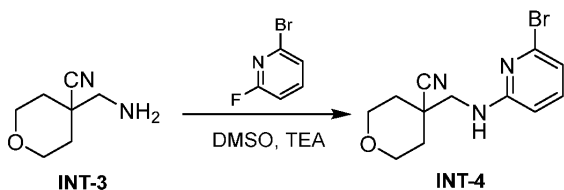
DMF(30 mL) 중의 1-브로모-2-(2-브로모에톡시)에탄(INT-1, 20 g, 86.24 mmol) 및 프로판디니트릴(6.27 g, 94.86 mmol)의 용액에 DBU(26.26 g, 172.48 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 85℃에서 3시간 동안 교반하고, 주위 온도로 냉각하고, 물(100 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(100 mL × 3)로 추출하였다. 조합된 유기상을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하여 테트라하이드로-4H-피란-4,4-디카보니트릴(INT-2, 12.61 g, 미정제)을 갈색 고체로서 수득하였다. 미정제 생성물을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 직접적으로 사용하였다. ¹H NMR(400 MHz, 메탄올-d₄) δ = 3.86-3.77(m, 4H), 2.32-2.21(m, 4H).

단계 2: 4-(아미노메틸)테트라하이드로-2H-피란-4-카보니트릴(INT-3)의 제조



EtOH(270 mL) 중의 테트라하이드로-4H-피란-4,4-디카보니트릴(INT-2, 9.0 g, 66.10 mmol)의 용액에 NaBH₄(7.50 g, 198.31 mmol)를 나누어 가하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 4시간 동안 교반하고, 물(200 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트(200 mL × 3)로 추출하였다. 조합된 유기상을 염수(150 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하여 4-(아미노메틸)테트라하이드로-2H-피란-4-카보니트릴(INT-3, 7.23 g, 78% 수율)을 갈색 오일로서 수득하였다. 미정제 생성물을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 직접적으로 사용하였다.

단계 3: 4-(((6-브로모피리딘-2-일)아미노)메틸)테트라하이드로-2H-피란-4-카보니트릴(INT-4)의 제조

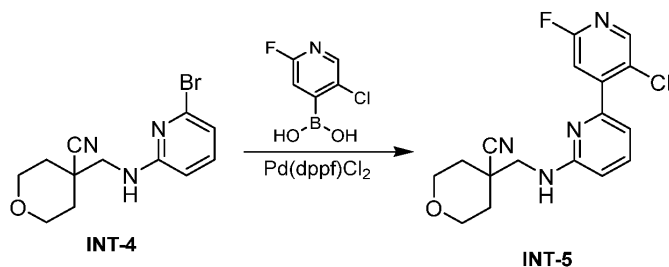


DMSO(80 mL) 중의 4-(아미노메틸)테트라하이드로-2H-피란-4-카보니트릴(INT-3, 7.23 g, 51.58 mmol) 및 2-브로모-6-플루오로-피리딘(7.72 g, 43.84 mmol)의 용액에 TEA(13.05 g, 128.94 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 130℃에서 18시간 동안 교반하고, 주위 온도로 냉각하고, 에틸 아세테이트(100 mL)로 희석하고, 포화 NaHCO₃ 용액 및 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 수득된 잔여물을

실리카 겔 크로마토그래피(바이오타지(Biotage) 20 g 실리카 플래시 컬럼; 에틸 아세테이트 중의 0-25% 석유 에테르 @ 40 mL/분)로 정제하여 4-(((6-브로모피리딘-2-일)아미노)메틸)테트라하이드로-2H-피란-4-카보니트릴(INT-4, 3.8 g, 18.35% 수율)을 담녹색 고체로서 수득하였다. MS(ESI) m/z = 296.1 [M+H]⁺.

[0329]

단계 4: 4-(((5'-클로로-2'-플루오로-[2,4'-비피리딘]-6-일)아미노)메틸)테트라하이드로-2H-피란-4-카보니트릴(INT-5)의 제조



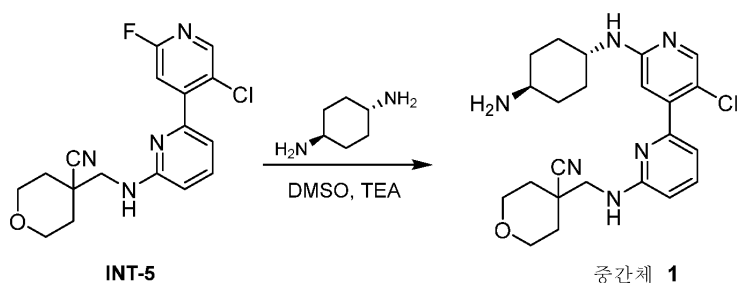
[0330]

[0331]

DME(40 mL) 중의 4-(((6-브로모피리딘-2-일)아미노)메틸)테트라하이드로-2H-피란-4-카보니트릴(INT-4, 3.8 g, 12.83 mmol), (5-클로로-2-플루오로-4-피리딜)보론산(3.37 g, 19.25 mmol), 및 Pd(dppf)Cl₂(938.84 mg, 1.28 mmol)의 용액에 Na₂CO₃(2 M, 16.04 mL)을 가하였다. 반응 혼합물을 밀봉하고, 110°C에서 4시간 동안 N₂하에 교반하고, 주위 온도로 냉각하고, 물(40 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(70 mL × 3)로 추출하였다. 조합된 유기상을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 수득된 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피(바이오타지 40 g 실리카 플래시 컬럼; 에틸 아세테이트 중의 20-26% 석유 에테르 @ 80mL/분)로 정제하여 4-(((5'-클로로-2'-플루오로-[2,4'-비피리딘]-6-일)아미노)메틸)테트라하이드로-2H-피란-4-카보니트릴(INT-5, 3.6 g, 73% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. MS(ESI) m/z = 347.1 [M+H]⁺.

[0332]

단계 5: 4-(((2'-(((1R,4R)-4-아미노사이클로헥실)아미노)-5'-클로로-[2,4'-비피리딘]-6-일)아미노)메틸)테트라하이드로-2H-피란-4-카보니트릴(중간체 1)의 제조

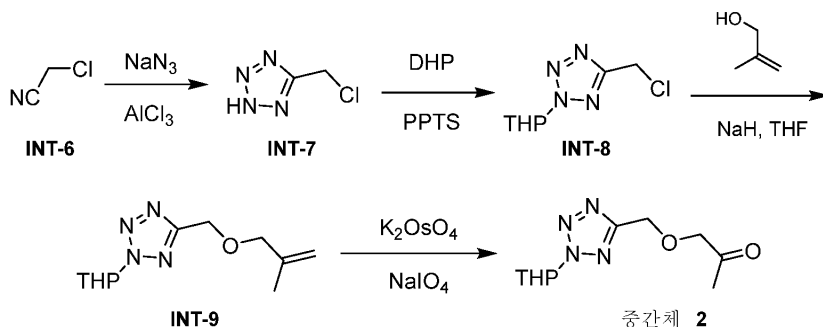


[0333]

[0334]

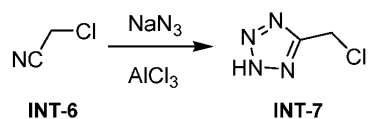
DMSO(50 mL) 중의 4-(((5'-클로로-2'-플루오로-[2,4'-비피리딘]-6-일)아미노)메틸)테트라하이드로-2H-피란-4-카보니트릴(INT-5, 4.33 g, 12.49 mmol) 및 사이클로헥산-1,4-디아민(2.14 g, 18.73 mmol)의 용액에 TEA(2.53 g, 24.97 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 110°C에서 16시간 동안 교반하고, 물(40 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(100 mL × 3)로 추출하였다. 조합된 유기상을 염수(60 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 수득된 잔여물을 에틸 아세테이트(100 mL) 중에 용해시키고, HCl/디옥산(50 mL)에 적가하고, 여과하고, 에틸 아세테이트로 세척하였다. 수득된 고체를 물(150 mL) 중에 용해시키고, NaHCO₃로 pH 9로 염기성화시키고, 에틸 아세테이트(100 mL × 3)로 추출하였다. 조합된 유기상을 염수(60 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하여 4-(((2'-(((1R,4R)-4-아미노사이클로헥실)아미노)-5'-클로로-[2,4'-비피리딘]-6-일)아미노)메틸)테트라하이드로-2H-피란-4-카보니트릴(중간체 1, 4.1 g, 61.11% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다. MS(ESI) m/z = 441.3 [M+H]⁺.

[0335] 실시예 2: 1-((2-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-2H-테트라졸-5-일)메톡시)프로판-2-온(중간체 2)의 합성



[0336]

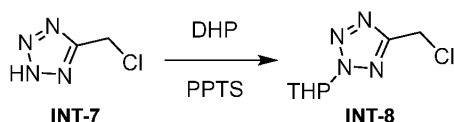
[0337] 단계 1: 5-(클로로메틸)-2H-테트라졸(INT-7)의 제조



[0338]

[0339] THF(50 mL) 중의 AlCl_3 (3.67 g, 27.55 mmol)의 용액에 NaN_3 (4.87 g, 74.97 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하고, 20℃로 냉각하였다. 2-클로로아세트니트릴(INT-6, 2.0 g, 26.49 mmol)을 가하고, 반응 혼합물을 70℃로 가열하고, 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 수득된 잔여물을 수성 HCl(37%)로 pH 2로 산성화시키고, EtOAc(100 mL $\times$ 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 5-(클로로메틸)-2H-테트라졸(INT-7, 3.0 g, 미정제)을 백색 고체로서 수득하였다. 미정제 생성물을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 직접적으로 사용하였다. ^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 5.08(s, 2H).

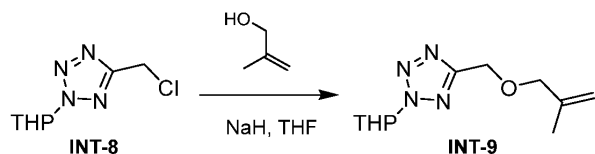
[0340] 단계 2: 5-(클로로메틸)-2-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-2H-테트라졸(INT-8)의 제조



[0341]

[0342] 아세톤(100 mL) 중의 5-(클로로메틸)-2H-테트라졸(INT-7, 3.0 g, 25.31 mmol) 및 DHP(4.26 g, 50.62 mmol)의 용액에 PPTS(203.54 mg, 0.809 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 45℃에서 3시간 동안 교반하고, 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피(바이오테크 20 g 실리카 플래스 컬럼; 에틸 아세테이트 중의 0-10% 석유 에테르 @ 40 mL/분)로 정제하여 5-(클로로메틸)-2-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-2H-테트라졸(INT-8, 4.6 g, 89% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 6.18(dd, J = 8.0, 2.8 Hz, 1H), 5.06(s, 2H), 3.81-3.76(m, 2H), 2.51-2.26(m, 1H), 2.25-2.13(m, 1H), 2.12-1.98(m, 1H), 1.64-1.62(m, 1H), 1.61-1.601(m, 2 H).

[0343] 단계 3: 5-(((2-메틸알릴)옥시)메틸)-2-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-2H-테트라졸(INT-9)의 제조

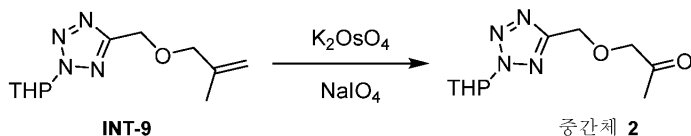


[0344]

[0345] DMF(2 mL) 중의 2-메틸프로프-2-엔-1-올(1.07 g, 14.80 mmol, 1.25 mL)의 용액에 NaH(789 mg, 19.74 mmol, 60% 순도)를 가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 5-(클로로메틸)-2-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-2H-테트라졸(INT-8, 2.0 g, 9.87 mmol)을 가하고, 반응 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하고, 염수

(50 mL)로 켄칭하고, EtOAc(50 mL × 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(50 mL × 7)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 5-(((2-메틸알릴)옥시)메틸)-2-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-2H-테트라졸(INT-9, 2.3 g, 97% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. 미정제 생성물을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 직접적으로 사용하였다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 6.15(dd, *J* = 8.0, 3.2 Hz, 1H), 4.95(s, 1H), 4.89(s, 1H), 4.71(s, 2H), 3.95(s, 2H), 3.82-3.75(m, 2H), 2.26-2.25(m, 1H), 2.25-2.24(m, 1H), 2.16-2.10(m, 1H), 1.67-1.66(m, 1H), 1.64(s, 3H), 1.62-1.58(m, 2H).

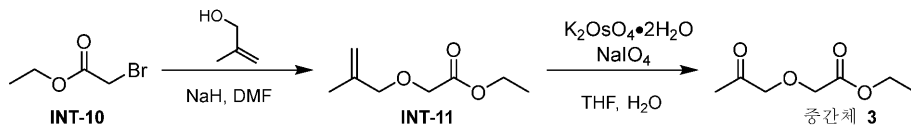
[0346] 단계 4: 1-((2-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-2H-테트라졸-5-일)메톡시)프로판-2-온(중간체 2)의 제조



[0347]

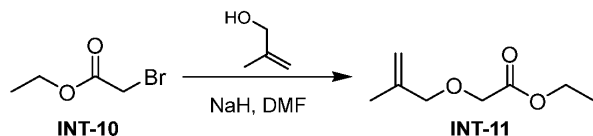
[0348] H₂O(3.6 mL) 및 THF(4 mL) 중의 5-(((2-메틸알릴)옥시)메틸)-2-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-2H-테트라졸(INT-9, 1.0 g, 4.20 mmol) 및 K₂OsO₄·2H₂O(15.46 mg, 0.042 mmol)의 용액에 H₂O(8 mL) 중의 NaIO₄(2.06 g, 9.65 mmol)의 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하고, 여과하고, EtOAc(30 mL × 5)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 1-((2-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-2H-테트라졸-5-일)메톡시)프로판-2-온(중간체 2, 800 mg, 79% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 6.17(dd, *J* = 8.0, 3.6 Hz, 1H), 5.06(s, 2H), 3.84-3.73(m, 3H), 2.24-2.15(m, 1H), 2.15-2.13(m, 1H), 1.99-1.75(m, 1H), 1.74-1.72(m, 4H), 1.64-1.59(m, 3H). MS(ESI) *m/z* = 263.3 [M+Na]⁺.

[0349] 실시예 3: 에틸 2-(2-옥소프로폭시)아세테이트(중간체 3)의 합성



[0350]

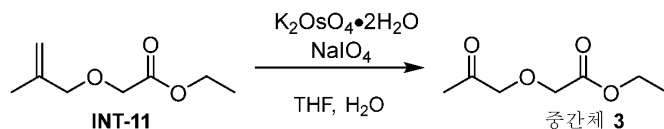
[0351] 단계 1: 에틸 2-((2-메틸알릴)옥시)아세테이트(INT-11)의 제조



[0352]

[0353] DMF(12 mL) 중의 2-메틸프로프-2-엔-1-올(1.0 g, 13.87 mmol)의 용액에 NaH(610 mg, 15.26 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 10분 동안 교반하고, 에틸 2-브로모아세테이트(INT-10, 2.32 g, 13.87 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 물(5 mL)로 0℃에서 켄칭하고, 에틸 아세테이트(20 mL × 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 수득된 잔여물을 실리카 겔(0-20% 석유 에테르 중의 에틸 아세테이트) 상의 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 에틸 2-((2-메틸알릴)옥시)아세테이트(INT-11, 780 mg, 36% 수율)를 무색 액체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 4.89-4.86(m, 1H), 4.57-4.45(m, 1H), 4.11(s, 2H), 4.09-4.06(m, 2H), 3.92-3.90(m, 2H), 1.68-1.67(m, 3H), 1.23-1.16(m, 3H). MS(ESI) *m/z* = 159.3 [M+H]⁺.

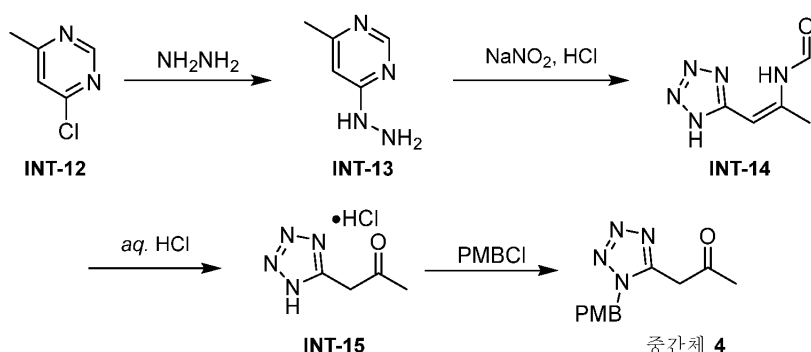
[0354] 단계 2: 에틸 2-(2-옥소프로폭시)아세테이트(중간체 3)의 제조



[0355]

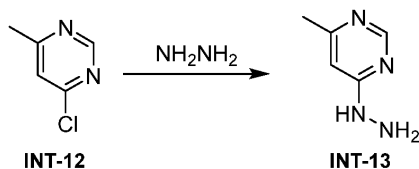
[0356] THF(8 mL) 중의 에틸 2-((2-메틸알릴)옥시)아세테이트(INT-11, 1.5 g, 9.48 mmol)의 용액에 H₂O(4 mL) 및 THF(9 mL)의 혼합물 중의 K₂OsO₄·2H₂O(34.94 mg, 0.1 mmol) 및 H₂O(12 mL) 중의 NaIO₄(4.66 g, 21.81 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 11시간 동안 교반하고, 진공하에 농축하였다. 수득된 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피(바이오타지 20 g 실리카 플래시 컬럼; 에틸 아세테이트 중의 0-10% 석유 에테르 @ 40 mL/분)로 정제하여 에틸 2-(2-옥소프로폭시)아세테이트(중간체 3, 850 mg, 56% 수율)를 무색 액체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ = 4.24-4.14(m, 6H), 2.17(s, 3H), 1.27(t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0357] 실시예 4: 1-(1-(4-메톡시벤질)-1H-테트라졸-5-일)프로판-2-온(중간체 4)의 합성



[0358]

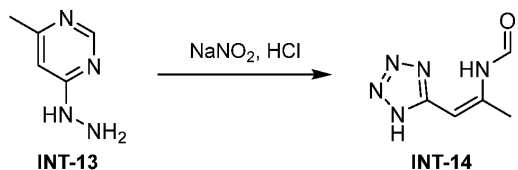
[0359] 단계 1: 4-하이드라진-6-메틸피리미딘(INT-13)의 제조



[0360]

[0361] 디옥산(30 mL) 중의 4-클로로-6-메틸-피리미딘(INT-12, 2.5 g, 19.45 mmol)의 용액에 NH₂NH₂·H₂O(1.67 g, 33.45 mmol) 및 K₂CO₃(2.74 g, 19.84 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 6시간 동안 교반하고, H₂O(20 mL)로 희석하고, EtOAc(50 mL × 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하여 4-하이드라진-6-메틸피리미딘(INT-13, 2 g, 16.11 mmol, 82.85% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. 미정제 생성물을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 직접적으로 사용하였다.

[0362] 단계 2: (Z)-N-(1-(1H-테트라졸-5-일)프로프-1-엔-2-일)포름아미드(INT-14)의 제조

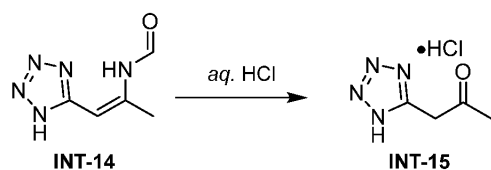


[0363]

[0364] H₂O(2 mL) 중의 4-하이드라진-6-메틸피리미딘(INT-13, 0.9 g, 7.25 mmol)의 용액에 HCl(2 M, 3.62 mL) 및 NaNO₂(500.19 mg, 7.25 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 8시간 동안 교반하고, 여과하고, 필터 케이크를 감압하에 농축하여 (Z)-N-(1-(1H-테트라졸-5-일)프로프-1-엔-2-일)포름아미드(INT-14, 0.6 g, 3.92 mmol,

54.04% 수율)를 갈색 고체로서 수득하였다. 미정제 생성물을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 직접적으로 사용하였다. **MS(ESI)** m/z = 296.1 $[M+H]^+$.

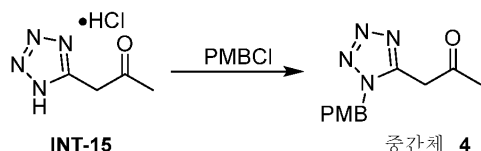
[0365] 단계 3: 5-(2-옥소프로필)-1*H*-테트라졸-1-이움 클로라이드(**INT-15**)의 제조



[0366]

[0367] H₂O(4 mL) 중의 (*Z*)-*N*-(1-(1*H*-테트라졸-5-일)프로프-1-엔-2-일)포름아미드(**INT-14**, 0.8 g, 5.22 mmol)의 용액에 HCl(1 mL)을 가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반하고, 감압하에 농축하여 5-(2-옥소프로필)-1*H*-테트라졸-1-이움 클로라이드(**INT-15**, 0.7 g, 4.31 mmol, 82.42% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. 미정제 생성물을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 직접적으로 사용하였다.

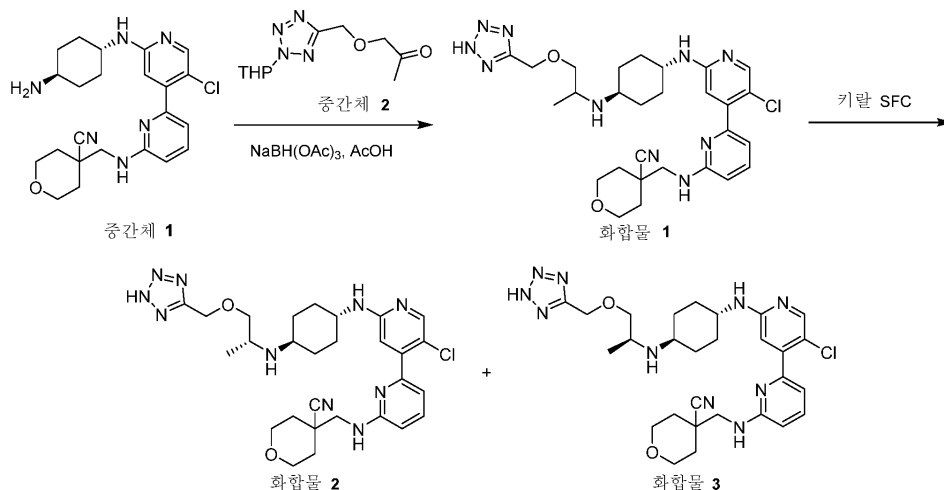
[0368] 단계 5: 1-(1-(4-메톡시벤질)-1*H*-테트라졸-5-일)프로판-2-온(**중간체 4**)의 제조



[0369]

[0370] THF(15 mL) 중의 5-(2-옥소프로필)-1*H*-테트라졸-1-이움 클로라이드(**INT-15**, 600 mg, 4.76 mmol, 1 당량) 및 1-(클로로메틸)-4-메톡시-벤젠(1.12 g, 7.14 mmol, 971.83 μ L, 1.5 당량)의 용액에 DIPEA(3.07 g, 23.79 mmol, 4.14 mL, 5 당량)를 가하였다. 반응 혼합물을 45℃에서 16시간 동안 교반하고, 물(20 mL)로 희석하고, DCM(30 mL $\times$ 3)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(40 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 수득된 잔여물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(ISCO®; 20 g 세파플래시(SepaFlash)® 실리카 플래시 컬럼, 0-6% 메탄올/디클로로메탄 @ 35 mL/분)로 정제하여 1-(1-(4-메톡시벤질)-1*H*-테트라졸-5-일)프로판-2-온(**중간체 4**, 440 mg, 1.14 mmol, 24.04% 수율, 64% 순도)을 담황색 오일로서 수득하였다. **MS(ESI)** m/z = 247.2 $[M+H]^+$.

[0371] 실시예 5: 4-(((2'-(((1*R*,4*R*)-4-(((*R*)-1-((2*H*-테트라졸-5-일)메톡시)프로판-2-일)아미노)사이클로헥실)아미노)-5'-클로로-[2,4'-비피리딘]-6-일)아미노)메틸)테트라하이드로-2*H*-피란-4-카보니트릴(화합물 2) 및 4-(((2'-(((1*S*,4*R*)-4-(((*S*)-1-((2*H*-테트라졸-5-일)메톡시)프로판-2-일)아미노)사이클로헥실)아미노)-5'-클로로-[2,4'-비피리딘]-6-일)아미노)메틸)테트라하이드로-2*H*-피란-4-카보니트릴(화합물 3)의 합성



[0372]

[0373] AcOH(204 mg, 3.40 mmol) 및 DCE(15 mL) 중의 4-(((2'-(((1*R*,4*R*)-4-아미노사이클로헥실)아미노)-5'-클로로-

[2,4'-비피리딘]-6-일)아미노)메틸)테트라하이드로-2H-피란-4-카보니트릴(**중간체 1**, 500 mg, 1.13 mmol) 및 1-((2-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-2H-테트라졸-5-일)메톡시)프로판-2-온(**중간체 2**, 354 mg, 1.47 mmol)의 용액에 NaBH(OAc)₃(336 mg, 1.59 mmol)를 0℃에서 가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하고, MeOH(5 mL)로 켄칭하고, 농축하였다. 수득된 잔여물을 분취용 HPLC(페노메넥스 루나(Phenomenex Luna) C18 75×30 mm(3 μm 입자 크기); 0-35% 아세토니트릴/물(0.225% FA); 35분; 25 mL/분)로 정제하여 4-(((2'-((4-((1-((2H-테트라졸-5-일)메톡시)프로판-2-일)아미노)사이클로헥실)아미노)-5'-클로로-[2,4'-비피리딘]-6-일)아미노)메틸)테트라하이드로-2H-피란-4-카보니트릴(**화합물 1**, 140 mg, 21% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. MS(ESI) m/z = 581.5 [M+H]⁺.

[0374]

4-(((2'-((4-((1-((2H-테트라졸-5-일)메톡시)프로판-2-일)아미노)사이클로헥실)아미노)-5'-클로로-[2,4'-비피리딘]-6-일)아미노)메틸)테트라하이드로-2H-피란-4-카보니트릴(**화합물 1**)을 키랄 SFC(키랄팩(Chiralpak) OD-3 100×4.6mm(3 μm 입자 크기); 5-40% EtOH(0.05% DEA)/CO₂; 8분; 2.8 mL/분)로 분리하여 4-(((2'-(((1R,4R)-4-(((R)-1-((2H-테트라졸-5-일)메톡시)프로판-2-일)아미노)사이클로헥실)아미노)-5'-클로로-[2,4'-비피리딘]-6-일)아미노)메틸)테트라하이드로-2H-피란-4-카보니트릴(**화합물 2**, 35 mg, 35% 수율, 97% 순도, >99%ee) 및 4-(((2'-(((1S,4R)-4-(((S)-1-((2H-테트라졸-5-일)메톡시)프로판-2-일)아미노)사이클로헥실)아미노)-5'-클로로-[2,4'-비피리딘]-6-일)아미노)메틸)테트라하이드로-2H-피란-4-카보니트릴(**화합물 3**, 35 mg, 35% 수율, 99% 순도, 97%ee)을 수득하였다.

[0375]

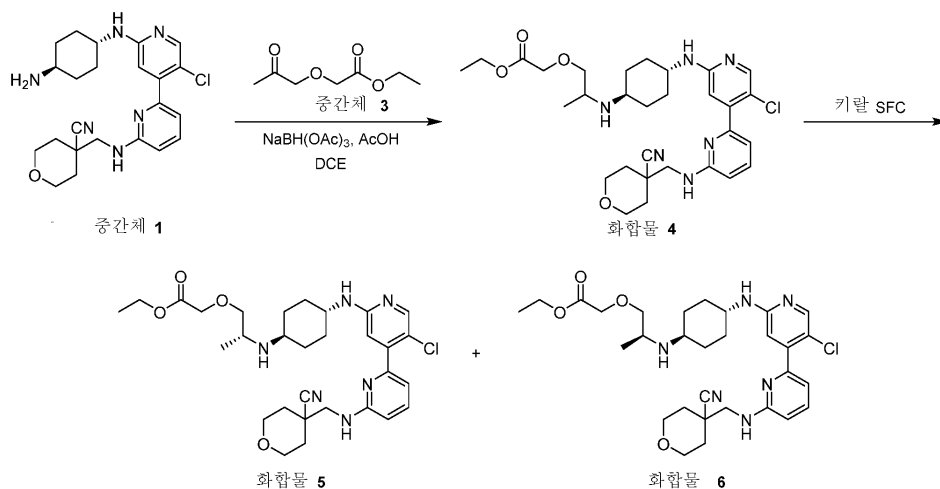
화합물 2: ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ = 8.04(s, 1H), 7.48(t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.91(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.54(s, 1H), 6.49(d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.09-5.05(m, 1H), 4.87-4.83(m, 2H), 4.45(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.97-3.95(m, 2H), 3.87-3.85(m, 1H), 3.74-3.63(m, 6H), 3.57-3.55(m, 2H), 3.22-3.21(m, 1H), 2.41-2.40(m, 2H), 2.30-2.10(m, 2H), 1.91-1.77(m, 4H), 1.76-1.70(m, 2H), 1.50-1.48(m, 3H), 1.29-1.26(m, 2H). MS(ESI) m/z = 581.5 [M+H]⁺.

[0376]

화합물 3: ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ = 8.05(s, 1H), 7.48(t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.91(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.54(s, 1H), 6.49(d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.08-5.05(m, 1H), 4.89-4.83(m, 2H), 4.45(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.97-3.95(m, 2H), 3.87-3.85(m, 1H), 3.74-3.63(m, 6H), 3.57-3.55(m, 2H), 3.22-3.21(m, 1H), 2.41-2.40(m, 2H), 2.30-2.10(m, 2H), 1.91-1.77(m, 4H), 1.76-1.70(m, 2H), 1.50-1.48(m, 3H), 1.29-1.26(m, 2H). MS(ESI) m/z = 581.5 [M+H]⁺.

[0377]

실시예 6: 에틸 2-((R)-2-(((1R,4R)-4-((5'-클로로-6-(((4-시아노테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4]-비피리딘)-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)아세테이트(**화합물 5**) 및 에틸 2-((S)-2-(((1R,4S)-4-((5'-클로로-6-(((4-시아노테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4]-비피리딘)-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)아세테이트(**화합물 6**)의 합성



[0378]

[0379]

DCE(2 mL) 중의 4-(((2'-(((1R,4R)-4-아미노사이클로헥실)아미노)-5'-클로로-[2,4'-비피리딘]-6-일)아미노)메틸)테트라하이드로-2H-피란-4-카보니트릴(**중간체 1**, 200 mg, 0.45 mmol), 에틸 2-(2-옥소프로폭시)아세테이트

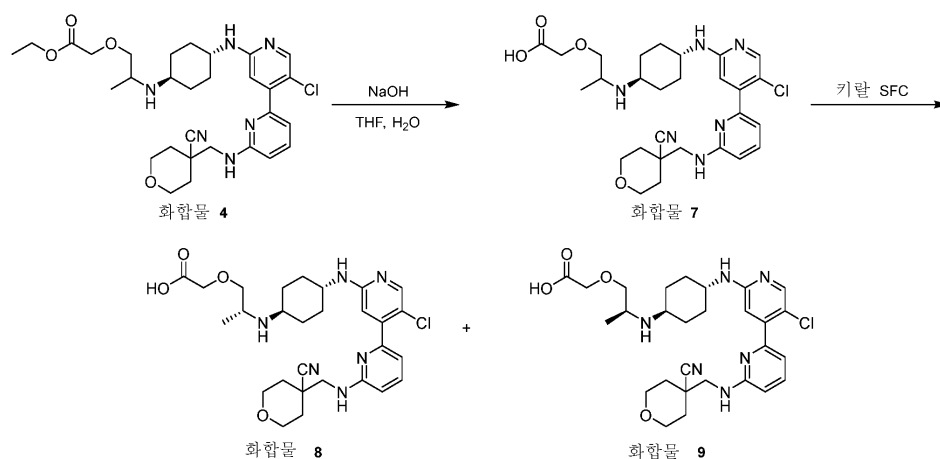
(중간체 3, 80 mg, 0.5 mmol), 및 AcOH(82 mg, 1.36 mmol)의 용액에 NaBH(OAc)₃(134 mg, 0.63 mmol)을 0℃에서 가하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 20시간 동안 교반하고, 물(10 mL)로 0℃에서 켄칭하고, 에틸 아세테이트(30 mL × 3)로 추출하였다. 조합된 유기상을 염수(30 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 수득된 잔여물을 분취용 HPLC(페노메넥스 루나 C18 100×30 mm(5 μm 입자 크기); 10-40% 아세토니트릴/물(0.225% FA); 10분; 25 mL/분)로 정제하여 에틸 2-(2-((4-((5'-클로로-6-((4-시아노테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)아세테이트(**화합물 4**)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0380] 에틸 2-(2-((4-((5'-클로로-6-((4-시아노테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)아세테이트(**화합물 4**)를 키랄 SFC(키랄팩 AD-3 100×4.6 mm(3 μm 입자 크기); 5-40% EtOH(0.05% DEA)/CO₂; 8분; 2.8 mL/분)로 추가로 분리하여 에틸 2-((R)-2-(((1R,4R)-4-((5'-클로로-6-((4-시아노테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4]-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)아세테이트(**화합물 5**, 18.8 mg, 7% 수율, >99% 순도, >99% ee) 및 에틸 2-((S)-2-(((1R,4S)-4-((5'-클로로-6-((4-시아노테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4]-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)아세테이트(**화합물 6**, 21.8 mg, 8% 수율, 99% 순도, 90% ee)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0381] **화합물 5**: ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ = 8.11(s, 1H), 7.53(t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.97(d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.55(s, 1H), 6.51(d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.78(t, J = 4.0 Hz, 1H), 4.43(d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.30-4.17(m, 2H), 4.11(s, 2H), 4.05-3.97(m, 2H), 3.81-3.76(m, 2H), 3.74-3.66(m, 2H), 3.61-3.49(m, 2H), 3.47-3.34(m, 1H), 3.19-3.01(m, 1H), 2.82-2.47(m, 1H), 2.22-2.13(m, 2H), 2.11-2.00(m, 2H), 1.97-1.90(m, 2H), 1.80-1.72(m, 2H), 1.32-1.20(m, 7H), 1.15-1.06(m, 3H). MS(ESI) m/z = 585.4 [M+H]⁺.

[0382] **화합물 6**: ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ = 8.44(s, 1H), 8.10(s, 1H), 7.52(t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.97(d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.57(s, 1H), 6.52(d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.82(t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.28-4.20(m, 2H), 4.17-4.11(m, 2H), 4.03-3.97(m, 2H), 3.81-3.64(m, 7H), 3.31-3.27(m, 1H), 3.02-2.92(m, 1H), 2.28-2.11(m, 4H), 1.97-1.89(m, 2H), 1.81-1.72(m, 2H), 1.67-1.46(m, 2H), 1.33-1.25(m, 8H). MS(ESI) m/z = 585.4 [M+H]⁺.

[0383] 실시예 7: 2-((R)-2-(((1R,4R)-4-((5'-클로로-6-((4-시아노테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)아세트산(**화합물 8**) 및 2-((S)-2-(((1R,4S)-4-((5'-클로로-6-((4-시아노테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)아세트산(**화합물 9**)의 합성



[0384]

[0385] THF(3 mL) 및 H₂O(1 mL) 중의 에틸 2-(2-((4-((5'-클로로-6-((4-시아노테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)아세테이트(**화합물 4**, 210 mg, 0.35 mmol)의 용액에 NaOH(143 mg, 3.59 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 수성상을 수성 HCl(1 N)로 pH 4로 산성화시키고, 진공하에 농축하였다. 수득된 잔여물을 DMF 중에 용해시키고, 여과하고, 진공하에 농축하고, 분취용 HPLC(페노메넥스 루나 C18 100×40 mm(3 μm 입자 크기); 15-45% 아세토니트릴/물(0.225% FA); 10분; 25 mL/분)로 정제하여 2-(2-((4-((5'-클로로-6-((4-시아노테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)아세트산(**화합물 8**)을 백색 고체로서 수득하였다.

메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)아세트산(**화합물 7**)을 수득하였다.

[0386]

2-(2-((4-((5'-클로로-6-((4-시아노테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)아세트산(**화합물 7**)을 키랄 SFC(키랄팩 AD-3 100×4.6 mm(3 μm 입자 크기); 5-40% EtOH(0.05% DEA)/CO₂; 8분; 2.8 mL/분)로 추가로 정제하여 2-((R)-2-(((1R,4R)-4-((5'-클로로-6-((4-시아노테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)아세트산(**화합물 8**, 32.5 mg, 16% 수율, 98% 순도, >99%ee) 및 2-((S)-2-(((1R,4S)-4-((5'-클로로-6-((4-시아노테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)아세트산(**화합물 9**, 34.8 mg, 17% 수율, 99% 순도, >99%ee)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0387]

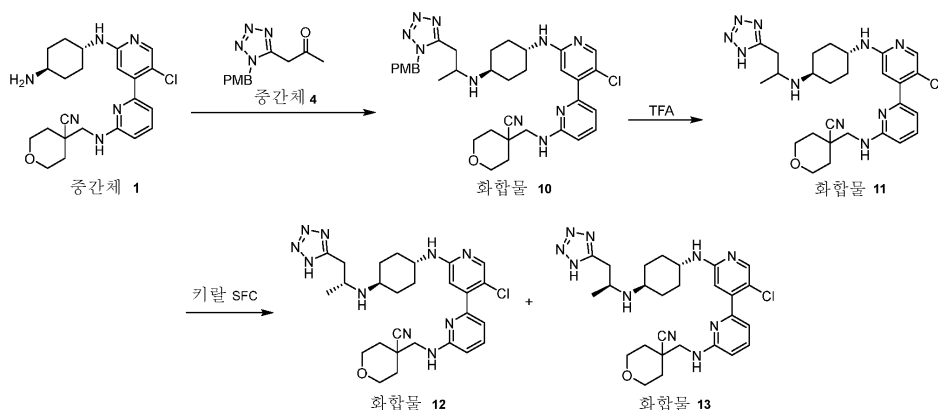
화합물 8: ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8.16(s, 1H), 8.03(s, 1H), 7.54-7.45(m, 1H), 7.12-7.05(m, 1H), 6.79-6.70(m, 2H), 6.68-6.60(m, 2H), 3.92-3.86(m, 2H), 3.71-3.62(m, 7H), 3.49-3.46(m, 2H), 3.04-2.92(m, 2H), 2.13-2.00(m, 4H), 1.87-1.80(m, 2H), 1.71-1.62(m, 2H), 1.54-1.44(m, 2H), 1.30-1.21(m, 2H), 1.17-1.11(m, 3H). MS(ESI) *m/z* = 557.3 [M+H]⁺.

[0388]

화합물 9: ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8.17(s, 1H), 8.03(s, 1H), 7.54-7.45(m, 1H), 7.13-7.04(m, 1H), 6.78-6.71(m, 2H), 6.69-6.64(m, 1H), 6.63-6.60(m, 1H), 3.92-3.86(m, 2H), 3.70-3.61(m, 7H), 3.50-3.46(m, 2H), 3.04-2.90(m, 2H), 2.14-2.02(m, 4H), 1.88-1.80(m, 2H), 1.73-1.62(m, 2H), 1.54-1.43(m, 2H), 1.33-1.21(m, 2H), 1.18-1.10(m, 3H). MS(ESI) *m/z* = 557.3 [M+H]⁺.

[0389]

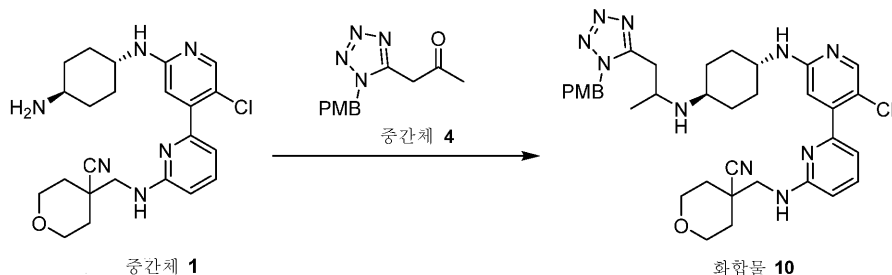
실시예 8: 4-(((2'-(((1R,4R)-4-((R)-1-(1H-테트라졸-5-일)프로판-2-일)아미노)사이클로헥실)아미노)-5'-클로로-[2,4'-비피리딘]-6-일)아미노)메틸)테트라하이드로-2H-피란-4-카보니트릴(**화합물 12**) 및 4-(((2'-(((1S,4R)-4-((S)-1-(1H-테트라졸-5-일)프로판-2-일)아미노)사이클로헥실)아미노)-5'-클로로-[2,4'-비피리딘]-6-일)아미노)메틸)테트라하이드로-2H-피란-4-카보니트릴(**화합물 13**)의 합성



[0390]

[0391]

단계 1: 4-(((5'-클로로-2'-(((1R,4R)-4-((1-(1-(4-메톡시벤질)-1H-테트라졸-5-일)프로판-2-일)아미노)사이클로헥실)아미노)-[2,4'-비피리딘]-6-일)아미노)메틸)테트라하이드로-2H-피란-4-카보니트릴(**화합물 10**)의 제조



[0392]

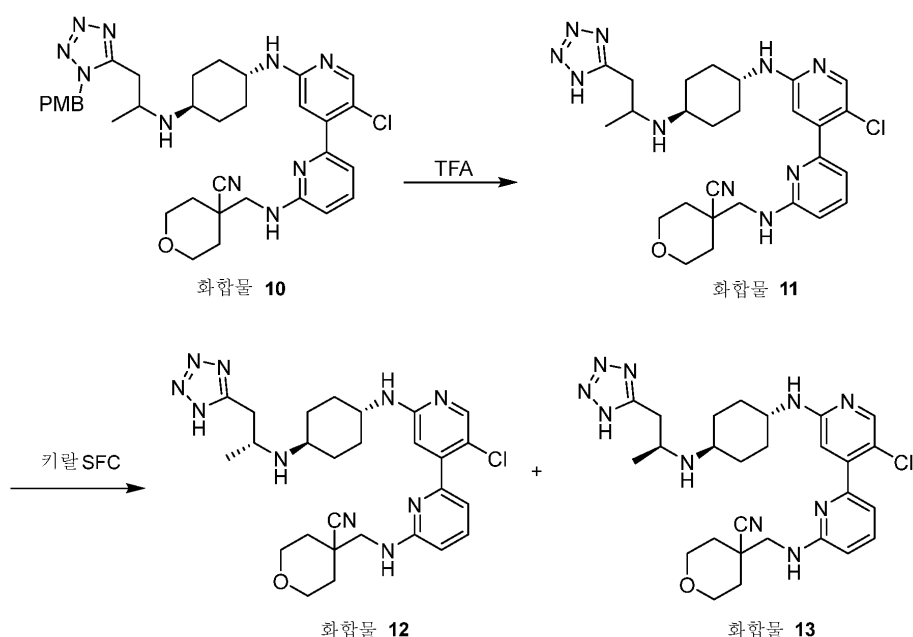
[0393]

DCE(20 mL) 중의 4-(((2'-(((1R,4R)-4-아미노사이클로헥실)아미노)-5'-클로로-[2,4'-비피리딘]-6-일)아미노)메틸)테트라하이드로-2H-피란-4-카보니트릴(**중간체 1**, 504.24 mg, 1.14 mmol, 1 당량) 및 1-(1-(4-메톡시벤질)-1H-테트라졸-5-일)프로판-2-온(**중간체 4**, 440 mg, 1.14 mmol, 64% 순도, 1 당량)의 용액에 AcOH(137.34 mg,

2.29 mmol, 130.80 μ L, 2 당량) 및 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (727.05 mg, 3.43 mmol, 3 당량)를 가하였다. 반응 혼합물을 20 $^{\circ}\text{C}$ 에서 16시간 동안 교반하고, 물(40 mL)로 희석하고, 포화 NaHCO_3 으로 pH 7-8로 염기성화시키고, DCM(60 mL $\times$ 3)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(80 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 수득된 잔여물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(20 g 세파플래시® 실리카 플래시 컬럼, 0-8% 메탄올/디클로로메탄, 35 mL/분)로 정제하여 4-(((5'-클로로-2'-(((1*R*,4*R*)-4-(((1-(1-(4-메톡시벤질)-1*H*-테트라졸-5-일)프로판-2-일)아미노)사이클로헥실)아미노)-[2,4'-비피리딘]-6-일)아미노)메틸)테트라하이드로-2*H*-피란-4-카보니트릴(**화합물 10**, 150 mg, 207.83 μ mol, 18.17% 수율, 93% 순도)을 갈색 오일로서 수득하였다. **MS(ESI)** m/z = 671.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0394]

단계 2: 4-(((2'-(((1*R*,4*R*)-4-(((*R*)-1-(1*H*-테트라졸-5-일)프로판-2-일)아미노)사이클로헥실)아미노)-5'-클로로-[2,4'-비피리딘]-6-일)아미노)메틸)테트라하이드로-2*H*-피란-4-카보니트릴(**화합물 12**) 및 4-(((2'-(((1*S*,4*R*)-4-(((*S*)-1-(1*H*-테트라졸-5-일)프로판-2-일)아미노)사이클로헥실)아미노)-5'-클로로-[2,4'-비피리딘]-6-일)아미노)메틸)테트라하이드로-2*H*-피란-4-카보니트릴(**화합물 13**)의 제조



[0395]

[0396]

TFA(38.50 g, 337.65 mmol, 25.00 mL, 1618.88 당량) 중의 4-(((5'-클로로-2'-(((1*R*,4*R*)-4-(((1-(1-(4-메톡시벤질)-1*H*-테트라졸-5-일)프로판-2-일)아미노)사이클로헥실)아미노)-[2,4'-비피리딘]-6-일)아미노)메틸)테트라하이드로-2*H*-피란-4-카보니트릴(**화합물 10**, 140 mg, 208.57 μ mol, 1 당량)의 용액을 40 $^{\circ}\text{C}$ 에서 12시간 동안 교반하고, 진공하에 농축하고, 물(20 mL)로 희석하고, TBME(20 mL $\times$ 2)로 추출하였다. 수성층을 포화 NaHCO_3 으로 pH 8로 염기성화시키고, DCM(40 mL $\times$ 5)로 추출하였다. 조합된 DCM 층을 염수(50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 4-(((2'-(((1*R*,4*R*)-4-(((1-(1*H*-테트라졸-5-일)프로판-2-일)아미노)사이클로헥실)아미노)-5'-클로로-[2,4'-비피리딘]-6-일)아미노)메틸)테트라하이드로-2*H*-피란-4-카보니트릴(110 mg, 미정 제)(**화합물 11**)을 황색 오일로서 수득하였다. **MS(ESI)** m/z = 551.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0397]

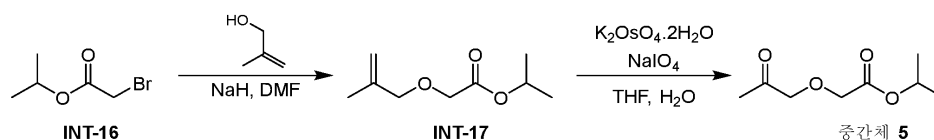
4-(((2'-(((1*R*,4*R*)-4-(((1-(1*H*-테트라졸-5-일)프로판-2-일)아미노)사이클로헥실)아미노)-5'-클로로-[2,4'-비피리딘]-6-일)아미노)메틸)테트라하이드로-2*H*-피란-4-카보니트릴(**화합물 11**)을 키랄 SFC(키랄 컬 IC 250 $\times$ 30 mm(10 μ m 입자 크기); 60% MeOH(0.1% $\text{NH}_3/\text{H}_2\text{O}$)/ CO_2)로 추가로 정제하여 4-(((2'-(((1*R*,4*R*)-4-(((*R*)-1-(1*H*-테트라졸-5-일)프로판-2-일)아미노)사이클로헥실)아미노)-5'-클로로-[2,4'-비피리딘]-6-일)아미노)메틸)테트라하이드로-2*H*-피란-4-카보니트릴(**화합물 12**, 30 mg, 76.7% 순도) 및 4-(((2'-(((1*S*,4*R*)-4-(((*S*)-1-(1*H*-테트라졸-5-일)프로판-2-일)아미노)사이클로헥실)아미노)-5'-클로로-[2,4'-비피리딘]-6-일)아미노)메틸)테트라하이드로-2*H*-피란-4-카보니트릴(**화합물 13**, 50 mg, 93.6% 순도)을 수득하였다. **화합물 12**를 분취용 HPLC(페노메엑스 루나 C18 80 $\times$ 40 mm(3 μ m 입자 크기); 0-30% 아세토니트릴/물(0.05% HCl); 11분)로 추가로 정제하여 **화합물 12**의 하이드로클로라이드 염(21 mg, 35.74 μ mol, 17.91% 수율, >99% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다. **화합물 13**를 분취용

HPLC(페노메넥스 루나 C18 80×40 mm(3 μm 입자 크기); 0-30% 아세토니트릴/물(0.05% HCl); 11분)로 추가로 정제하여 **화합물 13**의 하이드로클로라이드 염(26 mg, 44.25 μmol, 22.17% 수율, >99% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0398] **화합물 12**: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 메탄올- d_4) δ = 8.15(s, 1H), 7.93(t, J =8.1 Hz, 1H), 7.30(s, 1H), 7.22(d, J =8.8 Hz, 1H), 7.09(d, J =7.2 Hz, 1H), 3.99(dd, J =3.2, 11.2 Hz, 3H), 3.88 - 3.78(m, 3H), 3.70 - 3.61(m, 2H), 3.57 - 3.45(m, 2H), 3.40 - 3.33(m, 1H), 2.29(t, J =14.4 Hz, 4H), 1.98(d, J =13.6 Hz, 2H), 1.83 - 1.71(m, 4H), 1.68 - 1.54(m, 2H), 1.39(d, J =6.4 Hz, 3H). **MS(ESI)** m/z = 551.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

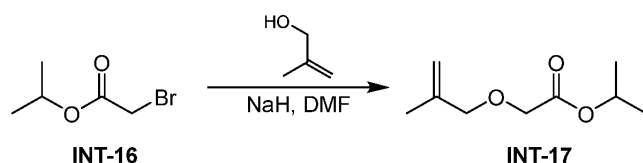
[0399] **화합물 13**: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 메탄올- d_4) δ = 8.17(s, 1H), 8.03(t, J =8.0 Hz, 1H), 7.35(s, 2H), 7.13(d, J =7.2 Hz, 1H), 4.00(dd, J =3.2, 11.6 Hz, 3H), 3.89(s, 2H), 3.87 - 3.79(m, 1H), 3.70 - 3.61(m, 2H), 3.57 - 3.47(m, 2H), 3.41 - 3.33(m, 1H), 2.30(br t, J =14.4 Hz, 4H), 2.01(br d, J =13.2 Hz, 2H), 1.85 - 1.73(m, 4H), 1.69 - 1.56(m, 2H), 1.40(d, J =6.4 Hz, 3H). **MS(ESI)** m/z = 551.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0400] **실시예 9: 이소프로필 2-(2-옥소프로폭시)아세테이트(중간체 5)의 합성**



[0401]

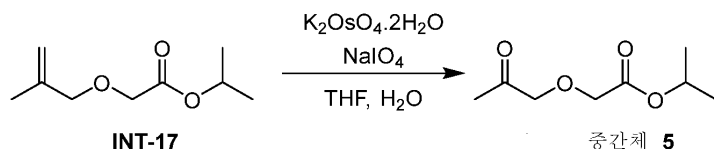
[0402] 단계 1: 이소프로필 2-((2-메틸알릴)옥시)아세테이트(INT-17)의 제조



[0403]

[0404] DMF(50 mL) 중의 2-메틸프로프-2-엔-1-올(1.99 g, 27.62 mmol)의 용액에 NaH(1.66 g, 41.43 mmol, 60% 순도)를 0℃에서 15분 동안 가한 다음, 이소프로필 2-브로모아세테이트(INT-16, 5 g, 27.62 mmol)를 천천히 가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(25 mL)로 0℃에서 켄칭한 다음, 에틸 아세테이트(30 mL × 3)를 추출하였다. 조합된 유기상을 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축한 다음, 실리카 겔(0% 내지 3%의 석유 에테르 중의 에틸 아세테이트) 상의 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 이소프로필 2-((2-메틸알릴)옥시)아세테이트(INT-17, 2.22 g, 46% 수율)를 무색 액체로서 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 5.05-4.8(m, 3H), 4.03(s, 2H), 4.0-3.85(m, 2H), 1.68(s, 3H), 1.21(s, 3H), 1.19(s, 3H).

[0405] 단계 2: 에틸 2-(2-옥소프로폭시)아세테이트(중간체 5)의 제조



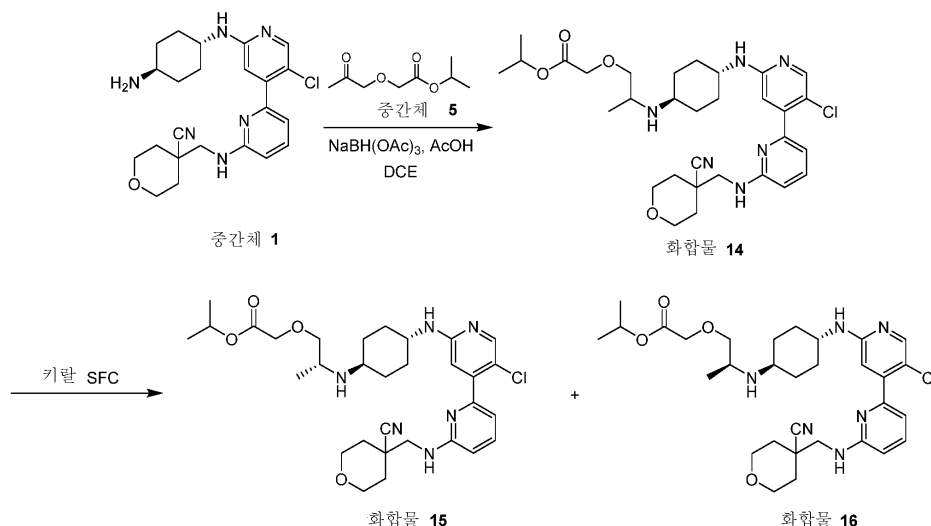
[0406]

[0407] THF(25 mL) 및 H₂O(24 mL) 중의 이소프로필 2-((2-메틸알릴)옥시)아세테이트(INT-17, 2.22 g, 12.89 mmol)의 용액에 K₂OsO₄·2H₂O(48 mg, 0.129 mmol) 및 NaIO₄(6.07 g, 28.36 mmol)를 가하였다. 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H₂O(10 mL)로 희석하고, DCM(20 mL × 3)으로 추출하였다. 유기상을 조합하고, 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하여 잔여물을 수득하고, 이를 실리카 겔(석유 에테르 중의 10-15% 에틸 아세테이트) 상의 크로마토그래피로 정제하여 이소프로필 2-아세토닐옥시아세테이트(중간체 5, 1.06 g, 47% 수율)를 담황색 액체로서 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ =

5.13-5.04(m, 1H), 4.19(s, 2H), 4.13(s, 2H), 2.17(s, 3H), 1.26(s, 3H), 1.24(s, 3H).

[0408]

실시예 10: 이소프로필 2-((*R*)-2-(((1*r*,4*R*)-4-((5'-클로로-6-((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)아세테이트(화합물 15) 및 이소프로필 2-((*S*)-2-(((1*r*,4*S*)-4-((5'-클로로-6-((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)아세테이트(화합물 16)의 합성



[0409]

[0410]

DCE(2 mL) 중의 4-[[[6-[2-[(4-아미노사이클로헥실)아미노]-5-클로로-4-피리딜]-2-피리딜]아미노]메틸]테트라하이드로피란-4-카보닐트릴(중간체 1, 100 mg, 0.227 mmol), 이소프로필 2-아세토닐옥시아세테이트(중간체 5, 43 mg, 0.249 mmol) 및 AcOH(41 mg, 0.680 mmol)의 용액에 NaBH(OAc)₃(67 mg, 0.317 mmol)을 0℃에서 가하였다. 혼합물을 20℃에서 20시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H₂O(5mL)로 채칭하였다. 수득된 혼합물을 EtOAc(20 mL × 3)로 추출하였다. 유기상을 조합하고, 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축하고, 이를 실리카 겔(DCM 중의 15-20% MeOH) 상의 크로마토그래피로 정제하여 이소프로필 2-[2-[[4-[[5-클로로-4-[6-[(4-시아노테트라하이드로피란-4-일)메틸아미노]-2-피리딜]-2-피리딜]아미노]사이클로헥실]아미노]프로폭시]아세테이트(화합물 14, 50 mg, 12% 수율)를 흑갈색 고체로서 수득하였다.

[0411]

라세미 이소프로필 2-[2-[[4-[[5-클로로-4-[6-[(4-시아노테트라하이드로피란-4-일)메틸아미노]-2-피리딜]-2-피리딜]아미노]사이클로헥실]아미노]프로폭시]아세테이트(화합물 14, 50 mg, 0.083 mmol)를 키랄 SFC(키랄팩 AD 250×30 mm(10 μm 입자 크기); 70% EtOH/CO₂)로 분리하고, prep-HPLC(HCOOH 조건)로 추가로 정제하여 이소프로필 2-[(2*R*)-2-[[4-[[5-클로로-4-[6-[(4-시아노테트라하이드로피란-4-일)메틸아미노]-2-피리딜]-2-피리딜]아미노]사이클로헥실]아미노]프로폭시]아세테이트(화합물 15, 3.9 mg, 8% 수율)를 백색 고체로서 수득하고, 이소프로필 2-[(2*S*)-2-[[4-[[5-클로로-4-[6-[(4-시아노테트라하이드로피란-4-일)메틸아미노]-2-피리딜]-2-피리딜]아미노]사이클로헥실]아미노]프로폭시]아세테이트(화합물 16, 11.2 mg, 21% 수율)를 갈색 고체로서 수득하였다.

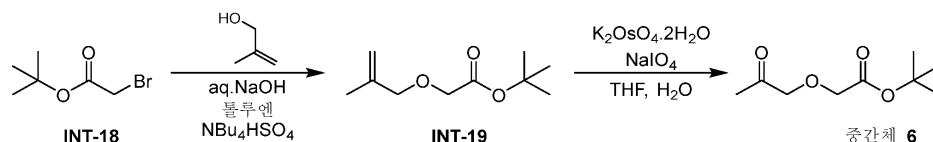
[0412]

화합물 15: ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ = 8.49(s, 1H), 8.09(s, 1H), 7.52(t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.97(d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.6-6.5(m, 2H), 5.15-5.0(m, 1H), 4.86(t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.56(s, 1H), 4.15-4.0(m, 2H), 4.0-3.9(m, 2H), 3.78(d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.75-3.7(m, 2H), 3.7-3.5(m, 3H), 3.4-3.25(m, 1H), 3.05-2.9(m, 1H), 2.3-2.1(m, 4H), 1.95-1.85(m, 2H), 1.8-1.7(m, 2H), 1.65-1.45(m, 2H), 1.3-1.2(m, 11H).

[0413]

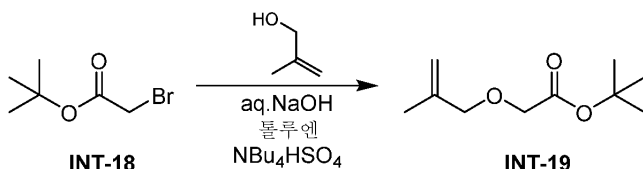
화합물 16: ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ = 8.1(s, 1H), 7.51-7.5(m, 1H), 6.97(d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.51-6.5(m, 2H), 5.2-5.0(m, 1H), 4.82(t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.45(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.05(d, *J* = 0.8 Hz, 2H), 4.05-3.95(m, 2H), 3.77(d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.75-3.65(m, 2H), 3.6-3.45(m, 2H), 3.4-3.3(m, 1H), 3.15-3.0(m, 1H), 2.65-2.5(m, 1H), 2.2-2.1(m, 2H), 2.1-1.95(m, 2H), 1.95-1.85(m, 2H), 1.8-1.75(m, 2H), 1.3-1.25(m, 8H), 1.25-1.15(m, 2H), 1.06(d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

[0414] 실시예 11: *tert*-부틸 2-(2-옥소프로폭시)아세테이트(중간체 6)의 합성



[0415]

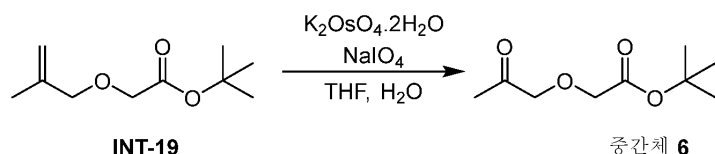
[0416] 단계 1: *tert*-부틸 2-((2-메틸알릴)옥시)아세테이트(INT-19)의 제조



[0417]

[0418] 톨루엔(18 mL) 중의 2-메틸프로프-2-엔-1-올(296 mg, 4.10 mmol)의 용액에 50% 수성 NaOH(18 mL)를 가한 다음, NBu₄HSO₄(1.13 g, 3.33 mmol)를 가하고, 혼합물을 30분 동안 15-20℃에서 교반한 다음, *tert*-부틸 2-브로모아세테이트(INT-18, 500 mg, 2.56 mmol)를 천천히 가하고, 혼합물을 15-20℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(300 mL × 3)를 추출하였다. 조합된 유기상을 염수(200 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축한 다음, 이를 실리카 겔(석유 에테르 중의 3% 에틸 아세테이트) 상의 크로마토그래피로 정제하여 *tert*-부틸 2-(2-메틸알릴옥시)아세테이트(INT-19, 0.35 g, 72% 수율)를 무색 액체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ = 4.98(s, 1H), 4.92(s, 1H), 3.98(s, 2H), 3.94(s, 2H), 1.75(s, 3H), 1.48(s, 9H).

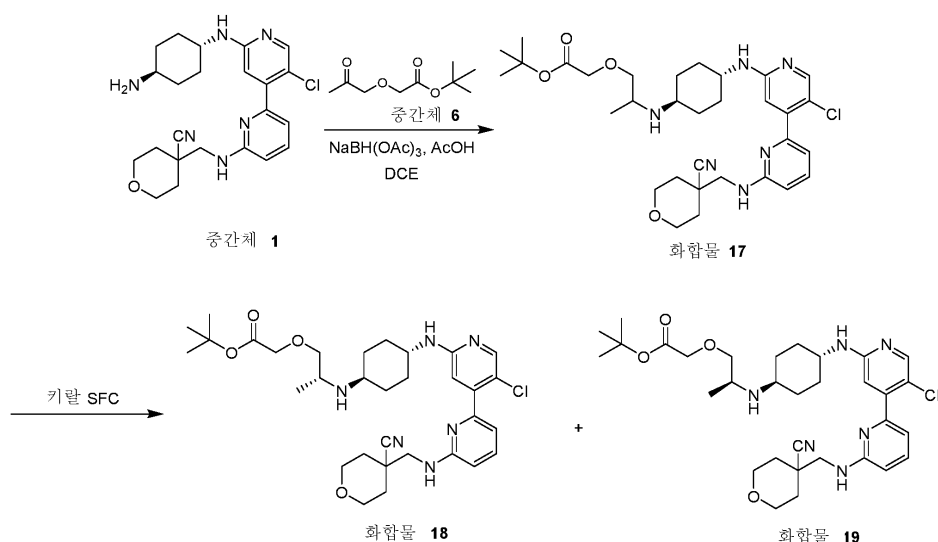
[0419] 단계 2: *tert*-부틸 2-(2-옥소프로폭시)아세테이트(중간체 6)의 제조



[0420]

[0421] THF(50 mL) 및 H₂O(50 mL) 중의 *tert*-부틸 2-(2-메틸알릴옥시)아세테이트(INT-19, 4.5 g, 24.16 mmol)의 용액에 K₂OsO₄·2H₂O(89 mg, 0.242 mmol) 및 NaIO₄(11.37 g, 53.16 mmol)를 가하였다. 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H₂O(100 mL)로 희석하고, DCM(200 mL × 3)으로 추출하였다. 유기상을 조합하고, 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하고, 이를 실리카 겔(석유 에테르 중의 6-10% 에틸 아세테이트) 상의 크로마토그래피로 정제하여 *tert*-부틸 2-아세토닐옥시아세테이트(중간체 6, 2.99 g, 66% 수율)를 담황색 액체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ = 4.17(s, 2H), 4.05(s, 2H), 2.20(s, 3H), 1.46(s, 9H).

[0422] 실시예 12: *tert*-부틸 2-((*R*)-2-(((1*r*,4*R*)-4-((5'-클로로-6-(((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)아세테이트(화합물 18) 및 *tert*-부틸 2-(((*S*)-2-(((1*r*,4*S*)-4-((5'-클로로-6-(((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)아세테이트(화합물 19)의 합성



[0423]

[0424]

DCE(2 mL) 중의 4-[[[6-[2-[(4-아미노사이클로헥실)아미노]-5-클로로-4-피리딜]-2-피리딜]아미노]메틸]테트라하이드로피란-4-카보니트릴(중간체 1, 200 mg, 0.454 mmol), *tert*-부틸 2-아세토닐옥시아세테이트(94 mg, 0.499 mmol) 및 AcOH(82 mg, 1.36 mmol)의 용액에 NaBH(OAc)₃(중간체 6, 135 mg, 0.635 mmol)를 0℃에서 가하였다. 혼합물을 20℃에서 20시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H₂O(5 mL)로 토크하였다. 수득된 혼합물을 EtOAc(20 mL × 3)로 추출하였다. 유기상을 조합하고, 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하고, 이를 실리카 겔(DCM 중의 15-20% MeOH) 상의 크로마토그래피로 정제하여 *tert*-부틸 2-[2-[[4-[[5-클로로-4-[6-[(4-시아노테트라하이드로피란-4-일)메틸아미노]-2-피리딜]-2-피리딜]아미노]사이클로헥실]아미노]프로폭시]아세테이트(화합물 17, 110 mg, 25% 수율)를 흑갈색 고체로서 수득하였다.

[0425]

라세미 *tert*-부틸 2-[2-[[4-[[5-클로로-4-[6-[(4-시아노테트라하이드로피란-4-일)메틸아미노]-2-피리딜]-2-피리딜]아미노]사이클로헥실]아미노]프로폭시]아세테이트(화합물 17, 92 mg)를 키랄 SFC(키랄팩 AD 250×30 mm(10 μm 입자 크기); 75% EtOH/CO₂)로 분리하고, pre-HPLC(HCOOH 조건)로 추가로 정제하여 *tert*-부틸 2-[(2*R*)-2-[[4-[[5-클로로-4-[6-[(4-시아노테트라하이드로피란-4-일)메틸아미노]-2-피리딜]-2-피리딜]아미노]사이클로헥실]아미노]프로폭시]아세테이트(화합물 18, 20.3 mg, 22% 수율)를 백색 고체로서 수득하고, *tert*-부틸 2-[(2*S*)-2-[[4-[[5-클로로-4-[6-[(4-시아노테트라하이드로피란-4-일)메틸아미노]-2-피리딜]-2-피리딜]아미노]사이클로헥실]아미노]프로폭시]아세테이트(화합물 19, 26.2 mg, 28% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0426]

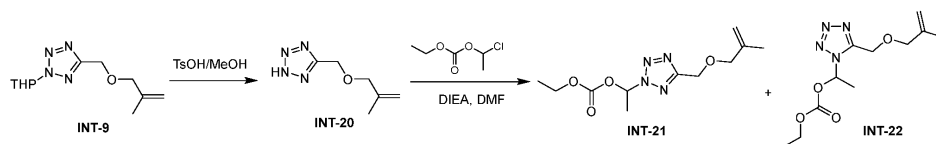
화합물 18: ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ = 8.47(s, 1H), 8.09(s, 1H), 7.52(t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.97(d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.6-6.5(m, 2H), 5.0-4.8(m, 1H), 4.58(s, 1H), 4.1-3.9(m, 4H), 3.8-3.75(m, 2H), 3.75-3.65(m, 4H), 3.65-3.55(m, 1H), 3.4-3.3(m, 1H), 3.05-2.95(m, 1H), 2.3-2.1(m, 4H), 1.97-1.87(m, 2H), 1.8-1.7(m, 2H), 1.7-1.5(m, 2H), 1.49(s, 9H), 1.32-1.22(m, 5H).

[0427]

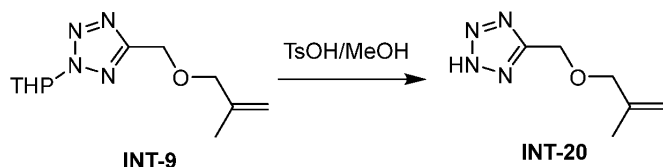
화합물 19: ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ = 8.1(s, 1H), 7.51(t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.97(d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.6-6.4(m, 2H), 4.81(t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.44(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.1-4.0(m, 4H), 3.77(d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.7(t, *J* = 11.2 Hz, 2H), 3.6-3.45(m, 2H), 3.4-3.3(m, 1H), 3.15-3.0(m, 1H), 2.7-2.45(m, 1H), 2.2-2.1(m, 2H), 2.1-1.95(m, 2H), 1.95-1.9(m, 2H), 1.8-1.75(m, 2H), 1.48(s, 9H), 1.3-1.25(m, 2H), 1.25-1.2(m, 2H), 1.06(d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

[0428]

실시예 13: 에틸 (1-(5-(((2-메틸알릴)옥시)메틸)-2*H*-테트라졸-2-일)에틸) 카보네이트(INT-21) 및 에틸 (1-(5-(((2-메틸알릴)옥시)메틸)-1*H*-테트라졸-1-일)에틸) 카보네이트(INT-22)의 합성

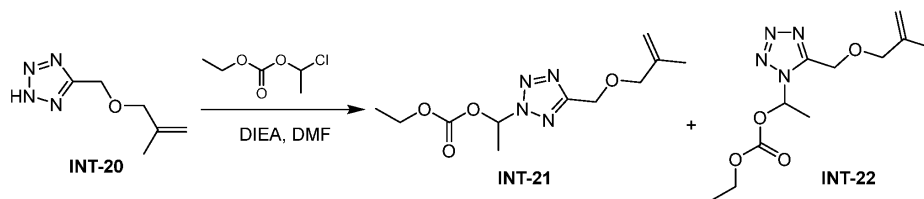


단계 1: 5-(((2-메틸알릴)옥시)메틸)-2H-테트라졸(INT-20)의 제조



MeOH(50 mL) 중의 5-(2-메틸알릴옥시메틸)-2-테트라하이드로피란-2-일-테트라졸(INT-9, 5.09 g, 21.36 mmol)의 용액에 4-메틸벤젠설폰산(3.68 g, 21.36 mmol)을 가하였다. 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압하에 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르 중의 0-50% 에틸 아세테이트)로 정제하여 5-(2-메틸알릴옥시메틸)-2H-테트라졸(INT-20, 600 mg, 18% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 5.02(d, J = 6.0 Hz, 2 H), 4.91(s, 2 H), 4.07(s, 2 H), 1.77(s, 3 H).

단계 2: 에틸 (1-(5-(((2-메틸알릴)옥시)메틸)-2H-테트라졸-2-일)에틸) 카보네이트(INT-21) 및 에틸 (1-(5-(((2-메틸알릴)옥시)메틸)-1H-테트라졸-1-일)에틸) 카보네이트(INT-22)의 제조

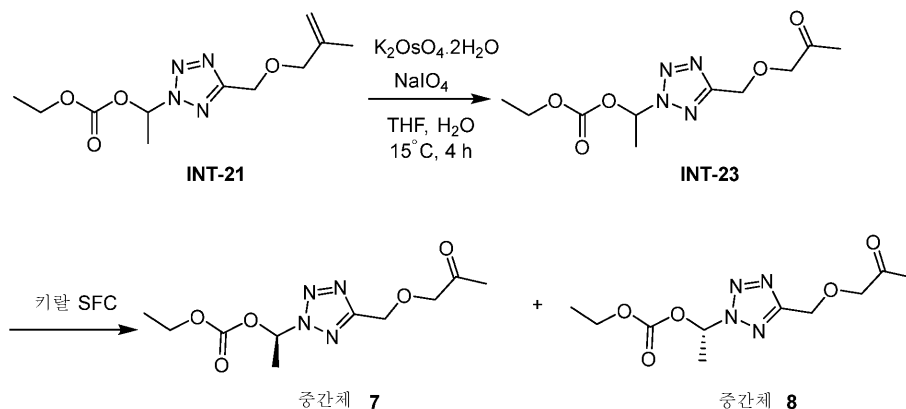


DMF(6 mL) 중의 5-(2-메틸알릴옥시메틸)-2H-테트라졸(INT-20, 600 mg, 3.89 mmol)의 용액에 DIEA(5.03 g, 38.92 mmol) 및 1-클로로에틸 에틸 카보네이트(5.94 g, 38.92 mmol)를 가하였다. 혼합물을 70℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(100 mL)로 희석하고, 이를 염수(100 mL $\times$ 3)로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하여 잔여물을 수득하고, 이를 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메쉬, 석유 에테르 중의 0-10% 에틸 아세테이트)로 정제하여 에틸 1-[5-(2-메틸알릴옥시메틸)테트라졸-1-일]에틸 카보네이트(INT-21, 326 mg, 31% 수율)를 황색 오일로서 수득하고, 에틸 1-[5-(2-메틸알릴옥시메틸)테트라졸-2-일]에틸 카보네이트(INT-22, 464 mg, 44% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다.

INT-21: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.00(q, J = 6.4 Hz, 1 H), 5.06-4.88(m, 4 H), 4.254.14(m, 2 H), 3.96(q, J = 12.4 Hz, 2 H), 1.98(d, J = 6.0 Hz, 3 H), 1.74(s, 3 H), 1.31-1.27(m, 3 H).

INT-22: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.19(q, J = 6.4 Hz, 1 H), 5.00(d, J = 27.2 Hz, 2 H), 4.76(s, 2 H), 4.29-4.19(m, 2 H), 4.05(s, 2 H), 2.04-2.01(m, 3 H), 1.77(s, 3 H), 1.31-1.28(m, 3 H).

실시예 14: (R)-에틸 (1-(5-((2-옥소프로폭시)메틸)-2H-테트라졸-2-일)에틸) 카보네이트(중간체 7) 및 (S)-에틸 (1-(5-((2-옥소프로폭시)메틸)-2H-테트라졸-2-일)에틸) 카보네이트(중간체 8)의 합성



[0439]

[0440]

THF(10 mL) 및 H_2O (10 mL) 중의 에틸 1-[5-(2-메틸알릴옥시메틸)테트라졸-2-일]에틸 카보네이트(INT-21, 464 mg, 1.72 mmol)의 용액에 $K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$ (32 mg, 0.086 mmol) 및 $NaIO_4$ (845 mg, 3.95 mmol)를 가하였다. 혼합물을 $15^\circ C$ 에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(50 mL)로 희석하고, 이를 에틸 아세테이트($50 mL \times 3$)로 추출하였다. 조합된 유기상을 염수(100 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하여 잔여물을 수득하고, 이를 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메쉬, 석유 에테르 중의 0-20% 에틸 아세테이트)로 정제하여 1-[5-(아세토닐옥시메틸)테트라졸-2-일]에틸 에틸 카보네이트(INT-23, 400 mg, 86% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다.

[0441]

1-[5-(아세토닐옥시메틸)테트라졸-2-일]에틸 에틸 카보네이트(INT-23, 400 mg, 1.47 mmol)를 키랄 SFC로 분리하여 [(1R)-1-[5-(아세토닐옥시메틸)테트라졸-2-일]에틸] 에틸 카보네이트(중간체 7, 143 mg, 36% 수율, 90% 순도)를 황색 오일로서 수득하고, [(1S)-1-[5-(아세토닐옥시메틸)테트라졸-2-일]에틸] 에틸 카보네이트(중간체 8, 290 mg, 73% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다.

[0442]

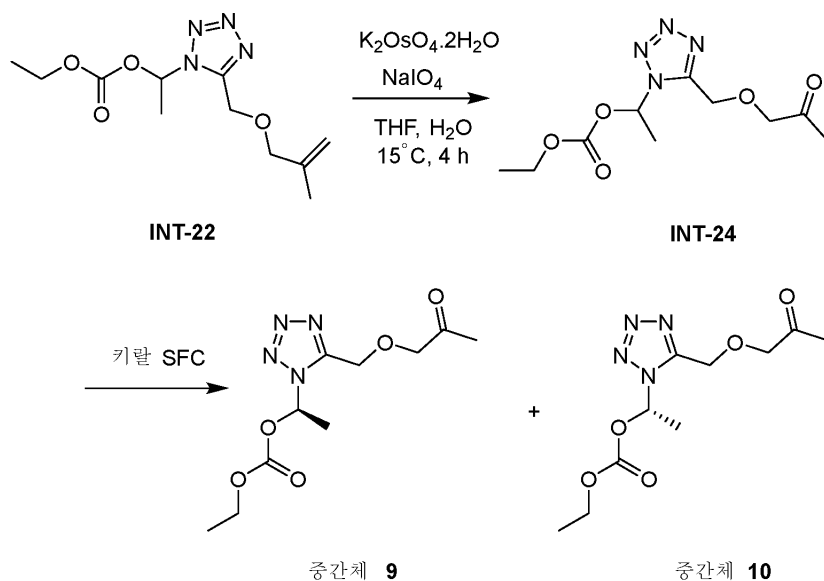
중간체 7: 1H NMR(400 MHz, MeOD): δ = 7.23(q, J = 6.0 Hz, 1 H), 4.87(s, 2 H), 4.29(s, 2 H), 4.26-4.18(m, 2 H), 2.12(s, 3 H), 1.96(d, J = 6.0 Hz, 3 H), 1.27(t, J = 7.2 Hz, 3 H).

[0443]

중간체 8: 1H NMR(400 MHz, MeOD): δ = 7.23(q, J = 6.0 Hz, 1 H), 4.87(s, 2 H), 4.30(s, 2 H), 4.25 - 4.17(m, 2 H), 2.12(s, 3 H), 1.96(d, J = 6.4 Hz, 3 H), 1.27(t, J = 6.8 Hz, 3 H).

[0444]

실시예 15: (R)-에틸 (1-(5-((2-옥소프로폭시)메틸)-1H-테트라졸-1-일)에틸) 카보네이트(중간체 9) 및 (S)-에틸 (1-(5-((2-옥소프로폭시)메틸)-1H-테트라졸-1-일)에틸) 카보네이트(중간체 10)의 합성



[0445]

[0446]

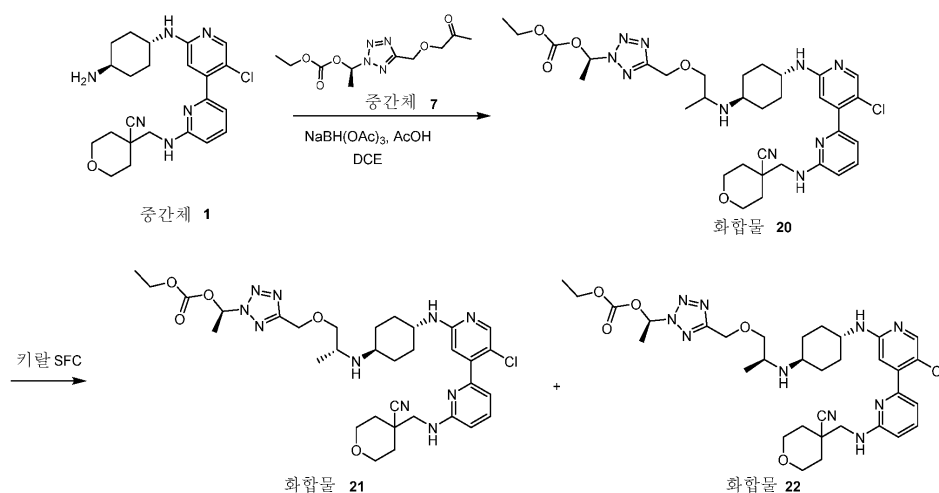
THF(7 mL) 및 H_2O (7 mL) 중의 에틸 1-[5-(2-메틸알릴옥시메틸)테트라졸-1-일]에틸 카보네이트(INT-22, 326 mg,

1.21 mmol)의 용액에 $K_2O_4 \cdot 2H_2O$ (22 mg, 0.060 mmol) 및 $NaIO_4$ (593 mg, 2.77 mmol)를 가하였다. 혼합물을 15 °C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(50 mL)로 희석하고, 이를 에틸 아세테이트(50 mL $\times$ 3)로 추출하였다. 조합된 유기상을 염수(100 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하여 잔여물을 수득하고, 이를 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100 - 200 메쉬, 석유 에테르 중의 0 - 25% 에틸 아세테이트)로 정제한 후, 키랄 SFC로 정제하여 [(1*R*)-1-[5-(아세트닐옥시메틸)테트라졸-1-일]에틸] 에틸 카보네이트(**중간체 9**, 142 mg, 43% 수율)를 황색 오일로서 수득하고, [(1*S*)-1-[5-(아세트닐옥시메틸)테트라졸-1-일]에틸] 에틸 카보네이트(**중간체 10**, 195 mg, 59% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다.

[0447] **중간체 9**: 1H NMR(400 MHz, MeOD): δ = 7.16(q, J = 6.0 Hz, 1 H), 5.16-4.97(m, 2 H), 4.35(d, J = 2.8 Hz, 1 H), 4.22-4.14(m, 2 H), 2.09(s, 3 H), 1.95(d, J = 6.0 Hz, 3 H), 1.25(t, J = 6.8 Hz, 3 H).

[0448] **중간체 10**: 1H NMR(400 MHz, MeOD): δ = 7.16(q, J = 6.0 Hz, 1 H), 5.17-4.96(m, 2 H), 4.35(d, J = 2.8 Hz, 2 H), 4.23-4.12(m, 2 H), 2.09(s, 3 H), 1.95(d, J = 6.0 Hz, 3 H), 1.25(t, J = 7.2 Hz, 3 H).

[0449] 실시예 16: (*R*)-1-(5-(((*R*)-2-(((1*r*,4*R*)-4-((5'-클로로-6-(((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)메틸)-2*H*-테트라졸-2-일)에틸 에틸 카보네이트(**화합물 21**) 및 (*R*)-1-(5-(((*S*)-2-(((1*r*,4*S*)-4-((5'-클로로-6-(((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)메틸)-2*H*-테트라졸-2-일)에틸 에틸 카보네이트(**화합물 22**)의 합성



[0450]

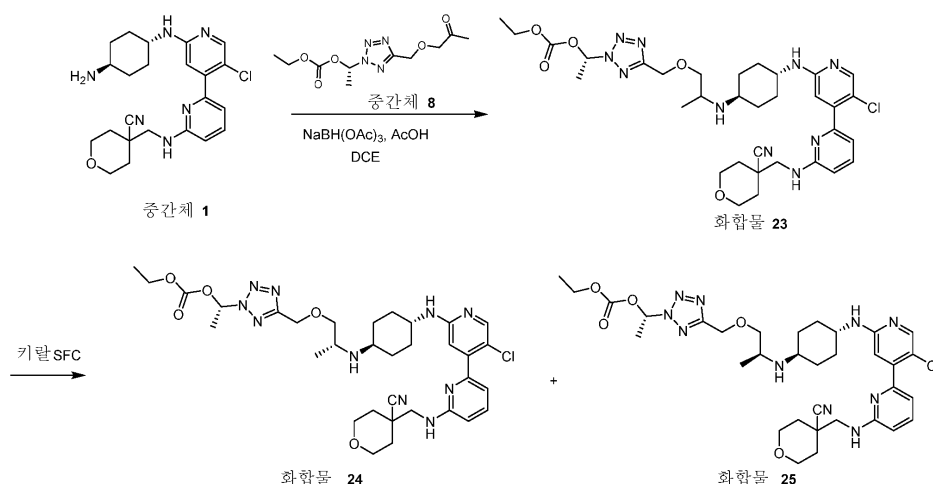
[0451] DCE(2 mL) 중의 [(1*R*)-1-[5-(아세트닐옥시메틸)테트라졸-2-일]에틸] 에틸 카보네이트(**중간체 7**, 123 mg, 0.45 mmol) 및 4-[[[6-[2-[(4-아미노사이클로헥실)아미노]-5-클로로-4-피리딜]-2-피리딜]아미노]메틸]테트라하이드로피란-4-카보네이트(**중간체 1**, 166 mg, 0.38 mmol)의 용액에 HOAc(68 mg, 1.13 mmol) 및 $NaBH(OAc)_3$ (112 mg, 0.53 mmol)을 0°C에서 가하였다. 혼합물을 20°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(50 mL)로 0°C에서 킨칭하고, 이를 DCM(50 mL $\times$ 3)으로 추출하였다. 조합된 유기상을 포화 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하여 잔여물을 수득하고, 이를 RP-HPLC(물 및 0.225% 포름산 중의 16 내지 46% 아세트니트릴)로 정제하여 [(1*R*)-1-[5-[2-[4-[5-클로로-4-[6-[(4-시아노테트라하이드로피란-4-일)메틸아미노]-2-피리딜]-2-피리딜]아미노]사이클로헥실]아미노]프로폭시메틸]테트라졸-2-일]에틸] 에틸 카보네이트(**화합물 20**, 168 mg, 63% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다.

[0452] [(1*R*)-1-[5-[2-[4-[5-클로로-4-[6-[(4-시아노테트라하이드로피란-4-일)메틸아미노]-2-피리딜]-2-피리딜]아미노]사이클로헥실]아미노]프로폭시메틸]테트라졸-2-일]에틸] 에틸 카보네이트(**화합물 20**, 100 mg, 0.14 mmol)를 키랄 SFC로 분리하여 [(1*R*)-1-[5-[[2-[[4-[5-클로로-4-[6-[(4-시아노테트라하이드로피란-4-일)메틸아미노]-2-피리딜]-2-피리딜]아미노]사이클로헥실]아미노]프로폭시]메틸]테트라졸-2-일]에틸] 에틸 카보네이트(**화합물 21**, 11.6 mg, 11% 수율)를 백색 고체로서 수득하고, [(1*R*)-1-[5-[[2-[[4-[5-클로로-4-[6-[(4-시아노테트라하이드로피란-4-일)메틸아미노]-2-피리딜]-2-피리딜]아미노]사이클로헥실]아미노]프로폭시]메틸]테트라졸-2-일]에틸] 에틸 카보네이트(**화합물 22**, 22.4 mg, 20% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0453] **화합물 21:** ^1H NMR(400 MHz, MeOD): δ = 8.54(s, 1 H), 7.97(s, 1 H), 7.53 - 7.40(m, 1 H), 7.25(q, J = 6.0 Hz, 1 H), 6.84(d, J = 7.2 Hz, 1 H), 6.70(s, 1 H), 6.63(d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.98 - 4.92(m, 2 H), 4.28 - 4.13(m, 2 H), 4.00 - 3.83(m, 3 H), 3.75(s, 2 H), 3.73 - 3.55(m, 6 H), 2.25 - 2.11(m, 4 H), 1.96(d, J = 6.0 Hz, 3 H), 1.93 - 1.85(m, 2 H), 1.82 - 1.71(m, 2 H), 1.60 - 1.46(m, 2 H), 1.38 - 1.21(m, 8 H).

[0454] **화합물 22:** ^1H NMR(400 MHz, MeOD): δ = 8.55(s, 1 H), 7.97(s, 1 H), 7.53 - 7.45(m, 1 H), 7.25(q, J = 6.0 Hz, 1 H), 6.84(d, J = 7.2 Hz, 1 H), 6.70(s, 1 H), 6.62(d, J = 8.0 Hz, 1 H), 4.87(s, 2 H), 4.26 - 4.15(m, 2 H), 3.99 - 3.92(m, 2 H), 3.82 - 3.74(m, 3 H), 3.69 - 3.59(m, 4 H), 3.51 - 3.42(m, 1 H), 3.15 - 2.99(m, 1 H), 2.21 - 2.07(m, 4 H), 1.96(d, J = 6.4 Hz, 3 H), 1.93 - 1.86(m, 2 H), 1.82 - 1.72(m, 2 H), 1.50 - 1.23(m, 10 H).

[0455] 실시예 17: (S)-1-(5-(((R)-2-(((1R,4R)-4-((5'-클로로-6-(((4-시아노테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)메틸)-2H-테트라졸-2-일)에틸 에틸 카보네이트(화합물 24) 및 (S)-1-(5-(((S)-2-(((1R,4S)-4-((5'-클로로-6-(((4-시아노테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)메틸)-2H-테트라졸-2-일)에틸 에틸 카보네이트(화합물 25)의 합성



[0456]

[0457] DCE(3 mL) 중의 [(1S)-1-[5-(아세토닐옥시메틸)테트라졸-2-일]에틸] 에틸 카보네이트(중간체 8, 270 mg, 0.99 mmol) 및 4-[[[6-[2-[(4-아미노사이클로헥실)아미노]-5-클로로-4-피리딘]-2-피리딘]아미노]메틸]테트라하이드로피란-4-카보네이트(중간체 1, 364 mg, 0.83 mmol)의 용액에 HOAc(149 mg, 2.48 mmol) 및 NaBH(OAc)₃(245 mg, 1.16 mmol)을 0℃에서 가하였다. 혼합물을 20℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(50 mL)로 0℃에서 켄칭하고, 이를 DCM(50 mL × 3)으로 추출하였다. 조합된 유기상을 포화 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하여 잔여물을 수득하고, 이를 RP-HPLC(물 및 0.225% 포름산 중의 16 내지 46% 아세토니트릴)로 정제하여 [(1S)-1-[5-[2-[[4-[[5-클로로-4-[6-[(4-시아노테트라하이드로피란-4-일)메틸아미노]-2-피리딘]-2-피리딘]아미노]사이클로헥실]아미노]프로폭시메틸]테트라졸-2-일]에틸] 에틸 카보네이트(화합물 23, 260 mg, 44% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다.

[0458]

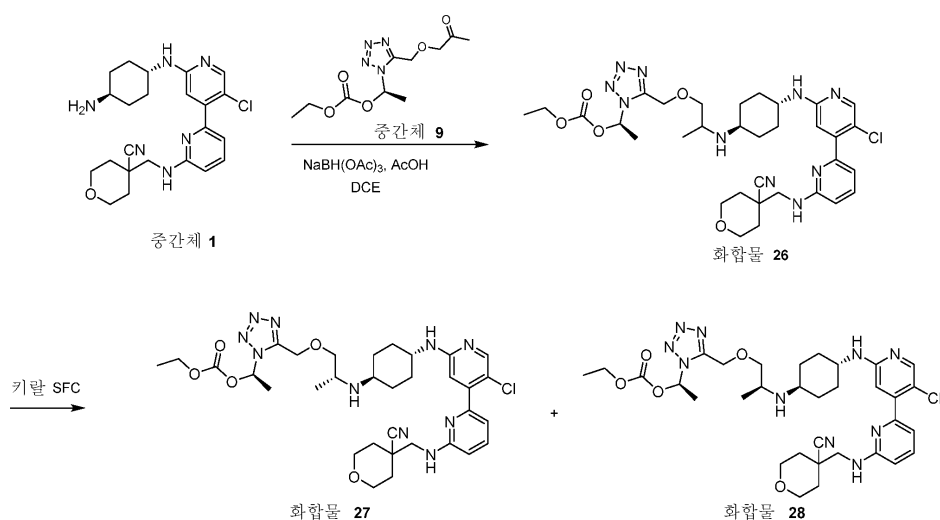
[(1S)-1-[5-[2-[[4-[[5-클로로-4-[6-[(4-시아노테트라하이드로피란-4-일)메틸아미노]-2-피리딘]-2-피리딘]아미노]사이클로헥실]아미노]프로폭시메틸]테트라졸-2-일]에틸] 에틸 카보네이트(화합물 23, 100 mg, 0.14 mmol)를 키랄 SFC로 분리하여 [(1S)-1-[5-[[[(2R)-2-[[4-[[5-클로로-4-[6-[(4-시아노테트라하이드로피란-4-일)메틸아미노]-2-피리딘]-2-피리딘]아미노]사이클로헥실]아미노]프로폭시]메틸]테트라졸-2-일]에틸] 에틸 카보네이트(화합물 24, 17.3 mg, 16% 수율)를 백색 고체로서 수득하고, [(1S)-1-[5-[[[(2S)-2-[[4-[[5-클로로-4-[6-[(4-시아노테트라하이드로피란-4-일)메틸아미노]-2-피리딘]-2-피리딘]아미노]사이클로헥실]아미노]프로폭시]메틸]테트라졸-2-일]에틸] 에틸 카보네이트(화합물 25, 28.5 mg, 26% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0459] **화합물 24:** ^1H NMR(400 MHz, MeOD): δ = 8.53(s, 1 H), 7.98(s, 1 H), 7.53 - 7.45(m, 1 H), 7.25(q, J = 6.0 Hz, 1 H), 6.83(d, J = 7.2 Hz, 1 H), 6.70(s, 1 H), 6.63(d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.92(s, 2 H), 4.26 -

4.14(m, 2 H), 3.99 - 3.86(m, 3 H), 3.75(s, 2 H), 3.72 - 3.60(m, 5 H), 3.28 - 3.20(m, 1 H), 2.25 - 2.12(m, 4 H), 1.97(d, $J = 6.0$ Hz, 3 H), 1.93 - 1.86(m, 2 H), 1.83 - 1.72(m, 2 H), 1.61 - 1.47(m, 2 H), 1.40 - 1.31(m, 5 H), 1.26(t, $J = 7.2$ Hz, 3 H).

[0460] **화합물 25:** $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD): $\delta = 8.55$ (s, 1 H), 7.97(s, 1 H), 7.53 - 7.44(m, 1 H), 7.25(q, $J = 6.4$ Hz, 1 H), 6.84(d, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 6.69(s, 1 H), 6.62(d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 4.89(s, 2 H), 4.26 - 4.14(m, 2 H), 3.99 - 3.92(m, 2 H), 3.82 - 3.74(m, 3 H), 3.70 - 3.59(m, 4 H), 3.52 - 3.42(m, 1 H), 3.12 - 3.00(m, 1 H), 2.20 - 2.07(m, 4 H), 1.96(d, $J = 6.4$ Hz, 3 H), 1.93 - 1.86(m, 2 H), 1.82 - 1.71(m, 2 H), 1.54 - 1.25(m, 10 H).

[0461] **실시예 18:** (*R*)-1-(5-(((*R*)-2-(((1*r*,4*R*)-4-((5'-클로로-6-(((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)메틸)-*H*-테트라졸-1-일)에틸 에틸 카보네이트(**화합물 27**) 및 (*R*)-1-(5-(((*S*)-2-(((1*r*,4*S*)-4-((5'-클로로-6-(((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)메틸)-*H*-테트라졸-1-일)에틸 에틸 카보네이트(**화합물 28**)의 합성



[0462]

[0463] DCE(2 mL) 중의 [(1*R*)-1-[5-(아세트닐옥시메틸)테트라졸-1-일]에틸] 에틸 카보네이트(**중간체 9**, 122 mg, 0.45 mmol) 및 4-[[[6-[2-[(4-아미노사이클로헥실)아미노]-5-클로로-4-피리딘]-2-피리딘]아미노]메틸]테트라하이드로피란-4-카보니트릴(**중간체 1**, 165 mg, 0.37 mmol)의 용액에 HOAc(67 mg, 1.12 mmol) 및 NaBH(OAc)₃(111 mg, 0.52 mmol)을 0℃에서 가하였다. 혼합물을 20℃에서 16시간 동안 N₂하에 교반하였다. 혼합물을 물(50 mL)로 0℃에서 켄칭하고, 이를 DCM(50 mL × 3)으로 추출하였다. 조합된 유기상을 포화 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하여 잔여물을 수득하고, 이를 prep-HPLC(물 및 0.225% 포름산 중의 45 내지 75% 아세토니트릴)로 정제하여 [(1*R*)-1-[5-[2-[[4-[[5-클로로-4-[6-[(4-시아노테트라하이드로피란-4-일)메틸아미노]-2-피리딘]-2-피리딘]아미노]사이클로헥실]아미노]프로폭시메틸]테트라졸-1-일]에틸] 에틸 카보네이트(**화합물 26**, 73 mg, 27% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다.

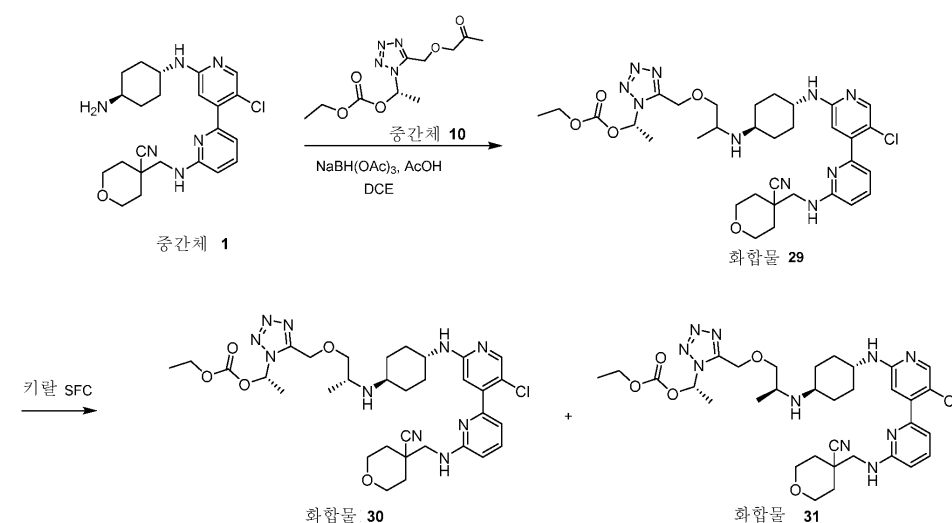
[0464]

[(1*R*)-1-[5-[2-[[4-[[5-클로로-4-[6-[(4-시아노테트라하이드로피란-4-일)메틸아미노]-2-피리딘]-2-피리딘]아미노]사이클로헥실]아미노]프로폭시메틸]테트라졸-1-일]에틸] 에틸 카보네이트(**화합물 26**, 73 mg, 0.11 mmol)를 키랄 SFC로 분리하여 [(1*R*)-1-[5-[[2-[[4-[[5-클로로-4-[6-[(4-시아노테트라하이드로피란-4-일)메틸아미노]-2-피리딘]-2-피리딘]아미노]사이클로헥실]아미노]프로폭시]메틸]테트라졸-1-일]에틸] 에틸 카보네이트(**화합물 27**, 14.5 mg, 19% 수율)를 백색 고체로서 수득하고, [(1*R*)-1-[5-[[2-[[4-[[5-클로로-4-[6-[(4-시아노테트라하이드로피란-4-일)메틸아미노]-2-피리딘]-2-피리딘]아미노]사이클로헥실]아미노]프로폭시]메틸]테트라졸-1-일]에틸] 에틸 카보네이트(**화합물 28**, 17.1 mg, 21% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0465]

화합물 27: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD): $\delta = 7.95$ (s, 1 H), 7.52-7.46(m, 1 H), 7.02(q, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 6.85(d, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 6.69(s, 1 H), 6.62(d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 5.12-5.00(m, 2 H), 4.26-4.14(m, 2

실시예 19: (S)-1-(5-(((R)-2-(((1*r*,4*R*)-4-((5'-클로로-6-(((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)메틸)-~~1*H*~~-테트라졸-1-일)에틸 에틸 카보네이트(화합물 30) 및 (S)-1-(5-(((S)-2-(((1*r*,4*S*)-4-((5'-클로로-6-(((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)메틸)-~~1*H*~~-테트라졸-1-일)에틸 에틸 카보네이트(화합물 31)의 합성



DCE(2 mL) 중의 [(1S)-1-[5-(아세트닐옥시메틸)테트라졸-1-일]에틸] 에틸 카보네이트(**중간체 10**, 175 mg, 0.64 mmol) 및 4-[[[6-[2-[(4-아미노사이클로헥실)아미노]-5-클로로-4-피리딜]-2-피리딜]아미노]메틸]테트라하이드로 피란-4-카보니트릴(**중간체 1**, 236 mg, 0.54 mmol)의 용액에 HOAc(97 mg, 1.61 mmol) 및 NaBH(OAc)₃(159 mg, 0.75 mmol)을 0℃에서 가하였다. 혼합물을 20℃에서 16시간 동안 N₂하에 가하였다. 혼합물을 물(50 mL)로 0℃에서 켄칭하고, 이를 DCM(50 mL × 3)으로 추출하였다. 조합된 유기상을 포화 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하여 잔여물을 수득하고, 이를 RP-HPLC(물 및 0.225% 포름산 중의 15 내지 45% 아세트니트릴)로 정제하여 [(1S)-1-[5-[2-[[4-[5-클로로-4-[6-[(4-시아노테트라하이드로 피란-4-일)메틸아미노]-2-피리딜]-2-피리딜]아미노]사이클로헥실]아미노]프로폭시메틸]테트라졸-1-일]에틸] 에틸 카보네이트(**화합물 29**, 204 mg, 54% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다.

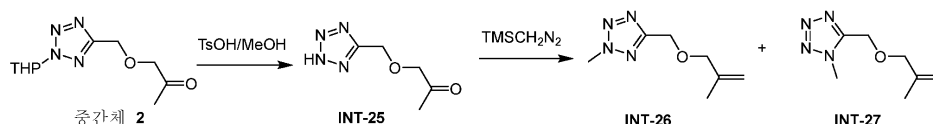
[(1S)-1-[5-[2-[[4-[[5-클로로-4-[6-[(4-시아노테트라하이드로피란-4-일)메틸아미노]-2-피리딜]-2-피리딜]아미노]사이클로헥실]아미노]프로폭시메틸]테트라졸-1-일]에틸 에틸 카보네이트(**화합물 29**, 100 mg, 0.14 mmol)를 키랄 SFC로 분리하여 [(1S)-1-[5-[[2-[[4-[[5-클로로-4-[6-[(4-시아노테트라하이드로피란-4-일)메틸아미노]-2-피리딜]-2-피리딜]아미노]사이클로헥실]아미노]프로폭시]메틸]테트라졸-1-일]에틸 에틸 카보네이트(**화합물 30**, 25.4 mg, 25% 수율)를 백색 고체로서 수득하고, [(1S)-1-[5-[[2-[[4-[[5-클로로-4-[6-[(4-시아노테트라하이드로피란-4-일)메틸아미노]-2-피리딜]-2-피리딜]아미노]사이클로헥실]아미노]프로폭시]메틸]테트라졸-1-일]에틸 에틸 카보네이트(**화합물 31**, 27.1 mg, 24% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

화합물 30: ^1H NMR(400 MHz, MeOD): δ = 7.95(s, 1 H), 7.52 – 7.45(m, 1 H), 7.06 – 6.98(m, 1 H), 6.89 – 6.81(m, 1 H), 6.69(s, 1 H), 6.62(d, J = 8.4 Hz, 1 H), 5.11 – 4.95(m, 2 H), 4.26 – 4.14(m, 2 H), 3.99 – 3.92(m, 2 H), 3.75(s, 2 H), 3.70 – 3.44(m, 6 H), 3.16 – 3.10(m, 1 H), 2.14 – 1.98(m, 4 H), 1.95(d, J =

6.4 Hz, 3 H), 1.92 - 1.85(m, 2 H), 1.81 - 1.72(m, 2 H), 1.34 - 1.21(m, 7 H), 1.15 - 1.04(m, 3 H).

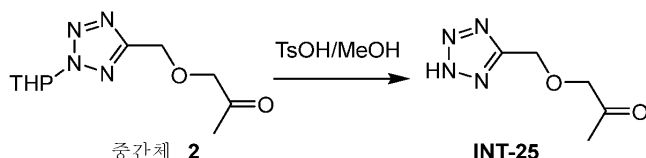
[0472] **화합물 31:** $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD): δ = 8.54(s, 1 H), 7.97(s, 1 H), 7.52 - 7.45(m, 1 H), 6.94(q, J = 6.4 Hz, 1 H), 6.84(d, J = 6.8 Hz, 1 H), 6.69(s, 1 H), 6.63(d, J = 8.0 Hz, 1 H), 5.21 - 5.06(m, 2 H), 4.28 - 4.12(m, 2 H), 3.99 - 3.92(m, 2 H), 3.88 - 3.83(m, 1 H), 3.75(s, 2 H), 3.70 - 3.52(m, 5 H), 3.26 - 3.12(m, 1 H), 2.23 - 2.10(m, 4 H), 1.96(d, J = 6.0 Hz, 3 H), 1.92 - 1.85(m, 2 H), 1.81 - 1.72(m, 2 H), 1.59 - 1.44(m, 2 H), 1.43 - 1.23(m, 8 H).

[0473] **실시예 20:** 2-메틸-5-(((2-메틸알릴옥시)메틸)-2H-테트라졸(INT-26) 및 1-메틸-5-(((2-메틸알릴옥시)메틸)-1H-테트라졸(INT-27)의 합성



[0474]

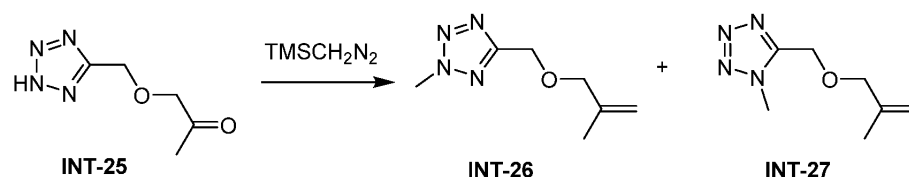
[0475] 단계 1: 1-((2H-테트라졸-5-일)메톡시)프로판-2-온(INT-25)의 제조



[0476]

[0477] MeOH(1 mL) 중의 5-(2-메틸알릴옥시메틸)-2-테트라하이드로피란-2-일-테트라졸(중간체 2, 3.0 g, 12.59 mmol)의 용액에 4-메틸벤젠설폰산(2.2 g, 12.59 mmol)을 가하였다. 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압하에 농축하였다. 잔여물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(실리카 겔, 100 - 200 메쉬, 석유 에테르 중의 0-40% 에틸 아세테이트)로 정제하여 5-(2-메틸알릴옥시메틸)-2H-테트라졸(INT-25, 2.1 g, 13.62 mmol, 54% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 5.00 - 4.85(m, 4 H), 3.95(s, 2 H), 1.62(s, 3 H).

[0478] 단계 2: 2-메틸-5-(((2-메틸알릴옥시)메틸)-2H-테트라졸(INT-26) 및 1-메틸-5-(((2-메틸알릴옥시)메틸)-1H-테트라졸(INT-27)의 제조



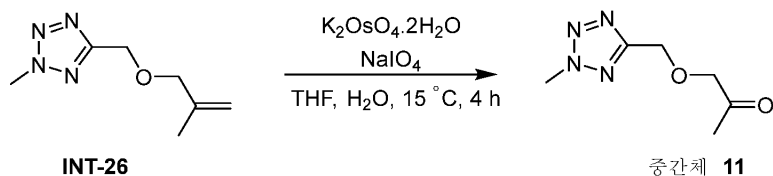
[0479]

[0480] THF(10 mL) 중의 5-(2-메틸알릴옥시메틸)-2H-테트라졸(INT-25, 1.0 g, 6.49 mmol)의 용액에 디아조메틸(트리메틸)실란(2 M, 9.73 mL)을 가하였다. 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과액을 감압하에 농축하였다. 잔여물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100 - 200 메쉬, 석유 에테르 중의 10-30% 에틸 아세테이트)로 정제하여 2-메틸-5-(2-메틸알릴옥시메틸)테트라졸(INT-26, 470 mg, 2.79 mmol, 43% 수율)을 무색 오일로서 수득하고, 1-메틸-5-(2-메틸알릴옥시메틸)테트라졸(INT-27, 330 mg, 1.96 mmol, 30% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다.

[0481] **INT-26:** $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.00(d, J = 24.0 Hz, 2 H), 4.74(s, 2 H), 4.36(s, 3 H), 4.05(s, 2 H), 1.77(s, 3 H).

[0482] **INT-27:** $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.99(d, J = 6.0 Hz, 2 H), 4.83(s, 2 H), 4.14(s, 3 H), 3.95(s, 2 H), 1.75(s, 3 H).

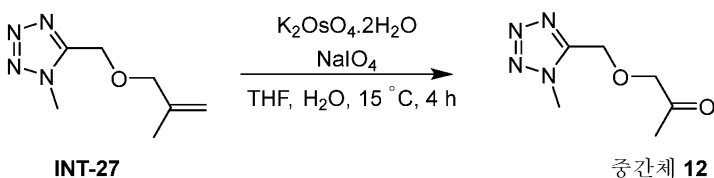
[0483] 실시예 21: 1-((2-메틸-2H-테트라졸-5-일)메톡시)프로판-2-온(중간체 11)의 합성



[0484]

[0485] THF(4 mL) 및 H₂O(3 mL) 중의 2-메틸-5-(2-메틸알릴옥시메틸)테트라졸(INT-26, 450 mg, 2.68 mmol)의 용액에 K₂OsO₄·2H₂O(49 mg, 0.13 mmol) 및 NaIO₄(1.32 g, 6.15 mmol)를 가하였다. 혼합물을 20℃에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(100 mL)로 희석하고, 이를 염수(100mL)로 세척하였다. 유기 추출물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 감압하에 농축하였다. 잔여물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100 - 200 메쉬, 디클로로메탄 중의 0 - 5% 메탄올)로 정제하여 1-[(2-메틸테트라졸-5-일)메톡시]프로판-2-온(중간체 11, 310 mg, 1.82 mmol, 68% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 4.87(s, 2 H), 4.37(s, 3 H), 4.22(s, 2H), 2.18(s, 2 H).

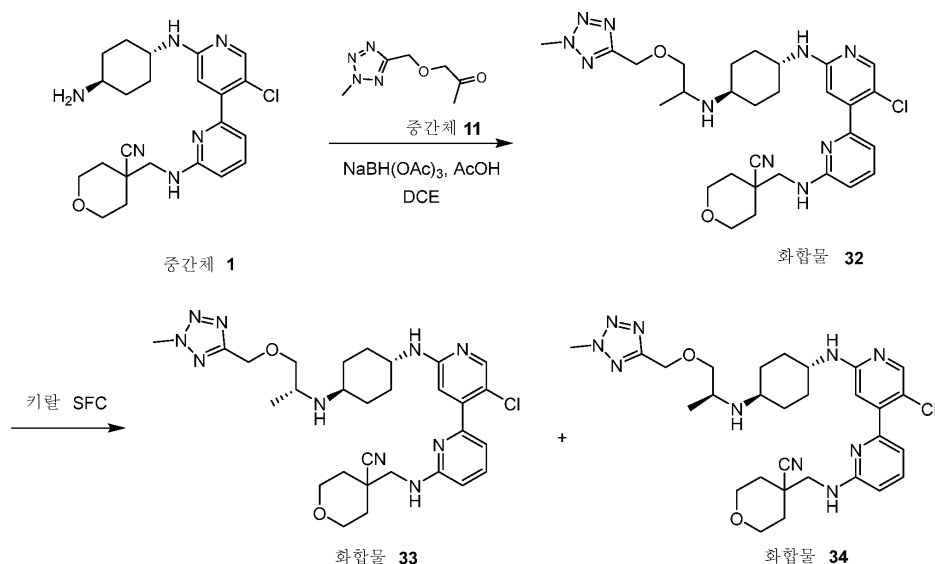
[0486] 실시예 22: 1-((1-메틸-1H-테트라졸-5-일)메톡시)프로판-2-온(중간체 12)의 합성



[0487]

[0488] THF(3 mL) 및 H₂O(2 mL) 중의 1-메틸-5-(2-메틸알릴옥시메틸)테트라졸(INT-27, 310 mg, 1.84 mmol)의 용액에 K₂OsO₄·2H₂O(34 mg, 0.09 mmol) 및 NaIO₄(907 mg, 4.24 mmol)를 가하였다. 혼합물을 20℃에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(100 mL)로 희석하고, 이를 염수(100 mL)로 세척하였다. 유기 추출물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 감압하에 농축하였다. 잔여물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100 - 200 메쉬, 디클로로메탄 중의 0 - 80% 메탄올)로 정제하여 1-[(1-메틸테트라졸-5-일)메톡시]프로판-2-온(중간체 12, 210 mg, 1.23 mmol, 67% 수율)을 흑색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 4.86(s, 2 H), 4.16(s, 3 H), 4.15(s, 2 H), 2.05(s, 2H).

[0489] 실시예 23: 4-(((5'-클로로-2'-(((1R,4R)-4-(((R)-1-((2-메틸-2H-테트라졸-5-일)메톡시)프로판-2-일)아미노)사이클로헥실)아미노)-[2,4'-비피리딘]-6-일)아미노)메틸)테트라하이드로-2H-피란-4-카보닐트릴(화합물 33) 및 4-(((5'-클로로-2'-(((1S,4R)-4-(((S)-1-((2-메틸-2H-테트라졸-5-일)메톡시)프로판-2-일)아미노)사이클로헥실)아미노)-[2,4'-비피리딘]-6-일)아미노)메틸)테트라하이드로-2H-피란-4-카보닐트릴(화합물 34)의 합성



[0490]

[0491]

DCE(5 mL) 중의 4-[[[6-[2-[(4-아미노사이클로헥실)아미노]-5-클로로-4-피리딜]-2-피리딜]아미노]메틸]테트라하이드로피란-4-카보니트릴(중간체 1, 600 mg, 1.36 mmol) 및 1-[(2-메틸테트라졸-5-일)메톡시]프로판-2-온(중간체 11, 278 mg, 1.63 mmol)의 용액에 HOAc(245 mg, 4.08 mmol) 및 NaBH(OAc)₃(404 mg, 1.90 mmol)을 가하였다. 혼합물을 20℃에서 36시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(50 mL)로 0℃에서 켄칭하고, 이를 DCM(50 mL × 3)으로 추출하였다. 조합된 유기상을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 건조하게 농축하였다. 잔여물을 prep-HPLC(컬럼: 엑스티메이트(Xtimate) C18 150*40mm*10um; 이동상: [물(0.225% FA)-ACN]; B%: 10%-40%, 10분)로 정제하여 4-[[[6-[5-클로로-2'-[[4-[[1-메틸-2-[(2-메틸테트라졸-5-일)메톡시]에틸]아미노]사이클로헥실]아미노]-4-피리딜]-2-피리딜]아미노]메틸]테트라하이드로피란-4-카보니트릴(화합물 32, 600 mg, 736 μmol, 54% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[0492]

4-(((5'-클로로-2'-(((1R,4R)-4-(((1S,4R)-4-(((S)-1-((2-메틸-2H-테트라졸-5-일)메톡시)프로판-2-일)아미노)사이클로헥실)아미노)-[2,4'-비피리딘]-6-일)아미노)메틸]테트라하이드로-2H-피란-4-카보니트릴(화합물 32, 100 mg, 0.17 mmol)을 키랄 SFC로 분리하여 4-(((5'-클로로-2'-(((1S,4R)-4-(((S)-1-((2-메틸-2H-테트라졸-5-일)메톡시)프로판-2-일)아미노)사이클로헥실)아미노)-[2,4'-비피리딘]-6-일)아미노)메틸]테트라하이드로-2H-피란-4-카보니트릴(화합물 33, 11.2 mg, 10.5% 수율, 94% 순도) 및 4-(((5'-클로로-2'-(((1R,4R)-4-(((R)-1-((2-메틸-2H-테트라졸-5-일)메톡시)프로판-2-일)아미노)사이클로헥실)아미노)-[2,4'-비피리딘]-6-일)아미노)메틸]테트라하이드로-2H-피란-4-카보니트릴(화합물 34, 22 mg, 21.6% 수율, 98% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0493]

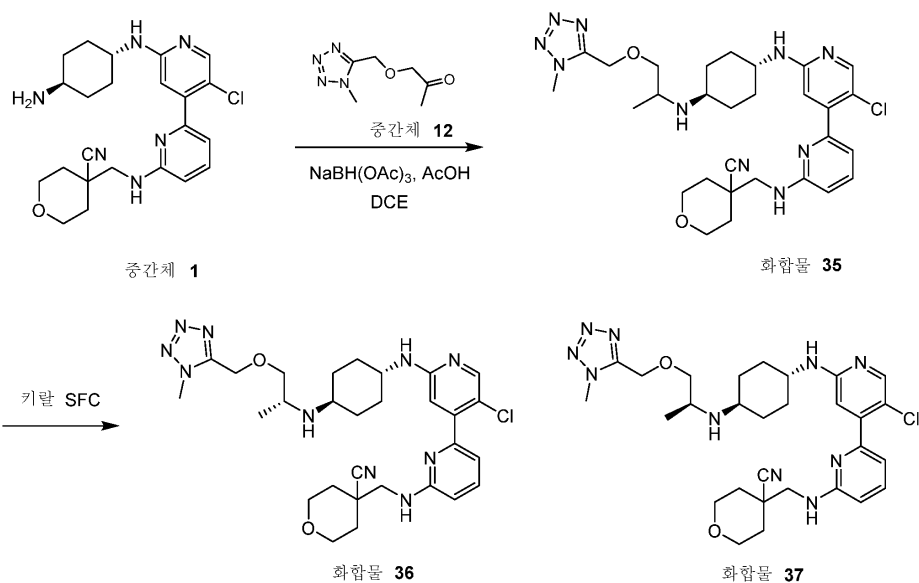
화합물 33: ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ = 7.95(s, 1 H), 7.50 - 7.46(m, 1 H), 6.85(d, J = 7.2 Hz, 1 H), 6.69(s, 1 H), 6.62(d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.76(s, 2 H), 4.37(s, 3 H), 3.97 - 3.93(m, 2 H), 3.75(s, 2 H), 3.66 - 3.55(m, 4H), 3.45 - 3.41(m, 1 H), 3.12 - 3.08(m, 1 H), 2.64 - 2.63(m, 1 H), 2.11 - 1.97(m, 4 H), 1.90 - 1.87(m, 2 H), 1.80 - 1.72(m, 2 H), 1.32 - 1.22(m, 4 H), 1.05(d, J = 6.4 Hz, 3 H).

[0494]

화합물 34: ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ = 8.54(s, 1 H), 7.97(s, 1 H), 7.51 - 7.47(m, 1 H), 6.83(d, J = 6.8 Hz, 1 H), 6.69(s, 1 H), 6.62(d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.89(s, 2 H), 4.39(s, 3 H), 3.97 - 3.94(m, 2 H), 3.90 - 3.80(m, 1 H), 3.75(s, 2 H), 3.67 - 3.61(m, 5 H), 3.23 - 3.17(m, 1 H), 2.21 - 2.12(m, 5 H), 1.91 - 1.87(m, 2 H), 1.80 - 1.73(m, 2 H), 1.54 - 1.51(m, 2 H), 1.39 - 1.36(m, 1 H), 1.32(d, J = 6.4 Hz, 3 H).

[0495]

실시예 24: 4-(((5'-클로로-2'-(((1R,4R)-4-(((R)-1-((1-메틸-1H-테트라졸-5-일)메톡시)프로판-2-일)아미노)사이클로헥실)아미노)-[2,4'-비피리딘]-6-일)아미노)메틸]테트라하이드로-2H-피란-4-카보니트릴(화합물 36) 및 4-(((5'-클로로-2'-(((1S,4R)-4-(((S)-1-((1-메틸-1H-테트라졸-5-일)메톡시)프로판-2-일)아미노)사이클로헥실)아미노)-[2,4'-비피리딘]-6-일)아미노)메틸]테트라하이드로-2H-피란-4-카보니트릴(화합물 37)의 합성



[0496]

[0497]

DCE(5 mL) 중의 4-[[[6-[2-[(4-아미노사이클로헥실)아미노]-5-클로로-4-피리딜]-2-피리딜]아미노]메틸]테트라하이드로피란-4-카보니트릴(중간체 1, 410 mg, 0.93 mmol) 및 1-[(1-메틸테트라졸-5-일)메톡시]프로판-2-온(중간체 12, 190 mg, 1.12 mmol)의 용액에 HOAc(168 mg, 2.79 mmol) 및 NaBH(OAc)₃(276 mg, 1.30 mmol)를 가하였다. 혼합물을 20℃에서 36시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(50 mL)로 0℃에서 켄칭하고, DCM(50 mL × 3)으로 추출하였다. 조합된 유기상을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 잔여물을 prep-HPLC(컬럼: 엑스티메이트 C18 150*40mm*10um; 이동상: [물(0.225% FA)-ACN]; B%: 10%-40%, 10분)로 정제하여 4-[[[6-[5-클로로-2-[[4-[[1-메틸-2-[(1-메틸테트라졸-5-일)메톡시]에틸]아미노]사이클로헥실]아미노]-4-피리딜]-2-피리딜]아미노]메틸]테트라하이드로피란-4-카보니트릴(화합물 35, 300 mg, 367.98 μmol, 40% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[0498]

4-[[[6-[5-클로로-2-[[4-[[1-메틸-2-[(1-메틸테트라졸-5-일)메톡시]에틸]아미노]사이클로헥실]아미노]-4-피리딜]-2-피리딜]아미노]메틸]테트라하이드로피란-4-카보니트릴(화합물 35, 100 mg, 0.17 mmol)을 키랄 SFC로 분리하여

4-[[[6-[5-클로로-2-[[4-[[1S)-1-메틸-2-[(1-메틸테트라졸-5-일)메톡시]에틸]아미노]사이클로헥실]아미노]-4-피리딜]-2-피리딜]아미노]메틸]테트라하이드로피란-4-카보니트릴(화합물 36, 18.7 mg, 18.2% 수율, 97% 순도) 및 4-[[[6-[5-클로로-2-[[4-[[1R)-1-메틸-2-[(1-메틸테트라졸-5-일)메톡시]에틸]아미노]사이클로헥실]아미노]-4-피리딜]-2-피리딜]아미노]메틸]테트라하이드로피란-4-카보니트릴(화합물 37, 21.6 mg, 21.6% 수율, 98% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

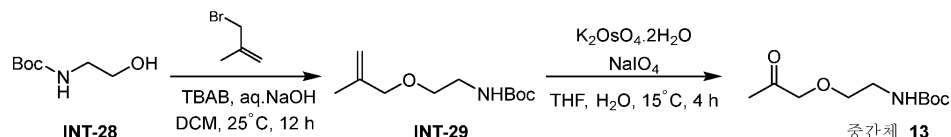
[0499]

화합물 36: ¹H NMR(400 MHz, MeOD): δ = 7.95(s, 1 H), 7.50 - 7.46(m, 1H), 6.85(d, J = 7.2 Hz, 1 H), 6.69(s, 1 H), 6.62(d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.90(s, 2 H), 4.13(s, 3 H), 3.97 - 3.93(m, 2 H), 3.75(s, 2 H), 3.66 - 3.61(m, 3 H), 3.56 - 3.52(m, 1 H), 3.48 - 3.44(m, 1 H), 3.17 - 3.13(m, 1 H), 2.66(s, 1 H), 2.11 - 2.09(m, 2H), 2.03 - 1.98(m, 2 H), 1.90 - 1.87(m, 2 H), 1.80 - 1.73(m, 2 H), 1.31 - 1.24(m, 4 H), 1.10(d, J = 6.4 Hz, 3 H).

[0500]

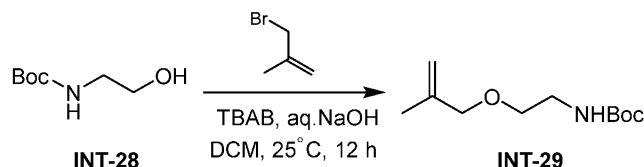
화합물 37: ¹H NMR(400 MHz, MeOD): δ = 7.96(s, 1 H), 7.51 - 7.47(m, 1 H), 6.84(d, J = 7.2 Hz, 1 H), 6.69(s, 1 H), 6.62(d, J = 8.0 Hz, 1 H), 4.93(s, 2 H), 4.13(s, 3 H), 3.97 - 3.93(m, 2 H), 3.75(s, 2 H), 3.67 - 3.61(m, 4 H), 3.56 - 3.52(m, 1 H), 2.87 - 2.84(m, 1H), 2.15 - 2.01(m, 5 H), 1.90 - 1.87(m, 2 H), 1.80 - 1.72(m, 2 H), 1.39 - 1.29(m, 4 H), 1.19(d, J = 6.4 Hz, 3 H).

[0501] 실시예 25: *tert*-부틸(2-(2-옥소프로폭시)에틸)카바메이트(중간체 13)의 합성



[0502]

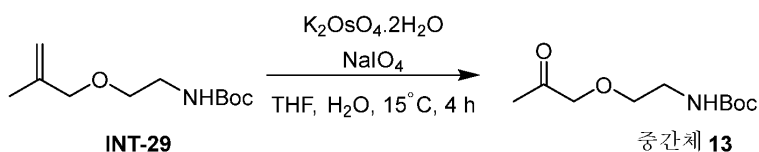
[0503] 단계 1: *tert*-부틸(2-(2-메틸알릴)옥시)에틸카바메이트(INT-29)의 제조



[0504]

[0505] DCM(12 mL) 중의 *tert*-부틸 *N*-(2-하이드록시에틸)카바메이트(INT-28, 1.0 g, 6.20 mmol)의 용액에 3-브로모-2-메틸-프로프-1-엔(921 mg, 6.82 mmol), TBAB(1.40 g, 4.34 mmol) 및 수성 NaOH(10 M, 6 mL)를 가하였다. 혼합물을 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(10 mL)로 희석하고, DCM(20 mL × 2)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하여 잔여물을 수득하고, 이를 실리카 겔 크로마토그래피(바이오타지 4 g 실리카 플래시 컬럼; 구배 용리액 에틸 아세테이트 중의 0-10% 석유 에테르 @ 40 mL/분)로 정제하여 *tert*-부틸 *N*-(2-(2-메틸알릴옥시)에틸)카바메이트(INT-29, 880 mg, 66% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ = 4.96(s, 1H), 4.91(s, 1H), 3.89(s, 2H), 3.49-3.46(m, 2H), 3.35-3.32(m, 2H), 1.74(s, 3H), 1.45(s, 9H).

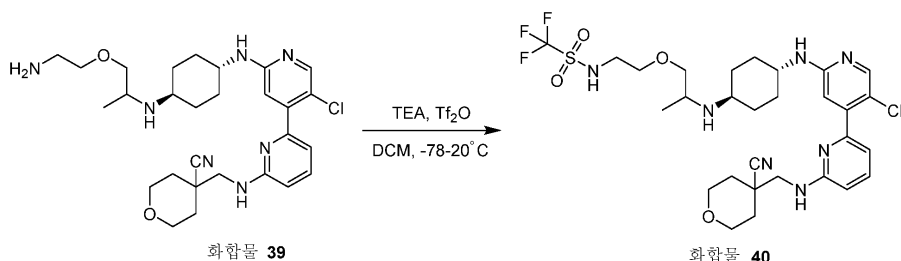
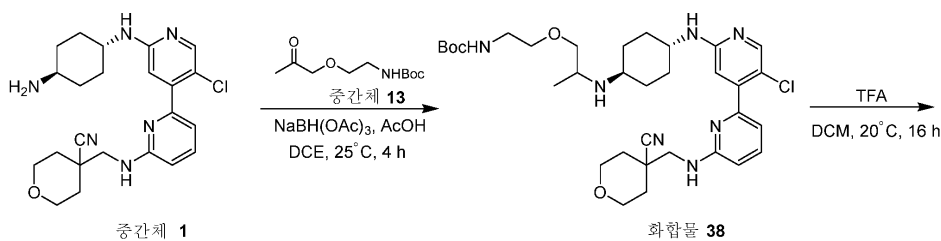
[0506] 단계 2: *tert*-부틸(2-(2-옥소프로폭시)에틸)카바메이트(중간체 13)의 제조



[0507]

[0508] THF(3 mL) 및 H₂O(3 mL) 중의 *tert*-부틸 *N*-(2-(2-메틸알릴옥시)에틸)카바메이트(200 mg, 0.93 mmol)의 용액에 K₂OsO₄·2H₂O(17 mg, 0.05 mmol) 및 NaIO₄(457 mg, 2.14 mmol)를 가하였다. 혼합물을 15°C에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(20 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(25 mL × 2)로 추출하였다. 조합된 유기상을 수성 Na₂SO₃(20 mL), 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하여 잔여물을 수득하고, 이를 실리카 겔 크로마토그래피(바이오타지 4 g 실리카 플래시 컬럼; 구배 용리액 에틸 아세테이트 중의 0-50% 석유 에테르 @ 40 mL/분)로 정제하여 *tert*-부틸 *N*-(2-아세토닐옥시에틸)카바메이트(중간체 13, 200 mg, 99% 수율)를 담황색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ = 4.10(s, 2H), 3.58-3.56(m, 2H), 3.37-3.35(m, 2H), 2.15(s, 3H), 1.46(s, 9H).

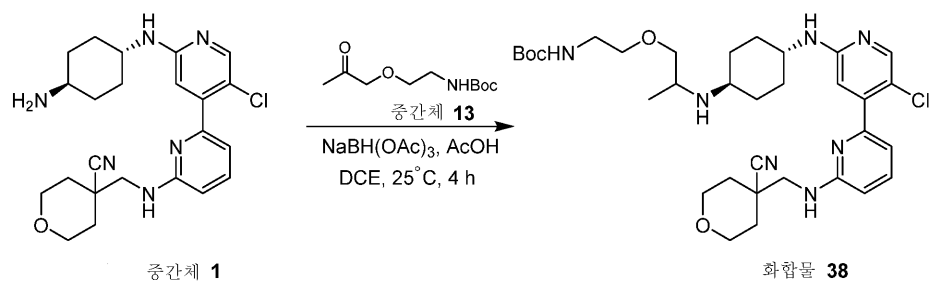
[0509] 실시예 26: *N*-(2-(2-(((1*r*,4*r*)-4-((5'-클로로-6-((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)에틸)-1,1,1-트리플루오로메탄설포나미드(화합물 40)의 제조



[0510]

[0511]

단계 1: *tert*-부틸 (2-(2-(((1*r*,4*r*)-4-((5'-클로로-6-(((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)에틸)카바메이트(화합물 38)의 제조



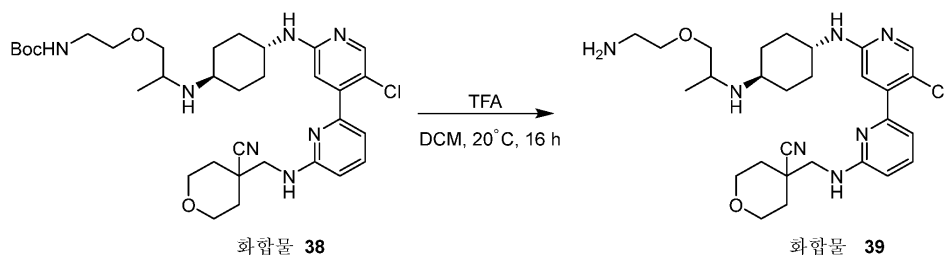
[0512]

[0513]

DCE(5 mL) 중의 4-[[[6-[2-[(4-아미노사이클로헥실)아미노]-5-클로로-4-피리딜]-2-피리딜]아미노]메틸]테트라하이드로피란-4-카보니트릴(중간체 1, 300 mg, 0.68 mmol)의 용액에 *tert*-부틸 *N*-(2-아세토닐옥시에틸)카바메이트(중간체 13, 163 mg, 0.75 mmol), HOAc(123 mg, 2.04 mmol) 및 NaBH(OAc)₃(202 mg, 0.95 mmol)을 0°C에서 가하였다. 혼합물을 20°C에서 질소하에 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(5 mL)로 0°C에서 켄칭한 다음, DCM(50 mL × 3)으로 추출하였다. 조합된 유기상을 포화 Na₂CO₃ 수성(50 mL), 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하고, 이를 실리카 겔 크로마토그래피(바이오타지 4 g 실리카 플래시 컬럼; 구배 용리액 디클로로메탄 중의 0-15% 메탄올 @ 40 mL/분)로 정제하여 *tert*-부틸 *N*-[2-[2-[[4-[[5-클로로-4-[6-[(4-시아노테트라하이드로피란-4-일)메틸아미노]-2-피리딜]-2-피리딜]아미노]사이클로헥실]아미노]프로폭시]에틸]카바메이트(화합물 38, 250 mg, 58% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다.

[0514]

단계 2: 4-(((2'-(((1*r*,4*r*)-4-((1-(2-아미노에톡시)프로판-2-일)아미노)사이클로헥실)아미노)-5'-클로로-[2,4'-비피리딘]-6-일)아미노)메틸]테트라하이드로-2*H*-피란-4-카보니트릴(화합물 39)의 제조



[0515]

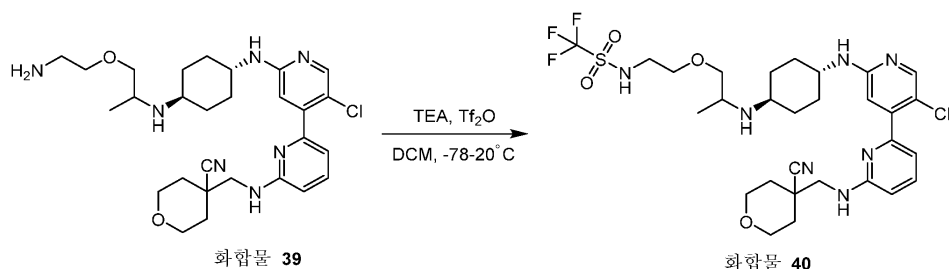
[0516]

DCM(5 mL) 중의 *tert*-부틸 *N*-[2-[2-[[4-[[5-클로로-4-[6-[(4-시아노테트라하이드로피란-4-일)메틸아미노]-2-피리딜]-2-피리딜]아미노]사이클로헥실]아미노]프로폭시]에틸]카바메이트(화합물 38, 200 mg, 0.31 mmol)의 용액에 TFA(710.17 mg, 6.23 mmol)를 가하였다. 혼합물을 20°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축한 다음, DCM(30 mL × 3)으로 추출하였다. 조합된 유기상을 포화 수성 Na₂CO₃(30 mL), 염수(30 mL)로 세척하고, 무수 황

산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 4-[[[6-[2-[[4-[2-(2-아미노에톡시)-1-메틸-에틸]아미노]사이클로헥실]아미노]-5-클로로-4-피리딜]-2-피리딜]아미노]메틸]테트라하이드로피란-4-카보니트릴(화합물 39, 210 mg, 미정제)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0517]

단계 3: N-(2-(2-(((1*r*,4*r*)-4-((5'-클로로-6-((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)에틸]-1,1,1-트리플루오로메탄설폰아미드(화합물 40)의 제조



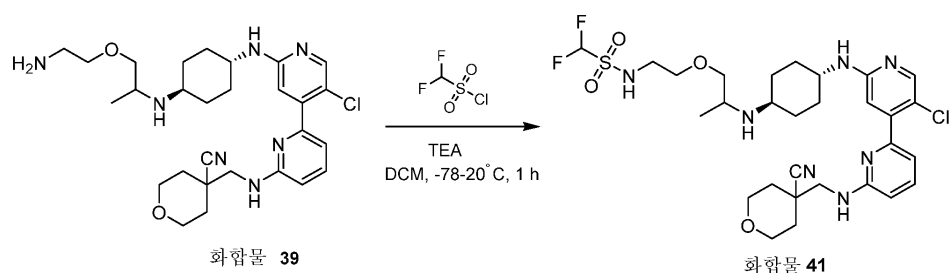
[0518]

[0519]

DCM(5 mL) 중의 4-[[[6-[2-[[4-[2-(2-아미노에톡시)-1-메틸-에틸]아미노]사이클로헥실]아미노]-5-클로로-4-피리딜]-2-피리딜]아미노]메틸]테트라하이드로피란-4-카보니트릴(화합물 39, 165 mg, 0.30 mmol)의 용액에 TEA(77 mg, 0.76 mmol) 및 Tf₂O(94 mg, 0.33 mmol)를 -78°C에서 가하였다. 혼합물을 20°C에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(5 mL)로 켄칭한 다음, DCM(30 mL × 3)으로 추출하였다. 조합된 유기상을 포화 Na₂CO₃ 수성(30 mL), 염수(30 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 반응을 농축하고, prep-TLC(디클로로메탄:메탄올 = 10:1, R_f = 0.24)로 정제하여 미정제 물질을 수득하고, 이를 pre-HPLC(장치: PREP-HPLC-WI 컬럼: 페노메넥스 루나 C18 100*30mm*3um; 이동상: 물(0.225% FA)-ACN; 시작 B:6%, 종료 B: 56%, 구배 시간(8분))로 추가로 정제하여 N-[2-[2-[[4-[5-클로로-4-[6-[(4-시아노테트라하이드로피란-4-일)메틸]아미노]-2-피리딜]-2-피리딜]아미노]사이클로헥실]아미노]프로폭시]에틸]-1,1,1-트리플루오로-메탄설폰아미드(화합물 40, 83 mg, 60% 수율, FA salt)를 담황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ =8.37(s, 1H), 8.04(s, 1H), 7.51(t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.95(d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.59(s, 1H), 6.52(d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.01-4.97(m, 1H), 4.00-3.96(m, 2H), 3.77-3.55(m, 9H), 3.46(brs, 3H), 3.08-3.02(m, 1H), 2.28-2.13(m, 4H), 1.90(d, J = 13.6 Hz, 2H), 1.80-1.63(m, 4H), 1.40(d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.35-1.26(m, 2H).

[0520]

실시예 27: N-(2-(2-(((1*r*,4*r*)-4-((5'-클로로-6-((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)에틸]-1,1-디플루오로메탄설폰아미드(화합물 41)의 합성



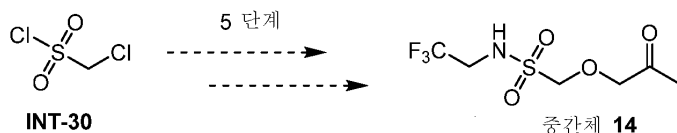
[0521]

[0522]

DCM(3 mL) 중의 4-[[[6-[2-[[4-[2-(2-아미노에톡시)-1-메틸-에틸]아미노]사이클로헥실]아미노]-5-클로로-4-피리딜]-2-피리딜]아미노]메틸]테트라하이드로피란-4-카보니트릴(화합물 39, 240 mg, 0.44 mmol)의 용액에 TEA(90 mg, 0.89 mmol) 및 디플루오로메탄설폰일 클로라이드(67 mg, 0.44 mmol)를 -78°C하에 가하였다. 혼합물을 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(8 mL)로 켄칭한 다음, DCM(50 mL × 3)으로 추출하였다. 조합된 유기상을 포화 Na₂CO₃(50 mL), 염수(100 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 반응을 농축하고, prep-TLC(디클로로메탄:메탄올 = 10:1, R_f = 0.13)로 정제하여 미정제 물질을 pre-HPLC(장치: PREP-HPLC-WI 컬럼: 페노메넥스 루나 C18 100*30mm*3um; 이동상: 물(0.225%FA)-ACN; 시작 B:6%, 종료 B: 56%, 구배 시간(8분))로 추가로 정제하여 N-[2-[2-[[4-[5-클로로-4-[6-[(4-시아노테트라하이드로피란-4-일)메틸]아미노]-2-피리딜]-2-피리딜]아미노]사이클로헥실]아미노]프로폭시]에틸]-1,1-디플루오로-메탄설폰아

미드(**화합물 41**, 50.5 mg, 62% 수율, FA 염)를 담황색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3): δ = 8.37(s, 1H), 8.06(s, 1H), 7.53(t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.97(d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.60(s, 1H), 6.52(d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.20(t, J = 54.0 Hz, 1H), 4.92-4.90(m, 1H), 4.00-3.96(m, 2H), 3.77-3.61(m, 10H), 3.46(brs, 3H), 3.08-3.02(m, 1H), 2.29-2.21(m, 4H), 1.90(d, J = 13.6 Hz, 2H), 1.80-1.63(m, 4H), 1.41(d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.35-1.26(m, 2H).

[0523] 실시예 28: 1-(2-옥소프로폭시)-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)메탄설포나미드(중간체 14)의 합성

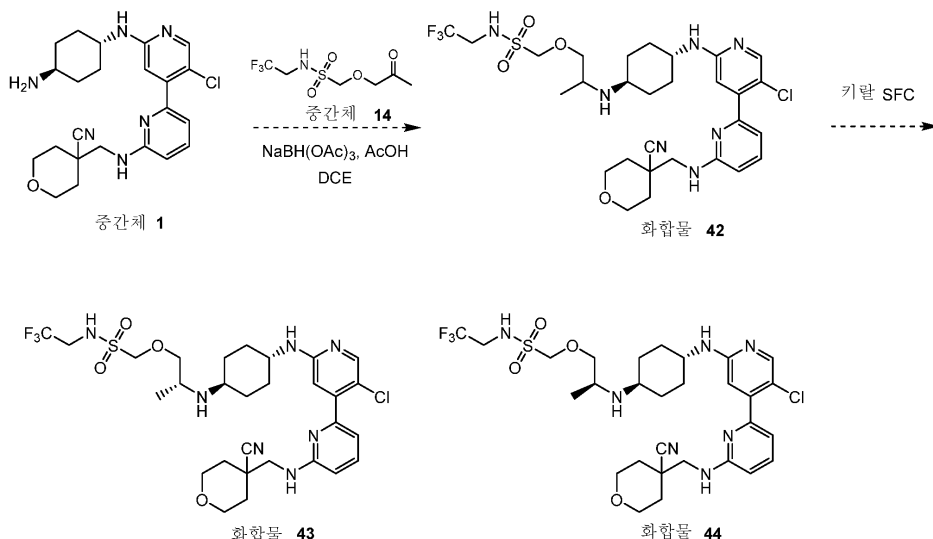


[0524]

[0525] 클로로메탄설포닐 클로라이드(INT-30)를 5개의 합성 단계로 1-(2-옥소프로폭시)-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)메탄설포나미드(중간체 14)로 전환시킨다.

[0526]

실시예 29: 1-((*R*)-2-(((1*r*,4*R*)-4-((5'-클로로-6-(((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)메탄설포나미드(**화합물 43**) 및 1-((*S*)-2-(((1*r*,4*S*)-4-((5'-클로로-6-(((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)메탄설포나미드(**화합물 44**)의 합성



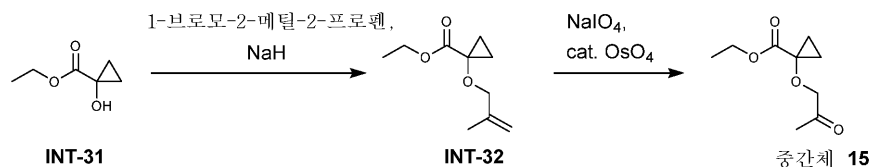
[0527]

[0528] DCE 중의 4-[[[6-[2-[(4-아미노사이클로헥실)아미노]-5-클로로-4-피리딜]-2-피리딜]아미노]메틸]테트라하이드로피란-4-카보니트릴(중간체 1) 및 1-(2-옥소프로폭시)-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)메탄설포나미드(중간체 14)의 용액에 HOAc 및 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 을 가한다. 혼합물을 20°C에서 36시간 동안 교반한다. 혼합물을 물로 0°C에서 켄칭한 다음, DCM으로 추출한다. 조합된 유기상을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축한다. 잔여물을 prep-HPLC로 정제하여 1-(2-(((1*r*,4*r*)-4-((5'-클로로-6-(((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)메탄설포나미드(**화합물 42**)를 수득한다.

[0529]

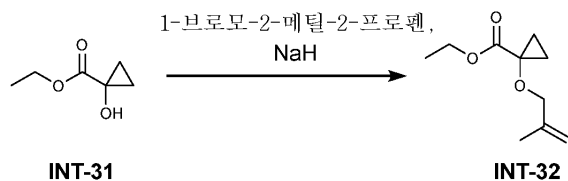
1-(2-(((1*r*,4*r*)-4-((5'-클로로-6-(((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)메탄설포나미드(**화합물 42**)를 키랄 SFC로 분리하여 1-((*R*)-2-(((1*r*,4*R*)-4-((5'-클로로-6-(((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)메탄설포나미드(**화합물 43**) 및 1-((*S*)-2-(((1*r*,4*S*)-4-((5'-클로로-6-(((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)메탄설포나미드(**화합물 44**)를 수득한다.

[0530] 실시예 30: 에틸 1-(2-옥소프로폭시)사이클로프로판-1-카복실레이트(중간체 15)의 합성



[0531]

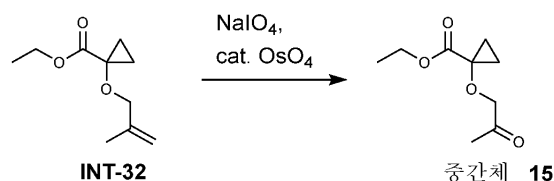
[0532] 단계 1: 에틸 1-((2-메틸알릴)옥시)사이클로프로판-1-카복실레이트(INT-32)의 제조



[0533]

[0534] DMF 중의 에틸 1-하이드록시사이클로프로판-1-카복실레이트(INT-31)의 용액에 NaH를 가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반한다. 1-브로모-2-메틸-2-프로펜을 가하고, 반응 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하고, 염수로 켄칭하고, EtOAc로 추출한다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 에틸 1-((2-메틸알릴)옥시)사이클로프로판-1-카복실레이트(INT-32)를 수득한다. 미정제 생성물을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 직접적으로 사용한다.

[0535] 단계 2: 에틸 1-(2-옥소프로폭시)사이클로프로판-1-카복실레이트(중간체 15)의 제조

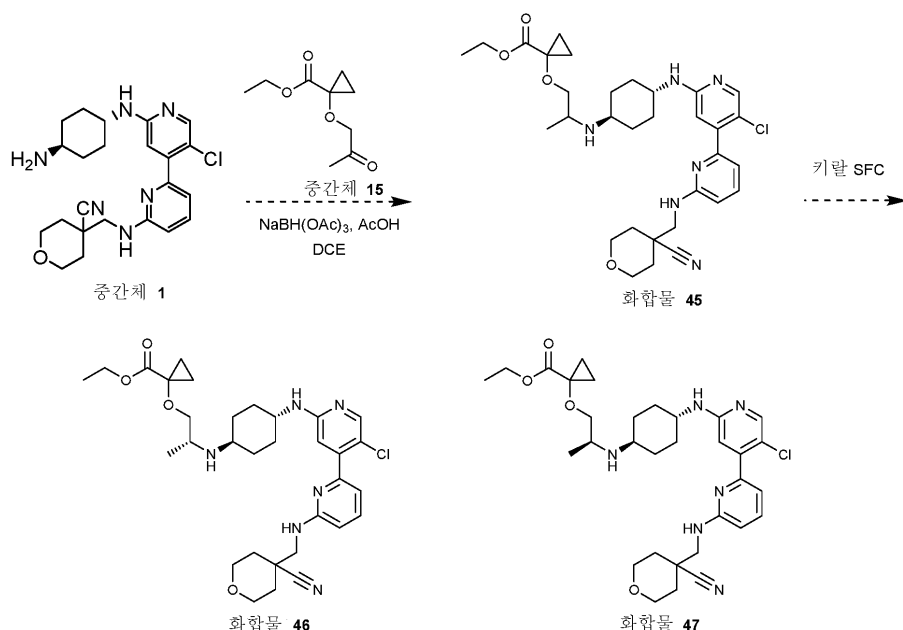


[0536]

[0537] THF 및 H₂O 중의 에틸 1-((2-메틸알릴)옥시)사이클로프로판-1-카복실레이트(INT-32)의 용액에 K₂OsO₄ · 2H₂O 및 NaIO₄를 가한다. 혼합물을 15℃에서 4시간 동안 교반한다. 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출한다. 조합된 유기상을 수성 Na₂S₂O₃, 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하여 잔여물을 수득하고, 이를 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 에틸 1-(2-옥소프로폭시)사이클로프로판-1-카복실레이트(중간체 15)를 수득한다.

[0538]

실시예 31: 에틸 1-((*R*)-2-(((1*r*,4*R*)-4-((5'-클로로-6-(((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)사이클로프로판-1-카복실레이트(화합물 46) 및 에틸 1-((*S*)-2-(((1*r*,4*S*)-4-((5'-클로로-6-(((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)사이클로프로판-1-카복실레이트(화합물 47)의 합성



[0539]

[0540]

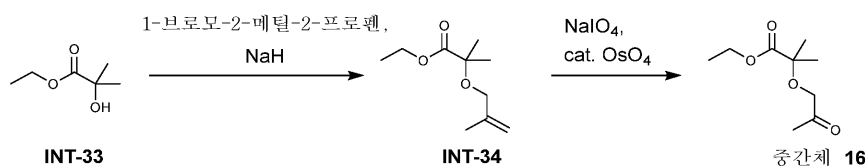
DCE 중의 4-[[[6-[2-[(4-아미노사이클로헥실)아미노]-5-클로로-4-피리딜]-2-피리딜]아미노]메틸]테트라하이드로피란-4-카보닐리드(중간체 1) 및 에틸 1-(2-옥소프로폭시)사이클로프로판-1-카복실레이트(중간체 15)의 용액에 HOAc 및 NaBH(OAc)₃을 가한다. 혼합물을 20℃에서 36시간 동안 교반한다. 혼합물을 물로 0℃에서 켄칭하고, 이를 DCM으로 추출한다. 조합된 유기상을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축한다. 잔여물을 prep-HPLC로 정제하여 에틸 1-(2-(((1*r*,4*r*)-4-((5'-클로로-6-((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)사이클로프로판-1-카복실레이트(화합물 45)를 수득한다.

[0541]

에틸 1-(2-(((1*r*,4*r*)-4-((5'-클로로-6-((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)사이클로프로판-1-카복실레이트(화합물 45)를 키랄 SFC로 분리하여 에틸 1-((*R*)-2-(((1*r*,4*R*)-4-((5'-클로로-6-((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)사이클로프로판-1-카복실레이트(화합물 46) 및 에틸 1-((*S*)-2-(((1*r*,4*S*)-4-((5'-클로로-6-((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)사이클로프로판-1-카복실레이트(화합물 47)를 수득한다.

[0542]

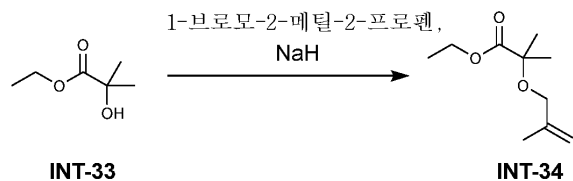
실시예 32: 에틸 2-메틸-2-(2-옥소프로폭시)프로파노에이트(중간체 16)의 합성



[0543]

[0544]

단계 1: 에틸 2-메틸-2-((2-메틸알릴)옥시)프로파노에이트(INT-34)의 제조



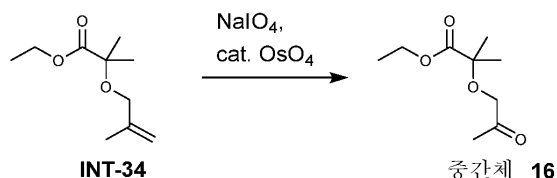
[0545]

[0546]

DMF 중의 에틸 2-하이드록시-2-메틸프로파노에이트(INT-33)의 용액에 NaH를 가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 0.5 시간 동안 교반한다. 1-브로모-2-메틸-2-프로펜을 가하고, 반응 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하고, 염수로 켄칭하고, EtOAc로 추출한다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 에틸 2-메틸-2-((2-메틸알릴)옥시)프로파노에이트(INT-34)를 수득한다. 미정제 생성물을 추가의 정제 없이

다음 단계에서 직접적으로 사용한다.

[0547] 단계 2: 에틸 2-메틸-2-(2-옥소프로폭시)프로파노에이트(중간체 16)의 제조

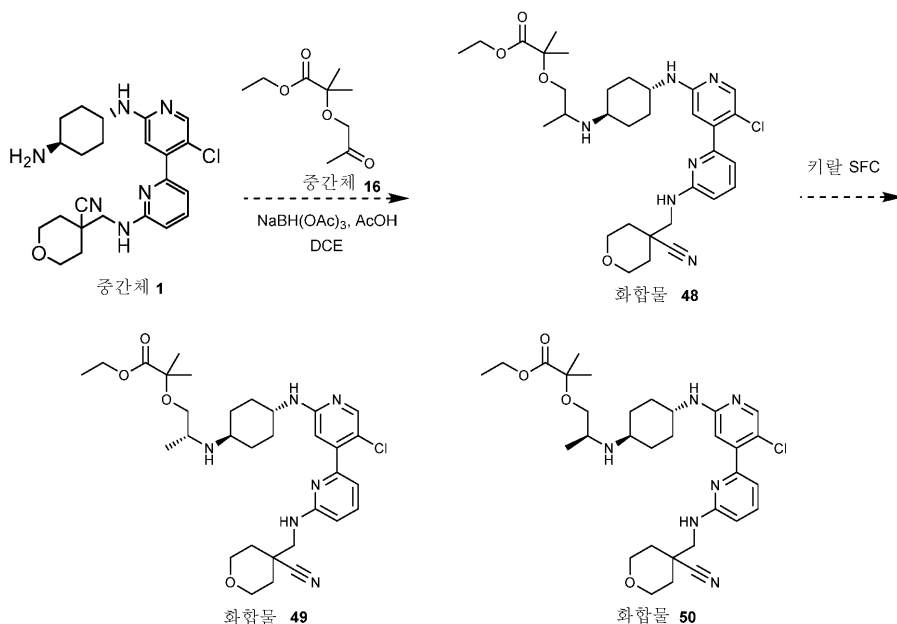


[0548]

[0549] THF 및 H₂O 중의 에틸 2-메틸-2-((2-메틸알릴)옥시)프로파노에이트(INT-34)의 용액에 K₂OsO₄ · 2H₂O 및 NaIO₄를 가한다. 혼합물을 15℃에서 4시간 동안 교반한다. 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출한다. 조합된 유기상을 수성 Na₂S₂O₃, 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하여 잔여물을 수득하고, 이를 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 에틸 2-메틸-2-(2-옥소프로폭시)프로파노에이트(중간체 16)를 수득한다.

[0550]

실시예 33: 에틸 2-((*R*)-2-(((1*r*,4*R*)-4-((5'-클로로-6-(((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)-2-메틸프로파노에이트(화합물 49) 및 에틸 2-((*S*)-2-(((1*r*,4*S*)-4-((5'-클로로-6-(((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)-2-메틸프로파노에이트(화합물 50)의 합성



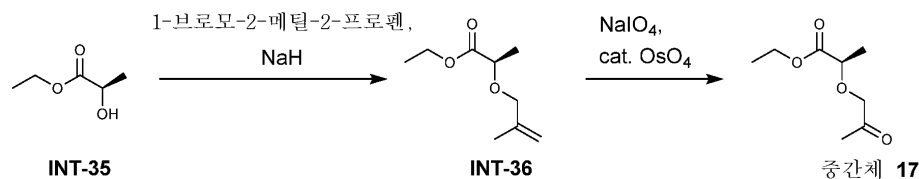
[0551]

[0552] DCE 중의 4-[[[6-[2-[(4-아미노사이클로헥실)아미노]-5-클로로-4-피리딘]-2-피리딘]아미노]메틸]테트라하이드로피란-4-카보닐리드(중간체 1) 및 에틸 2-메틸-2-(2-옥소프로폭시)프로파노에이트(중간체 16)의 용액에 HOAc 및 NaBH(OAc)₃을 가한다. 혼합물을 20℃에서 36시간 동안 교반한다. 혼합물을 물로 0℃에서 켄칭하고 이를 DCM으로 추출한다. 조합된 유기상을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축한다. 잔여물을 prep-HPLC로 정제하여 에틸 2-(2-(((1*r*,4*r*)-4-((5'-클로로-6-(((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)-2-메틸프로파노에이트(화합물 48)를 수득한다.

[0553]

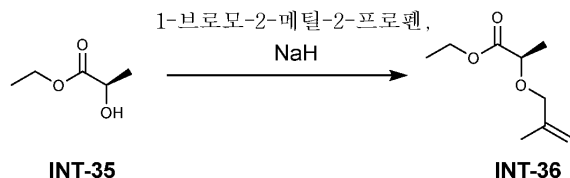
에틸 2-(2-(((1*r*,4*r*)-4-((5'-클로로-6-(((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)-2-메틸프로파노에이트(화합물 48)를 키랄 SFC로 분리하여 에틸 2-((*R*)-2-(((1*r*,4*R*)-4-((5'-클로로-6-(((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)-2-메틸프로파노에이트(화합물 49) 및 에틸 2-((*S*)-2-(((1*r*,4*S*)-4-((5'-클로로-6-(((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)-2-메틸프로파노에이트(화합물 50)를 수득한다.

[0554] 실시예 34: 에틸 (*R*)-2-(2-옥소프로폭시)프로파노에이트(중간체 17)의 합성



[0555]

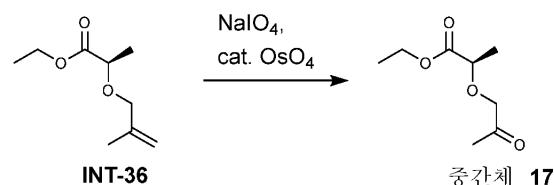
[0556] 단계 1: 에틸 (*R*)-2-((2-메틸알릴)옥시)프로파노에이트(INT-36)의 제조



[0557]

[0558] DMF 중의 에틸 (*R*)-2-하이드록시프로파노에이트(INT-35)의 용액에 NaH를 가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반한다. 1-브로모-2-메틸-2-프로펜을 가하고, 반응 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하고, 염수로 키텔하고, EtOAc로 추출한다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 에틸 (*R*)-2-((2-메틸알릴)옥시)프로파노에이트(INT-36)를 수득한다. 미정제 생성물을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 직접적으로 사용한다.

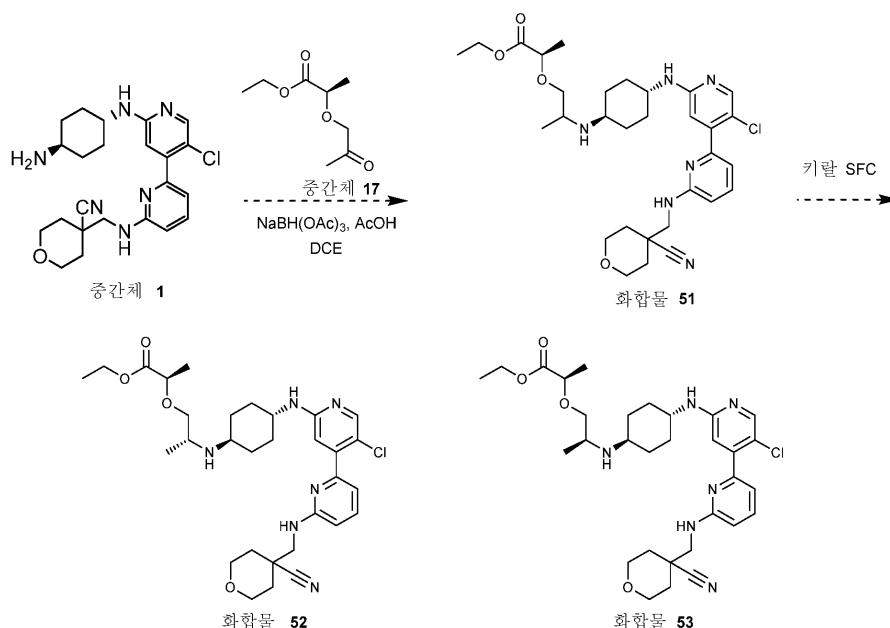
[0559] 단계 2: 에틸 (*R*)-2-(2-옥소프로폭시)프로파노에이트(중간체 17)의 제조



[0560]

[0561] THF 및 H₂O 중의 에틸 (*R*)-2-((2-메틸알릴)옥시)프로파노에이트(INT-36)에 K₂OsO₄ · 2H₂O 및 NaIO₄를 가한다. 혼합물을 15℃에서 4시간 동안 교반한다. 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출한다. 조합된 유기상을 수성 Na₂S₂O₃, 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하여 잔여물을 수득하고, 이를 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 에틸 (*R*)-2-(2-옥소프로폭시)프로파노에이트(중간체 17)를 수득한다.

[0562] 실시예 35: 에틸 (*R*)-2-((*R*)-2-(((1*r*,4*R*)-4-((5'-클로로-6-(((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)프로파노에이트(화합물 52) 및 에틸 (*R*)-2-((*S*)-2-(((1*r*,4*S*)-4-((5'-클로로-6-(((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)프로파노에이트(화합물 53)의 합성



[0563]

[0564]

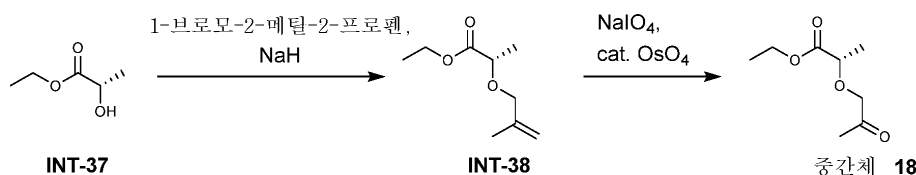
DCE 중의 4-[[[6-[2-[(4-아미노사이클로헥실)아미노]-5-클로로-4-피리딜]-2-피리딜]아미노]메틸]테트라하이드로피란-4-카보니트릴(중간체 1) 및 에틸 (R)-2-(2-옥소프로폭시)프로파노에이트(중간체 17)의 용액에 HOAc 및 NaBH(OAc)₃을 가한다. 혼합물을 20℃에서 36시간 동안 교반한다. 혼합물을 물로 0℃에서 켄칭하고, 이를 DCM으로 추출한다. 조합된 유기상을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축한다. 잔여물을 prep-HPLC로 정제하여 에틸 (2R)-2-(2-(((1R,4R)-4-((5'-클로로-6-((4-시아노테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)프로파노에이트(화합물 51)를 수득한다.

[0565]

에틸 (2R)-2-(2-(((1R,4R)-4-((5'-클로로-6-((4-시아노테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)프로파노에이트(화합물 51)를 키랄 SFC로 분리하여 에틸 (R)-2-((R)-2-(((1R,4R)-4-((5'-클로로-6-((4-시아노테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)프로파노에이트(화합물 52) 및 에틸 (R)-2-((S)-2-(((1R,4S)-4-((5'-클로로-6-((4-시아노테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)프로파노에이트(화합물 53)를 수득한다.

[0566]

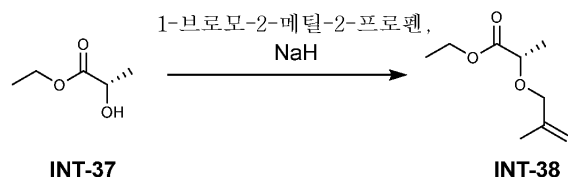
실시예 36: 에틸 (S)-2-(2-옥소프로폭시)프로파노에이트(중간체 18)의 합성



[0567]

[0568]

단계 1: 에틸 (S)-2-((2-메틸알릴)옥시)프로파노에이트(INT-38)의 제조



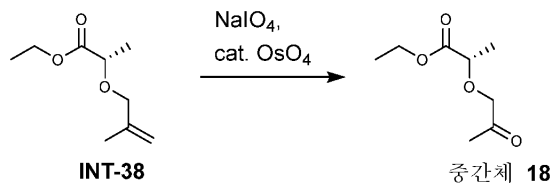
[0569]

[0570]

DMF 중의 에틸 (S)-2-하이드록시프로파노에이트(INT-37)의 용액에 NaH를 가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반한다. 1-브로모-2-메틸-2-프로펜을 가하고, 반응 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하고, 염수로 켄칭하고, EtOAc로 추출한다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여

에틸 (S)-2-((2-메틸알릴)옥시)프로파노에이트(INT-38)를 제공한다. 미정제 생성물을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 직접적으로 사용한다.

[0571] 단계 2: 에틸 (S)-2-(2-옥소프로폭시)프로파노에이트(중간체 18)의 제조

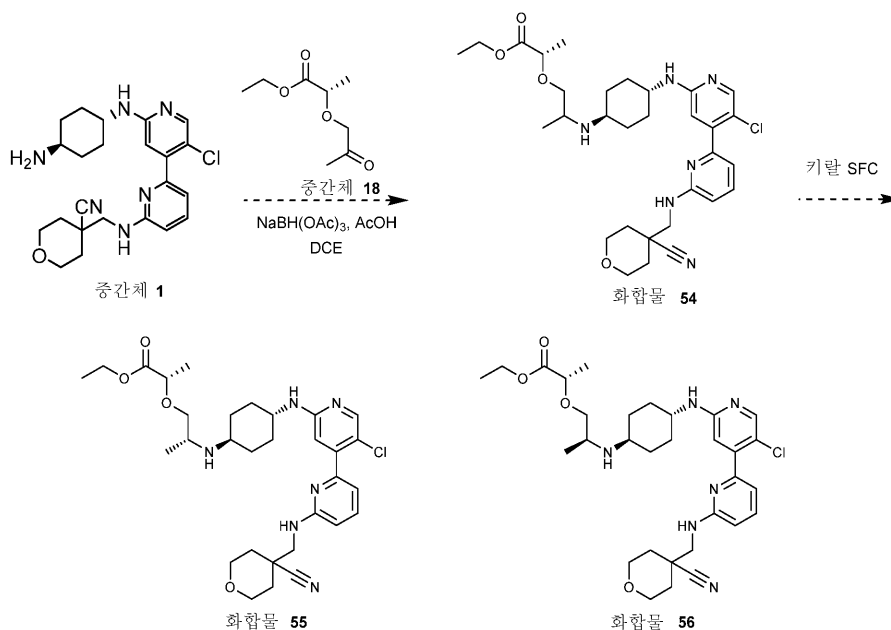


[0572]

[0573] THF 및 H₂O 중의 에틸 (S)-2-((2-메틸알릴)옥시)프로파노에이트(INT-38)의 용액에 K₂OsO₄ · 2H₂O 및 NaIO₄를 가한다. 혼합물을 15℃에서 4시간 동안 교반한다. 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출한다. 조합된 유기상을 수성 Na₂S₂O₃, 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하여 잔여물을 수득하고, 이를 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 에틸 (S)-2-(2-옥소프로폭시)프로파노에이트(중간체 18)를 수득한다.

[0574]

실시예 37: 에틸 (S)-2-((R)-2-(((1*r*,4*R*)-4-((5'-클로로-6-(((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)프로파노에이트(화합물 55) 및 에틸 (S)-2-((S)-2-(((1*r*,4*S*)-4-((5'-클로로-6-(((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)프로파노에이트(화합물 56)의 합성



[0575]

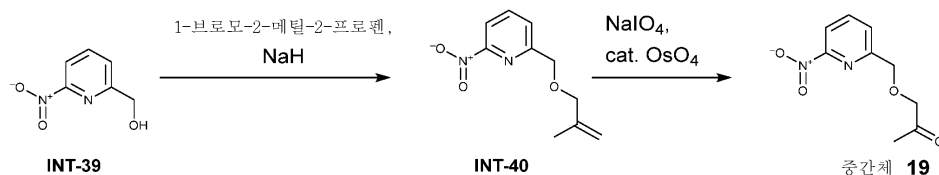
[0576] DCE 중의 4-[[[6-[2-[(4-아미노사이클로헥실)아미노]-5-클로로-4-피리딘]-2-피리딘]아미노]메틸]테트라하이드로피란-4-카보니트릴(중간체 1) 및 에틸 (S)-2-(2-옥소프로폭시)프로파노에이트(중간체 18)의 용액에 HOAc 및 NaBH(OAc)₃을 가한다. 혼합물을 20℃에서 36시간 동안 교반한다. 혼합물을 물로 0℃에서 퀀칭하고, 이를 DCM으로 추출한다. 조합된 유기상을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축한다. 잔여물을 prep-HPLC로 정제하여 에틸 (2*S*)-2-(2-(((1*r*,4*S*)-4-((5'-클로로-6-(((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)프로파노에이트(화합물 54)를 수득한다.

[0577]

에틸 (2*S*)-2-(2-(((1*r*,4*S*)-4-((5'-클로로-6-(((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)프로파노에이트(화합물 54)를 키랄 SFC로 분리하여 에틸 (S)-2-((R)-2-(((1*r*,4*R*)-4-((5'-클로로-6-(((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)프로파노에이트(화합물 55) 및 에틸 (S)-2-((S)-2-(((1*r*,4*S*)-4-((5'-클로로-6-(((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아

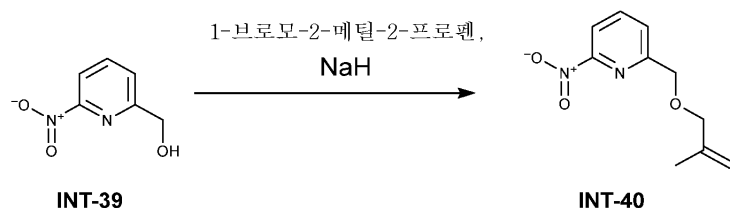
미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)프로파노에이트(화합물 56)를 수득한다.

[0578] 실시예 38: 1-((6-니트로피리딘-2-일)메톡시)프로판-2-온(중간체 19)의 합성



[0579]

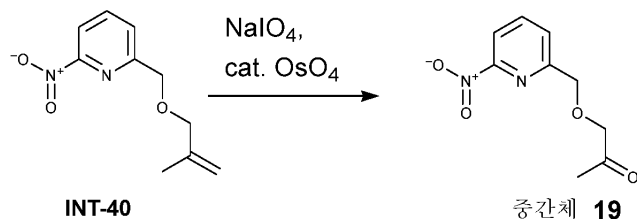
[0580] 단계 1: 2-(((2-메틸알릴)옥시)메틸)-6-니트로피리딘(INT-40)의 제조



[0581]

[0582] DMF 중의 (6-니트로피리딘-2-일)메탄올(INT-39)의 용액에 NaH를 가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반한다. 1-브로모-2-메틸-2-프로펜을 가하고, 반응 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하고, 염수로 켄칭하고, EtOAc로 추출한다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 2-(((2-메틸알릴)옥시)메틸)-6-니트로피리딘(INT-40)을 수득한다. 미정제 생성물을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 직접적으로 사용한다.

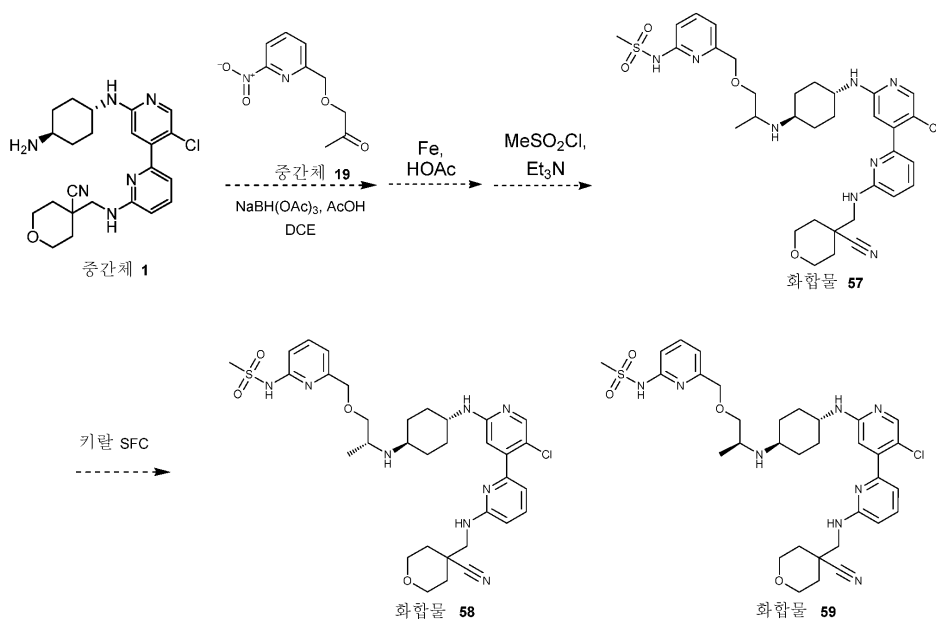
[0583] 단계 2: 에틸 (S)-2-(2-옥소프로폭시)프로파노에이트(중간체 19)의 제조



[0584]

[0585] THF 및 H₂O 중의 2-(((2-메틸알릴)옥시)메틸)-6-니트로피리딘(INT-40)의 용액에 K₂OsO₄ · 2H₂O 및 NaIO₄를 가한다. 혼합물을 15℃에서 4시간 동안 교반한다. 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출한다. 조합된 유기상을 수성 Na₂S₂O₃, 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하여 잔여물을 수득하고, 이를 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 에틸 (S)-2-(2-옥소프로폭시)프로파노에이트(중간체 19)를 수득한다.

[0586] 실시예 39: N-(6-(((R)-2-(((1R,4R)-4-((5'-클로로-6-(((4-시아노테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)메틸)피리딘-2-일)메탄설폰아미드(화합물 58) 및 N-(6-(((S)-2-(((1R,4S)-4-((5'-클로로-6-(((4-시아노테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)메틸)피리딘-2-일)메탄설폰아미드(화합물 59)의 합성



[0587]

[0588]

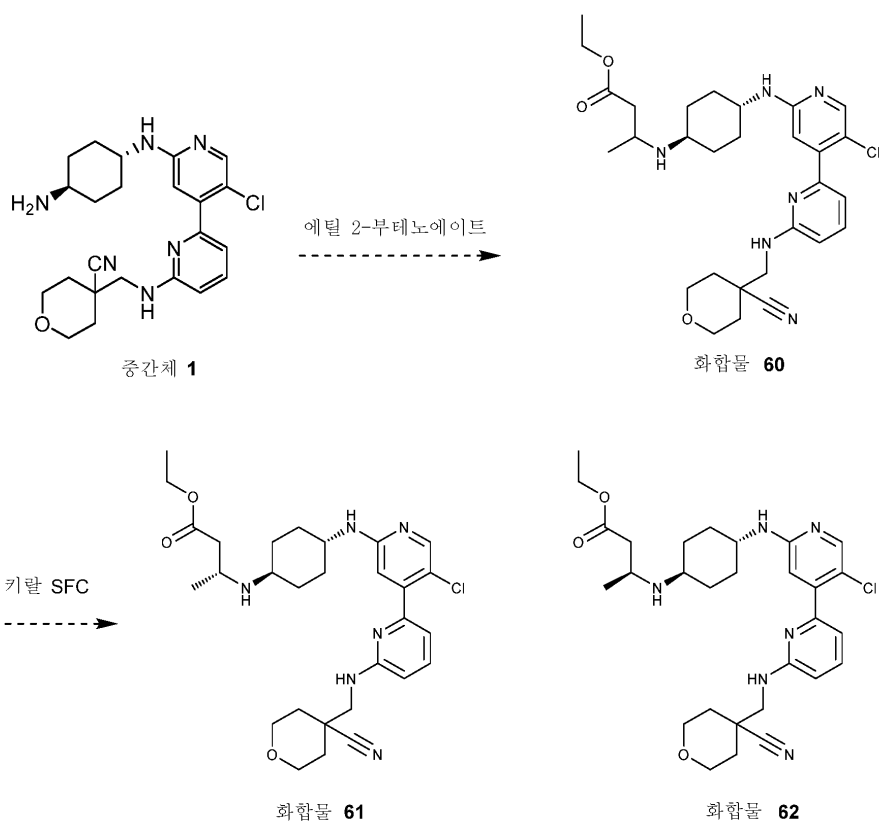
DCE 중의 4-[[[6-[2-[(4-아미노사이클로헥실)아미노]-5-클로로-4-피리딜]-2-피리딜]아미노]메틸]테트라하이드로피란-4-카보닐리드(중간체 1) 및 에틸 (S)-2-(2-옥소프로폭시)프로파노에이트(중간체 19)의 용액에 HOAc 및 NaBH(OAc)₃을 가한다. 혼합물을 20℃에서 36시간 동안 교반한다. 혼합물을 물로 0℃에서 켄칭하고 이를 DCM로 추출한다. 조합된 유기상을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축한다. 잔여물을 prep-HPLC로 정제하고, 철 및 아세트산으로 환원시키고, 메탄설폰일 클로라이드 및 트리에틸아민으로 메실화시켜 N-(6-((2-(((1*r*,4*r*)-4-((5'-클로로-6-((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)메틸)피리딘-2-일)메탄설폰아미드(화합물 57)를 수득한다.

[0589]

N-(6-((2-(((1*r*,4*r*)-4-((5'-클로로-6-((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)메틸)피리딘-2-일)메탄설폰아미드(화합물 57)를 키랄 SFC로 분리하여 N-(6-(((*R*)-2-(((1*r*,4*R*)-4-((5'-클로로-6-((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)메틸)피리딘-2-일)메탄설폰아미드(화합물 58) 및 N-(6-(((*S*)-2-(((1*r*,4*S*)-4-((5'-클로로-6-((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)메틸)피리딘-2-일)메탄설폰아미드(화합물 59)를 수득한다.

[0590]

실시예 40: 에틸 (*R*)-3-(((1*r*,4*R*)-4-((5'-클로로-6-((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)부타노에이트(화합물 61) 및 에틸 (*S*)-3-(((1*r*,4*S*)-4-((5'-클로로-6-((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)부타노에이트(화합물 62)의 합성



[0591]

[0592]

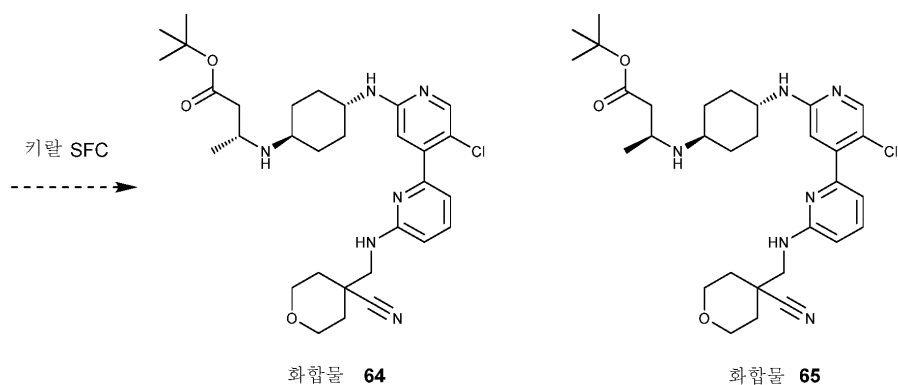
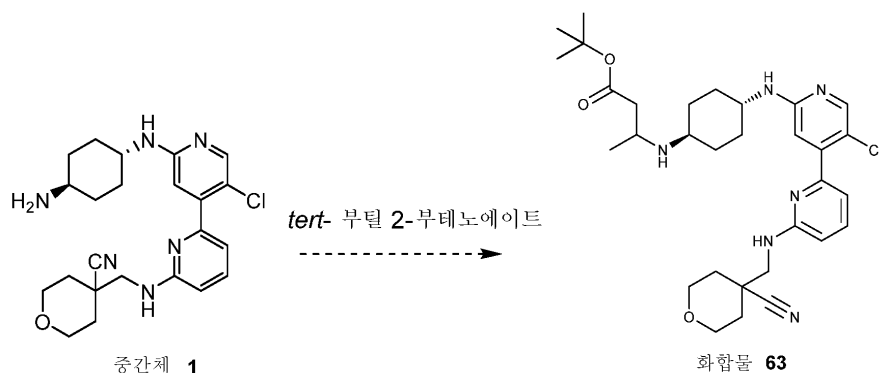
4-[[[6-[2-[(4-아미노사이클로헥실)아미노]-5-클로로-4-피리딜]-2-피리딜]아미노]메틸]테트라하이드로피란-4-카보닐트릴(중간체 1)을 에틸 2-부테노에이트로 처리하여 에틸 3-(((1*r*,4*r*)-4-((5'-클로로-6-((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)부타노에이트(화합물 60)를 수득한다.

[0593]

에틸 3-(((1*r*,4*r*)-4-((5'-클로로-6-((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)부타노에이트(화합물 60)를 키랄 SFC로 분리하여 에틸 (*R*)-3-(((1*r*,4*R*)-4-((5'-클로로-6-((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)부타노에이트(화합물 61) 및 에틸 (*S*)-3-(((1*r*,4*S*)-4-((5'-클로로-6-((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)부타노에이트(화합물 62)를 수득한다.

[0594]

실시예 41: *tert*-부틸(*R*)-3-(((1*r*,4*R*)-4-((5'-클로로-6-((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)부타노에이트(화합물 64) 및 *tert*-부틸(*S*)-3-(((1*r*,4*S*)-4-((5'-클로로-6-((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)부타노에이트(화합물 65)의 합성



[0595]

[0596]

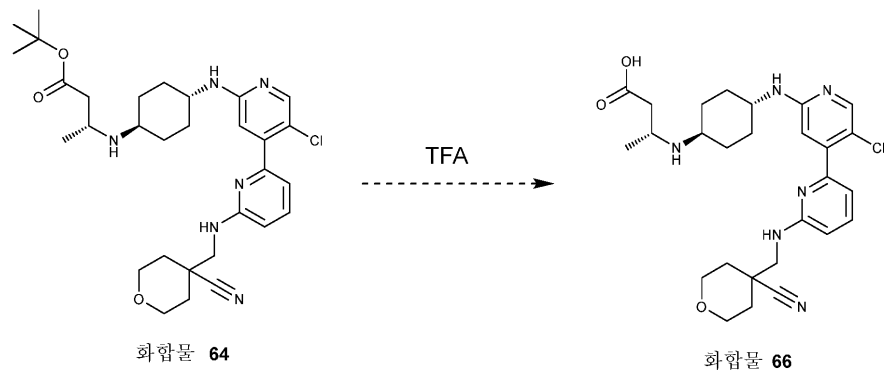
4-[[[6-[2-[(4-아미노사이클로헥실)아미노]-5-클로로-4-피리딜]-2-피리딜]아미노]메틸]테트라하이드로피란-4-카보니트릴(중간체 1)을 *tert*-부틸 2-부테노에이트로 처리하여 *tert*-부틸 3-(((1*r*,4*r*)-4-((5'-클로로-6-((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)부타노에이트(화합물 63)를 수득한다.

[0597]

tert-부틸 3-(((1*r*,4*r*)-4-((5'-클로로-6-((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)부타노에이트(화합물 63)를 키랄 SFC로 분리하여 *tert*-부틸(*R*)-3-(((1*r*,4*R*)-4-((5'-클로로-6-((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)부타노에이트(화합물 64) 및 *tert*-부틸(*S*)-3-(((1*r*,4*S*)-4-((5'-클로로-6-((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)부타노에이트(화합물 65)를 수득한다.

[0598]

실시예 42: (*R*)-3-(((1*r*,4*R*)-4-((5'-클로로-6-((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)부탄산(화합물 66)의 합성



[0599]

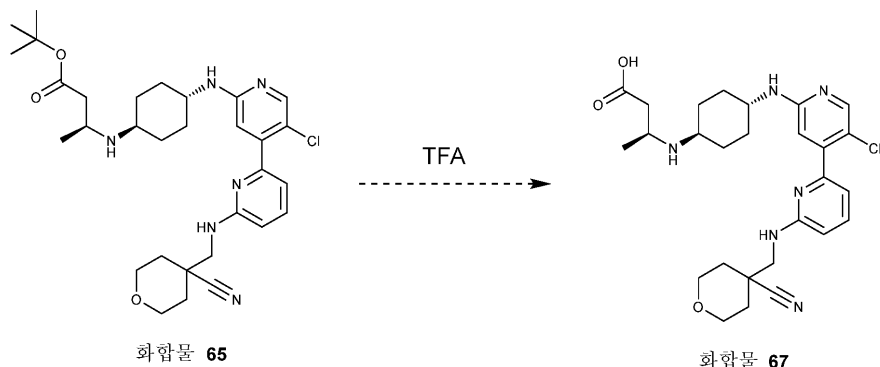
[0600]

tert-부틸(*R*)-3-(((1*r*,4*R*)-4-((5'-클로로-6-((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)부타노에이트(화합물 64)을 트리플루오로아세트산으로 처리하여 (*R*)-3-(((1*r*,4*R*)-4-((5'-클로로-6-((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-

2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)부탄산(**화합물 66**)을 수득한다.

[0601]

실시예 43: (*S*)-3-(((1*r*,4*S*)-4-((5'-클로로-6-(((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)부탄산(**화합물 67**)의 합성



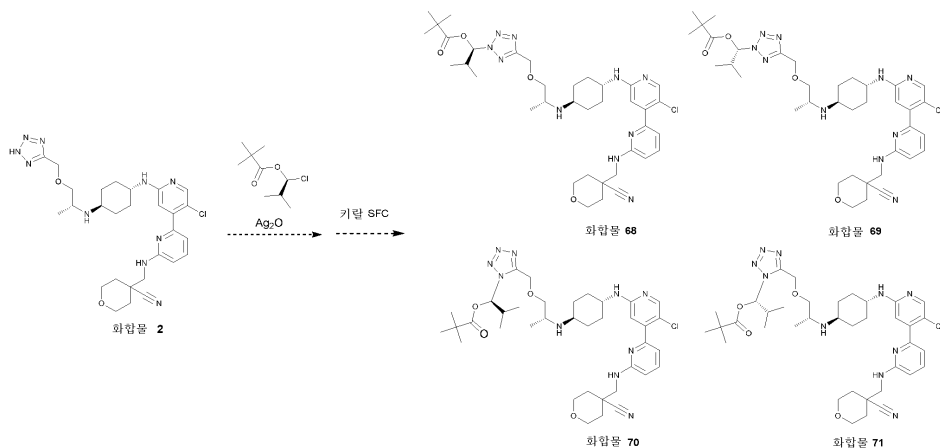
[0602]

[0603]

tert-부틸(*S*)-3-(((1*r*,4*S*)-4-((5'-클로로-6-(((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)부탄산에이트(**화합물 65**)를 트리플루오로아세트산으로 처리하여 (*S*)-3-(((1*r*,4*S*)-4-((5'-클로로-6-(((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)부탄산(**화합물 67**)을 수득한다.

[0604]

실시예 44: (*R*)-1-(5-(((*R*)-2-(((1*r*,4*R*)-4-((5'-클로로-6-(((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)메틸)-2*H*-테트라졸-2-일)-2-메틸프로필 피발레이트(**화합물 68**), (*S*)-1-(5-(((*R*)-2-(((1*r*,4*R*)-4-((5'-클로로-6-(((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)메틸)-2*H*-테트라졸-2-일)-2-메틸프로필 피발레이트(**화합물 69**), 4-(((5'-클로로-2'-(((1*r*,4*r*)-4-(((*R*)-1-((1-((*R*)-1-((3,3-디메틸부트-1-엔-2-일)옥시)-2-메틸프로필)-1*H*-테트라졸-5-일)메톡시)프로판-2-일)아미노)사이클로헥실)아미노)-[2,4'-비피리딘]-6-일)아미노)메틸)테트라하이드로-2*H*-피란-4-카보니트릴(**화합물 70**), 및 (*S*)-1-(5-(((*R*)-2-(((1*r*,4*R*)-4-((5'-클로로-6-(((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)메틸)-1*H*-테트라졸-1-일)-2-메틸프로필 피발레이트(**화합물 71**)의 합성



[0605]

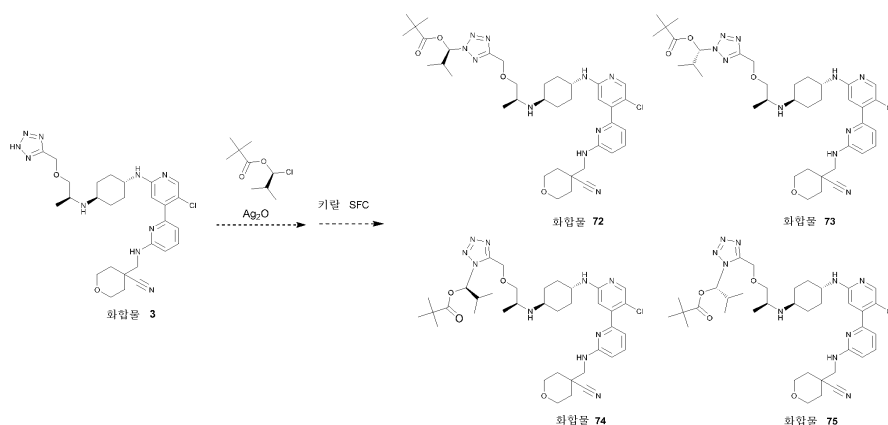
[0606]

4-(((2'-(((1*r*,4*r*)-4-(((*R*)-1-((2*H*-테트라졸-5-일)메톡시)프로판-2-일)아미노)사이클로헥실)아미노)-5'-클로로-[2,4'-비피리딘]-6-일)아미노)메틸)테트라하이드로-2*H*-피란-4-카보니트릴(**화합물 2**)을 (*S*)-1-클로로-2-메틸프로필 피발레이트 및 Ag₂O로 처리하고, 키랄 SFC로 분리하여 (*R*)-1-(5-(((*R*)-2-(((1*r*,4*R*)-4-((5'-클로로-6-(((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)메틸)-2*H*-테트라졸-2-일)-2-메틸프로필 피발레이트(**화합물 68**), (*S*)-1-(5-(((*R*)-2-(((1*r*,4*R*)-4-((5'-클로로-6-(((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)메틸)-2*H*-테트라졸-2-일)-2-메틸프로필 피발레이트(**화합물 69**), 4-(((5'-클로로-2'-(((1*r*,4*r*)-4-(((*R*)-1-((1-((*R*)-1-((3,3-디메틸부트-1-엔-2-일)옥시)-2-메틸프로필)-1*H*-테트라졸-5-일)메톡시)프로판-2-일)아미노)사이클로헥실)아미노)-[2,4'-비피리딘]-6-일)아미노)메틸)테트라하이드로-2*H*-피란-4-카보니트릴(**화합물**

70), 및 (S)-1-(5-(((R)-2-(((1r,4R)-4-((5'-클로로-6-(((4-시아노테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)메틸)-1H-테트라졸-1-일)-2-메틸프로필 피발레이트(화합물 71)를 수득한다.

[0607]

실시예 45: (R)-1-(5-(((S)-2-(((1r,4S)-4-((5'-클로로-6-(((4-시아노테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)메틸)-2H-테트라졸-2-일)-2-메틸프로필 피발레이트(화합물 72), (S)-1-(5-(((S)-2-(((1r,4S)-4-((5'-클로로-6-(((4-시아노테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)메틸)-2H-테트라졸-2-일)-2-메틸프로필 피발레이트(화합물 73), 4-(((5'-클로로-2'-(((1S,4r)-4-(((S)-1-((1-((R)-1-((3,3-디메틸부트-1-엔-2-일)옥시)-2-메틸프로필)-1H-테트라졸-5-일)메톡시)프로판-2-일)아미노)사이클로헥실)아미노)-[2,4'-비피리딘]-6-일)아미노)메틸)테트라하이드로-2H-피란-4-카보니트릴(화합물 74), 및 (S)-1-(5-(((S)-2-(((1r,4S)-4-((5'-클로로-6-(((4-시아노테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)메틸)-1H-테트라졸-1-일)-2-메틸프로필 피발레이트(화합물 75)의 합성



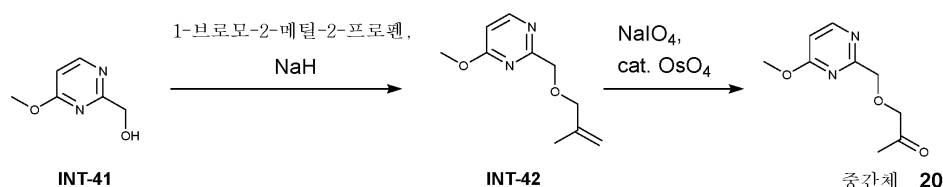
[0608]

[0609]

4-(((2'-(((1S,4r)-4-(((S)-1-((2H-테트라졸-5-일)메톡시)프로판-2-일)아미노)사이클로헥실)아미노)-5'-클로로-[2,4'-비피리딘]-6-일)아미노)메틸)테트라하이드로-2H-피란-4-카보니트릴(화합물 3)을 (S)-1-클로로-2-메틸프로필 피발레이트 및 Ag₂O로 처리하고, 키랄 SFC로 분리하여 (R)-1-(5-(((S)-2-(((1r,4S)-4-((5'-클로로-6-(((4-시아노테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)메틸)-2H-테트라졸-2-일)-2-메틸프로필 피발레이트(화합물 72), (S)-1-(5-(((S)-2-(((1r,4S)-4-((5'-클로로-6-(((4-시아노테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)메틸)-2H-테트라졸-2-일)-2-메틸프로필 피발레이트(화합물 73), 4-(((5'-클로로-2'-(((1S,4r)-4-(((S)-1-((1-((R)-1-((3,3-디메틸부트-1-엔-2-일)옥시)-2-메틸프로필)-1H-테트라졸-5-일)메톡시)프로판-2-일)아미노)사이클로헥실)아미노)-[2,4'-비피리딘]-6-일)아미노)메틸)테트라하이드로-2H-피란-4-카보니트릴(화합물 74), 및 (S)-1-(5-(((S)-2-(((1r,4S)-4-((5'-클로로-6-(((4-시아노테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)메틸)-1H-테트라졸-1-일)-2-메틸프로필 피발레이트(화합물 75)를 수득한다.

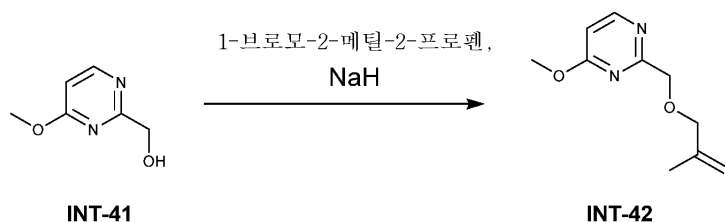
[0610]

실시예 46: 1-((4-메톡시피리미딘-2-일)메톡시)프로판-2-온(중간체 20)의 합성



[0611]

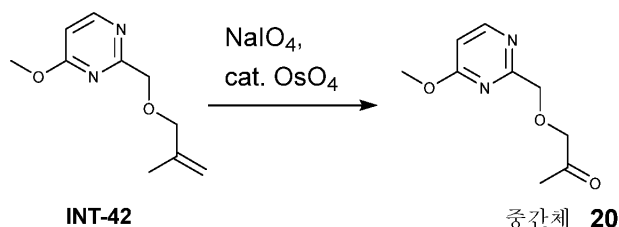
[0612] 단계 1: 4-메톡시-2-(((2-메틸알릴)옥시)메틸)피리미딘(INT-42)의 제조



[0613]

[0614] DMF 중의 (4-메톡시피리미딘-2-일)메탄올(INT-41)의 용액에 NaH를 가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반한다. 1-브로모-2-메틸-2-프로펜을 가하고, 반응 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하고, 염수로 키텔하고, EtOAc로 추출한다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 4-메톡시-2-(((2-메틸알릴)옥시)메틸)피리미딘(INT-42)을 수득한다. 미정제 생성물을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 직접적으로 사용한다.

[0615] 단계 2: 1-((4-메톡시피리미딘-2-일)메톡시)프로판-2-온(중간체 20)의 제조



[0616]

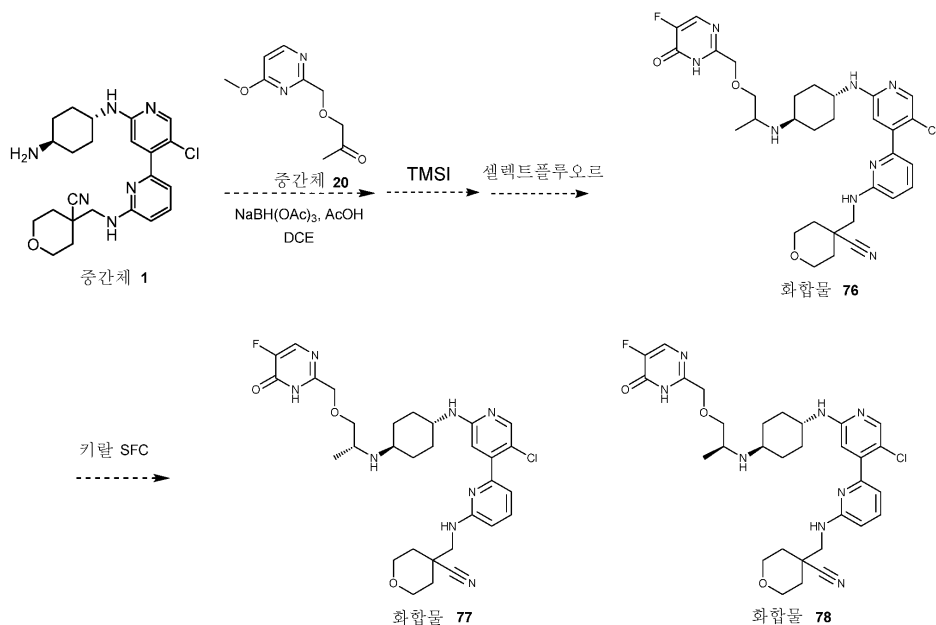
[0617] THF 및 H₂O 중의 4-메톡시-2-(((2-메틸알릴)옥시)메틸)피리미딘(INT-42)의 용액에 K₂OsO₄ · 2H₂O 및 NaIO₄를 가한다. 혼합물을 15℃에서 4시간 동안 교반한다. 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출한다. 조합된 유기상을 수성 Na₂S₂O₃, 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하여 잔여물을 수득하고, 이를 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 1-((4-메톡시피리미딘-2-일)메톡시)프로판-2-온(중간체 20)을 수득한다.

[0618]

실시예

47:

4-(((5'-클로로-2'-(((1*R*,4*r*)-4-(((*R*)-1-((5-플루오로-6-옥소-1,6-디하이드로피리미딘-2-일)메톡시)프로판-2-일)아미노)사이클로헥실)아미노)-[2,4'-비피리딘]-6-일)아미노)메틸)테트라하이드로-~~2*H*~~-피란-4-카보니트릴(화합물 77) 및 4-(((5'-클로로-2'-(((1*S*,4*r*)-4-(((*S*)-1-((5-플루오로-6-옥소-1,6-디하이드로피리미딘-2-일)메톡시)프로판-2-일)아미노)사이클로헥실)아미노)-[2,4'-비피리딘]-6-일)아미노)메틸)테트라하이드로-~~2*H*~~-피란-4-카보니트릴(화합물 78)의 합성



[0619]

[0620]

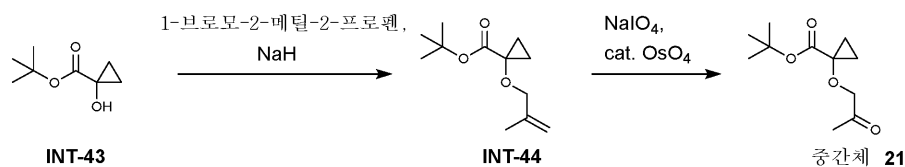
DCE 중의 4-[[[6-[2-[(4-아미노사이클로헥실)아미노]-5-클로로-4-피리딜]-2-피리딜]아미노]메틸]테트라하이드로피란-4-카보니트릴(중간체 1) 및 1-((4-메톡시피리미딘-2-일)메톡시)프로판-2-온(중간체 20)의 용액에 HOAc 및 NaBH(OAc)₃을 가한다. 혼합물을 20℃에서 36시간 동안 교반한다. 혼합물을 물로 0℃에서 켄칭하고 이를 DCM로 추출한다. 조합된 유기상을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축한다. 잔여물을 prep-HPLC로 정제하고, TMSI로 실릴화시키고, 선택플루오르(SelectFluor)로 플루오르화시켜 4-(((5'-클로로-2'-((1*r*,4*r*)-4-((1-((5-플루오로-6-옥소-1,6-디하이드로피리미딘-2-일)메톡시)프로판-2-일)아미노)사이클로헥실)아미노)-[2,4'-비피리딘]-6-일)아미노)메틸]테트라하이드로-2*H*-피란-4-카보니트릴(화합물 76)을 수득한다.

[0621]

4-(((5'-클로로-2'-((1*r*,4*r*)-4-((1-((5-플루오로-6-옥소-1,6-디하이드로피리미딘-2-일)메톡시)프로판-2-일)아미노)사이클로헥실)아미노)-[2,4'-비피리딘]-6-일)아미노)메틸]테트라하이드로-2*H*-피란-4-카보니트릴(화합물 76)을 키랄 SFC로 분리하여 4-(((5'-클로로-2'-((1*R*,4*r*)-4-((*R*)-1-((5-플루오로-6-옥소-1,6-디하이드로피리미딘-2-일)메톡시)프로판-2-일)아미노)사이클로헥실)아미노)-[2,4'-비피리딘]-6-일)아미노)메틸]테트라하이드로-2*H*-피란-4-카보니트릴(화합물 77) 및 4-(((5'-클로로-2'-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-1-((5-플루오로-6-옥소-1,6-디하이드로피리미딘-2-일)메톡시)프로판-2-일)아미노)사이클로헥실)아미노)-[2,4'-비피리딘]-6-일)아미노)메틸]테트라하이드로-2*H*-피란-4-카보니트릴(화합물 78)을 수득한다.

[0622]

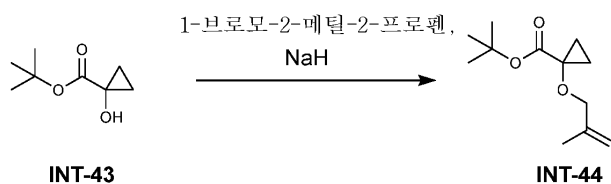
실시예 48: *tert*-부틸 1-(2-옥소프로폭시)사이클로프로판-1-카복실레이트(중간체 21)의 합성



[0623]

[0624]

단계 1: *tert*-부틸 1-((2-메틸알릴)옥시)사이클로프로판-1-카복실레이트(INT-44)의 제조



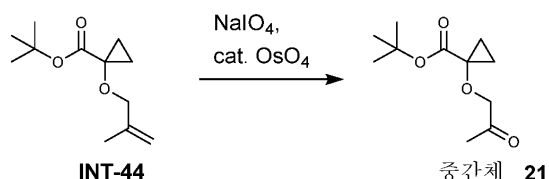
[0625]

[0626]

DMF 중의 *tert*-부틸 1-하이드록시사이클로프로판-1-카복실레이트(INT-43)의 용액에 NaH를 가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반한다. 1-브로모-2-메틸-2-프로펜을 가하고, 반응 혼합물을 25℃에서 2시간 동안

교반하고, 염수로 켄칭하고, EtOAc로 추출한다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 *tert*-부틸 1-((2-메틸알릴)옥시)사이클로프로판-1-카복실레이트(INT-44)를 수득한다. 미정제 생성물을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 직접적으로 사용한다.

[0627] 단계 2: *tert*-부틸 1-(2-옥소프로폭시)사이클로프로판-1-카복실레이트(중간체 21)의 제조

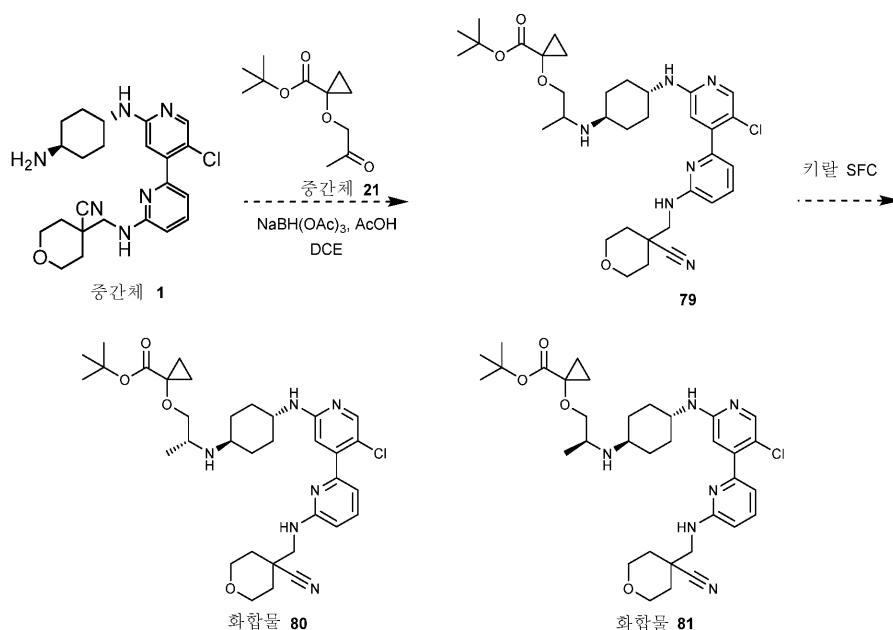


[0628]

[0629] THF 및 H₂O 중의 *tert*-부틸 1-((2-메틸알릴)옥시)사이클로프로판-1-카복실레이트(INT-44)의 용액에 K₂OsO₄ · 2H₂O 및 NaIO₄를 가한다. 혼합물을 15℃에서 4시간 동안 교반한다. 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트를 추출한다. 조합된 유기상을 수성 Na₂S₂O₃, 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하여 잔여물을 수득하고, 이를 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 *tert*-부틸 1-(2-옥소프로폭시)사이클로프로판-1-카복실레이트(중간체 21)를 수득한다.

[0630]

실시예 49: *tert*-부틸 1-((*R*)-2-(((1*r*,4*R*)-4-((5'-클로로-6-(((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)사이클로프로판-1-카복실레이트(화합물 80) 및 *tert*-부틸 1-((*S*)-2-(((1*r*,4*S*)-4-((5'-클로로-6-(((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)사이클로프로판-1-카복실레이트(화합물 81)의 합성



[0631]

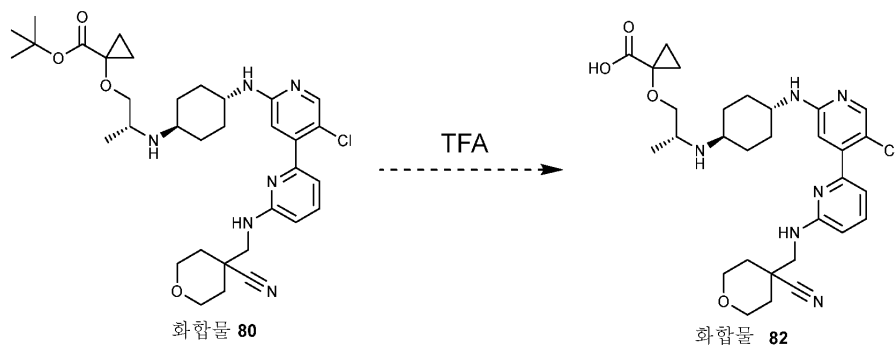
[0632] DCE 중의 4-[[[6-[2-[(4-아미노사이클로헥실)아미노]-5-클로로-4-피리딜]-2-피리딜]아미노]메틸]테트라하이드로피란-4-카보닐트릴(중간체 1) 및 *tert*-부틸 1-(2-옥소프로폭시)사이클로프로판-1-카복실레이트(중간체 21)의 용액에 HOAc 및 NaBH(OAc)₃을 가한다. 혼합물을 20℃에서 36시간 동안 교반한다. 혼합물을 물로 0℃에서 켄칭하고 이를 DCM로 추출한다. 조합된 유기상을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축한다. 잔여물을 prep-HPLC로 정제하여 *tert*-부틸 1-(2-(((1*r*,4*r*)-4-((5'-클로로-6-(((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)사이클로프로판-1-카복실레이트(화합물 79)를 수득한다.

[0633]

tert-부틸 1-(2-(((1*r*,4*r*)-4-((5'-클로로-6-(((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)사이클로프로판-1-카복실레이트(화합물 79)를 키랄 SFC로 분

리하여 *tert*-부틸 1-((*R*)-2-(((1*r*,4*R*)-4-((5'-클로로-6-(((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)사이클로프로판-1-카복실레이트(**화합물 80**) 및 *tert*-부틸 1-((*S*)-2-(((1*r*,4*S*)-4-((5'-클로로-6-(((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)사이클로프로판-1-카복실레이트(**화합물 81**)를 수득한다.

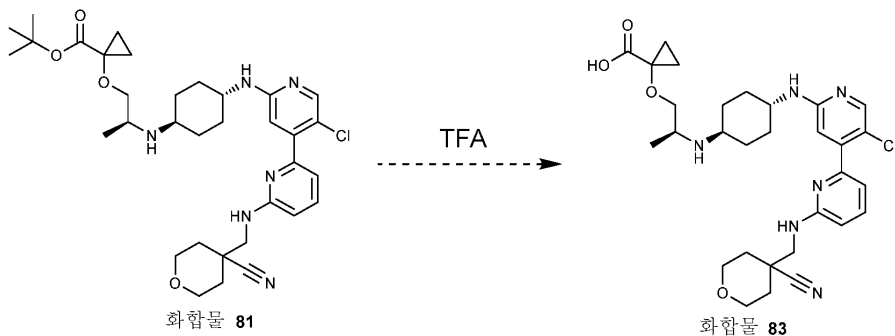
[0634] 실시예 50: (*R*)-3-(((1*r*,4*R*)-4-((5'-클로로-6-(((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)부탄산(**화합물 66**)의 합성



[0635]

[0636] *tert*-부틸 1-((*R*)-2-(((1*r*,4*R*)-4-((5'-클로로-6-(((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)사이클로프로판-1-카복실레이트(**화합물 80**)를 트리플루오로아세트산으로 처리하여 1-((*R*)-2-(((1*r*,4*R*)-4-((5'-클로로-6-(((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)사이클로프로판-1-카복실산(**화합물 82**)을 수득한다.

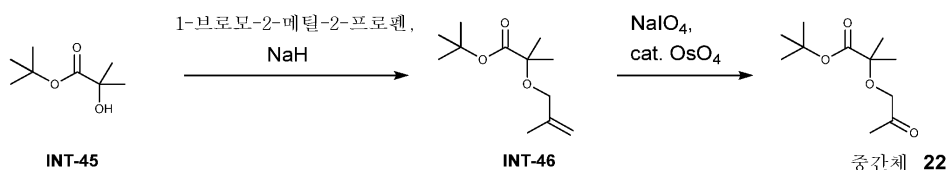
[0637] 실시예 51: (*S*)-3-(((1*r*,4*S*)-4-((5'-클로로-6-(((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)부탄산(**화합물 67**)의 합성



[0638]

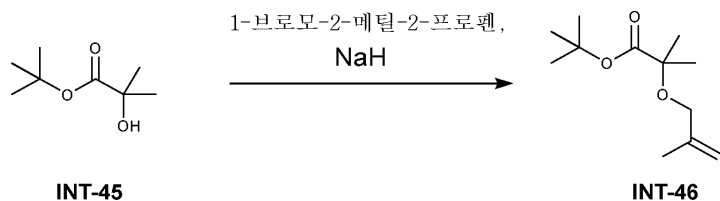
[0639] *tert*-부틸 1-((*S*)-2-(((1*r*,4*S*)-4-((5'-클로로-6-(((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)사이클로프로판-1-카복실레이트(**화합물 81**)를 트리플루오로아세트산으로 처리하여 1-((*S*)-2-(((1*r*,4*S*)-4-((5'-클로로-6-(((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)사이클로프로판-1-카복실산(**화합물 83**)을 수득한다.

[0640] 실시예 52: *tert*-부틸 2-메틸-2-(2-옥소프로폭시)프로파노에이트(중간체 22)의 합성



[0641]

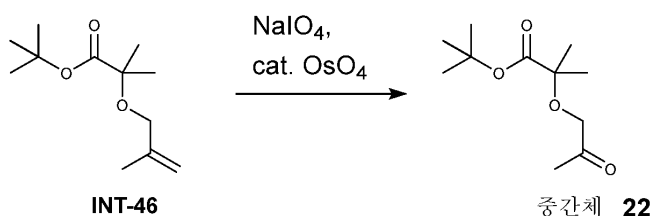
[0642] 단계 1: *tert*-부틸 2-메틸-2-((2-메틸알릴)옥시)프로파노에이트(INT-46)의 제조



[0643]

[0644] DMF 중의 *tert*-부틸 2-하이드록시-2-메틸프로파노에이트(INT-45)의 용액에 NaH를 가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반한다. 1-브로모-2-메틸-2-프로펜을 가하고, 반응 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하고, 염수로 켄칭하고, EtOAc로 추출한다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 *tert*-부틸 2-메틸-2-((2-메틸알릴)옥시)프로파노에이트(INT-46)를 수득한다. 미정제 생성물을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 직접적으로 사용한다.

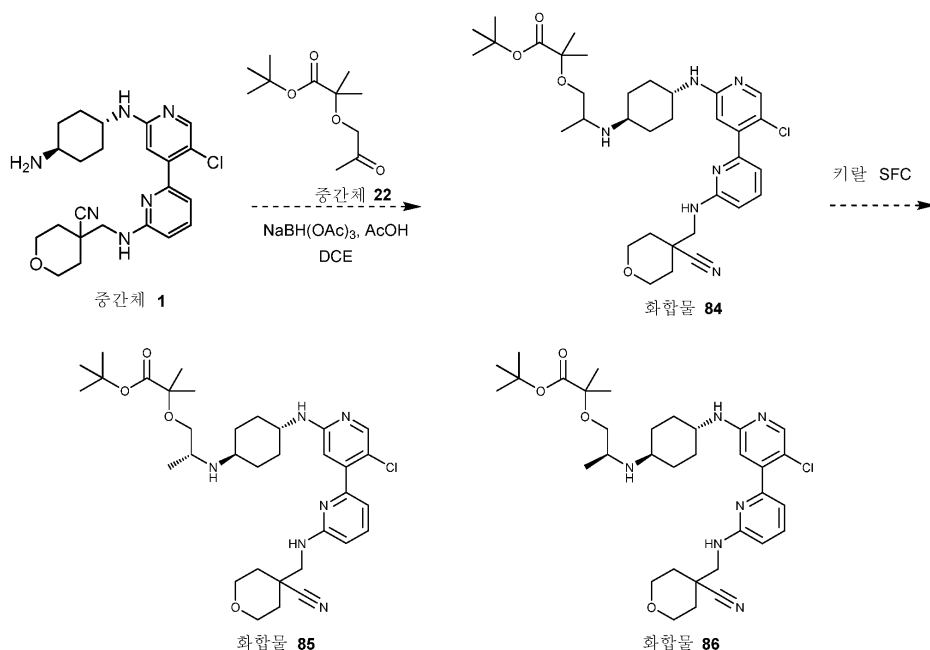
[0645] 단계 2: *tert*-부틸 2-메틸-2-(2-옥소프로폭시)프로파노에이트(중간체 22)의 제조



[0646]

[0647] THF 및 H₂O 중의 *tert*-부틸 2-메틸-2-((2-메틸알릴)옥시)프로파노에이트(INT-46)의 용액에 K₂OsO₄ · 2H₂O 및 NaIO₄를 가한다. 혼합물을 15℃에서 4시간 동안 교반한다. 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출한다. 조합된 유기상을 수성 Na₂S₂O₃, 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하여 잔여물을 수득하고, 이를 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 *tert*-부틸 2-메틸-2-(2-옥소프로폭시)프로파노에이트(중간체 22)를 수득한다.

[0648] 실시예 53: *tert*-부틸 2-((*R*)-2-(((1*r*,4*R*)-4-((5'-클로로-6-(((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)-2-메틸프로파노에이트(화합물 85) 및 *tert*-부틸 2-((*S*)-2-(((1*r*,4*S*)-4-((5'-클로로-6-(((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)-2-메틸프로파노에이트(화합물 86)의 합성

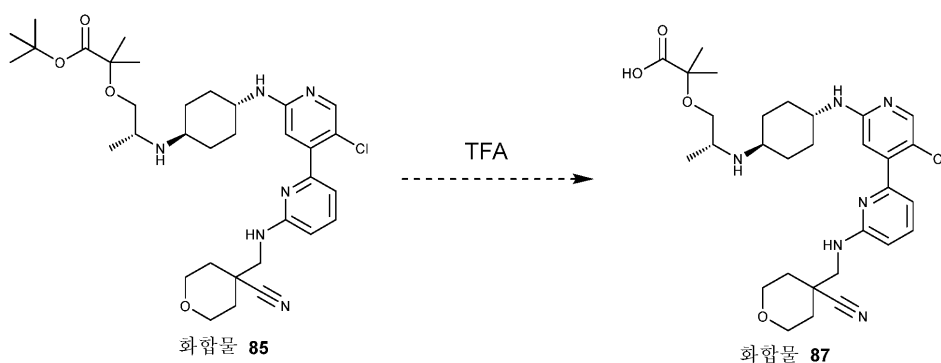


[0649]

[0650] DCE 중의 4-[[[6-[2-[(4-아미노사이클로헥실)아미노]-5-클로로-4-피리딜]-2-피리딜]아미노]메틸]테트라하이드로피란-4-카보닐트릴(중간체 1) 및 *tert*-부틸 2-메틸-2-(2-옥소프로폭시)프로파노에이트(중간체 22)의 용액에 HOAc 및 NaBH(OAc)₃을 가한다. 혼합물을 20℃에서 36시간 동안 교반한다. 혼합물을 물로 0℃에서 채취하고 이를 DCM로 추출한다. 조합된 유기상을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축한다. 잔여물을 prep-HPLC로 정제하여 *tert*-부틸 2-(2-(((1*r*,4*r*)-4-((5'-클로로-6-(((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)-2-메틸프로파노에이트(화합물 84)를 수득한다.

[0651] *tert*-부틸 2-(2-(((1*r*,4*r*)-4-((5'-클로로-6-(((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)-2-메틸프로파노에이트(화합물 84)를 키랄 SFC로 분리하여 *tert*-부틸 2-((*R*)-2-(((1*r*,4*R*)-4-((5'-클로로-6-(((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)-2-메틸프로파노에이트(화합물 85) 및 *tert*-부틸 2-((*S*)-2-(((1*r*,4*S*)-4-((5'-클로로-6-(((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)-2-메틸프로파노에이트(화합물 86)를 수득한다.

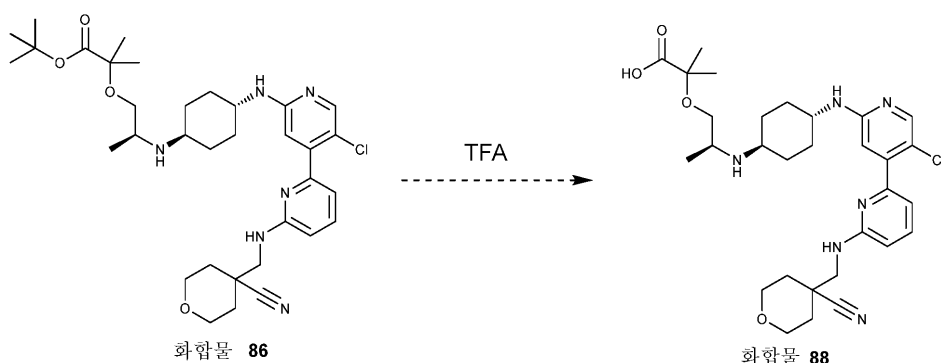
[0652] 실시예 54: *tert*-부틸 2-((*R*)-2-(((1*r*,4*R*)-4-((5'-클로로-6-(((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)-2-메틸프로판산(화합물 87)의 합성



[0653]

[0654] *tert*-부틸 2-((*R*)-2-(((1*r*,4*R*)-4-((5'-클로로-6-(((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)-2-메틸프로파노에이트(화합물 85)를 트리플루오로아세트산으로 처리하여 2-((*R*)-2-(((1*r*,4*R*)-4-((5'-클로로-6-(((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)-2-메틸프로판산(화합물 87)을 수득한다.

[0655] 실시예 55: *tert*-부틸 2-((*S*)-2-(((1*r*,4*S*)-4-((5'-클로로-6-(((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)-2-메틸프로판산(화합물 88)의 합성

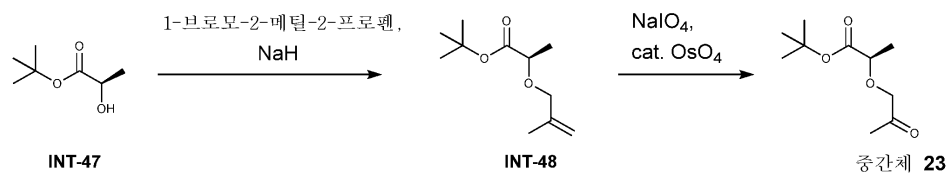


[0656]

[0657] *tert*-부틸 2-((*S*)-2-(((1*r*,4*S*)-4-((5'-클로로-6-(((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)-2-메틸프로파노에이트(화합물 86)를 트리플루오로아세트산으로 처리하여 2-((*S*)-2-(((1*r*,4*S*)-4-((5'-클로로-6-(((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)-2-메틸프로판산(화합물 88)을 수득한다.

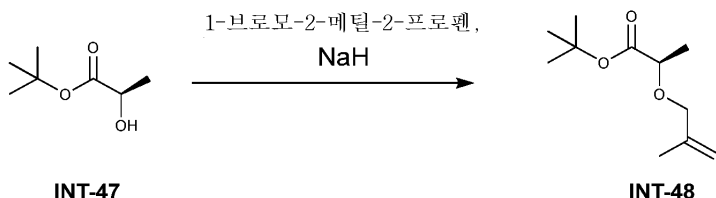
2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)-2-메틸프로판산(화합물 88)을 수득한다.

[0658] 실시예 56: *tert*-부틸(*R*)-2-(2-옥소프로폭시)프로파노에이트(중간체 23)의 합성



[0659]

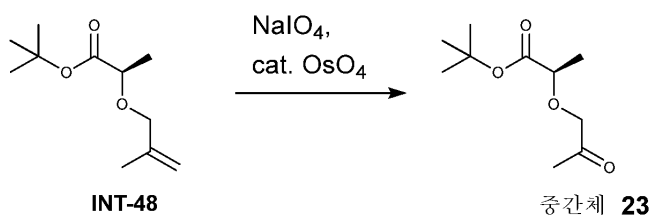
[0660] 단계 1: *tert*-부틸(*R*)-2-((2-메틸알릴)옥시)프로파노에이트(INT-48)의 제조



[0661]

[0662] DMF 중의 *tert*-부틸(*R*)-2-하이드록시프로파노에이트(INT-47)의 용액에 NaH를 가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반한다. 1-브로모-2-메틸-2-프로펜을 가하고, 반응 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하고, 염수로 켄칭하고, EtOAc로 추출한다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 *tert*-부틸(*R*)-2-((2-메틸알릴)옥시)프로파노에이트(INT-48)를 수득한다. 미정제 생성물을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 직접적으로 사용한다.

[0663] 단계 2: *tert*-부틸(*R*)-2-(2-옥소프로폭시)프로파노에이트(중간체 23)의 제조



[0664]

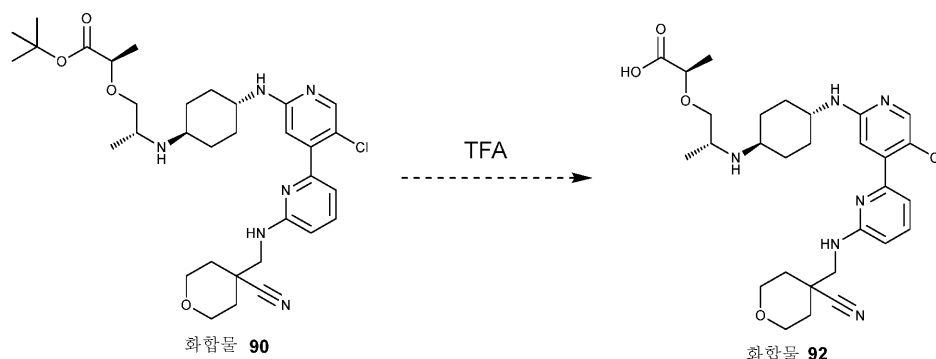
[0665] THF 및 H₂O 중의 *tert*-부틸(*R*)-2-((2-메틸알릴)옥시)프로파노에이트(INT-48)의 용액에 K₂OsO₄ · 2H₂O 및 NaIO₄를 가한다. 혼합물을 15℃에서 4시간 동안 교반한다. 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출한다. 조합된 유기상을 수성 Na₂S₂O₃, 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하여 잔여물을 수득하고, 이를 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 *tert*-부틸(*R*)-2-(2-옥소프로폭시)프로파노에이트(중간체 23)를 수득한다.

[0666] 실시예 57: *tert*-부틸(*R*)-2-(((*R*)-2-(((1*r*,4*R*)-4-((5'-클로로-6-(((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)프로파노에이트(화합물 90) 및 *tert*-부틸(*R*)-2-(((*S*)-2-(((1*r*,4*S*)-4-((5'-클로로-6-(((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)프로파노에이트(화합물 91)의 합성

DCE 중의 4-[[[6-[2-[(4-아미노사이클로헥실)아미노]-5-클로로-4-피리딜]-2-피리딜]아미노]메틸]테트라하이드로 피란-4-카보니트릴(중간체 1) 및 *tert*-부틸(*R*)-2-(2-옥소프로폭시)프로파노에이트(중간체 23)의 용액에 HOAc 및 NaBH(OAc)₃을 가한다. 혼합물을 20℃에서 36시간 동안 교반한다. 혼합물을 물로 0℃에서 켄칭하고 이를 DCM로 추출한다. 조합된 유기상을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축한다. 잔여물을 prep-HPLC로 정제하여 *tert*-부틸(2*R*)-2-(2-(((1*r*,4*R*)-4-((5'-클로로-6-(((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)프로파노에이트(화합물 89)를 수득한다.

tert-부틸(2*R*)-2-(2-(((1*R*,4*R*)-4-((5'-클로로-6-(((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)프로파노에이트(**화합물 89**)를 키랄 SFC로 분리하여 *tert*-부틸(*R*)-2-((*R*)-2-(((1*R*,4*R*)-4-((5'-클로로-6-(((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)프로파노에이트(**화합물 90**) 및 *tert*-부틸(*R*)-2-((*S*)-2-(((1*R*,4*S*)-4-((5'-클로로-6-(((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)프로파노에이트(**화합물 91**)를 수득한다.

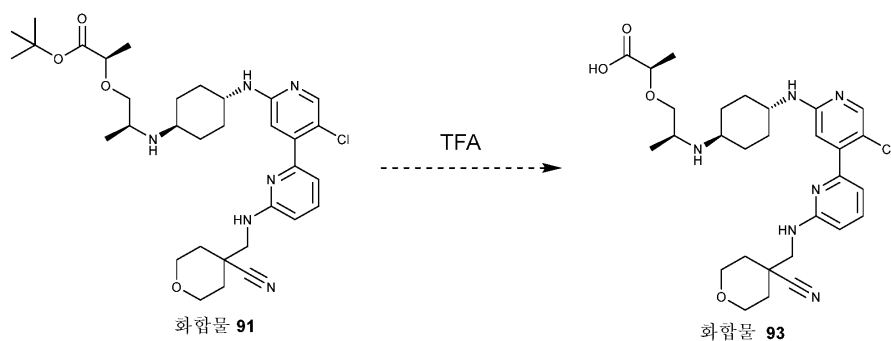
실시예 58: (R)-2-((R)-2-(((1r,4R)-4-((5'-클로로-6-(((4-시아노테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)프로판산(화합물 92)의 합성



tert-부틸(*R*)-2-((*R*)-2-(((1*r*,4*R*)-4-((5'-클로로-6-((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)프로판노에이트(**화합물 90**)를 트리플루오로아세트산으로 처리하여 (*R*)-2-((*R*)-2-(((1*r*,4*R*)-4-((5'-클로로-6-((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)프로판산(**화합물 92**)을 수득한다.

[0673]

실시예 59: (*R*)-2-((*S*)-2-(((1*r*,4*S*)-4-((5'-클로로-6-(((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)프로판산(화합물 93)의 합성



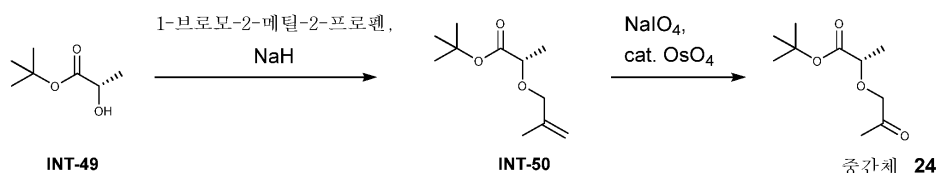
[0674]

[0675]

tert-부틸(*R*)-2-((*S*)-2-(((1*r*,4*S*)-4-((5'-클로로-6-(((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)프로판산(화합물 91)를 트리플루오로아세트산으로 처리하여 (*R*)-2-((*S*)-2-(((1*r*,4*S*)-4-((5'-클로로-6-(((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)프로판산(화합물 93)을 수득한다.

[0676]

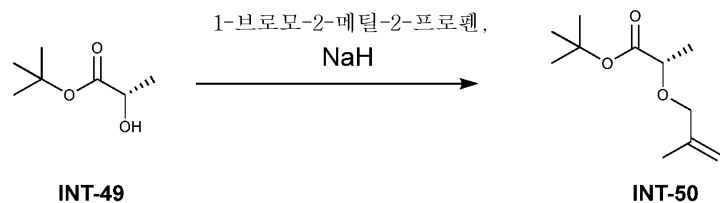
실시예 60: *tert*-부틸(*S*)-2-(2-옥소프로폭시)프로판산(중간체 24)의 합성



[0677]

[0678]

단계 1: *tert*-부틸(*S*)-2-((2-메틸알릴)옥시)프로판산(중간체 24)의 제조



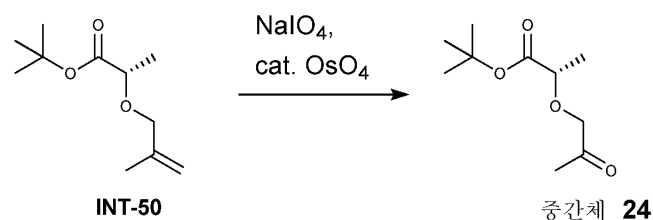
[0679]

[0680]

DMF 중의 *tert*-부틸(*S*)-2-하이드록시프로판산(중간체 24)의 용액에 NaH를 가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반한다. 1-브로모-2-메틸-2-프로펜을 가하고, 반응 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하고, 염수로 채우고, EtOAc로 추출한다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 *tert*-부틸(*S*)-2-((2-메틸알릴)옥시)프로판산(중간체 24)를 수득한다. 미정제 생성물을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 직접적으로 사용한다.

[0681]

단계 2: *tert*-부틸(*S*)-2-(2-옥소프로폭시)프로판산(중간체 24)의 제조



[0682]

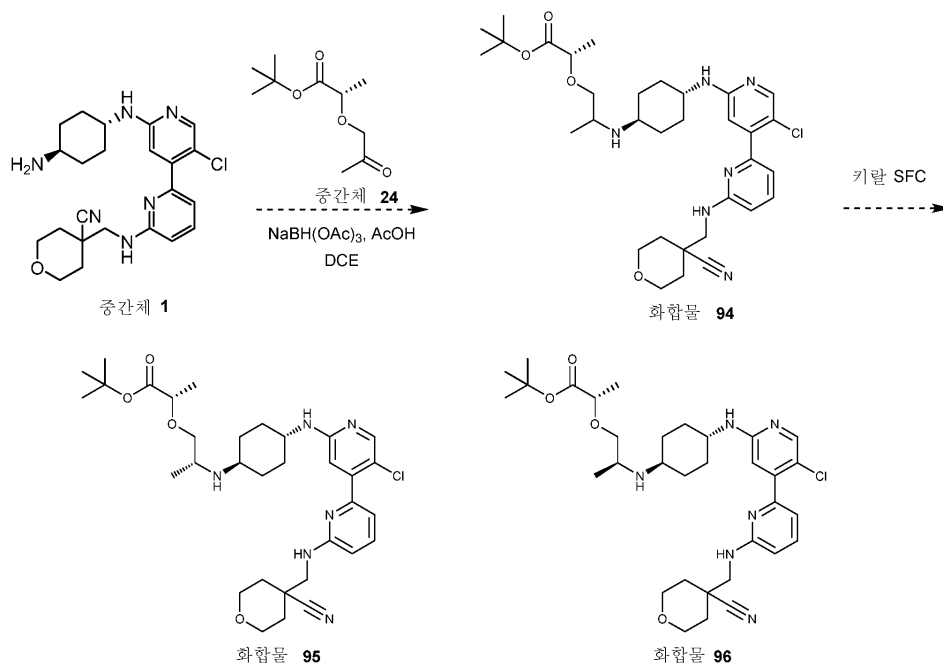
[0683]

THF 및 H₂O 중의 *tert*-부틸(*S*)-2-((2-메틸알릴)옥시)프로판산(중간체 24)의 용액에 K₂OsO₄ · 2H₂O 및 NaIO₄를 가한다. 혼합물을 15℃에서 4시간 동안 교반한다. 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출한다. 조합된 유기상을 수성 Na₂S₂O₃, 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하여

잔여물을 수득하고, 이를 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 *tert*-부틸(*S*)-2-(2-(2-옥소프로폭시)프로파노에이트(중간체 24)를 수득한다.

[0684]

실시예 61: *tert*-부틸(*S*)-2-((*R*)-2-(((1*r*,4*R*)-4-((5'-클로로-6-((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)프로파노에이트(화합물 95) 및 *tert*-부틸(*S*)-2-((*S*)-2-(((1*r*,4*S*)-4-((5'-클로로-6-((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)프로파노에이트(화합물 96)의 합성



[0685]

[0686]

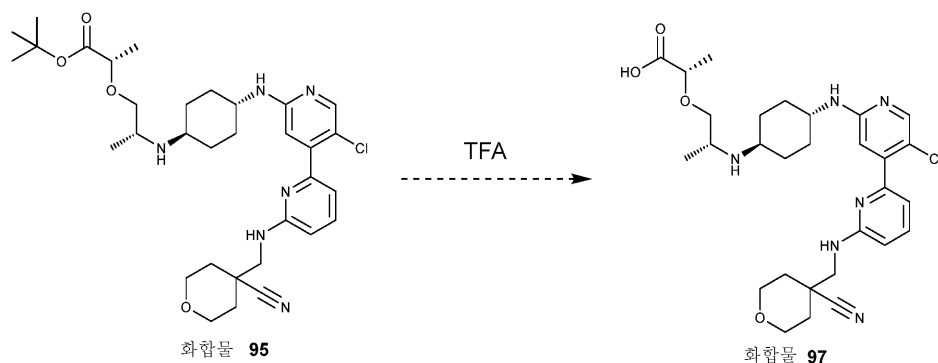
DCE 중의 4-[[[6-[2-[(4-아미노사이클로헥실)아미노]-5-클로로-4-피리딜]-2-피리딜]아미노]메틸]테트라하이드로피란-4-카보니트릴(중간체 1) 및 *tert*-부틸(*S*)-2-(2-(2-옥소프로폭시)프로파노에이트(중간체 24)의 용액에 HOAc 및 NaBH(OAc)₃을 가한다. 혼합물을 20℃에서 36시간 동안 교반한다. 혼합물을 물로 0℃에서 켄칭하고, 이를 DCM로 추출한다. 조합된 유기상을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축한다. 잔여물을 prep-HPLC로 정제하여 *tert*-부틸(2*S*)-2-(2-(((1*r*,4*S*)-4-((5'-클로로-6-((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)프로파노에이트(화합물 94)를 수득한다.

[0687]

tert-부틸(2*S*)-2-(2-(((1*r*,4*S*)-4-((5'-클로로-6-((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)프로파노에이트(화합물 94)를 키랄 SFC로 분리하여 *tert*-부틸(*S*)-2-((*R*)-2-(((1*r*,4*R*)-4-((5'-클로로-6-((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)프로파노에이트(화합물 95) 및 *tert*-부틸(*S*)-2-((*S*)-2-(((1*r*,4*S*)-4-((5'-클로로-6-((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)프로파노에이트(화합물 96)를 수득한다.

[0688]

실시예 62: (*S*)-2-((*R*)-2-(((1*r*,4*R*)-4-((5'-클로로-6-((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)프로판산(화합물 97)의 합성



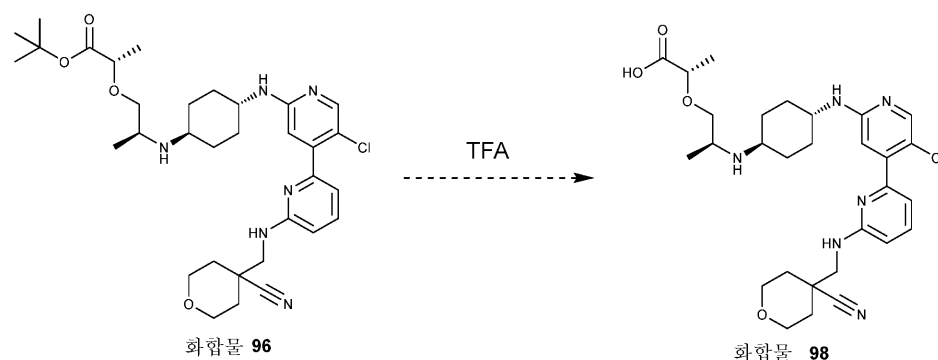
[0689]

[0690]

tert-부틸(*S*)-2-((*R*)-2-(((1*r*,4*R*)-4-((5'-클로로-6-((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)프로판오에이트(화합물 95)를 트리플루오로아세트산으로 처리하여 (*S*)-2-((*R*)-2-(((1*r*,4*R*)-4-((5'-클로로-6-((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)프로판산(화합물 97)을 수득한다.

[0691]

실시예 63: (*S*)-2-((*S*)-2-(((1*r*,4*S*)-4-((5'-클로로-6-((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)프로판산(화합물 98)의 합성



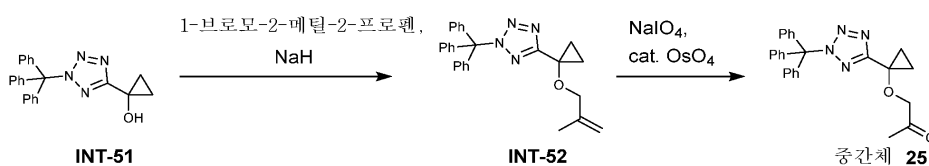
[0692]

[0693]

tert-부틸(*S*)-2-((*S*)-2-(((1*r*,4*S*)-4-((5'-클로로-6-((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)프로판오에이트(화합물 96)를 트리플루오로아세트산으로 처리하여 (*S*)-2-((*S*)-2-(((1*r*,4*S*)-4-((5'-클로로-6-((4-시아노테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)아미노)-[2,4'-비피리딘]-2'-일)아미노)사이클로헥실)아미노)프로폭시)프로판산(화합물 98)을 수득한다.

[0694]

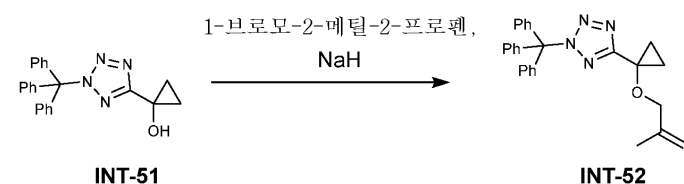
실시예 64: 1-(1-(2-트리틸-2*H*-테트라졸-5-일)사이클로프로폭시)프로판-2-온(중간체 25)의 합성



[0695]

[0696]

단계 1: 5-(1-((2-메틸알릴)옥시)사이클로프로필)-2-트리틸-2*H*-테트라졸(INT-52)의 제조



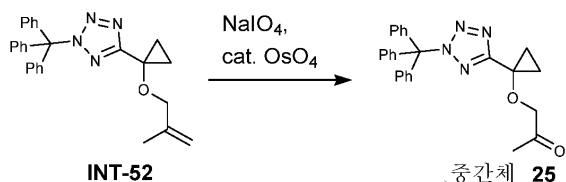
[0697]

[0698]

DMF 중의 1-(2-트리틸-2*H*-테트라졸-5-일)사이클로프로판-1-올(INT-51)의 용액에 NaH를 가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반한다. 1-브로모-2-메틸-2-프로펜을 가하고, 반응 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하고, 염수로 켄칭하고, EtOAc로 추출한다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과

하고, 농축하여 5-(1-((2-메틸알릴)옥시)사이클로프로필)-2-트리틸-2H-테트라졸(INT-52)을 수득한다. 미정제 생성물을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 직접적으로 사용한다.

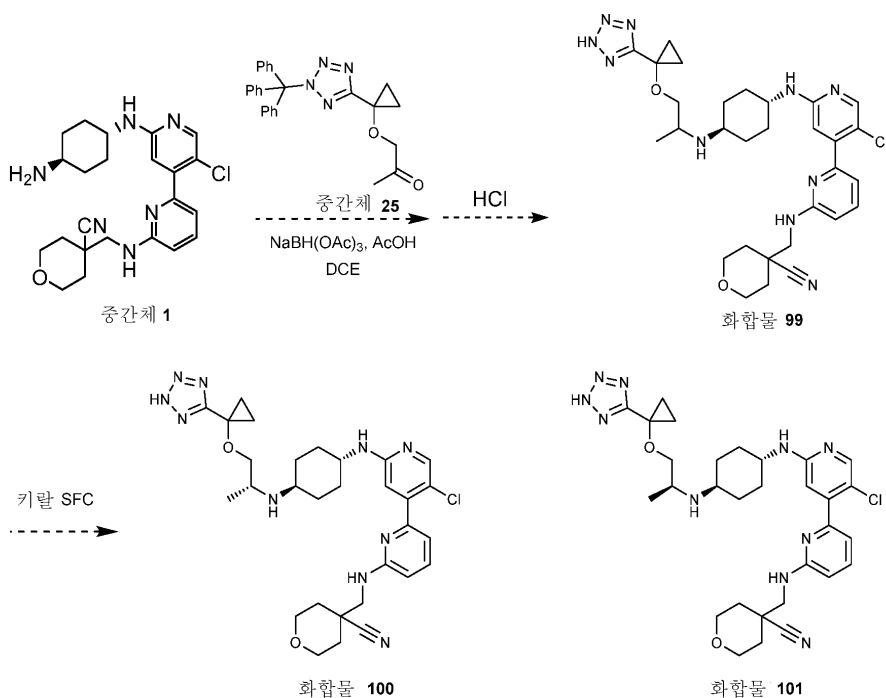
[0699] 단계 2: 1-(1-(2-트리틸-2H-테트라졸-5-일)사이클로프로폭시)프로판-2-온(중간체 25)의 제조



[0700]

[0701] THF 및 H₂O 중의 5-(1-((2-메틸알릴)옥시)사이클로프로필)-2-트리틸-2H-테트라졸(INT-52)의 용액에 K₂OsO₄ · 2H₂O 및 NaIO₄를 가한다. 혼합물을 15℃에서 4시간 동안 교반한다. 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출한다. 조합된 유기상을 수성 Na₂S₂O₃, 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하여 잔여물을 수득하고, 이를 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 1-(1-(2-트리틸-2H-테트라졸-5-일)사이클로프로폭시)프로판-2-온(중간체 25)을 수득한다.

[0702] 실시예 65: 4-(((2'-(((1*R*,4*r*)-4-(((*R*)-1-(1-(2H-테트라졸-5-일)사이클로프로폭시)프로판-2-일)아미노)사이클로헥실)아미노)-5'-클로로-[2,4'-비피리딘]-6-일)아미노)메틸)테트라하이드로-2H-피란-4-카보니트릴(화합물 100) 및 4-(((2'-(((1*S*,4*r*)-4-(((*S*)-1-(1-(2H-테트라졸-5-일)사이클로프로폭시)프로판-2-일)아미노)사이클로헥실)아미노)-5'-클로로-[2,4'-비피리딘]-6-일)아미노)메틸)테트라하이드로-2H-피란-4-카보니트릴(화합물 101)의 합성



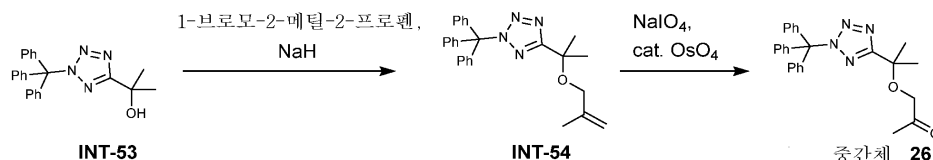
[0703]

[0704] DCE 중의 4-[[[6-[2-[(4-아미노사이클로헥실)아미노]-5-클로로-4-피리딜]-2-피리딜]아미노)메틸]테트라하이드로-2H-피란-4-카보니트릴(중간체 1) 및 1-(1-(2-트리틸-2H-테트라졸-5-일)사이클로프로폭시)프로판-2-온(중간체 25)의 용액에 HOAc 및 NaBH(OAc)₃을 가한다. 혼합물을 20℃에서 36시간 동안 교반한다. 혼합물을 물로 0℃에서 켄칭하고, 이를 DCM로 추출한다. 조합된 유기상을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축한다. 잔여물을 prep-HPLC로 정제하고, HCl로 탈보호시켜 4-(((2'-(((1*R*,4*r*)-4-(((*R*)-1-(1-(2H-테트라졸-5-일)사이클로프로폭시)프로판-2-일)아미노)사이클로헥실)아미노)-5'-클로로-[2,4'-비피리딘]-6-일)아미노)메틸)테트라하이드로-2H-피란-4-카보니트릴(화합물 99)을 수득한다.

[0705] 4-(((2'-(((1*r*,4*r*)-4-(((1-(1-(2H-테트라졸-5-일)사이클로프로폭시)프로판-2-일)아미노)사이클로헥실)아미노)-

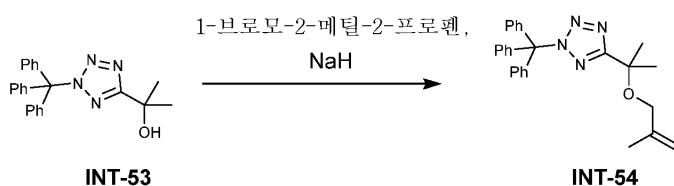
5'-클로로-[2,4'-비피리딘]-6-일)아미노)메틸)테트라하이드로-2H-피란-4-카보니트릴(**화합물 99**)을 키랄 SFC로 분리하여 4-(((2'-(((1R,4r)-4-(((R)-1-(1-(2H-테트라졸-5-일)사이클로프로폭시)프로판-2-일)아미노)사이클로헥실)아미노)-5'-클로로-[2,4'-비피리딘]-6-일)아미노)메틸)테트라하이드로-2H-피란-4-카보니트릴(**화합물 100**) 및 4-(((2'-(((1S,4r)-4-(((S)-1-(1-(2H-테트라졸-5-일)사이클로프로폭시)프로판-2-일)아미노)사이클로헥실)아미노)-5'-클로로-[2,4'-비피리딘]-6-일)아미노)메틸)테트라하이드로-2H-피란-4-카보니트릴(**화합물 101**)을 수득한다.

[0706] 실시예 66: 1-((2-(2-트리틸-2H-테트라졸-5-일)프로판-2-일)옥시)프로판-2-온(중간체 26)의 합성



[0707]

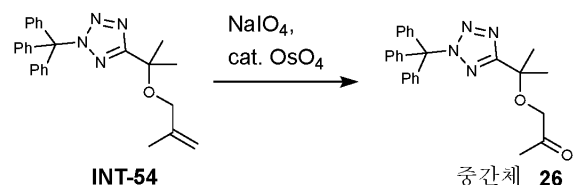
[0708] 단계 1: 5-(2-((2-메틸알릴)옥시)프로판-2-일)-2-트리틸-2H-테트라졸(INT-54)의 제조



[0709]

[0710] DMF 중의 2-(2-트리틸-2H-테트라졸-5-일)프로판-2-올(INT-53)의 용액에 NaH를 가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반한다. 1-브로모-2-메틸-2-프로펜을 가하고, 반응 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하고, 염수로 켄칭하고, EtOAc로 추출한다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 5-(2-((2-메틸알릴)옥시)프로판-2-일)-2-트리틸-2H-테트라졸(INT-54)을 수득한다. 미정제 생성물을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 직접적으로 사용한다.

[0711] 단계 2: 1-((2-(2-트리틸-2H-테트라졸-5-일)프로판-2-일)옥시)프로판-2-온(중간체 26)의 제조

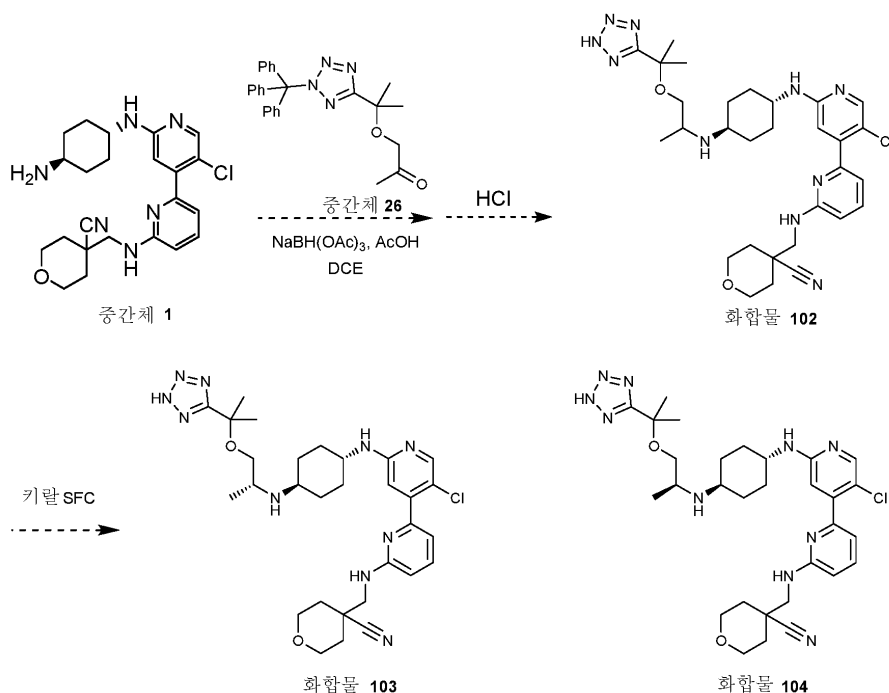


[0712]

[0713] THF 및 H₂O 중의 5-(2-((2-메틸알릴)옥시)프로판-2-일)-2-트리틸-2H-테트라졸(INT-54)의 용액에 K₂OsO₄ · 2H₂O 및 NaIO₄를 가한다. 혼합물을 15℃에서 4시간 동안 교반한다. 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출한다. 조합된 유기상을 수성 Na₂S₂O₃, 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하여 잔여물을 수득하고, 이를 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 1-((2-(2-트리틸-2H-테트라졸-5-일)프로판-2-일)옥시)프로판-2-온(중간체 26)을 수득한다.

[0714]

실시예 67: 4-(((2'-(((1R,4r)-4-(((R)-1-((2-(2H-테트라졸-5-일)프로판-2-일)옥시)프로판-2-일)아미노)사이클로헥실)아미노)-5'-클로로-[2,4'-비피리딘]-6-일)아미노)메틸)테트라하이드로-2H-피란-4-카보니트릴(**화합물 103**) 및 4-(((2'-(((1S,4r)-4-(((S)-1-((2-(2H-테트라졸-5-일)프로판-2-일)옥시)프로판-2-일)아미노)사이클로헥실)아미노)-5'-클로로-[2,4'-비피리딘]-6-일)아미노)메틸)테트라하이드로-2H-피란-4-카보니트릴(**화합물 104**)의 합성



[0715]

[0716]

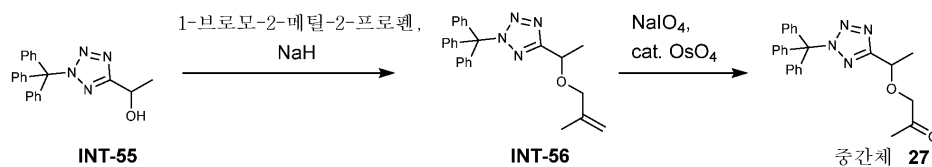
DCE 중의 4-[[[6-[2-[(4-아미노사이클로헥실)아미노]-5-클로로-4-피리딜]-2-피리딜]아미노]메틸]테트라하이드로피란-4-카보니트릴(중간체 1) 및 1-((2-(2-트리틸-2H-테트라졸-5-일)프로판-2-일)옥시)프로판-2-온(중간체 26)의 용액에 HOAc 및 NaBH(OAc)₃을 가한다. 혼합물을 20℃에서 36시간 동안 교반한다. 혼합물을 물로 0℃에서 켄칭하고 이를 DCM로 추출한다. 조합된 유기상을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축한다. 잔여물을 prep-HPLC로 정제하고, HCl로 탈보호시켜 4-(((2'-(((1*r*,4*r*)-4-((1-((2-(2H-테트라졸-5-일)프로판-2-일)옥시)프로판-2-일)아미노)사이클로헥실)아미노)-5'-클로로-[2,4'-비피리딘]-6-일)아미노)메틸)테트라하이드로-2H-피란-4-카보니트릴(화합물 102)을 수득한다.

[0717]

4-(((2'-(((1*r*,4*r*)-4-((1-((2-(2H-테트라졸-5-일)프로판-2-일)옥시)프로판-2-일)아미노)사이클로헥실)아미노)-5'-클로로-[2,4'-비피리딘]-6-일)아미노)메틸)테트라하이드로-2H-피란-4-카보니트릴(화합물 102)을 키랄 SFC로 분리하여 4-(((2'-(((1*R*,4*r*)-4-((*R*)-1-((2-(2H-테트라졸-5-일)프로판-2-일)옥시)프로판-2-일)아미노)사이클로헥실)아미노)-5'-클로로-[2,4'-비피리딘]-6-일)아미노)메틸)테트라하이드로-2H-피란-4-카보니트릴(화합물 103) 및 4-(((2'-(((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-1-((2-(2H-테트라졸-5-일)프로판-2-일)옥시)프로판-2-일)아미노)사이클로헥실)아미노)-5'-클로로-[2,4'-비피리딘]-6-일)아미노)메틸)테트라하이드로-2H-피란-4-카보니트릴(화합물 104)을 수득한다.

[0718]

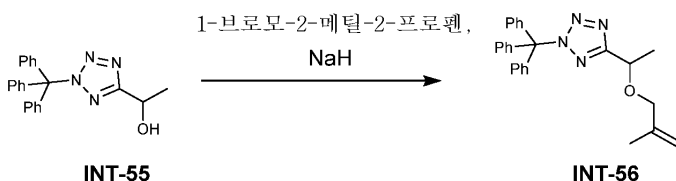
실시예 68: 1-(1-(2-트리틸-2H-테트라졸-5-일)에톡시)프로판-2-온(중간체 27)의 합성



[0719]

[0720]

단계 1: 5-(1-(2-메틸알릴)옥시)에틸)-2-트리틸-2H-테트라졸(INT-56)의 제조



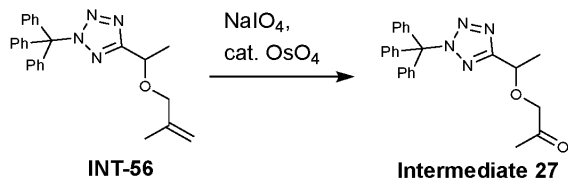
[0721]

[0722]

DMF 중의 1-(2-트리틸-2H-테트라졸-5-일)에탄-1-올(INT-55)의 용액에 NaH를 가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 0.5

시간 동안 교반한다. 1-브로모-2-메틸-2-프로펜을 가하고, 반응 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하고, 염수로 세척하고, EtOAc로 추출한다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 5-(1-((2-메틸알릴)옥시)에틸)-2-트리틸-2H-테트라졸(INT-56)을 수득한다. 미정제 생성물을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 직접적으로 사용한다.

[0723] 단계 2: 1-(1-(2-트리틸-2H-테트라졸-5-일)에톡시)프로판-2-온(중간체 27)의 제조

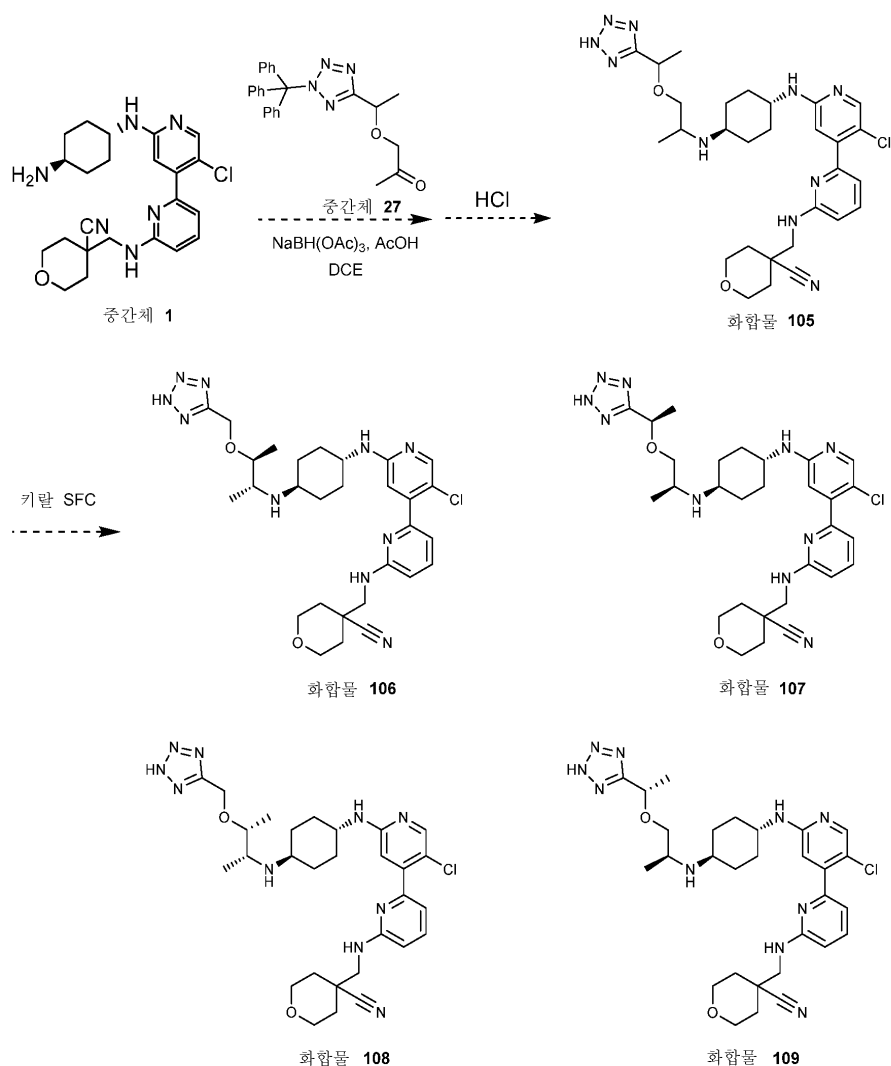


[0724]

[0725] THF 및 H₂O 중의 5-(1-((2-메틸알릴)옥시)에틸)-2-트리틸-2H-테트라졸(INT-56)의 용액에 K₂OsO₄ · 2H₂O 및 NaIO₄를 가한다. 혼합물을 15℃에서 4시간 동안 교반한다. 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출한다. 조합된 유기상을 수성 Na₂S₂O₃, 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하여 잔여물을 수득하고, 이를 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 1-(1-(2-트리틸-2H-테트라졸-5-일)에톡시)프로판-2-온(중간체 27)을 수득한다.

[0726]

실시예 69: 4-(((2'-(((1R,4r)-4-(((2R,3S)-3-((2H-테트라졸-5-일)메톡시)부탄-2-일)아미노)사이클로헥실)아미노)-5'-클로로-[2,4'-비피리딘]-6-일)아미노)메틸)테트라하이드로-2H-피란-4-카보니트릴(화합물 106), 4-(((2'-(((1S,4r)-4-(((S)-1-((R)-1-(2H-테트라졸-5-일)에톡시)프로판-2-일)아미노)사이클로헥실)아미노)-5'-클로로-[2,4'-비피리딘]-6-일)아미노)메틸)테트라하이드로-2H-피란-4-카보니트릴(화합물 107), 4-(((2'-(((1R,4r)-4-(((2R,3R)-3-((2H-테트라졸-5-일)메톡시)부탄-2-일)아미노)사이클로헥실)아미노)-5'-클로로-[2,4'-비피리딘]-6-일)아미노)메틸)테트라하이드로-2H-피란-4-카보니트릴(화합물 108), 및 4-(((2'-(((1S,4r)-4-(((S)-1-((S)-1-(2H-테트라졸-5-일)에톡시)프로판-2-일)아미노)사이클로헥실)아미노)-5'-클로로-[2,4'-비피리딘]-6-일)아미노)메틸)테트라하이드로-2H-피란-4-카보니트릴(화합물 109)의 합성



[0727]

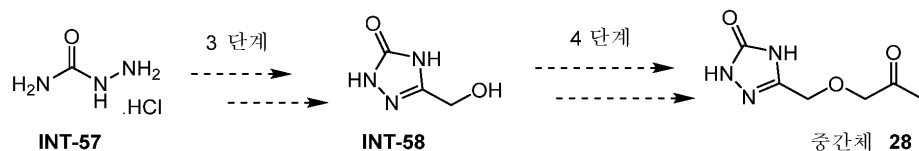
[0728]

DCE 중의 4-[[[6-[2-[(4-아미노사이클로헥실)아미노]-5-클로로-4-피리딜]-2-피리딜]아미노]메틸]테트라하이드로피란-4-카보니트릴(중간체 1) 및 1-(1-(2-트리틸-2H-테트라졸-5-일)에톡시)프로판-2-온(중간체 27)의 용액에 HOAc 및 NaBH(OAc)₃을 가한다. 혼합물을 20℃에서 36시간 동안 교반한다. 혼합물을 물로 0℃에서 채취하고 이를 DCM로 추출한다. 조합된 유기상을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하여 농축한다. 잔여물을 prep-HPLC로 정제하고, HCl로 탈보호시켜 4-(((2'-(((1R,4R)-4-(((1-((2H-테트라졸-5-일)프로판-2-일)옥시)프로판-2-일)아미노)사이클로헥실)아미노)-5'-클로로-[2,4'-비피리딘]-6-일)아미노)메틸)테트라하이드로-2H-피란-4-카보니트릴(화합물 102)을 수득한다.

[0729]

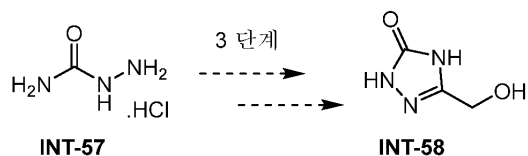
4-(((2'-(((1R,4R)-4-(((1-((2H-테트라졸-5-일)프로판-2-일)옥시)프로판-2-일)아미노)사이클로헥실)아미노)-5'-클로로-[2,4'-비피리딘]-6-일)아미노)메틸)테트라하이드로-2H-피란-4-카보니트릴(화합물 102)을 키랄 SFC로 분리하여 4-(((2'-(((1R,4R)-4-(((2R,3S)-3-((2H-테트라졸-5-일)메톡시)부탄-2-일)아미노)사이클로헥실)아미노)-5'-클로로-[2,4'-비피리딘]-6-일)아미노)메틸)테트라하이드로-2H-피란-4-카보니트릴(화합물 106), 4-(((2'-(((1S,4R)-4-(((S)-1-((R)-1-(2H-테트라졸-5-일)에톡시)프로판-2-일)아미노)사이클로헥실)아미노)-5'-클로로-[2,4'-비피리딘]-6-일)아미노)메틸)테트라하이드로-2H-피란-4-카보니트릴(화합물 107), 4-(((2'-(((1R,4R)-4-(((2R,3R)-3-((2H-테트라졸-5-일)메톡시)부탄-2-일)아미노)사이클로헥실)아미노)-5'-클로로-[2,4'-비피리딘]-6-일)아미노)메틸)테트라하이드로-2H-피란-4-카보니트릴(화합물 108), 및 4-(((2'-(((1S,4R)-4-(((S)-1-((S)-1-(2H-테트라졸-5-일)에톡시)프로판-2-일)아미노)사이클로헥실)아미노)-5'-클로로-[2,4'-비피리딘]-6-일)아미노)메틸)테트라하이드로-2H-피란-4-카보니트릴(화합물 109)을 수득한다.

[0730] 실시예 70: 5-((2-옥소프로폭시)메틸)-2,4-디하이드로-3*H*-1,2,4-트리아졸-3-온(중간체 28)의 합성



[0731]

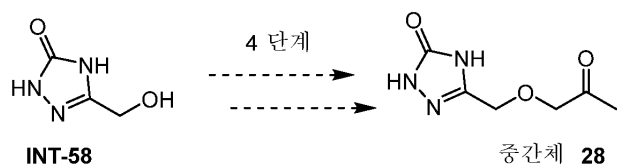
[0732] 단계 1: 5-(하이드록시메틸)-2,4-디하이드로-3*H*-1,2,4-트리아졸-3-온(INT-58)의 제조



[0733]

[0734] 하이드라진카복사미드 하이드로클로라이드(INT-57)를 3개의 합성 단계로 5-(하이드록시메틸)-2,4-디하이드로-3*H*-1,2,4-트리아졸-3-온(INT-58)로 전환시킨다.

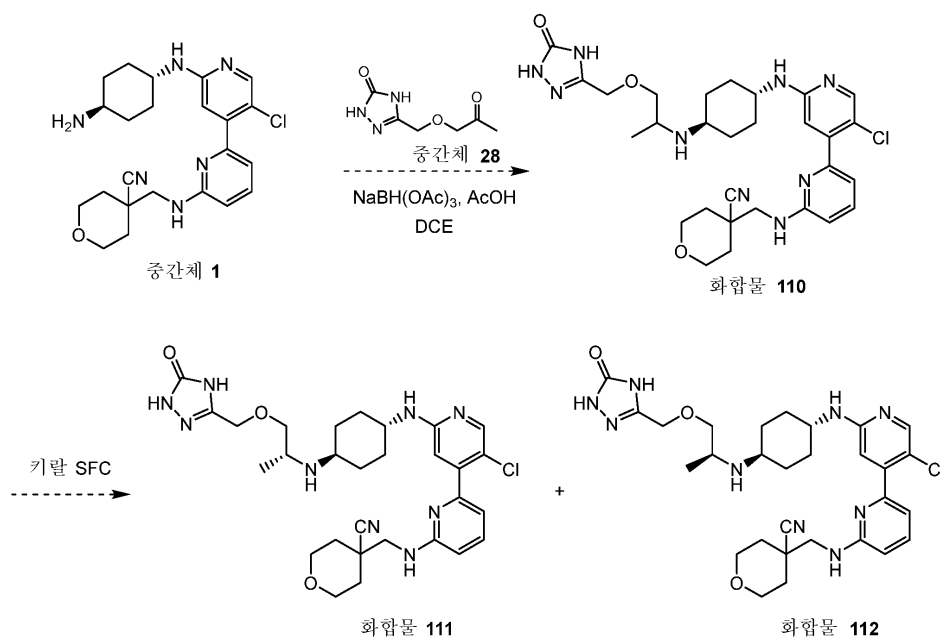
[0735] 단계 2: 5-((2-옥소프로폭시)메틸)-2,4-디하이드로-3*H*-1,2,4-트리아졸-3-온(중간체 28)의 제조



[0736]

[0737] 5-하이드록시메틸)-2,4-디하이드로-3*H*-1,2,4-트리아졸-3-온(INT-58)을 4개의 합성 단계로 5-((2-옥소프로폭시)메틸)-2,4-디하이드로-3*H*-1,2,4-트리아졸-3-온(중간체 28)으로 전환시킨다.

[0738] 실시예 71: 4-(((5'-클로로-2'-(((1*R*,4*r*)-4-(((*R*)-1-((5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)메톡시)프로판-2-일)아미노)사이클로헥실)아미노)-[2,4'-비피리딘]-6-일)아미노)메틸)테트라하이드로-2*H*-피란-4-카보니트릴(화합물 111) 및 4-(((5'-클로로-2'-(((1*S*,4*r*)-4-(((*S*)-1-((5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)메톡시)프로판-2-일)아미노)사이클로헥실)아미노)-[2,4'-비피리딘]-6-일)아미노)메틸)테트라하이드로-2*H*-피란-4-카보니트릴(화합물 112)의 합성



[0739]

[0740] DCE 중의 4-[[[6-[2-[(4-아미노사이클로헥실)아미노]-5-클로로-4-피리딜]-2-피리딜]아미노]메틸]테트라하이드로

피란-4-카보니트릴(**중간체 1**) 및 5-((2-옥소프로폭시)메틸)-2,4-디하이드로-3H-1,2,4-트리아졸-3-온(**중간체 2**)의 용액에 HOAc 및 NaBH(OAc)₃을 가한다. 혼합물을 20℃에서 36시간 동안 교반한다. 혼합물을 물로 0℃에서 킨칭하고, 이를 DCM로 추출한다. 조합된 유기상을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축한다. 잔여물을 prep-HPLC로 정제하여 4-(((5'-클로로-2'-((1*r*,4*r*)-4-((1-((5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)메톡시)프로판-2-일)아미노)사이클로헥실)아미노)-[2,4'-비피리딘]-6-일)아미노)메틸)테트라하이드로-2*H*-피란-4-카보니트릴(**화합물 110**)을 수득한다.

[0741]

4-(((5'-클로로-2'-((1*r*,4*r*)-4-((1-((5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)메톡시)프로판-2-일)아미노)사이클로헥실)아미노)-[2,4'-비피리딘]-6-일)아미노)메틸)테트라하이드로-2*H*-피란-4-카보니트릴(**화합물 110**)을 키랄 SFC로 분리하여 4-(((5'-클로로-2'-((1*R*,4*r*)-4-((*R*)-1-((5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)메톡시)프로판-2-일)아미노)사이클로헥실)아미노)-[2,4'-비피리딘]-6-일)아미노)메틸)테트라하이드로-2*H*-피란-4-카보니트릴(**화합물 111**) 및 4-(((5'-클로로-2'-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-1-((5-옥소-4,5-디하이드로-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)메톡시)프로판-2-일)아미노)사이클로헥실)아미노)-[2,4'-비피리딘]-6-일)아미노)메틸)테트라하이드로-2*H*-피란-4-카보니트릴(**화합물 112**)을 수득한다.

[0742]

실시예 72: CDK9 생화학 검정

[0743]

96-웰 플레이트의 각각의 웰에 10 mM DTT(6 μL), 500 μM ATP(1 μL), 5x CDK 기질(10 μL), 및 물(8 μL)과 함께 5x 키나제 검정 완충제를 가하였다. 화합물 5 μL를 시험군 및 양성 대조군에 가하고, 용매 5 μL를 블랭크 군에 가하였다. 물 20 μL 중의 CDK9/CyclinT 100 ng을 시험군 및 양성 대조군에 가하고, 1x 키나제 검정 완충제 20 μL를 블랭크 군에 가하였다. 반응 혼합물을 30℃에서 45분 동안 배양하고, 키나제-글로(Kinase-Glo)® Max 50 μL를 각각의 웰에 가하고, 플레이트를 빛으로부터 차단하고, 15분 동안 실온에서 배양하였다. 발광을 마이크로플레이트 리더에서 측정하고, 프리즘(Prism) 9 소프트웨어를 사용하여 IC₅₀ 값을 계산하였다.

[0744]

상기 과정에 따라 수득된 IC₅₀ 값을 표 1에 요약한다:

화합물	IC ₅₀ (nM)
NVP-2	B
2	D
3	D
5	A
6	A
8	B
9	C

[0745]

화합물	IC ₅₀ (nM)
12	D
13	D
15	B
16	C
18	D
19	B
21	A
22	B
24	D
25	D
27	A
28	D
30	A
31	A
33	C
34	D
36	A
37	A
40	B
41	C

A: < 2.50 nM; 2.50 nM ≤ B < 5.00 nM; 5.00 nM ≤ C < 10.00 nM; 10.00 nM < D

실시예 73: 암 세포 생존능 검정

인간 간암 세포주 HepG2, Hep3B, Huh7, 및 SK-HEP-1 세포를 행구고, 인큐베이터에서 37℃에서 탈착될 때까지 0.25% 트립신(Corning #25-053-CI)으로 트립신화시켰다. 세포를 재현탁시키고, 웰당 5,000개의 세포 농도로 96-웰 플레이트에 밀봉하였다. 세포 부착 후, 화합물을 2x 희석의 최종 농도로 가하였다. 화합물 처리 72시간 후, 셀티터-글로(CellTiter-Glo)® 2.0를 웰에 배지/셀티터-글로® 2.0의 2:1 비로 가하였다. 플레이트를 빛으로부터 차단하고, 2분 동안 웨이킹하고, 10분 동안 배양하였다. 발광을 마이크로플레이트 리더에서 측정하고, 프리즘 9 소프트웨어를 사용하여 EC₅₀ 값을 계산하였다.

[0749] 상기 과정에 따라 수득된 EC₅₀ 값을 표 2에 요약한다:

화합물	HepG2 EC ₅₀ (nM)	Hep3B EC ₅₀ (nM)	Huh7 EC ₅₀ (nM)	SK-HEP-1 EC ₅₀ (nM)
2	D	D	C	D
3	D	ND	D	D
5	C	ND	A	A
6	C	B	A	A
8	D	ND	D	D
9	D	D	D	D
12	D	ND	ND	ND
13	D	ND	ND	ND
15	A	ND	A	A
16	B	ND	A	A
18	A	A	A	A
19	A	ND	A	A
21	D	C	ND	ND
22	D	C	ND	ND
24	D	D	ND	ND
25	D	D	ND	ND
27	D	D	ND	ND
28	D	D	ND	ND
30	C	D	ND	ND
31	D	D	ND	ND
33	A	B	ND	ND
34	A	B	ND	ND
36	B	C	ND	ND
37	B	B	ND	ND
40	A	B	ND	ND
41	A	B	ND	ND

A: < 100 nM; 100 nM ≤ B < 500 nM; 500 nM ≤ C < 1,000 nM; 1,000 nM < D; ND = 데이터 없음

[0750]

[0751]

실시예 74: 약물동력학 및 조직 분포 연구

[0752]

마우스 실험에 있어서, 화합물의 간 및 혈액 약물동력학을 5 mg/kg 화합물 현탁액의 단일 경구 투여 용량 후, CD-1 마우스에서 분석하였다. 화합물 농도의 결정을 위한 간 및 혈액 샘플은 화합물의 투여(각각의 화합물에 있어서 n = 3) 후 2시간에 수득하였다. 5 mg/kg 화합물 현탁액의 단일 경구 투여 용량 후, CD-1 마우스에서 간 대 혈액 중의 화합물 농도의 비는 도 1에 요약된다. 도 1의 데이터는 화합물 18, 40, 및 33이 NVP-2보다 높은 간/혈액 비를 갖는다는 것을 보여주고, 이는 이들 화합물이 개선된 간 선택성을 갖는다는 것을 증명한다.

[0753]

랫 실험에 있어서, 경정맥 및 간문맥으로부터 수집된 혈액 중의 화합물의 약물동력학을 5 mg/kg 화합물 현탁액의 단일 경구 투여 용량 후, 스프래그 다우리(SD) 랫트에서 분석하였다. 화합물 농도의 결정을 위한 혈액 샘플을 화합물의 투여(각각의 화합물에 있어서 n = 3) 후, 경정맥 및 간문맥으로부터 0.25h, 0.5h, 1h, 2h, 4h, 6h, 8h, 및 24h에서 수득한다. 수집된 간 및 혈액 샘플을 LC-MS/MS 방법을 사용하여 분석하여 화합물 농도를 정량하였다. 5 mg/kg 화합물 현탁액의 단일 경구 투여 용량 후, 스프래그 다우리(SD) 랫트에서 경정맥 대 간문맥으로부터 수집된 혈액 중의 화합물 농도의 비는 도 2에 요약된다. 도 2의 데이터는 화합물 6 및 18이 NVP-2보다 낮은 간 유출/유입 비를 갖는다는 것을 보여주고, 이는 이들 화합물이 개선된 간 선택성을 갖는다는 것을 증명한다.

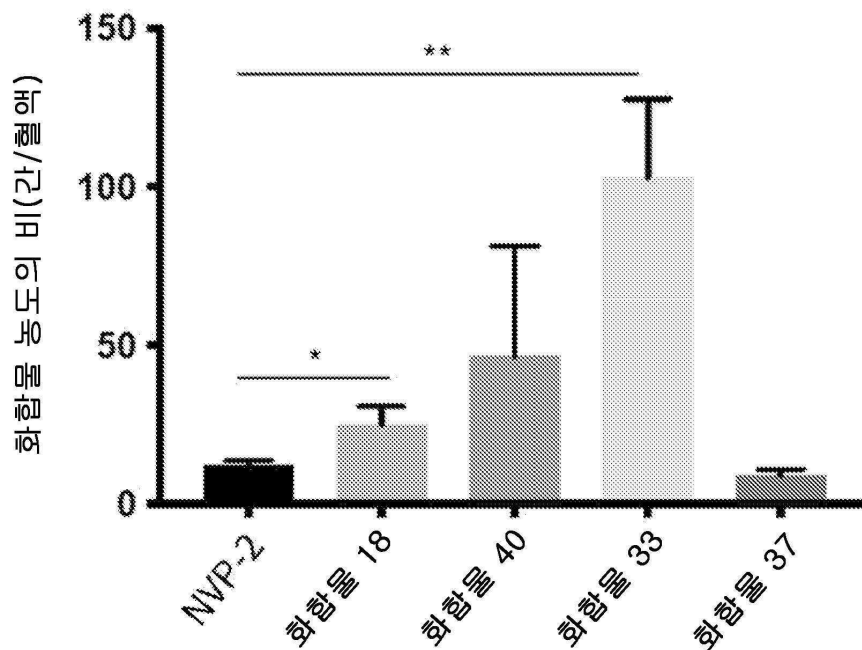
[0754] 실시예 75: 내약성 및 안전성 평가 연구

[0755] 체중을 기준으로, 컴퓨터로 생성된 무작위 과정을 사용하여 BALB/c 누드 마우스를 무작위로 각각의 군에 할당하였다. 모든 동물의 체중을 매일 측정하여 비히클 및 화합물로 처리된 BALB/c 누드 마우스의 중량 변화(제1일과 비교)를 기록하였다. 일상적인 모니터링에 있어서, 모든 연구 동물을 행동, 예를 들면, 이동성, 음식 및 물 소비, 체중, 눈/모발 엉겨붙음 및 임의의 다른 비정상인 영향에 대하여 모니터링하였다. 임의의 사망 및/또는 비정상적 임상 증상을 기록하였다. 동물이 유의미한 체질량을 손실하는 경우(수척해짐, 분명한 체중 손실 > 20%) 안락사시켰다. 비히클 및 화합물로 처리된 BALB/c 누드 마우스의 평균 중량 변화(제1일과 비교)를 도 3에 요약한다. 도 3의 데이터는 화합물 18이 NVP-2보다 낮은 독성을 나타내는 것을 보여준다.

[0756] 본 발명의 바람직한 실시양태가 도시되고 기재되었지만, 이러한 실시양태는 오직 예의 방식으로 제공될 뿐이라는 것이 당업자에게 명확할 것이다. 본 발명을 벗어나지 않고 다수의 변형, 변화, 및 치환이 당업자에게 일어날 것이다. 본원에 기재된 본 발명의 실시양태에 대한 다양한 대안이 본 발명을 실시하는데 이용될 수 있다는 것이 이해되어야 한다. 하기 청구항이 본 발명의 범위를 정의하고, 이러한 청구범위 내의 방법 및 구조 및 이들의 동등물이 이에 포함된다는 것이 의도된다.

도면

도면1

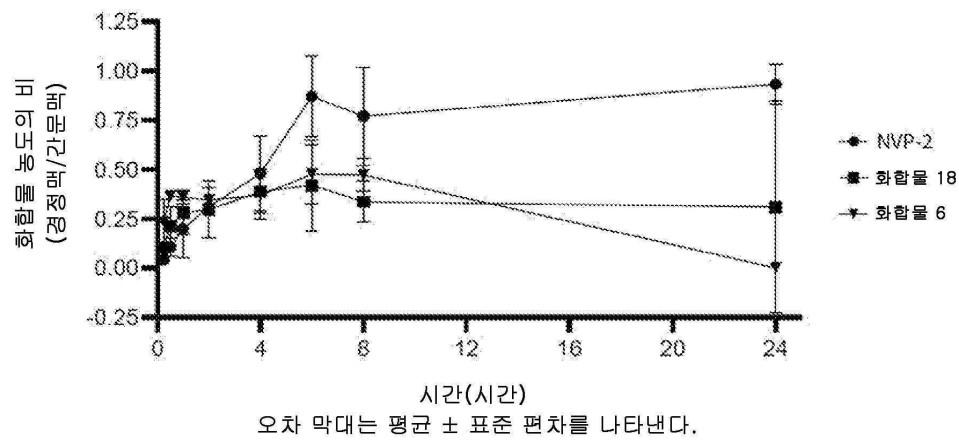


오차 막대는 평균 ± 표준 편차를 나타낸다.

*: $P < 0.05$

**: $P < 0.01$

도면2



도면3

