



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0041954
(43) 공개일자 2020년04월22일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 413/12 (2006.01) A61K 31/553 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) A61P 37/00 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 413/12 (2013.01)
A61K 31/553 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-7007715
(22) 출원일자(국제) 2018년08월17일
심사청구일자 2020년03월17일
(85) 번역문제출일자 2020년03월16일
(86) 국제출원번호 PCT/CN2018/101128
(87) 국제공개번호 WO 2019/034153
국제공개일자 2019년02월21일
(30) 우선권주장
201710713389.8 2017년08월18일 중국(CN)

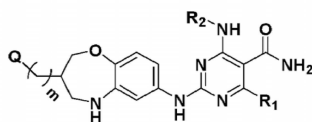
(71) 출원인
북경한미약품 유한공사
중국 101312 베이징 순이 디스트릭트 텐주 에어포
트 인터스트리얼 존 에이, 텐주 웨스트 로드, 넘
버 10
(72) 발명자
자오, 타오
중국 베이징 101312 순이 디스트릭트 텐주 에어포
트 인터스트리얼 존 에이 텐주 웨스트 로드 넘버
10
웨이, 둥
중국 베이징 101312 순이 디스트릭트 텐주 에어포
트 인터스트리얼 존 에이 텐주 웨스트 로드 넘버
10
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인 무한

전체 청구항 수 : 총 16 항

(54) 발명의 명칭 화합물, 이의 약제학적 조성물, 및 이의 용도 및 응용

(57) 요약

단백질 키나아제 저해 활성을 갖는 피리미디닐 아미노 화합물 및 상기 화합물을 함유하는 약제학적 조성물이 제
공된다; 또한 상기 화합물의 용도 및 응용이 제공된다. 하기 화학식 (I)로 표현되는 화합물, 이의 입체이성체,
이의 호변이성체, 이의 약제학적으로 허용되는 염, 이의 용매화물 및 이의 프로드럭으로 이루어지는 군으로부터
선택된 것이 제공된다. 설명되는 화합물은 JAK 패밀리의 키나아제 및 SYK 패밀리의 키나아제에 대한 우수한 저
해 활성을 가져서, JAK 저해제 및 SYK 저해제로 작용할 수 있고, JAK 및 SYK 패밀리의 키나아제 관련된 질병의
예방 또는 치료를 위한 사용에서 효과적이다.



(I)

(52) CPC특허분류

A61K 45/06 (2013.01)

A61P 29/00 (2018.01)

A61P 35/00 (2018.01)

A61P 37/00 (2018.01)

C07D 413/14 (2013.01)

(72) 발명자

리, 민

중국 베이징 101312 순이 디스트릭트 텐주 에어포
트 인터스트리얼 존 에이 텐주 웨스트 로드 넘버
10

김, 명섭

중국 베이징 101312 순이 디스트릭트 텐주 에어포
트 인터스트리얼 존 에이 텐주 웨스트 로드 넘버
10

정, 철웅

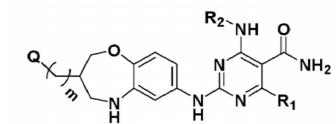
중국 베이징 101312 순이 디스트릭트 텐주 에어포
트 인터스트리얼 존 에이 텐주 웨스트 로드 넘버
10

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 (I)로 표현되는 화합물, 이의 입체이성체(stereoisomer), 이의 호변이성체(tautomer), 이의 약제학적으로 허용되는 염, 이의 용매화물(solvate) 및 이의 프로드럭(prodrug)으로 이루어지는 군으로부터 선택된 화합물:



(I)

상기 화학식에서,

Q는 카복실, 시아노, OR_a , NHR_b 또는 SO_2R_c 로부터 선택되고;

R_1 은 수소 또는 C_1 내지 C_3 알킬로부터 선택되고;

R_2 는 치환 또는 비치환된 선형 또는 분지형 알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로 사이클릴, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되며,

이때 상기 치환되는 경우의 치환체는 할로젠, 트리플루오로메틸, 시아노, 하이드록실, 카복실, 선형 또는 분지형 C_1-C_6 알킬, C_3-C_{10} 사이클로알킬, C_1-C_6 알콕시알킬, C_1-C_6 알킬아미노알킬, C_1-C_6 알킬설폰닐알킬 (alkylsulfonylalkyl), C_3-C_8 헤테로사이클릴, C_6-C_{12} 아릴 또는 C_4-C_{12} 헤테로아릴로부터 선택되고;

R_a , R_b , 및 R_c 은 각각 독립적으로 수소, 선형 또는 분지형 C_1-C_4 알킬, 또는 C_3-C_8 사이클로알킬로부터 선택되고;

m은 0 또는 1이다.

청구항 2

제1항에 있어서,

Q는 OR_a , 또는 NHR_b 로부터 선택되고;

R_1 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬로부터 선택되고;

R_2 는 치환 또는 비치환된 선형 또는 분지형 C_1-C_4 알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_{10} 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_6 헤테로사이클릴, 치환 또는 비치환된 C_6-C_{10} 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 C_4-C_{10} 헤테로아릴로부터 선택되며,

이때 상기 치환되는 경우의 치환체는 할로젠, 트리플루오로메틸, 시아노, 하이드록실, 카복실, 선형 또는 분지형 C_1-C_6 알킬, C_3-C_{10} 사이클로알킬, C_1-C_6 알콕시알킬, C_1-C_6 알킬아미노알킬, C_1-C_6 알킬설폰닐알킬, C_3-C_8 헤테로사이클릴, C_6-C_{10} 아릴, 또는 C_4-C_{10} 헤테로아릴로부터 선택되고;

R_a , 및 R_b 은 각각 독립적으로 수소, 선형 또는 분지형 C_1-C_4 알킬, 또는 C_3-C_6 사이클로알킬로부터 선택되고;

m은 0 또는 1인 것인, 화합물, 이의 입체이성체, 이의 호변이성체, 이의 약제학적으로 허용되는 염, 이의 용매 화물 및 이의 프로드럭으로 이루어지는 군으로부터 선택된 화합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

Q는 OR_a , 또는 NHR_b 로부터 선택되고;

R_a , 및 R_b 은 각각 독립적으로 수소, 선형 또는 분지형 C_1 - C_4 알킬, 또는 C_3 - C_6 사이클로알킬로부터 선택되고;

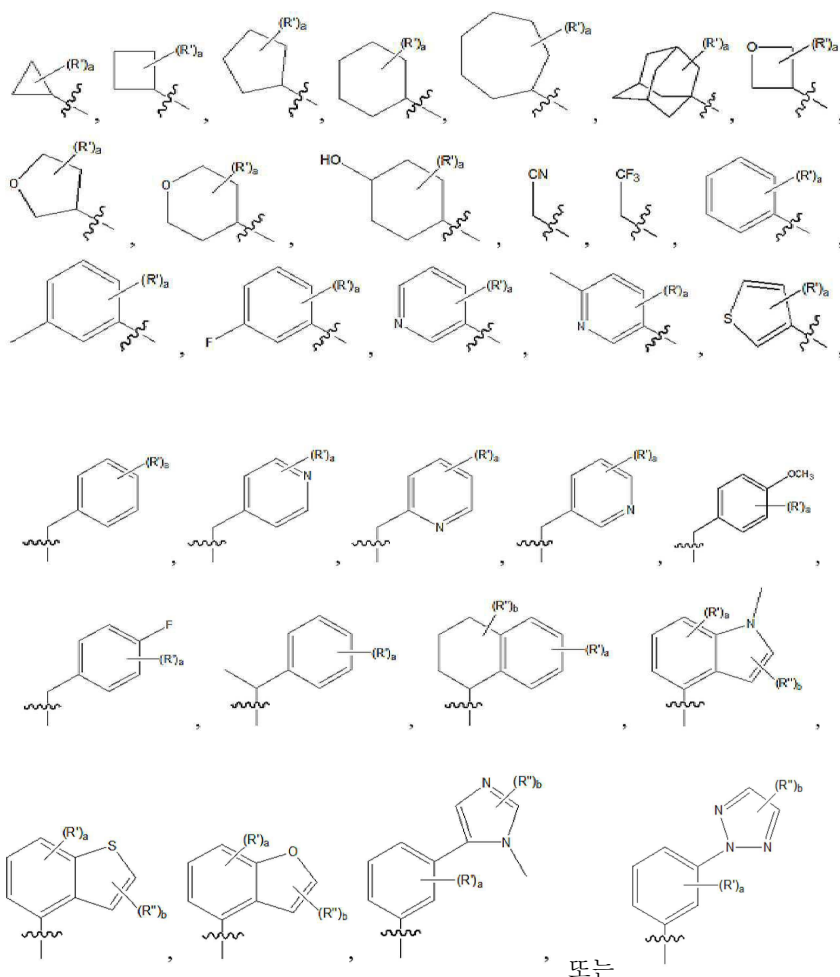
R_1 은 수소 또는 메틸로부터 선택되고;

m은 0인 것인, 화합물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 R_2 는 다음의 기(group)들로부터 선택되는 것인, 화합물:



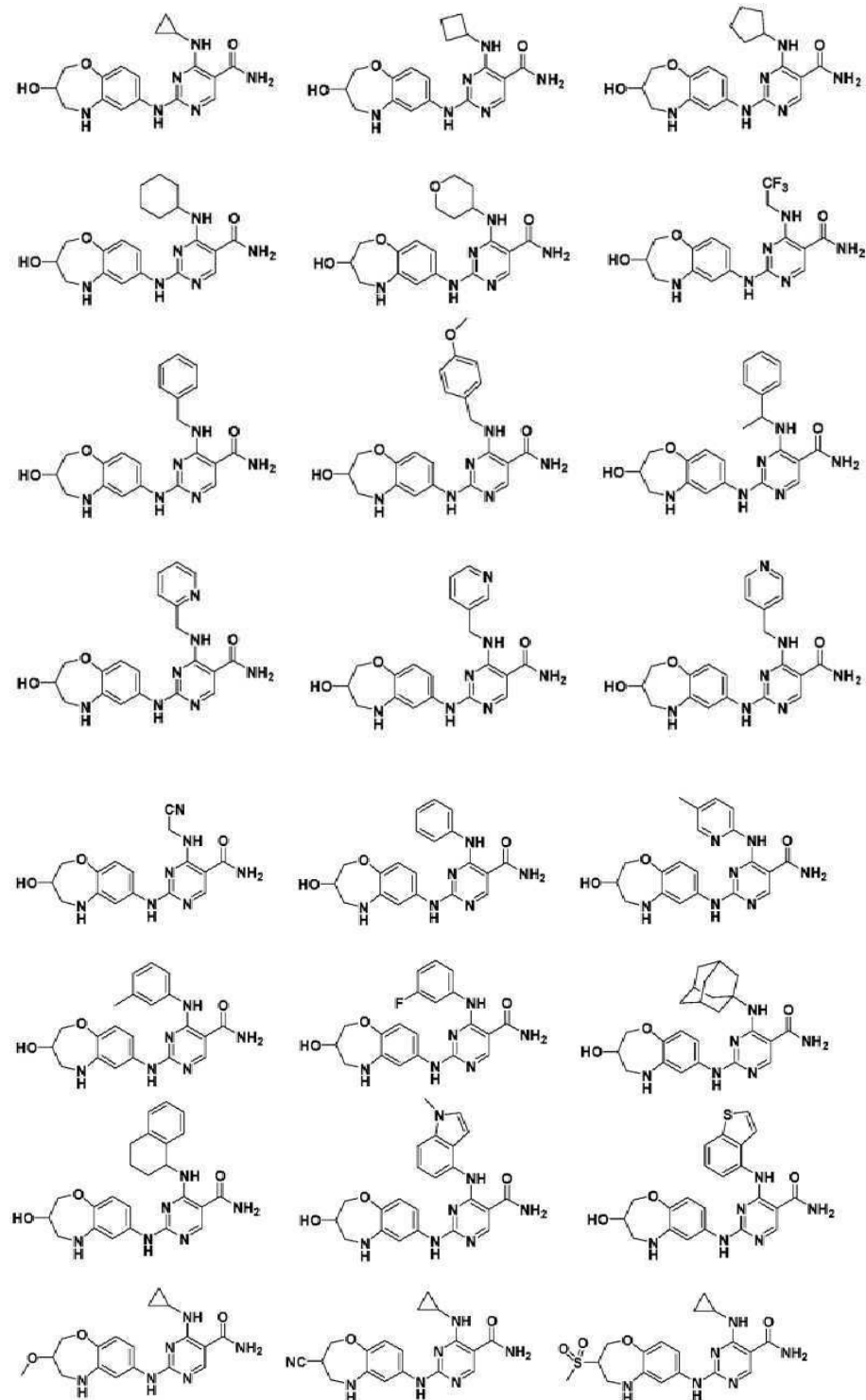
(상기 화학식에서

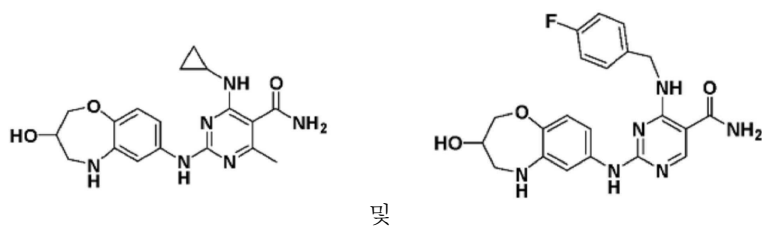
R' , 및 R'' 은 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 트리플루오로메틸, 시아노, 하이드록실, 카복실, 선형 또는 분지형 C_1 - C_6 알킬, C_3 - C_{10} 사이클로알킬, C_1 - C_6 알콕시, C_1 - C_6 알킬아미노, C_1 - C_6 알킬설포닐, C_3 - C_8 헤테로사이클릴, C_6 - C_{10} 아릴, 또는 C_4 - C_{10} 헤테로아릴로부터 선택되고;

a는 1 내지 5의 정수이고, b는 1 내지 5의 정수이다).

청구항 5

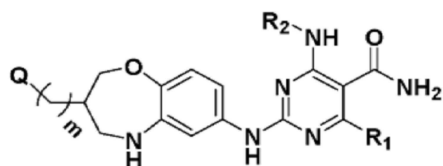
제1항에 있어서, 상기 화합물은 하기의 구조의 화학식들로 표현되는 화합물들로 이루어지는 군으로부터 선택된 것인, 화합물:





청구항 6

하기 화학식 (I)로 표현되는 화합물, 이의 입체이성체, 이의 호변이성체, 이의 약제학적으로 허용되는 염, 이의 용매화물 및 이의 프로드럭으로 이루어지는 군으로부터 선택된 화합물:



(I)

상기 화학식에서,

Q는 수소, 카복실, 시아노, OR_a , NHR_b 또는 SO_2R_c 로부터 선택되고;

R_1 은 수소 또는 C_1 - C_3 알킬로부터 선택되고;

R_2 은 치환 또는 비치환된 선형 또는 분지형 알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로 사이클릴, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되며,

이때 상기 치환되는 경우의 치환체는 할로젠, 트리플루오로메틸, 시아노, 하이드록실, 카복실, 선형 또는 분지형 C_1 - C_6 알킬, C_3 - C_{10} 사이클로알킬, C_1 - C_6 알콕시알킬, C_1 - C_6 알킬아미노알킬, C_1 - C_6 알킬설포닐알킬, C_3 - C_8 헤테로사이클릴, C_6 - C_{12} 아릴, C_4 - C_{12} 헤테로아릴, C_1 - C_6 알킬설포닐아미노알킬(alkylsulfonylaminoalkyl), C_1 - C_6 알케닐알킬(alkenylalkyl), 또는 C_1 - C_6 알키닐알킬(alkynylalkyl)로부터 선택되고;

R_a , R_b , 및 R_c 은 각각 독립적으로 수소, C_3 - C_8 사이클로알킬, 트리플루오로메틸, 트리중수소화된(trideuterated) 메틸, 선형 또는 분지형 C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 알킬아미노알킬, C_1 - C_6 알콕시알킬, C_3 - C_8 헤테로사이클릴알킬, C_1 - C_6 알콕시카보닐알킬(alkoxycarbonylalkyl), C_1 - C_6 하이드록시알킬, 또는 C_1 - C_6 카복실알킬로부터 선택되고;

m은 0 또는 1이다.

청구항 7

제6항에 있어서,

Q는 수소, OR_a , 또는 NHR_b 로부터 선택되고;

R_1 은 수소 또는 C_1 - C_3 알킬로부터 선택되고;

R_2 은 치환 또는 비치환된 선형 또는 분지형 C_1 - C_4 알킬, 치환 또는 비치환된 C_3 - C_{10} 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3 - C_6 헤테로사이클릴, 치환 또는 비치환된 C_6 - C_{10} 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 C_4 - C_{10} 헤테로아릴로부터 선택되며,

이때 상기 치환되는 경우의 치환체는 할로젠, 트리플루오로메틸, 시아노, 하이드록실, 카복실, 선형 또는 분지

형 C_1-C_6 알킬, C_3-C_{10} 사이클로알킬, C_1-C_6 알콕시알킬, C_1-C_6 알킬아미노알킬, C_1-C_6 알킬설폰닐알킬, C_3-C_8 헤테로사이클릴, C_6-C_{10} 아릴, C_4-C_{10} 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬설폰닐아미노 알킬, C_1-C_6 알케닐알킬, 또는 C_1-C_6 알키닐 알킬로부터 선택되고;

R_a , 및 R_b 은 각각 독립적으로 수소, C_3-C_6 사이클로알킬, 트리플루오로메틸, 트리중수소화된 메틸, 선형 또는 분지형 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬아미노알킬, C_1-C_6 알콕시알킬, C_3-C_8 헤테로사이클릴알킬, C_1-C_6 알콕시카보닐알킬, C_1-C_6 알킬아미노카보닐알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, 또는 C_1-C_6 카복실알킬로부터 선택되고;

m 은 0 또는 1인 것인, 화합물, 이의 입체이성체, 이의 호변이성체, 이의 약제학적으로 허용되는 염, 이의 용매 화물 및 이의 프로드럭으로 이루어지는 군으로부터 선택된 화합물.

청구항 8

제6항 또는 제7항에 있어서,

Q 는 수소, OR_a , 또는 NHR_b 로부터 선택되고;

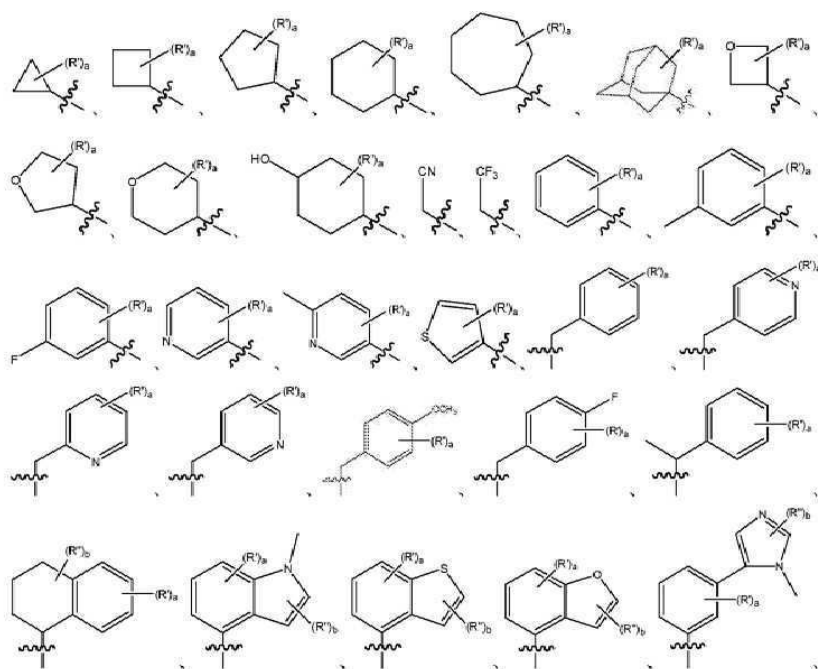
R_a 및 R_b 은 각각 독립적으로 수소, C_3-C_6 사이클로알킬, 트리플루오로메틸, 트리중수소화된 메틸, 선형 또는 분지형 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬아미노알킬, C_1-C_6 알콕시알킬, C_3-C_8 헤테로사이클릴알킬, C_1-C_6 알콕시카보닐알킬, C_1-C_6 알킬아미노카보닐알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, 또는 C_1-C_6 카복실알킬로부터 선택되고;

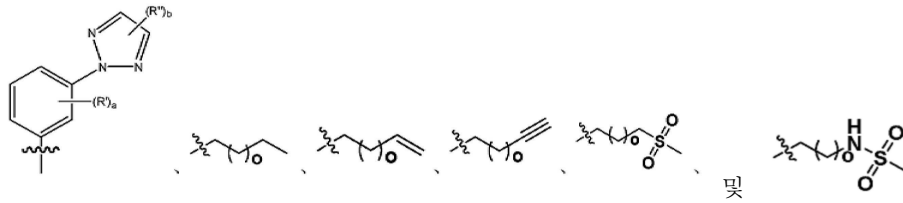
R_1 은 수소 또는 메틸로부터 선택되고;

m 은 0인 것인, 화합물.

청구항 9

제6항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, R_2 는 하기의 기들로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 것인, 화합물:





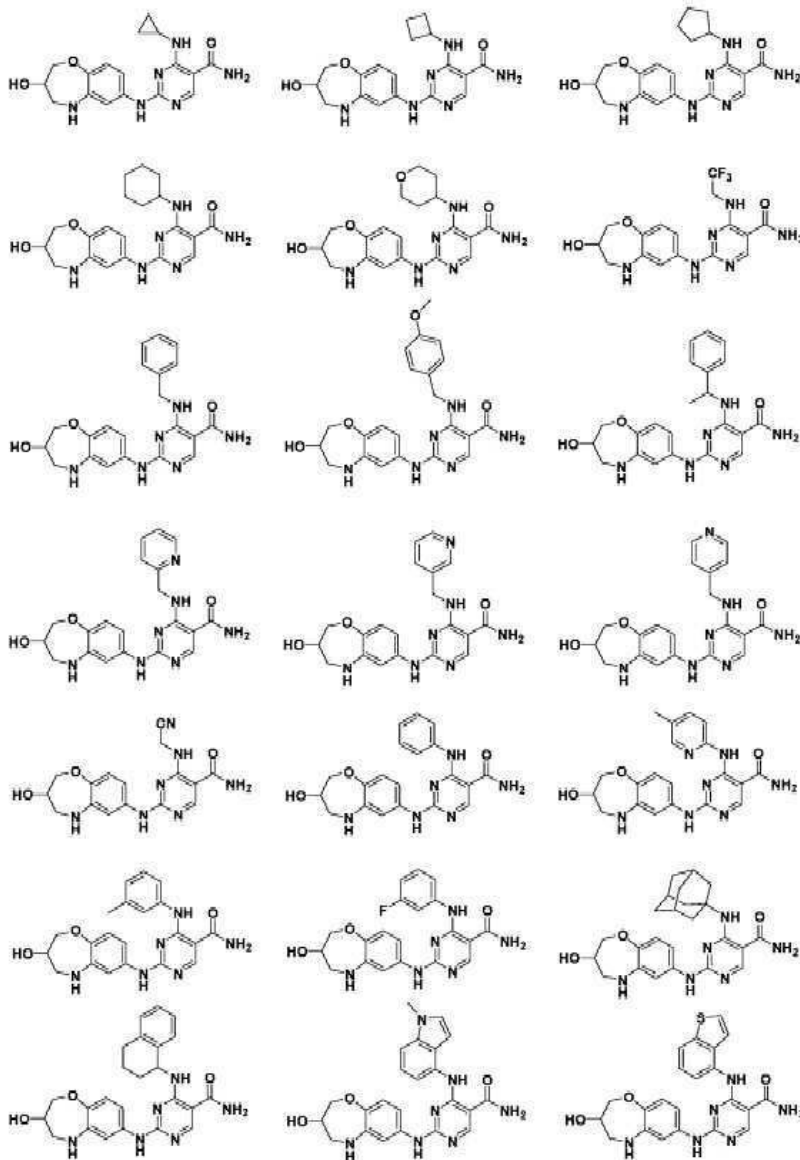
(상기 화학식에서,

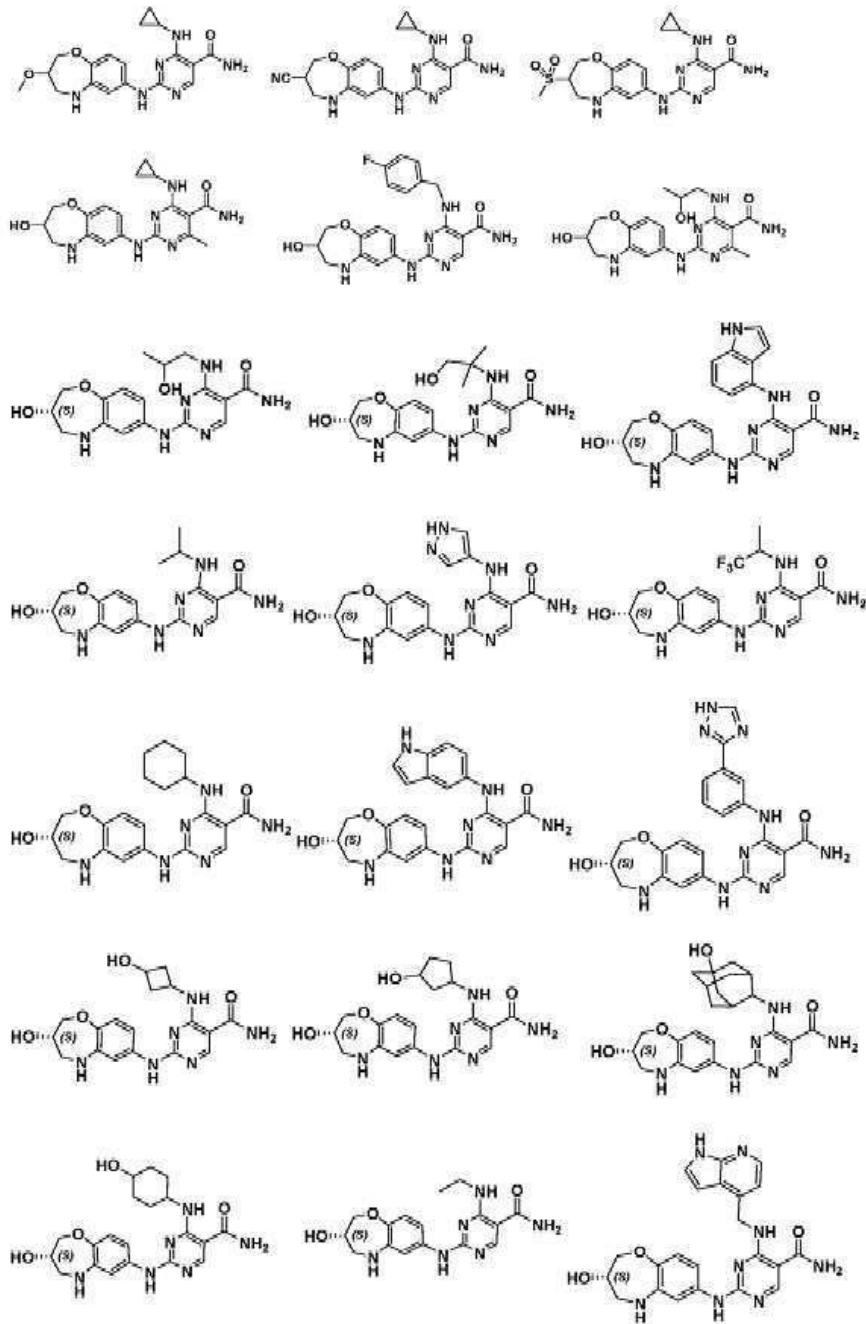
R' , 및 R'' 은 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 트리플루오로메틸, 시아노, 하이드록실, 카복실, 설팀 또는 분지형 C_1 - C_6 알킬, C_3 - C_{10} 사이클로알킬, C_1 - C_6 알콕시, C_1 - C_6 알킬아미노, C_1 - C_6 알킬설포닐, C_3 - C_8 헤테로사이클릴, C_6 - C_{10} 아릴 또는 C_4 - C_{10} 헤테로아릴로부터 선택되고;

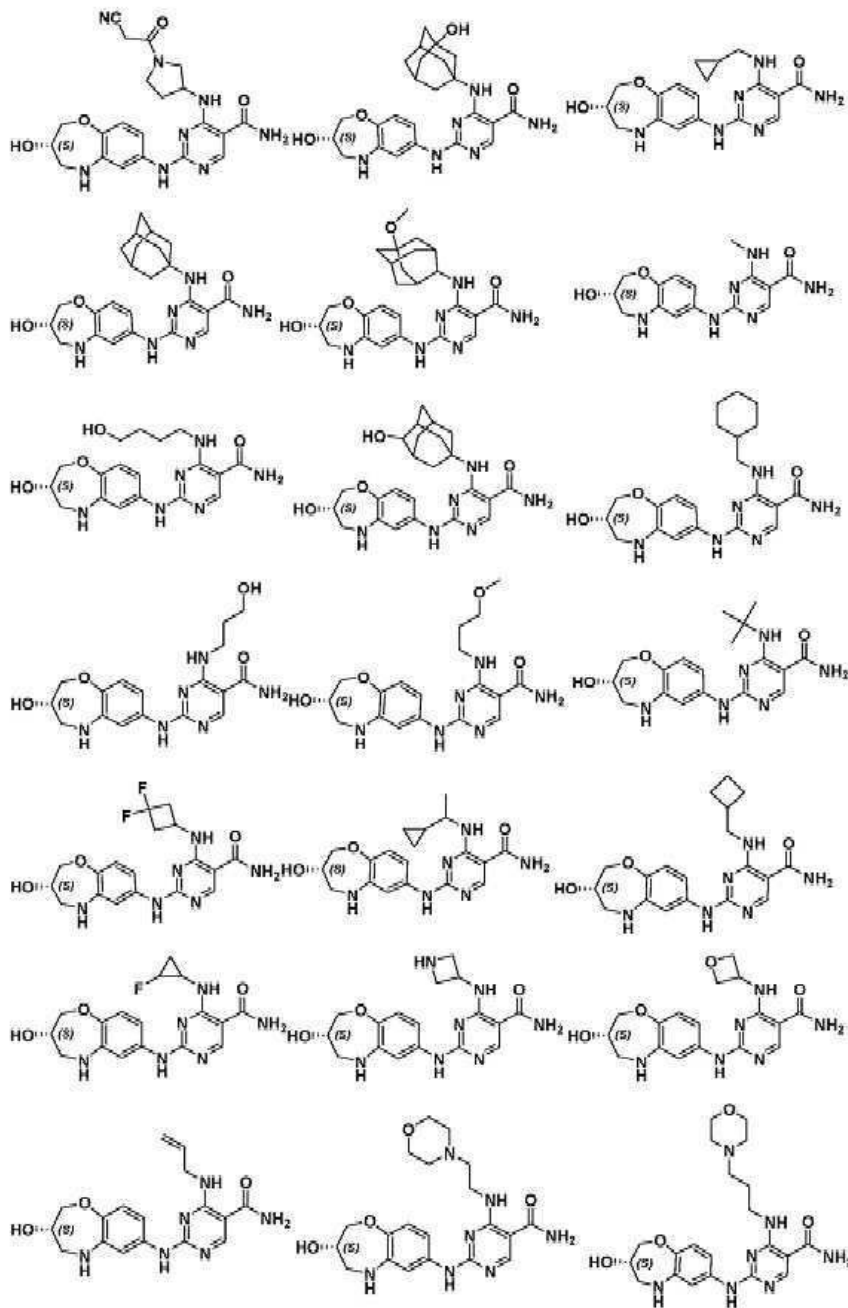
a 는 1 내지 5의 정수이고 b 는 1 내지 5의 정수이고, o 는 1 내지 5의 정수이다).

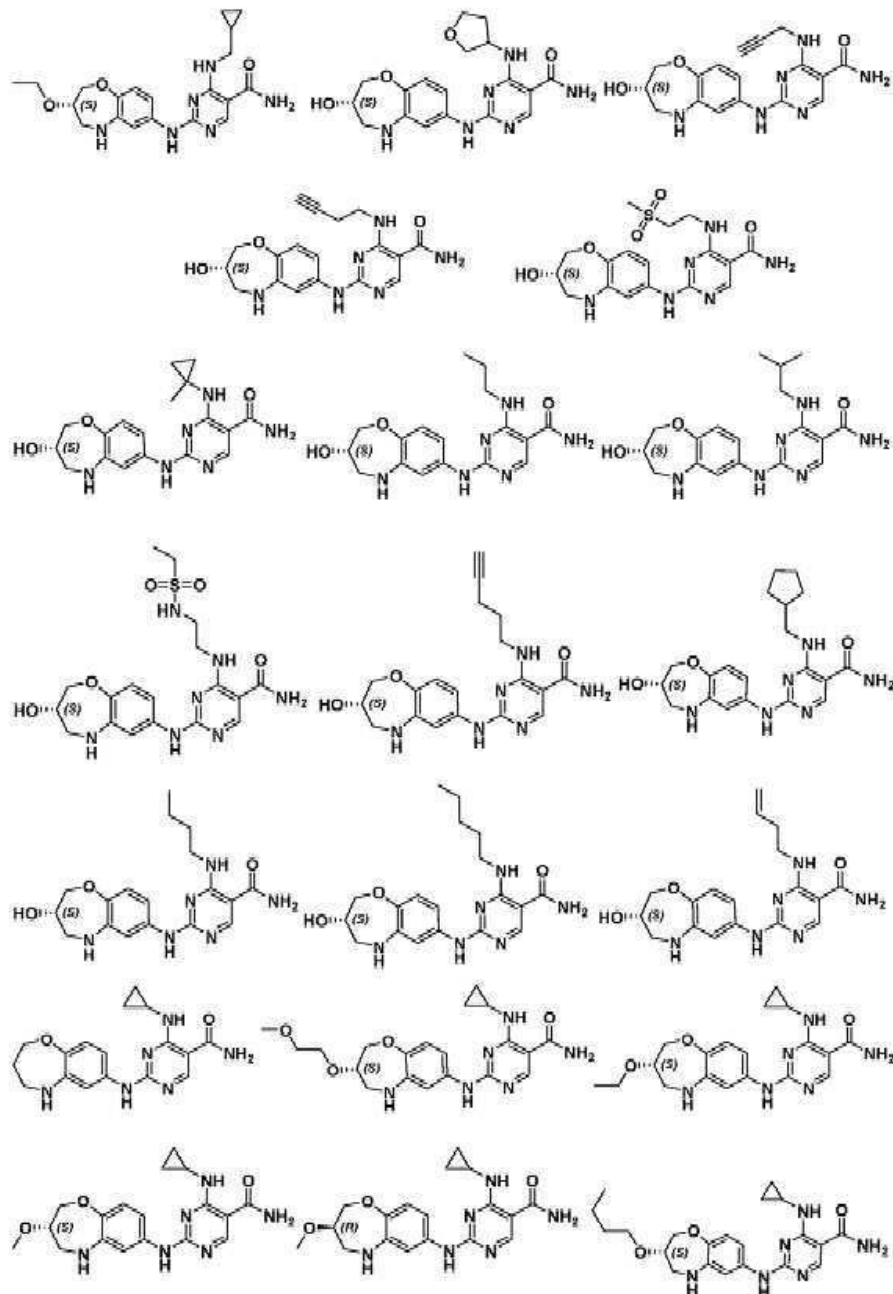
청구항 10

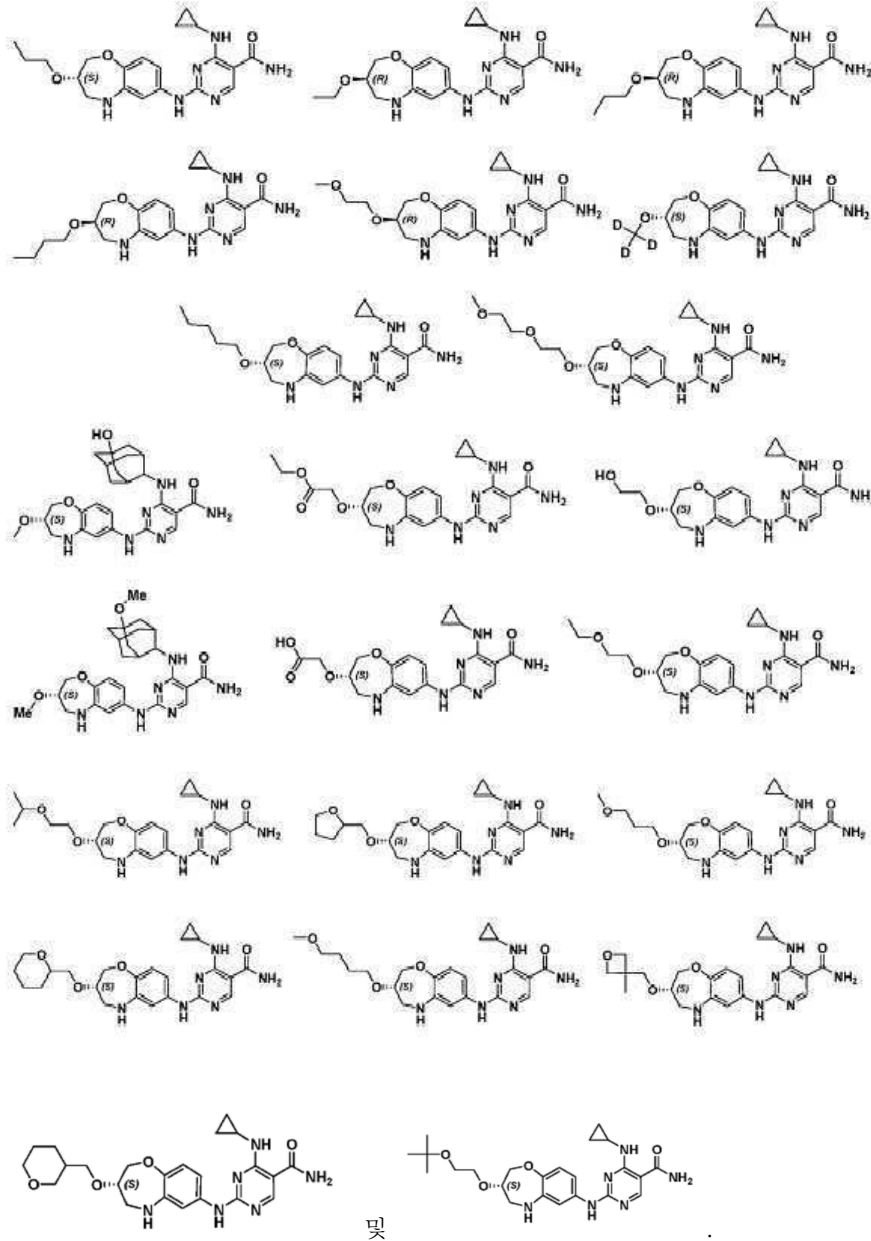
제6항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 하기의 구조의 화학식들로 표현되는 화합물들로 이루어지는 군으로부터 선택된 것인, 화합물:











청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 기재된 화합물, 및 약제학적으로 허용가능한 부형제(들)을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 비-스테로이드성 소염제(non-steroidal anti-inflammatory drugs), 비-선택적 사이클로옥시게나아제-2 저해제 (non-selective cyclooxygenase-2 inhibitors), 선택적 사이클로옥시게나아제-2 저해제(selective cyclooxygenase-2 inhibitors), 코르티코스테로이드 (corticosteroids), 종양 괴사인자 수용체 길항제 (tumor necrosis factor receptor antagonists), 살리실산 에스테르 또는 염 (salicylic esters or salts), 면역억제제(immunosuppressants) 또는 메토타렉세이트 (methotrexate)로부터 선택된 적어도 하나의 소염제를 추가로 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 13

TYK2 키나아제(kinase), JAK1 키나아제, JAK2 키나아제, JAK3 키나아제, 또는 SYK 키나아제의 억제제로서의, 제 1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 기재된 화합물의 용도.

청구항 14

TYK2 키나아제, JAK1 키나아제, JAK2 키나아제, JAK3 키나아제 또는 SYK 키나아제와 관련된 질병의 예방 또는 치료를 위한 약제의 제조에서의, 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 기재된 화합물의 용도.

청구항 15

TYK2 키나아제, JAK1 키나아제, JAK2 키나아제, JAK3 키나아제, 또는 SYK 키나아제의 활성을 저해하기 위해, 제 1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 제13항 또는 제14항에 기재된 약제학적 조성물을, 환자에게 투여함으로써, 질병을 치료하는 방법.

청구항 16

제14항 또는 제15항에 있어서,

상기 질병은 자가면역 질환, 염증성 질환 및 암을 포함하고;

상기 자가면역 질환은 천식(asthma), 건선(psoriasis), 루푸스(lupus), 다발성 경화증(multiple sclerosis), 알레르기 비염(allergic rhinitis), 아토피 피부염(atopic dermatitis), 접촉피부염(contact dermatitis) 및 지연성 알레르기 반응 (delayed allergic reaction)을 포함하고;

상기 염증성 질환은 염증성 장 질환(inflammatory bowel disease), 및 류마티스 관절염(rheumatoid arthritis)을 포함하고, 이때 상기 염증성 장 질환은 크론병(Crohn's disease) 및 궤양성 대장염(ulcerative colitis)을 포함하고;

상기 암은 백혈병(leukemias) 및 고형종양(solid tumor)을 포함하는 것인, 용도 또는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원은, 중국 특허청에 2017년 8월 18일에 제출된 "Chemical Compound, Pharmaceutical Composition Thereof, and Use and Application Thereof" 포제의 중국 특허 출원 제201710713389.8호의 우선권을 청구하며, 이의 전체가 본 명세서 내에 참고로 포함된다.

[0002] 기술 분야

[0003] 본 개시 내용은 단백질 키나아제(kinase) 저해 활성을 갖는 피리미디닐아마이드 (pyrimidinylamide) 화합물 및 이를 함유하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 본 개시 내용은 또한 상기 화합물의 용도 및 응용에 관한 것이다.

배경 기술

[0004] 암, 자가면역 질환(autoimmune disease), 및 항-감염-관련 질병(anti-infection-associated disease)과, 단백질 키나아제 활성의 조절장애(dysregulation) 사이에 밀접한 관련성이 있다. 이것은 주로, 키나아제를 발현시키는 유전자의 변이(mutation) 또는 과발현, 또는 키나아제 자체의 활성의 감소로 인한 것이다. 현재의 문헌들은, 키나아제를 선택적으로 저해하는 약물의 개발이 장래에 긍정적인 경제적인 및 사회적인 이점을 가질 것을 보여준다.

[0005] 키나아제는 단백질, 지질, 탄수화물, 뉴클레오타이드 및 다른 세포 대사물질의 인산화를 촉매 작용하고, 진핵생물

의 생리학의 모든 양태에서 중요한 역할을 수행한다. 먼저, 단백질 키나아제 및 지질 키나아제는 이들이 관여되는 세포 분화, 활성화, 및 성장의 과정에 영향을 미친다; 두번째로, 이들은, 외부 자극 인자(external stimulating factors), 예컨대 성장 인자가 관여되는 조건에서, 세포의 생존에 중요한 역할을 한다. 일반적으로, 단백질 키나아제는 2개의 부류로 나뉜다: 하나는 티로신 잔기의 인산화에 치우쳐져 있고; 다른 하나는 세린 또는 트레오닌 잔기의 인산화에 치우쳐져 있다. 티로신 키나아제는, 내피세포 증식 인자 수용체(endothelial growth factor receptor; EGFR) 및 세포간 비-수용체 키나아제 (intercellular non-receptor kinases), 예를 들면 JAKs 및 SYK를 포함하는, 세포 막메브레인 성장 인자 수용체를 주로 가리킨다.

[0006] JAKs 키나아제 패밀리(family)는 세포간 비-수용체 티로신 키나아제 시리즈에 속한다. 이는 1981년에 발견되었고 120-140 kd 아미노산들로 이루어진다. 이는 JAK-STAT 경로를 통해 세포간 신호 전달을 조절한다. JAKs 키나아제 패밀리는, 면역 반응에서 그리고 세포간 인자-의존적인(factor-dependent) 조절 및 확장(expansion)에 관여되는, 관련된 세포의 기능에서 필수적인(vital) 역할을 한다. 알려진 바로는, JAKs 패밀리는 4개 부류의 멤버들, 즉 JAK1, JAK2, JAK3 및 TYK2을 주로 포함한다. JAK1, JAK2 및 TYK2는 매우 넓은 범위에서 존재하지만, JAK3는 골수 및 림프 등에서만 존재한다. 각각의 키나아제는 촉매 반응 활성화(catalytically active) 영역 및 잘못된 활성화 (falsely active) 영역을 가지며, 이는 촉매의 작용(catalytic function) 없이는 비활성이어야 한다. JAKs 패밀리의 단백질은 이들의 말단 FERM 도메인을 통해 세포-활성화(cell-activating) 인자에 결합한다. 세포간 세포-활성화 인자의 매개(mediation)를 통해, 이들은 결국 세포간 수용체에 결합하여, 이들의 예정된 역할을 발휘한다. 이러한 방식으로, 신호전달 분자(signaling molecule)는 고정 부위(anchoring)를 찾아내고, 신호 전달 및 세포막의 전사 활성화에서 특히 중요한 역할을 한다.

[0007] 돌연변이 인간 오가넬레(organelle)를 이용한 생물학적 실험으로, TYK2가 I형 인터페론 (type I interferon) (IFN α)의 기능에 저항 효과를 갖는다는 것이 처음으로 밝혀졌다. 추가적인 시험관 내 시험은, TYK2 키나아제가 자율적인 또는 적응 면역력 (autonomic or adaptive immunity)과 연관된 다양한 관련된 세포-활성화 인자 신호전달 경로에 관여한다는 것을, 보여줬다. TYK2 녹아웃 마우스(TYK2 knockout mice)는 실험에서 심각한 면역 결핍(immunodeficiency)을 보였다. 놀랍게도, TYK2-결핍된 마우스는 인터페론 IFN α / β 에 대한 이들의 면역 반응이 감소했고, 이들의 세포간 인터페론은 시험관 내에서 키나아제 TYK2를 활성화시킬 수 있다. TYK2 키나아제의 결실은 STAT4 활성화의 장애(defect) 및 TNF α 인자를 이용한 마우스 T-세포의 Th1 세포로의 분화의 불능을 초래할 수 있다. 티로신 인산화를 포함하여, TYK2는 많은 수용체 사슬과 상호작용하고, 이러한 경로를 통해 후속(downstream) STATs 경로를 활성화시킬 수 있어서, 리쿠르트된(recruited) STAT 호모다이머(homodimers) 및 헤테로다이머(heterodimers)의 인산화를 초래한다; 이때 핵 내 인산화된 생성물의 축적으로, DNA 전사가 유발된다.

[0008] 많은 사이토카인(cytokines)이 TYK2의 활성화와 관련되며, 이의 가장 중요한 것은 IL-12 및 IL-23이다. 이 2개의 사이토카인은 동일한 서브유닛(subunit) p40을 공유하고, 이들의 대응하는 수용체는 이합체 IL-12R β 1/IL-12 β 2 및 IL-12R β 1/IL-23R이다. IL-12R β 2 및 IL-23R이 JAK2에 결합하는 동안, IL-12R β 1이 TYK2에 결합하여, TYK2와 협동하여 생리학적 기능을 만들어낸다. T 세포에서, IL-12는 IFN γ 의 생성을 유도할 수 있고, 이러한 과정은 TYK2의 역할에 크게 의존한다. TYK2 및 JAK2의 시너지 작용 하에서, IL-23은 T 세포를 활성화시켜, 이들의 Th17 세포로의 분화를 촉진시킬 수 있다. 그러므로, TYK2는 인간 면역 체계를 조절하는 과정에서 중요한 역할을 한다. 더 중요하게는, TYK2는 IFN α / β -매개되는 신호전달 경로에 참여하여, 조혈 세포(hematopoietic cell)의 성장을 저해할 수 있고, 혈액 질환(blood disease)의 발병과정(pathogenesis)에서 중요한 역할을 한다.

[0009] 건선(Psoriasis)은 흔한 만성 염증성 피부 질환(chronic inflammatory skin disease)이다. 우스테키누맙(Ustekinumab)은 건선을 치료하기 위해 임상적으로 사용되고, IL-12/23 p40에 대한 단일클론 항체(monoclonal antibody)이며, 이의 효과는, 항-TNF- α 치료를 위한 단일클론 항체 에타너셉트(etanercept)보다 더 우수하다. 그러므로, TYK2 키나아제에 의해 매개되는 IL-12/IL-23 축(axis)의 세포 신호전달 경로는, 건선의 예방 및 치료와 관련이 높다. 또한, TYK2는, 생체 내 항-2형 콜라겐 항체-유도된 관절염 (type II collagen antibody-induced arthritis; CIA) 모델에서, 질병의 발병과정에 관여한다. 야생형 마우스의 뒷다리(hind limb)가, 유전자 항체의 주사 후, 관절의 많은 양의 홍반(erythema) 및 염증으로 부어올랐지만(swell), TYK2-결핍된 마우스는 관절염의 어떠한 징후(sign)도 보이지 않았다. 실험은, 염증성 세포 침윤(infiltration) 및 관절연골 손상 (articular cartilage lesion)이 TYK2-결핍된 마우스에서 나타나지 않는다는 것과, Th1/Th17 경로-관련된 사이토카인의 생성 또한 TYK2-결핍된 마우스에서 감소된다는 것과, 다른 염증성 사이토카인 및 매트릭스 메탈로프로테이나제(matrix metalloproteinases)의 발현 또한 증가하지 않았다는 것을 보여줬다. 연구의 결과는, TYK2가

관절염의 발달에 대한 중요한 기여도를 갖는다는 것을 보여줬다.

[0010] 마우스 모델에서 JAK1 유전자 녹아웃 실험(JAK1 gene knockout experiment)은, 이러한 효소가 앞서 언급한 사이토카인 수용체의 생물학적 효과를 조절하는 데에 중요한 역할을 한다는 것을 나타낸다.

[0011] 마우스 모델에서 JAK2의 녹아웃은 빈혈(anemia)에 의해 유발되는 동물 죽음으로 이어질 수 있다. 인간의 JAK2 유전자 내의 염기 돌연변이 JAK2V617F은, 골수증식성 질병(myeloproliferative diseases) 중 진성 다혈증(polycythemia vera; PV), 본태성혈소판증가증(essential thrombocythemia; ET), 골수섬유화증(idiopathic myelofibrosis; IMF), 만성 골수성 백혈병(chronic myelogenous leukemia; CML) 등의 발병과 매우 연관된다. JAK2 저해제는 골수증식성 질병에 적합한 것으로 기술되어 왔다.

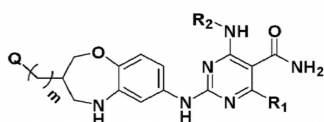
[0012] JAK3 결핍은 상염색체 열성(Autosomal recessive) 중증합병면역결핍증(severe combined immunodeficiency; SCID)를 갖는 사람에서 확인되지만, 비-면역 결함(non-immune defects)을 보이지 않고, 이는 면역억제제(immunosuppressants)로서의 JAK3 저해제가 신체에 관련된 효과를 가져, 면역억제를 위한 유망한 약물이 될 것임을 제시한다.

[0013] 비장 티로신 키나아제(Spleen tyrosine kinase; SYK)는, ZAP70 단백질 키나아제 패밀리에 속하는 세포간 티로신 단백질 키나아제이다. SYK는 B 세포의 초기 발달, 개체의 림프구(individual lymphocytes)의 발달 및 성숙한 B 세포의 기능에서 중요한 역할을 한다. 이러한 과정에서, 이는 다양한 신호 전달 경로에 참여하고 Src 키나아제의 인산화에 대한 필요 없이 중요한 역할을 할 수 있다. 조혈모세포(hematopoietic stem cell)에서 보편적으로(universally) 발현되는 것 이외에, SYK는 비-조혈 세포(non-hematopoietic cell), 예를 들면 상피세포(epithelial cell), 간 세포, 섬유아세포(fibroblast), 신경 세포 및 유방 세포에서 발현되고, 다기능(multiple function)을 갖는다. B 세포 내에서 SYK의 신호 전달 경로는 간단하게 다음과 같이 요약될 수 있다: B 세포 수용체(BCR)는 항원에 결합하고, 이어서 LynPTK(Src 티로신 키나아제 패밀리에 속함)를 통해 ITAM 모티프 수용체(motif receptor)의 세포질 꼬리(cytoplasmic tail)를 활성화시키고 인산화시킨다. SYK 단백질의 SH2 도메인과 인산화된 ITAM의 후속적인 결합은 SYK의 자가인산화(autophosphorylation)로 이어진다. SYK의 자가인산화는 면역 수용체-매개된 SYK 활성화 및 후속 신호전달에 매우 중요하다. SYK의 파괴는 BCR의 후속 신호전달의 대부분을 예방하고 B 세포의 발달을 심각하게 방해할 수 있다. SYK 또는 PTK의 기능장애(Dysfunction)는 인간의 많은 질병, 예를 들면 알레르기 반응(allergic reaction), 천식(asthma), 염증 및 자가면역 질환에서 존재한다. 수많은 연구들은, SYK가 급성 또는 만성 염증의 중요한 매개체(mediator)인 것을 보여왔다. SYK 활성화는 몇몇 흔한 B-세포 악성종양(malignancies)에서 존재한다. 예를 들면, 항원-의존적인 인산화된 SYK는 소포성 림프종(follicular lymphoma), 미만성거대 B-세포 림프종(diffuse large B-cell lymphoma), 외투세포림프종(mantle cell lymphoma), 및 B-세포 만성림프구 백혈병(B-cell chronic lymphocytic leukemia)에서 발견될 수 있다. 연구자들은, 소포성 림프종 및 미만성거대 B-세포 림프종의 세포 내 SYK의 저해가, 후속 신호전달 분자의 인산화의 레벨을 감소시켜, 종양 세포 증식 및 생존을 저해할 수 있다는 것을 밝혀왔다. 또한, SYK 전좌(translocation)는 골수이형성증후군(myelodysplastic syndromes) 및 말초 T-세포 림프종(peripheral T-cell lymphomas)에서 발견되어왔고, 추가적으로 이는 키나아제가 원발암유전자(proto-oncogene)로 작용한다는 것을 시사한다.

발명의 내용

[0014] 상기 내용을 고려하여, 본 개시내용은 단백질 키나아제 저해 활성을 갖는 피리미디닐아마이드 화합물, 상기 화합물을 함유하는 약제학적 조성물, 및 상기 화합물의 용도 및 응용을 개시한다. 치환체를 교체함으로써, 단일 또는 다수의(multiple) 키나아제가 선택적으로 저해되어 해당 질병의 치료를 달성할 수 있다.

[0015] 제1 측면에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (I)로 표현되는 화합물, 이의 입체이성체(stereoisomer), 이의 호변이성체(tautomer), 이의 약제학적으로 허용되는 염, 이의 용매화물(solvate) 및 이의 프로드럭(prodrug)으로 이루어지는 군으로부터 선택된 화합물을 제공한다:



[0016]

[0017] (I)

- [0018] 상기 화학식에서,
- [0019] Q는 수소, 카복실, 시아노, OR_a , NHR_b 또는 SO_2R_c 로부터 선택되고;
- [0020] R_1 은 수소 또는 C_1-C_3 알킬로부터 선택되고;
- [0021] R_2 는 치환 또는 비치환된 선형 또는 분지형 알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로 사이클릴, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되,
- [0022] 이때 상기 치환되는 경우의 치환체는 할로젠, 트리플루오로메틸, 시아노, 하이드록실, 카복실, 선형 또는 분지형 C_1-C_6 알킬, C_3-C_{10} 사이클로알킬, C_1-C_6 알콕시알킬, C_1-C_6 알킬아미노알킬, C_1-C_6 알킬설포닐알킬(alkylsulfonylalkyl), C_3-C_8 헤테로사이클릴, C_6-C_{12} 아릴, C_4-C_{12} 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬설포나마이드알킬(alkylsulfonamidoalkyl), C_1-C_6 알케닐알킬(alkenylalkyl), 또는 C_1-C_6 알키닐알킬(alkynylalkyl)로부터 선택되고;
- [0023] R_a , R_b , 및 R_c 은 각각 독립적으로 수소, C_3-C_8 사이클로알킬, 트리플루오로메틸, 트리중수소화된(trideuterated) 메틸, 선형 또는 분지형 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬아미노알킬, C_1-C_6 알콕시알킬, C_3-C_8 헤테로사이클릴알킬, C_1-C_6 알콕시카보닐알킬(alkoxycarbonylalkyl), C_1-C_6 알킬아미노카보닐알킬(alkylaminocarbonylalkyl), C_1-C_6 하이드록시알킬, 또는 C_1-C_6 카복실알킬로부터 선택되고;
- [0024] m은 0 또는 1이다.
- [0025] 제2 측면에서, 본 개시내용은 제1 측면의 화합물 및 억제학적으로 허용가능한 부형제(들)을 포함하는 억제학적 조성물을 제공한다.
- [0026] 제3 측면에서, 본 개시내용은, TYK2 키나아제 억제제, JAK1 키나아제 억제제, JAK2 키나아제 억제제, JAK3 키나아제 억제제, 또는 SYK 키나아제 억제제로서의, 제1 측면의 화합물의 용도를 제공한다.
- [0027] 제4 측면에서, 본 개시내용은, TYK2 키나아제, JAK1 키나아제, JAK2 키나아제, JAK3 키나아제 또는 SYK 키나아제와 관련된 질병의 예방 또는 치료를 위한 약제의 제조에서의, 제1 측면의 화합물의 용도를 제공한다.
- [0028] 제5 측면에서, 본 개시내용은, TYK2 키나아제, JAK1 키나아제, JAK2 키나아제, JAK3 키나아제, 또는 SYK 키나아제의 활성을 저해하기 위해, 제1 측면의 화합물 또는 제2 측면의 억제학적 조성물을, 환자에게 투여함으로써, 질병을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0029] 본 명세서에서 개시되는 기술적인 해결방안은 적어도 다음의 유리한 효과들을 갖는다: 본 명세서에서 개시되는 신규한 피리미디닐아마이드 화합물은 TYK2 키나아제, JAK1 키나아제, JAK2 키나아제, JAK3 키나아제, 또는 SYK 키나아제에 대한 우수한 저해 활성을 가져서, TYK2 키나아제 억제제, JAK1 키나아제 억제제, JAK2 키나아제 억제제, JAK3 키나아제 억제제, 또는 SYK 키나아제 억제제로 사용될 수 있어서, 이로 인해 TYK2 키나아제, JAK1 키나아제, JAK2 키나아제, JAK3 키나아제, 또는 SYK 키나아제와 관련된 질병을 효과적으로 예방 또는 치료할 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0030] 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 사용되는 모든 기술적 및 과학적 용어는, 청구항의 대상이 속하는 기술 분야의 통상의 기술자에 의해 공통적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다.
- [0031] 본 명세서에서 개시되는 대상에 대한 임의의 제한을 두지 않으면서, 전술한 간단한 설명 및 후술되는 자세한 설명은 예시적인 것이고 설명의 목적만을 위한 것임이 이해되어야 한다.
- [0032] 본 명세서에서 정의되는 일부 화학적 기(group)는, 기 내에 존재하는 탄소 원자들 또는 고리 원자들의 전체 개수를 나타내기 위한 단순화된 기호가 선행된다. 예를 들면, C_1-C_6 알킬은, 전체 1 내지 6개의 탄소 원자들을 갖는, 아래에서 정의되는 것과 같은, 알킬 기를 가리키고; C_3-C_{10} 사이클로알킬은 전체 3 내지 10개의 탄소 원자들을 갖는, 아래에서 정의되는 것과 같은, 사이클로알킬 기를 가리키며; 다음에서, 본 명세서에서 사용되는 것과 같은 "이루어지는(membered)"은 기의 고리 원자들의 개수를 가리킨다, 예를 들면, "5개 원자들로 이루어지는

고리(5-membered ring)"는 고리 원자들의 개수가 5개임을 의미한다.

- [0033] 본 명세서에서 달리 구체화되지 않는 한, 본 개시 내용에서 설명되는 모든 조합된 기들 (즉, 2개 이상의 기들에 의해 조합된 기)은, 연결 부위(connection site)로 마지막에 기술되는 기를 통해 분자의 나머지에 연결된다. 예를 들면, "알킬아미노알킬" 기는 알킬아미노 기가 알킬 기를 통해 분자의 나머지에 연결되는 것을 의미하고; "알콕시알킬" 기는 알콕시 기가 알킬 기를 통해 분자의 나머지에 연결되는 것을 의미한다, 등.
- [0034] 전술한 것에 더하여, 본 개시 내용의 청구항 및 설명에서 사용될 경우, 구체적으로 달리 언급되지 않는 한, 다음의 용어는 다음의 의미를 갖는다:
- [0035] "아미노"는 $-NH_2$ 기를 가리킨다.
- [0036] "시아노"는 $-CN$ 기를 가리킨다.
- [0037] "하이드록시"는 $-OH$ 기를 가리킨다.
- [0038] "아실"은 $-C(=O)-$ 기를 가리킨다.
- [0039] "카복실"은 $-C(=O)OH$ 기를 가리킨다.
- [0040] "설폰닐"은 $-S(=O)_2-$ 기를 가리킨다.
- [0041] "아미노아실"은 $-C(=O)-NH_2$ 기를 가리킨다.
- [0042] 본 개시 내용에서, 용어 "할로젠"은 불소, 염소, 브로민 및 요오드, 바람직하게는 불소를 가리킨다.
- [0043] 본 개시 내용에서, 또다른 기의 일부 또는 별개의 기로, 용어 "알킬"은, 불포화 결합을 함유하지 않고 단일 결합을 통해 분자의 나머지에 연결되는, 탄소 및 수소 원자들로부터 이루어진 선형 또는 분지형 기를 가리킨다. 알킬은, 예를 들면, 1 내지 18 개, 바람직하게는 1 내지 8 개, 더 바람직하게는 1 내지 6개, 더 바람직하게는 1 내지 4개 탄소 원자들을 가질 수 있다. 알킬의 예시는 다음을 포함하지만 이에 제한되지 않는다: 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, n-펜틸, n-헥실, 2-펜틸, 헵틸, 2-메틸헥실, 3-메틸헥실, 옥틸, 노닐, 데실, 등, 바람직하게는 메틸, 에틸 및 이소프로필. 알킬 기 상의 수소는 임의의 적절한 기, 예를 들면 할로젠, 하이드록실, 아미노, 일-치환된 아미노(mono-substituted amino), 이-치환된 아미노(di-substituted amino), 알콕시, 아미노아실, 헤테로사이클릴 등으로 임의로 교체될 수 있다.
- [0044] 본 개시 내용에서, 또다른 기의 일부 또는 별개의 기로, 용어 "알콕시알킬"은, 알킬 기를 통해 분자의 나머지에 연결되는 알콕시 기를 의미한다. 알킬아미노카보닐알킬(Alkylaminocarbonylalkyl)은 알킬 기를 통해 분자의 나머지에 연결되는 알킬아미노카보닐(alkylaminocarbonyl) 기를 의미한다.
- [0045] 본 개시 내용에서, 또다른 기의 일부 또는 별개의 기로, 용어 "헤테로사이클릴"은, 2 내지 12개의 탄소 원자들, 및 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1 내지 6개의 헤테로원자로 이루어지는, 안정적인 3 내지 18개 원자로 이루어지는 비-방향족 사이클릭 기를 가리킨다. 본 명세서에서 달리 구체화되지 않는 한, 헤테로사이클릴 기는 모노사이클릭(monocyclic), 바이사이클릭, 트리사이클릭 또는 그 이상의 사이클릭 시스템일 수 있고, 이는 융합된(fused) 고리 시스템 또는 다리결친 고리(bridged ring) 시스템을 포함할 수 있다. 본 개시 내용의 목적을 위해, 헤테로사이클릴 기는 바람직하게는 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자들을 함유하는, 안정적인 3 내지 8개의 원자로 이루어지는 비-방향족성 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 기, 더 바람직하게는 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자들을 함유하는, 안정적인 5 내지 8개의 원자로 이루어지는 비-방향족성 모노사이클릭 기, 및 더 바람직하게는 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자들을 함유하는, 안정적인 5 내지 6개의 원자로 이루어지는 비-방향족성 모노사이클릭 기이다. 헤테로사이클릴 기 중 질소, 탄소 또는 황 원자는 임의로 산화될 수 있고; 질소 원자는 임의로 사차화될(quaternized) 수 있고; 헤테로사이클릴 기는 부분적으로 또는 완전히 포화될 수 있다. 헤테로사이클릴 기는 단일 결합으로, 탄소 원자 또는 헤테로원자를 통해 분자의 나머지에 연결될 수 있다. 융합된 고리를 함유하는 헤테로사이클릴 기에서, 분자의 나머지에 대한 부착 지점이 비-방향족성 고리 원자라면, 하나 이상의 고리는 아릴 또는 헤테로아릴일 수 있다. 헤테로사이클릴 기의 예시는 다음을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다: 피라닐(pyranilyl), 테트라하이드로피라닐(tetrahydropyranylyl), 티오피라닐(thiopyranilyl), 테트라하이드로퓨라닐(tetrahydrofuranylyl), 모르폴리닐(morpholinilyl), 티오모르폴리닐(thiomorpholinilyl), 피페라지닐(piperazinilyl), 피페리디닐(piperidinilyl), 옥사지닐(oxazinilyl), 디옥솔라닐(dioxolanylyl), 테트라하이드로이소퀴놀리닐(tetrahydroisoquinolinilyl), 데카하이드로이소퀴놀리닐(decahydroisoquinolinilyl), 이미다졸리닐

(imidazoliny), 이미다졸리디닐(imidazolidiny), 퀴놀리지닐(quinoliziny), 티아졸리디닐(thiazolidiny), 이소티아졸리디닐(isothiazolidiny), 이속사졸리디닐(isoxazolidiny), 디하이드로인돌릴(dihydroindolyl), 옥타하이드로인돌릴(octahydroindolyl), 옥타하이드로이소인돌릴(octahydroisoindolyl), 피롤리디닐(pyrrolidiny), 피라졸리디닐(pyrazolidiny), 프탈이미딜(phthalimidyl) 등, 바람직하게는 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로피라닐, 모르폴리닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 및 피롤리디닐, 더 바람직하게는 테트라하이드로피라닐, 모르폴리닐, 및 피페리디닐. 헤테로사이클릴 기 중 수소는, 임의의 적절한 기, 예를 들면, 할로젠, 하이드록실, 아미노, 일-치환된 아미노, 이-치환된 아미노, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 알킬카보닐, 아미노아실, 등에 의해 임의로 교체될 수 있다.

[0046]

본 개시 내용에서, 또다른 기의 일부 또는 별개의 기로, 용어 "아릴"은 6 내지 18개 (바람직하게는 6 내지 10개) 탄소 원자들 및 적어도 하나의 방향족 고리를 갖는 시스템을 가리킨다. 본 개시 내용의 목적을 위해, 아릴 기는 모노사이클릭, 바이사이클릭, 트리사이클릭, 또는 그 이상의 사이클릭 고리 시스템일 수 있고, 이는 융합된 또는 다리걸친 고리 시스템을 포함할 수 있다. 아릴 기는 방향족성 고리 원자를 통해 단일 결합으로 분자의 나머지에 연결된다. 아릴 기는, 할로젠, 하이드록실, 아미노, 알킬, 사이클로알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 치환된 아미노아실, 헤테로사이클릴알킬아실, 헤테로사이클릴카보닐 등으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의의 적절한 위치에서 치환될 수 있다. 아릴이 예시는 다음을 포함하지만 이에 제한되지 않는다: 페닐, 나프탈레닐(naphthalenyl), 안트릴(anthryl), 페난트릴(phenanthryl), 플루오레닐(fluorenyl), 2-벤즈옥사졸리논(2-benzoxazolinone), 2H-1,4-벤즈옥사진-3(4H)-온-7-일(2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on-7-yl), 등, 바람직하게는 페닐.

[0047]

본 개시 내용에서, 또다른 기의 일부 또는 기로, 용어 "헤테로아릴"은, 고리 중 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자, 및 적어도 하나의 방향족성 고리를 갖는, 5개 내지 16개 원자로 이루어지는 고리 시스템 기를 가리킨다. 본 명세서에서 구체적으로 달리 언급되지 않는 한, 부착 지점이 방향족성 고리 원자라면, 헤테로아릴 기는 모노사이클릭, 바이사이클릭, 트리사이클릭, 또는 그 이상의 사이클릭 고리 시스템일 수 있고, 이는 융합된 고리 시스템 또는 다리걸친 고리 시스템을 포함할 수 있다. 헤테로아릴 기 중 질소, 탄소 또는 황 원자는 임의로 산화될 수 있고; 질소 원자는 임의로 사차화될 수 있다. 본 개시 내용의 목적을 위해, 헤테로아릴 기는, 바람직하게는 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자들을 함유하는, 안정적인 5 내지 10개의 원자로 이루어지는 방향족성 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 기, 더 바람직하게는 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자들을 함유하는, 안정적인 5 내지 9개의 원자로 이루어지는 방향족성 모노사이클릭 기이다. 헤테로아릴의 예시는 다음을 포함하지만 이에 제한되지 않는다: 티에닐(thienyl), 퓨릴(furyl), 피롤릴(pyrrolyl), 이미다졸릴(imidazolyl), 벤즈이미다졸릴(benzimidazolyl), 피라졸릴(pyrazolyl), 벤조피라졸릴(benzopyrazolyl), 트리아졸릴(triazolyl), 테트라졸릴(tetrazolyl), 피리디닐(pyridinyl), 피라지닐(pyrazinyl), 트리아지닐(triazinyl), 피리미디닐(pyrimidinyl), 피리다지닐(pyridazinyl), 인다지닐(indazinyl), 인돌릴(indolyl), 이소인돌릴(isoindolyl), 인다졸릴(indazolyl), 이소인다졸릴(isoindazolyl), 퓨리닐(purinyl), 퀴놀리닐(quinolinyl), 이소퀴놀리닐(isoquinolinyl), 디아자나프탈레닐(diazanaphthalenyl), 나프티리디닐(naphthyridinyl), 퀴녹살리닐(quinoxaliny), 프테리디닐(pteridinyl), 카르바졸릴(carbazolyl), 카볼리닐(carbolinyl), 페난리디닐(phenanthridinyl), 페난트롤리닐(phenanthrolinyl), 아크리디닐(acridinyl), 페나지닐(phenazinyl), 티아졸릴(thiazolyl), 이소티아졸릴(isothiazolyl), 벤조티아졸릴(benzothiazolyl), 티오펜(thiophenyl), 옥사졸릴(oxazolyl), 이속사졸릴(isoxazolyl), 옥사디아졸릴(oxadiazolyl), 옥사트리아졸릴(oxatriazolyl), 시놀리닐(cinnolinyl), 퀴나졸리닐(quinazolinyl), 페닐설펜(phenylsulfenyl), 인돌리지닐(indoliziny), o-페난트롤리닐(o-phenanthrolinyl), 페녹사지닐(phenoxazinyl), 페노티아지닐(phenothiazinyl), 4,5,6,7-테트라하이드로벤조[b]티에닐(4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thienyl), 나프토피리디닐(naphthopyridyl), 이미다졸로[1,2-a]피리디닐(imidazolo[1,2-a]pyridyl) 등, 바람직하게는 피라졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 티에닐 및 인다졸릴, 더욱 바람직하게는 피라졸릴, 피리디닐, 이소티아졸릴 및 인다졸릴. 헤테로아릴 기는, 할로젠, 하이드록실, 아미노, 알킬, 사이클로알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 아미노아실, 헤테로사이클릴알킬아실, 헤테로사이클릴카보닐 등으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의의 적절한 위치에서 치환될 수 있다.

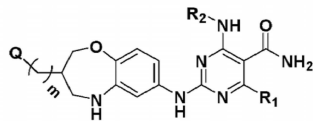
[0048]

본 개시 내용에서, "입체이성체(stereoisomer)"는, 동일한 원자들로 이루어지고 동일한 결합으로 결합되지만, 상이한 3차원 구조를 갖는 화합물을 가리킨다. 입체이성체는 거울상 이성체(enantiomer) 및 부분입체이성체(diastereomer)를 포함하며, 이때 부분입체이성체는 시스-트랜스 이성체(즉, 기하 이성체) 및 형태이성체

(conformer)를 포함한다. 본 개시 내용은 다양한 입체이성체 및 이의 혼합물을 커버한다.

- [0049] "호변이성체(tautomer)는, 분자의 하나의 원자로부터 동일한 분자의 또다른 원자로의 양성자의 이동에 의해 형성되는 이성체를 가리킨다. 본 명세서에서 개시되는 화학식 I의 화합물의 모든 호변이성체 형태는 또한 본 개시 내용의 범위에 포함된다.
- [0050] 본 개시 내용에서, 용어 "약제학적으로 허용가능한 염(pharmaceutically acceptable salt)"은 약제학적으로 허용가능한 산 부가 염 및 약제학적으로 허용가능한 염기 부가 염을 포함한다.
- [0051] "약제학적으로 허용가능한 산 부가 염(pharmaceutically acceptable acid addition salt)"은 무기 또는 유기 산으로 형성된 염을 가리키며, 이는 다른 부작용 없이 유리 염기의 생물학적인 유효성(biological effectiveness)을 유지할 수 있는 것이다. 무기 산은 다음을 포함하지만 이에 제한되지 않는다: 염산, 브롬산, 황산, 질산 인산, 등; 유기 산은 다음을 포함하지만 이에 제한되지 않는다: 포름산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 프로피온산, 카프릴산(caprylic acid), 카프로산(caproic acid), 카프르산(capric acid), 운데실렌산(undecylenic acid), 글리콜산(glycolic acid), 글루콘산(gluconic acid), 젖산, 옥살산, 세바스산(sebacic acid), 아디프산, 글루타르산(glutaric acid), 말론산(malonic acid), 말레산(maleic acid), 숙신산, 푸마르산(fumaric acid), 타르타르산, 시트르산, 팔미트산(palmitic acid), 스테아르산(stearic acid), 올레산, 신남산(cinnamic acid), 라우르산(lauric acid), 말산(malic acid), 글루탐산(glutamic acid), 피로글루탐산(pyroglutamic acid), 아스파르트산, 벤조산, 메탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 알긴산(alginic acid), 아스코르브산, 살리실산, 4-아미노살리실산, 나프탈렌 디설폰산(naphthalene disulfonic acid) 등. 이러한 염은 당업계에 알려진 방법으로 제조될 수 있다.
- [0052] "약제학적으로 허용가능한 염기 부가 염(pharmaceutically acceptable base addition salt)"은, 다른 부작용 없이 유리 산의 생물학적인 유효성을 유지할 수 있는 염을 가리킨다. 이러한 염은, 유리 산에 무기 또는 유기 염기를 첨가함으로써 제조될 수 있다. 무기 염기로부터 유도된 염은 다음을 포함하지만 이에 제한되지 않는다: 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망간 및 알루미늄 등의 염. 바람직한 무기 염은 암모늄, 나트륨 염, 칼륨 염, 칼슘 염 및 마그네슘 염이다. 유기 염기로부터 유도된 염은 다음의 염기를 포함하지만 이에 제한되지 않는다: 1차, 2차 및 3차 아민, 자연 치환된 아민(natural substituted amines)을 포함하여, 치환된 아민, 사이클릭 아민(cyclic amines) 및 염기 이온 교환 수지(basic ion exchange resins), 예를 들면 암모니아, 이소프로필아민, 트리메틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 디메틸에탄올아민, 2-디메틸아미노에탄올, 2-디에틸아미노에탄올, 디사이클로헥실아민, 라이신, 아르기닌, 히스티딘, 카페인, 콜린(choline), 베타인(betaine), 에틸렌디아민, 글루코사민(glucosamine), 메틸글루코사민, 테오브로민(theobromine), 트로메타몰(trometamol), 퓨린(purine), 피페라진, 피페리딘, N-에틸피페리딘, 폴리아민 수지 등.
- [0053] 하전된 작용 기의 개수 및 양이온 또는 음이온의 원자가(valence)에 따라, 본 명세서에서 개시되는 화합물은 다가 양이온 또는 음이온을 함유할 수 있다.
- [0054] 일반적으로, 결정화(crystallization)는 본 명세서에서 개시되는 화합물의 용매화물을 생성한다. 본 개시 내용에서, "용매화물"은 본 명세서에서 개시되는 화합물의 하나 이상의 분자 및 하나 이상의 용매 분자를 포함하는 집합체(aggregate)를 가리킨다. 이들은 용매 중에서 반응되거나, 용매로부터 결정화되거나 침전될 수 있다. 용매는 물일 수 있고, 이러한 경우 용매화물은 수화물(hydrate)이다. 대안적으로, 용매는 유기 용매일 수 있다. 본 명세서에서 개시되는 화합물의 용매화물은 또한 본 명세서에서 개시되는 범위 내에 있다.
- [0055] 본 개시 내용에서, "약제학적 조성물(pharmaceutical composition)"은, 본 명세서 내에서 개시되는 화합물, 및 포유류 (예를 들면 인간)에 생물학적으로 활성인 화합물을 전달하기 위해 당업계에서 주로 허용되는 매질의, 조제용 물질(preparation)을 가리킨다. 매질은 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함한다. 본 명세서에서 개시되는 약제학적 조성물은 단일 조제용 물질, 또는 다수의 조제용 물질들의 조합일 수 있다.
- [0056] 본 개시 내용에서, "약제학적으로 허용가능한 부형제"는 다음을 포함하지만 이에 제한되지 않는다: 임의의 아쥬반트(adjuvant), 담체, 보조제(auxiliary), 글리단트(glidant), 감미제(sweetener), 희석제(diluent), 보존제(preservative), 염료/착색제, 향미제(flavoring agent), 계면 활성제, 습윤제(wetting agent), 분산제(dispersant), 현탁제(suspending agent), 안정화제(stabilizer), 등장화제(isotonizing agent), 용매 또는 유화제로서, 이들은 관련 정부 기관에 의해 인간 또는 가축 사용을 위해 허용가능한 것으로 승인된 것이다.
- [0057] 본 명세서 내에서 개시되는 구현예들 중 제1 측면의 화합물은 아래에서 구체적으로 기술된다.

[0058] 본 명세서 내에서 개시되는 실시예 내 화합물은, 하기 화학식 (I)로 표현되는 화합물, 이의 입체이성체, 이의 호변이성체, 이의 약제학적으로 허용되는 염, 이의 용매화물 및 이의 프로드럭으로 이루어지는 군으로부터 선택된다:



[0059]

[0060] (I)

[0061] 상기 화학식에서,

[0062] Q는 카복실, 시아노, OR_a , NHR_b 또는 SO_2R_c 로부터 선택되고;

[0063] R_1 는 수소 또는 C_1 - C_3 알킬로부터 선택되고;

[0064] R_2 는 치환 또는 비치환된 선형 또는 분지형 알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로 사이클릴, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되,

[0065] 이때 상기 치환되는 경우의 치환체는 할로겐, 트리플루오로메틸, 시아노, 하이드록실, 카복실, 선형 또는 분지형 C_1 - C_6 알킬, C_3 - C_{10} 사이클로알킬, C_1 - C_6 알콕시알킬, C_1 - C_6 알킬아미노알킬, C_1 - C_6 알킬설포닐알킬, C_3 - C_8 헤테로사이클릴, C_6 - C_{12} 아릴 또는 C_4 - C_{12} 헤테로아릴로부터 선택되고;

[0066] R_a , R_b , 및 R_c 는 각각 독립적으로 수소, 선형 또는 분지형 C_1 - C_4 알킬, 또는 C_3 - C_8 사이클로알킬로부터 선택되고;

[0067] m은 0 또는 1이다.

[0068] 본 명세서 내에서 설명되는 화합물의 일부 구현예에서, Q는 OR_a , 또는 NHR_b 로부터 선택되고;

[0069] R_1 는 수소 또는 C_1 - C_3 알킬로부터 선택되고;

[0070] R_2 는 치환 또는 비치환된 선형 또는 분지형 C_1 - C_4 알킬, 치환 또는 비치환된 C_3 - C_{10} 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3 - C_6 헤테로사이클릴, 치환 또는 비치환된 C_6 - C_{10} 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 C_4 - C_{10} 헤테로아릴로부터 선택되, 이때 상기 치환되는 경우의 치환체는 할로겐, 트리플루오로메틸, 시아노, 하이드록실, 카복실, 선형 또는 분지형 C_1 - C_6 알킬, C_3 - C_{10} 사이클로알킬, C_1 - C_6 알콕시알킬, C_1 - C_6 알킬아미노알킬, C_1 - C_6 알킬설포닐알킬, C_3 - C_8 헤테로사이클릴, C_6 - C_{10} 아릴 또는 C_4 - C_{10} 헤테로아릴로부터 선택되고;

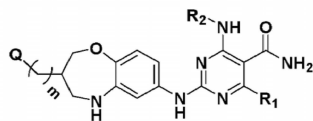
[0071] R_a , 및 R_b 는 각각 독립적으로 수소, 선형 또는 분지형 C_1 - C_4 알킬, 또는 C_3 - C_6 사이클로알킬로부터 선택되고;

[0072] m은 0 또는 1이다.

[0073] 본 명세서 내에서 개시되는 화합물의 일부 추가 구현예에서, Q는 OR_a , 또는 NHR_b 로부터 선택되고;

[0074] R_a , 및 R_b 는 각각 독립적으로 수소, 선형 또는 분지형 C_1 - C_4 알킬, 또는 C_3 - C_6 사이클로알킬로부터 선택되고; R_1 는 수소 또는 메틸로부터 선택되고; m은 0이다.

[0075] 본 명세서 내에서 개시되는 화합물의 일부 구현예에서, 화합물은 화학식 (I)로 표현되는 구조를 갖는다:



[0076]

[0077] (I)

[0078] 상기 화학식에서 Q는 수소, 카복실, 시아노, OR_a , NHR_b , 또는 SO_2R_c 로부터 선택되고;

- [0079] R₁은 수소 또는 C₁-C₃ 알킬로부터 선택되고;
- [0080] R₂은 치환 또는 비치환된 선형 또는 분지형 알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로 사이클릴, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되며,
- [0081] 이때 상기 치환되는 경우의 치환체는 할로젠, 트리플루오로메틸, 시아노, 하이드록실, 카복실, 선형 또는 분지형 C₁-C₆ 알킬, C₃-C₁₀ 사이클로알킬, C₁-C₆ 알콕시알킬, C₁-C₆ 알킬아미노알킬, C₁-C₆ 알킬설폰알킬, C₃-C₈ 헤테로사이클릴, C₆-C₁₂ 아릴, C₄-C₁₂ 헤테로아릴, C₁-C₆ 알킬설폰아미노알킬, C₁-C₆ 알케닐알킬, 또는 C₁-C₆ 알키닐알킬로부터 선택되고;
- [0082] R_a, R_b, 및 R_c은 각각 독립적으로 수소, C₃-C₈ 사이클로알킬, 트리플루오로메틸, 트리중수소화된 메틸, 선형 또는 분지형 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알킬아미노알킬, C₁-C₆ 알콕시알킬, C₃-C₈ 헤테로사이클릴알킬, C₁-C₆ 알콕시카보닐알킬, C₁-C₆ 하이드록시알킬, 또는 C₁-C₆ 카복실알킬로부터 선택되고;
- [0083] m은 0 또는 1이다.
- [0084] 본 명세서 내에서 설명되는 화합물의 일부 구현예에서, Q는 수소, OR_a, 또는 NHR_b로부터 선택되고;
- [0085] R₁은 수소 또는 C₁-C₃ 알킬로부터 선택되고;
- [0086] R₂는 치환 또는 비치환된 선형 또는 분지형 C₁-C₄ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₁₀ 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₆ 헤테로사이클릴, 치환 또는 비치환된 C₆-C₁₀ 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 C₄-C₁₀ 헤테로아릴로부터 선택되며, 이때 상기 치환되는 경우의 치환체는 할로젠, 트리플루오로메틸, 시아노, 하이드록실, 카복실, 선형 또는 분지형 C₁-C₆ 알킬, C₃-C₁₀ 사이클로알킬, C₁-C₆ 알콕시알킬, C₁-C₆ 알킬아미노알킬, C₁-C₆ 알킬설폰알킬, C₃-C₈ 헤테로사이클릴, C₆-C₁₀ 아릴, C₄-C₁₀ 헤테로아릴, C₁-C₆ 알킬설폰아미노알킬, C₁-C₆ 알케닐알킬, 또는 C₁-C₆ 알키닐알킬로부터 선택되고;
- [0087] R_a 및 R_b은 각각 독립적으로 수소, C₃-C₆ 사이클로알킬, 트리플루오로메틸, 트리중수소화된 메틸, 선형 또는 분지형 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알킬아미노알킬, C₁-C₆ 알콕시알킬, C₃-C₈ 헤테로사이클릴알킬, C₁-C₆ 알콕시카보닐알킬, C₁-C₆ 알킬아미노카보닐알킬, C₁-C₆ 하이드록시알킬, 또는 C₁-C₆ 카복실알킬로부터 선택되고; m은 0 또는 1이다.
- [0088] 본 명세서 내에서 개시되는 화합물의 추가 구현예에서, Q는 수소, OR_a, 또는 NHR_b로부터 선택되고;
- [0089] R_a 및 R_b은 각각 독립적으로 수소, C₃-C₆ 사이클로알킬, 트리플루오로메틸, 트리중수소화된 메틸, 선형 또는 분지형 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알킬아미노알킬, C₁-C₆ 알콕시알킬, C₃-C₈ 헤테로사이클릴알킬, C₁-C₆ 알콕시카보닐알킬, C₁-C₆ 알킬아미노카보닐알킬, C₁-C₆ 하이드록시알킬, 또는 C₁-C₆ 카복실알킬로부터 선택되고;
- [0090] R₁은 수소 또는 메틸로부터 선택되고; m은 0이다.
- [0091] 본 명세서 내에서 설명되는 화합물의 일부 구현예에서, 화학식 I에서: Q는 수소, 카복실, 시아노, OR_a, NHR_b, 또는 SO₂R_c로부터 선택되고; 추가로 임의적으로, Q는 수소, OR_a, 또는 NHR_b로부터 선택되고;
- [0092] R_a, R_b, 및 R_c은 각각 독립적으로 수소, C₃-C₈ 사이클로알킬, 트리플루오로메틸, 트리중수소화된 메틸, 선형 또는 분지형 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알킬아미노알킬, C₁-C₆ 알콕시알킬, C₃-C₈ 헤테로사이클릴알킬, C₁-C₆ 알콕시카보닐알킬, C₁-C₆ 하이드록시알킬, 또는 C₁-C₆ 카복실알킬로부터 선택된다;
- [0093] 본 명세서 내에서 설명되는 화합물의 일부 구현예에서, 화학식 I에서: R₁은 수소 또는 C₁-C₃ 알킬로부터 선택되고;
- [0094] 화학식 I에서: R₂은 치환 또는 비치환된 선형 또는 분지형 알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클릴, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되며, 이

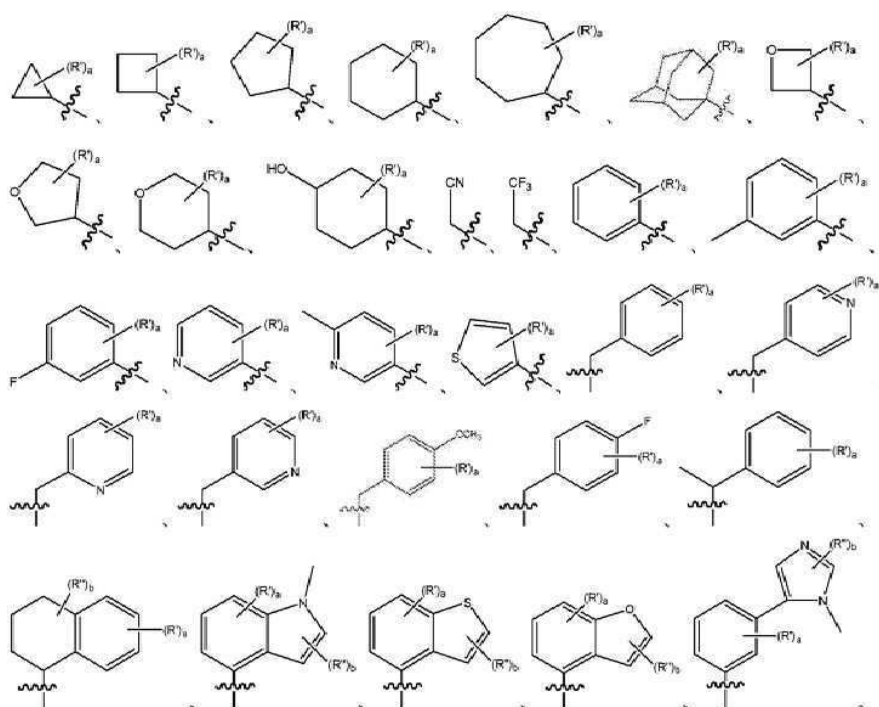
때 상기 치환되는 경우의 치환체는 할로겐, 트리플루오로메틸, 시아노, 하이드록실, 카복실, 선형 또는 분지형 C₁-C₆ 알킬, C₃-C₁₀ 사이클로알킬, C₁-C₆ 알콕시알킬, C₁-C₆ 알킬아미노알킬, C₁-C₆ 알킬설폰알킬, C₃-C₈ 헤테로 사이클릴, C₆-C₁₂ 아릴, C₄-C₁₂ 헤테로아릴, C₁-C₆ 알킬설폰아미노알킬, C₁-C₆ 알케닐알킬, 또는 C₁-C₆ 알키닐알 킬로부터 선택된다.

[0095]

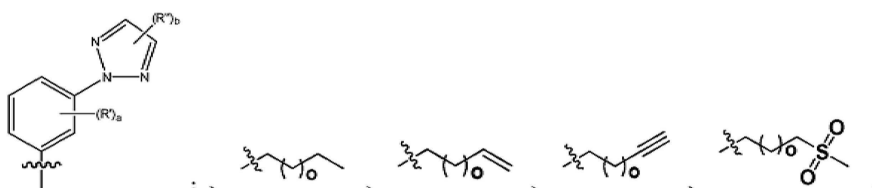
추가로 임의적으로, R₂은 치환 또는 비치환된 선형 또는 분지형 C₁-C₄ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₁₀ 사이클로 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₆ 헤테로사이클릴, 치환 또는 비치환된 C₆-C₁₀ 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 C₄- C₁₀ 헤테로아릴로부터 선택되되, 이때 상기 치환되는 경우의 치환체는 할로겐, 트리플루오로메틸, 시아노, 하이드록실, 카복실, 선형 또는 분지형 C₁-C₆ 알킬, C₃-C₁₀ 사이클로알킬, C₁-C₆ 알콕시알킬, C₁-C₆ 알킬아미노알킬, C₁-C₆ 알킬설폰알킬, C₃-C₈ 헤테로사이클릴, C₆-C₁₀ 아릴 또는 C₄-C₁₀ 헤테로아릴, C₁-C₆ 알킬설폰아미노알킬, C₁-C₆ 알케닐알킬, 또는 C₁-C₆ 알키닐알킬로부터 선택된다.

[0096]

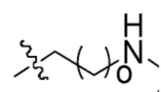
추가로 임의적으로, R₂는 다음의 기들(groups)로부터 선택될 수 있다:



[0097]



[0098]



[0099]

[0100]

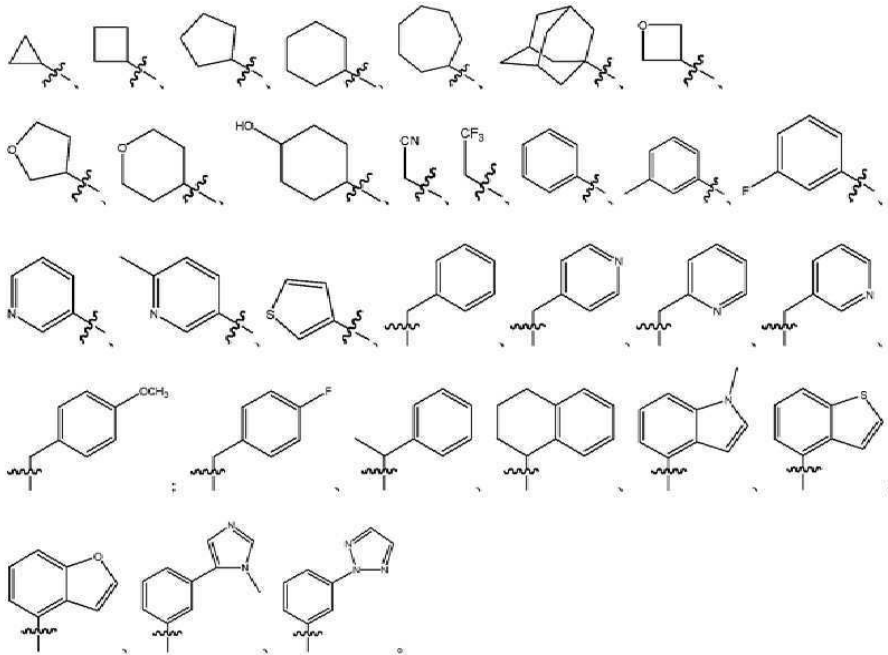
R', 및 R"은 각각 독립적으로 수소, 할로겐, 트리플루오로메틸, 시아노, 하이드록실, 카복실, 선형 또는 분지형 C₁-C₆ 알킬, C₃-C₁₀ 사이클로알킬, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 알킬아미노, C₁-C₆ 알킬설폰, C₃-C₈ 헤테로사이클릴, C₆- C₁₀ 아릴 또는 C₄-C₁₀ 헤테로아릴로부터 선택되고;

[0101]

a는 1 내지 5의 정수이고, b는 1 내지 5의 정수이고, o는 1 내지 5의 정수이다;

[0102] 이때 a 및 b의 구체적인 값은 치환가능한 위치에 따라 선택될 수 있다.

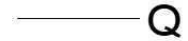
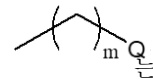
[0103] 추가로 임의적으로, 치환체가 수소 원자인 경우, R₂은 다음의 기들로부터 선택될 수 있다:



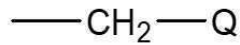
[0104]

[0105] 적어도 하나의 치환체는 상기 치환체에 연결될 수 있다.

[0106] 화학식 I에서, m은 0 또는 1이고; m의 값에 따라, 치환체 기



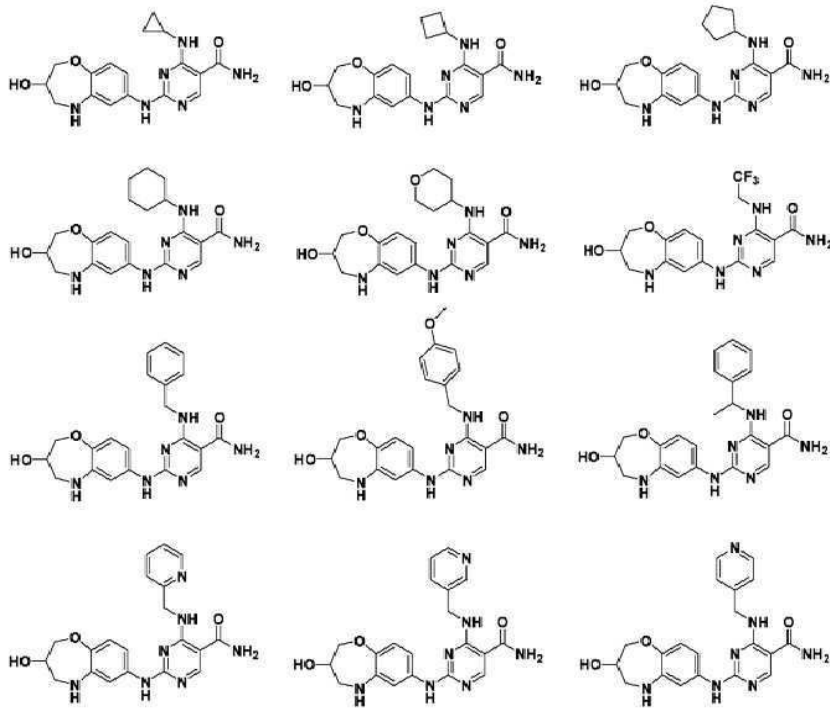
또는



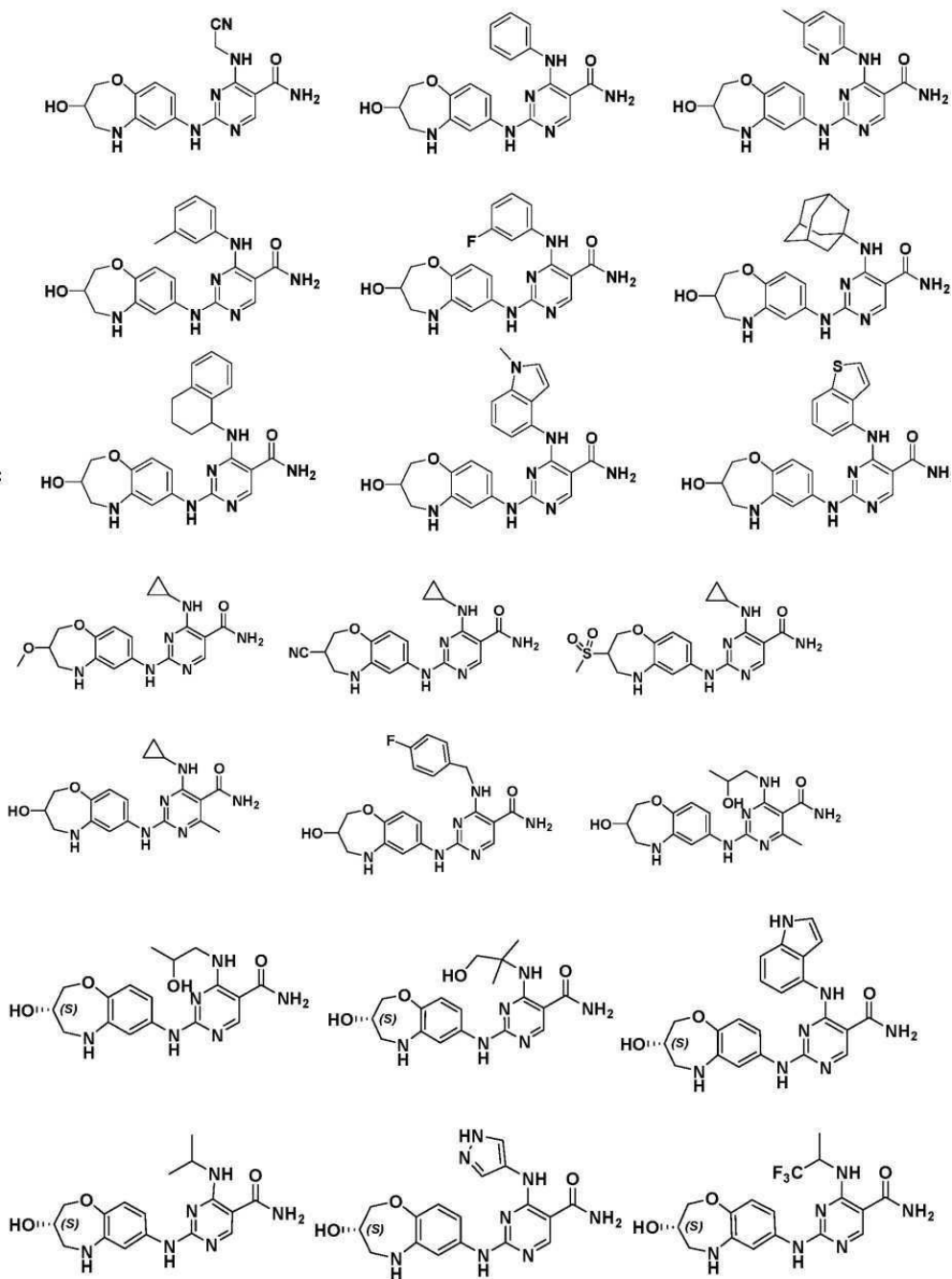
일 수 있다.

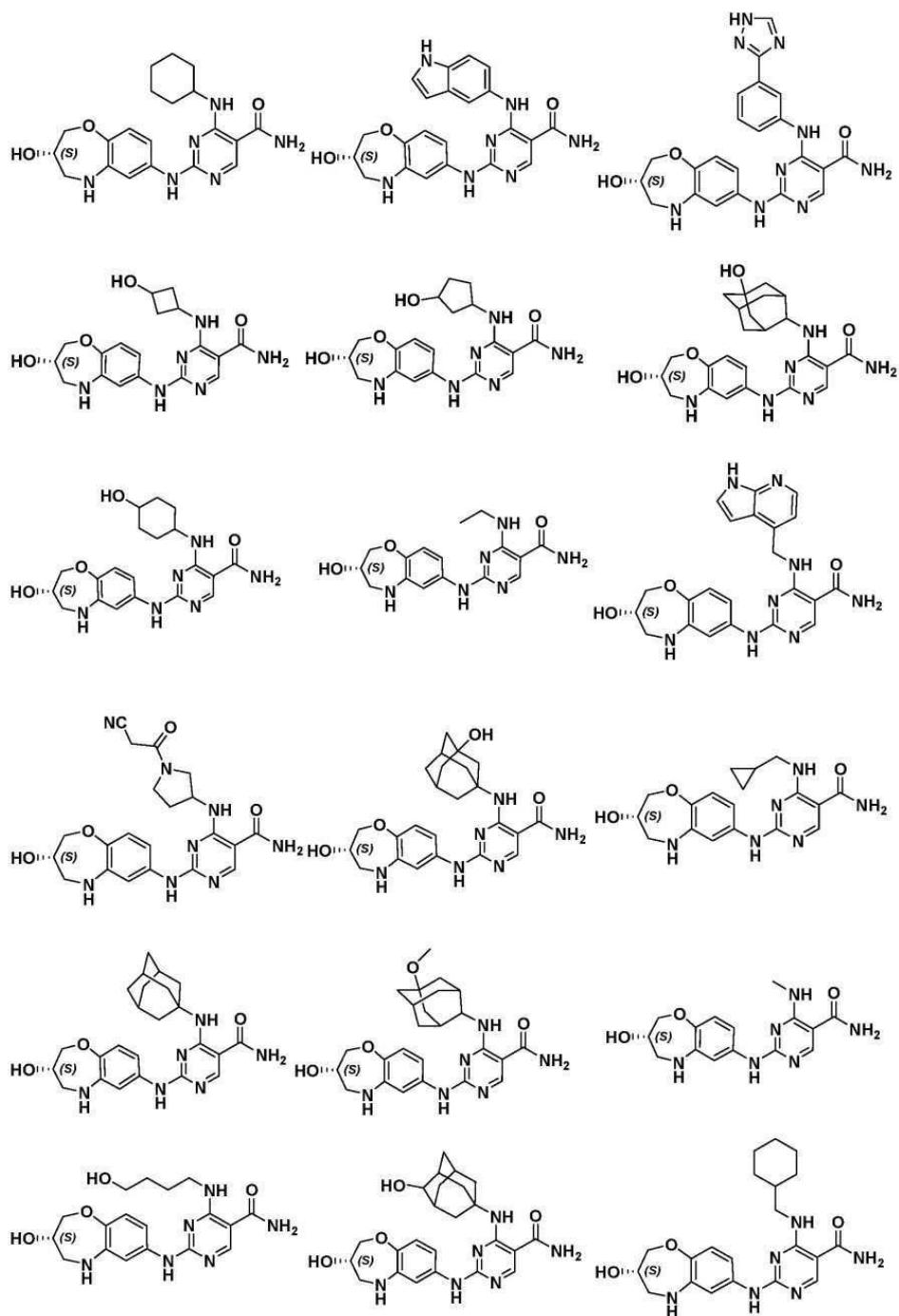
[0107] 추가로 임의적으로, 본 명세서 내에서 설명되는 화합물의 일부 구현예에서, R₁은 수소이다.

[0108] 본 명세서 내에서 개시되는 화합물의 일부 구현예에서, R₁은 수소일 때, 본 명세서에서 개시되는 실시예 내 화합물은 하기의 구조의 화학식들로 표현되는 화합물들로 이루어지는 군으로부터 선택된다:

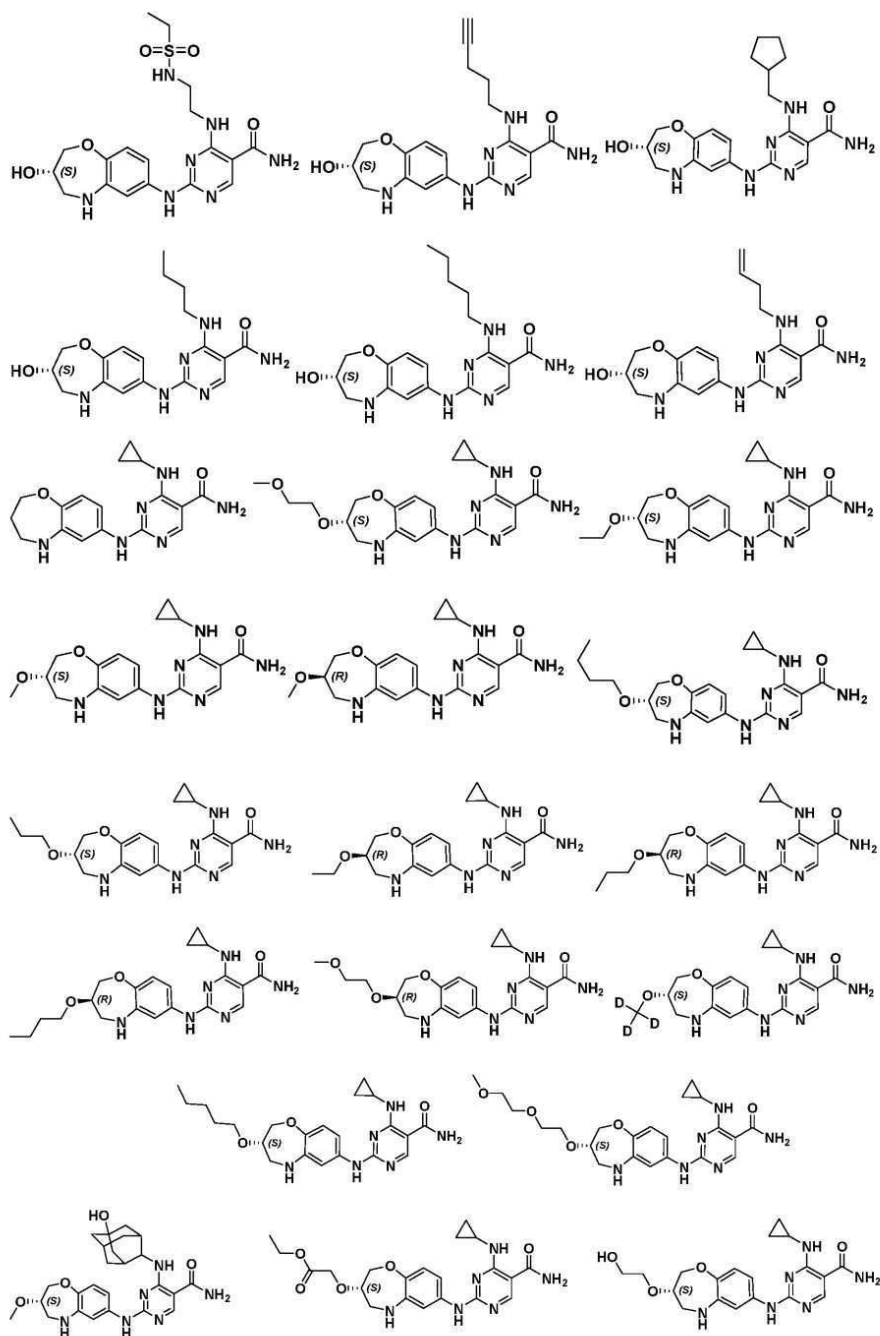


[0109]

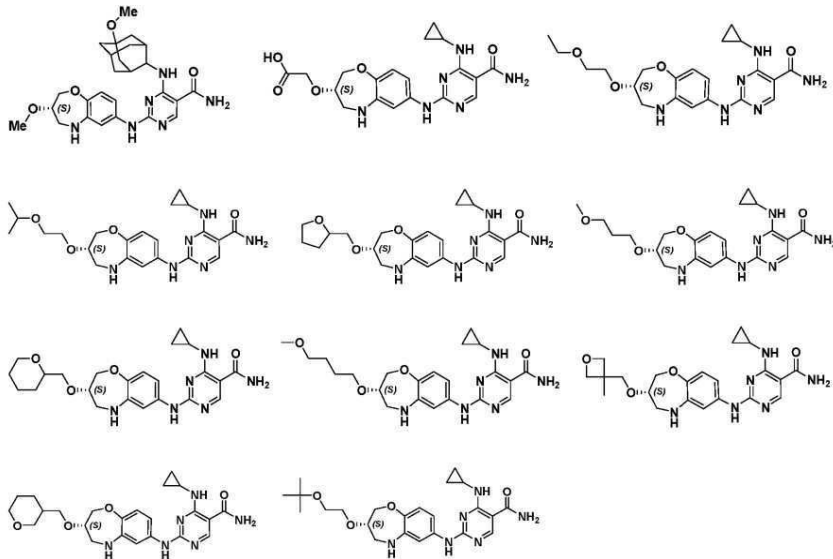




[0111]



[0113]



[0114]

[0115] 본 명세서에서 개시되는 실시예 내 화합물은 이성체의 형태로 존재할 수 있고, "본 명세서에서 개시되는 화합물"은 화합물의 이성체를 주로 포함한다. 본 명세서에서 개시되는 실시예 내 화합물은, 카이랄(chiral) 탄소 원자의 존재로 인해, S 배열형태(configuration) 또는 R 배열형태의 이성체를 갖는다. 표 1은 일부 화합물들의 S 배열형태 또는 R 배열형태의 이성체를 예시한다. 단일 이성체가 요구되는 경우, 이는 입체선택적인 합성(stereoselective synthesis)에 의해 제조되는 또는 종래의 방법에 따라 분리될 수 있다.

[0116]

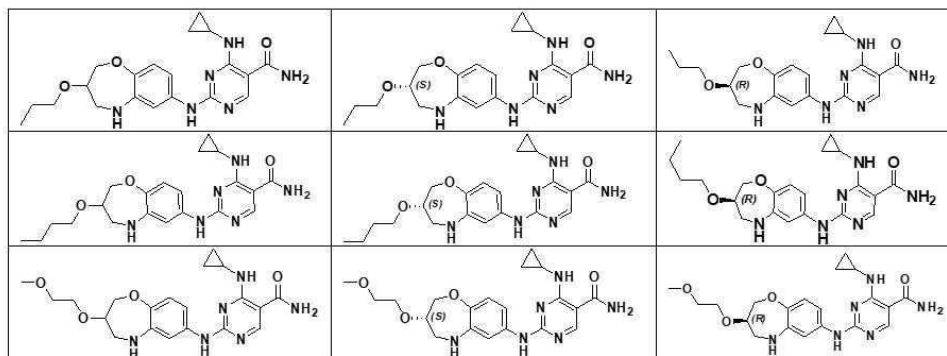
실험에 의해, 본 발명자들은, (S) 배열형태를 갖는 화합물이 더 높은 활성을 갖는다는 것을 발견했다.

[0117]

[표 1]

화학구조	S 배열형태의 이성체	R 배열형태의 이성체

[0118]



[0119]

[0120]

다음은 본 명세서에서 개시되는 구현에 내 제2 측면의 약제학적 조성물을 구체적으로 설명한다.

[0121]

본 명세서에서 개시되는 구현에 내 약제학적 조성물은, 본 명세서에서 개시되는 실시예 내 제1 측면의 화합물 및 약제학적으로 허용가능한 부형제(들)을 포함한다.

[0122]

구체적으로, 부형제는 보조제, 아쥘반트 또는 약제학적 담체로부터 선택될 수 있다.

[0123]

본 명세서에서 개시되는 실시예의 약제학적 조성물은, 비-스테로이드성 소염제(non-steroidal anti-inflammatory drugs), 비-선택적 또는 선택적 사이클로옥시게나아제-2 저해제 (non-selective or selective cyclooxygenase-2 inhibitors), 코르티코스테로이드 (corticosteroids), 종양괴사인자 수용체 길항제 (tumor necrosis factor receptor antagonists), 살리실산 에스테르 또는 염(salicylic esters or salts), 면역억제제(immunosuppressants) 또는 메토크세이트(methotrexate)로부터 선택된 적어도 하나의 소염제를 추가로 포함할 수 있다.

[0124]

본 명세서에서 개시되는 구현에 중 약제학적 조성물은 고체, 반-고체(semi-solid), 액체 또는 기체의 조제용 물질로 제형화될 수 있다. 액체 투여 형태는 용액 (참용액(true solution) 및 콜로이드성 용액(colloidal solution)을 포함), 에멀전 (o/w 형, w/o 형 및 다중 에멀전 포함), 현탁액, 주사 (수정 주사, 분말 주사 및 주입(infusion)을 포함), 점안액(eye drop), 점비액 (nasal drop), 로션 및 엘릭시르(elixir) 등일 수 있다; 고형 투여 형태는 정제 (플레인 정제(plain tablet), 장용성 정제(enteric tablet), 협측 정제(buccal tablet), 분산성 정제(dispersible tablet), 씹을 수 있는 정제(chewable tablet), 발포성 정제(effervescent tablet), 경구 붕해 정제(orally disintegrating tablet)를 포함), 캡슐 (경질 캡슐(hard capsule), 연질 캡슐(soft capsule), 장용성 캡슐(enteric capsule)을 포함), 과립(granule), 분말, 펠릿(pellet), 드리핑 펠(dripping pill), 좌약(suppository), 필름, 패치, 에어로졸 (분말 에어로졸), 스프레이 등일 수 있다; 반-고체 투여 형태는 연고(ointment), 젤, 페이스트 등일 수 있다. 본 명세서에서 개시되는 화합물은 또한 지효성-방출(sustained-release) 조제용 물질, 제어된-방출 조제용 물질, 표적 조제용 물질(targeted preparation), 및 다양한 마이크로입자 전달 시스템으로 제조될 수 있다.

[0125]

본 명세서에 개시된 실시예 내 화합물을 정제로 만들기 위해, 희석제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 윤활제 및 글리단트를 포함하여 당업계에서 공지된 다양한 부형제가 널리 사용될 수 있다. 희석제는 전분, 덱스트린(dextrin), 수크로스(sucrose), 포도당, 젓당, 만니톨(mannitol), 소르비톨(sorbitol), 자일리톨, 미세결정질 셀룰로오스(microcrystalline cellulose), 칼슘 실페이트, 인산수소 칼슘, 탄산 칼슘 등일 수 있고; 습윤제는 물, 에탄올, 이소프로판올 등일 수 있고; 결합제는 전분 슬러리, 덱스트린, 시럽, 꿀, 포도당 용액, 미세결정질 셀룰로오스, 아라비아 검(gum arabic) 슬러리, 젤라틴 슬러리, 소듐 카복시메틸 셀룰로오스(sodium carboxy methyl cellulose), 메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 에틸 셀룰로오스, 아크릴 수지, 카보머(carbomer), 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌 글리콜, 등일 수 있고; 붕해제는 건조 전분, 미세결정질 셀룰로오스, 저-치환된 하이드록시프로필 셀룰로오스, 가교결합된 폴리비닐피롤리돈, 크로스카르멜로스 나트륨(croscarmellose sodium), 카복시메틸 전분 나트륨, 중탄산 나트륨 및 시트르산, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 지방산 에스테르, 나트륨 도데실 설포네이트 등일 수 있고; 윤활제 및 글리단트는 탈크 분말, 실리카, 스테아레이트, 타르타르산, 액체 파라핀, 폴리에틸렌 글리콜 등일 수 있다. 정제는 또한 코팅된 정제, 예를 들면 당-코팅된 정제(sugar-coated tablet), 필름-코팅된 정제, 장용성-코팅된 정제, 또는 이중층 및 다층 정제로 제조될 수 있다. 투여 단위를 캡슐로 만들기 위해, 활성 성분 (즉, 본 명세서에 개시된 화합물)은 희석제 및 글리단트와 혼합될 수 있고, 혼합물을 경질 캡슐 또는 연질 캡슐 내에 직접 위치된다. 활성 성분 (즉, 본 명세서에 개시되는 화합물)은 또한 희석제, 결합제 및 붕해제를 갖는 과립 또는 펠릿으로 제조된 다음, 경질 또는

연질 캡슐 내에 위치시킬 수 있다. 본 명세서에 개시된 화합물의 정제를 제조하는데 사용되는 다양한 종류의 희석제, 결합제, 습윤제, 봉쇄제 및 글리단트가 또한 본 명세서에 개시된 화합물의 캡슐을 제조하는데 사용될 수 있다. 본 명세서에 개시된 화합물을 주사로 만들기 위해, 물, 에탄올, 이소프로판올, 프로필렌 글리콜 또는 이들의 혼합물은 용매로 사용될 수 있고, 당업계에서 흔히 사용되는 적절한 양의 가용화제, 보조 용매, pH 조절제 및 삼투압 조절제가 첨가될 수 있다. 가용화제 또는 보조 용매는 폴록사머(poloxamer), 레시틴(lecithin), 하이드록시프로필-β-사이클로덱스트린(hydroxypropyl-β-cyclodextrin) 등일 수 있고; pH 조절제는 포스페이트, 아세테이트, 염산, 수산화 나트륨 등일 수 있으며; 삼투압 조절제는 염화나트륨, 만니톨, 포도당, 인산염, 아세테이트 등일 수 있다. 동결 건조된(lyophilized) 분말 주사를 제조할 때 만니톨 및 글루코스 등은 또한 대체물(supplant)로 첨가될 수 있다. 원하는 경우, 착색제, 보존제, 향미, 향미제 또는 다른 첨가제가 또한 약제학적 제형에 첨가될 수 있다.

[0126] 본 명세서에서 개시되는 구현에 내 약제학적 조성물은 제약 분야에 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다. 예를 들면, 주사 투여가 의도된 약제학적 조성물은, 본 명세서에 개시된 실시예 내 제1 측면의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 이의 프로드럭을, 멸균증류수와 결합함으로써 용액을 형성하여 제조될 수 있다. 계면활성제는 균질한 용액 또는 현탁액의 형성을 촉진하기 위해 첨가될 수 있다. 본 명세서에 개시된 실시예 내 화합물의, 이의 약제학적 조성물 내에서의 함량은 주로 0.1 내지 95 중량%이다.

[0127] 본 명세서 내에서 개시되는 화합물, 또는 이를 함유하는 약제학적 조성물은 단위 투여 형태로 투여될 수 있다. 투여 경로는 장내(intestinal) 또는 비경구(parenteral), 예를 들면, 경구, 정맥 내 주사(intravenous injection), 근육 내 주사(intramuscular injection), 피하 주사(subcutaneous injection), 비강(nasal cavity), 구강 점막(oral mucosa), 눈, 폐 및 기도(respiratory tract), 피부, 질(vagina), 직장(rectum) 등일 수 있다. 약제의 목적을 달성하고 치료 효과를 향상시키기 위해, 본 명세서에 개시된 실시예의 약물 또는 약제학적 조성물은 임의의 공지된 투여 방법에 의해 투여될 수 있다. 구체적인 투여 방법 및 투여 형태는, 화합물 자체의 물리적 및 화학적 특성 및 치료될 질환의 심각성 등에 의존한다. 당업자는, 상기 요인들에 기초하여 그리고 당업자의 지식과 결합되어, 특정 투여 경로를 결정할 수 있다.

[0128] 다음은 본 명세서에서 개시되는 구현에 내 제3 측면 및 제4 측면의 용도 및 응용을 구체적으로 설명한다.

[0129] 본 명세서에 개시된 구현에는, TYK2, JAK1, JAK2, JAK3, 또는 SYK 키나아제의 억제제로서의, 본 명세서에 개시된 실시예의 제1 측면의 상기 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0130] 본 명세서에 개시된 구현에는 또한 TYK2, JAK1, JAK2, JAK3 또는 SYK 키나아제와 관련된 질병의 예방 또는 치료를 위한 약제의 제조에서의, 본 명세서에 개시된 실시예의 제1 측면의 상기 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0131] 이들 중에서, TYK2, JAK1, JAK2, JAK3, 또는 SYK 키나아제와 관련된 질병은 TYK2, JAK1, JAK2, JAK3, 또는 SYK 키나아제의 비정상적인 활성화(abnormal activation)에 의해 유발된 질병이다, 즉 본 명세서에 개시된 화합물에 의해 보유되는 TYK2, JAK1, JAK2, JAK3, 또는 SYK 키나아제 억제 활성은 TYK2, JAK1, JAK2, JAK3, 또는 SYK 키나아제의 비정상적인 활성화를 억제한다.

[0132] 구체적으로, 상기 질병은 자가면역 질환, 대사성 질환(metabolic diseases), 염증성 질환 및 암을 포함하고;

[0133] 상기 자가면역 질환은 천식(asthma), 건선(psoriasis), 루푸스(lupus), 다발성 경화증(multiple sclerosis), 알레르기 비염(allergic rhinitis), 아토피 피부염(atopic dermatitis), 접촉피부염(contact dermatitis) 및 지연성 알레르기 반응(delayed allergic reaction)을 포함하지만 이에 제한되지 않고;

[0134] 상기 염증성 질환은 염증성 장 질환(inflammatory bowel disease), 및 류마티스 관절염(rheumatoid arthritis)을 포함하지만 이에 제한되지 않고, 이때 상기 염증성 장 질환은 크론병(Crohn's disease) 및 궤양성 대장염(ulcerative colitis)을 포함하고;

[0135] 암은 백혈병을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0136] 본 명세서에 개시된 구현에는 또한, TYK2, JAK1, JAK2, JAK3, 또는 SYK의 활성을 저해하기 위해, 본 명세서에 개시된 구현에 내 제1 측면의 화합물 또는 본 명세서에 개시된 구현에 내 제2 측면의 약제학적 조성물을, 환자에게 투여함으로써, 질병을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0137] **본원에 개시된 실시예 화합물의 제조**

[0138] 본 개시내용의 실시예 화합물은 하기 반응식에 따라서 제조될 수 있다. 그러나, 하기 반응식은 단지, 본원에

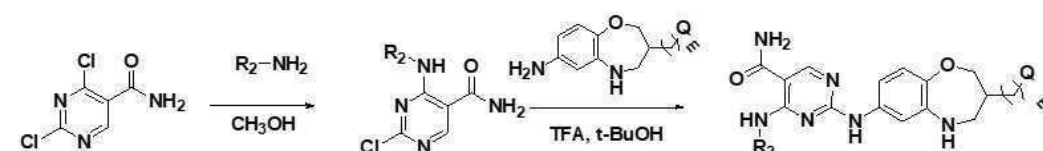
개시된 화합물의 제조 방법을 예시로서 설명한다.

[0139] 통상의 기술자는 하기 기재에서 치환기들의 조합이, 이러한 치환기들의 조합이 안정한 화합물을 수득할 수 있는 경우에만 허용된다는 것을 이해할 것이다.

[0140] 또한, 통상의 기술자는 아래에 기재된 방법에서 중간체 화합물의 작용기가 적절한 보호기에 의해 보호될 필요가 있을 수 있다는 것을 이해할 것이다. 이러한 작용기는 하이드록실, 아미노, 머캡토, 및 카르복시산을 포함한다. 하이드록시에 대한 적합한 보호기는 트리알킬실릴 또는 디알킬알킬실릴 (예, tert-부틸디메틸실릴, tert-부틸디페닐실릴 또는 트리메틸실릴), 테트라하이드로피라닐, 벤질 등을 포함한다. 아미노, 아미디노 및 구아니디노에 대한 적합한 보호기는 tert-부톡시카보닐, 벤질옥시카보닐 등을 포함한다. 머캡토에 대한 적합한 보호기는 -C(O)-R" [이 화학식에서, R"은 알킬, 아릴 또는 아랄킬(aralkyl) 임], p-메톡시벤질, 트리틸 등을 포함한다. 카르복실에 대한 적합한 보호기는 알킬, 아릴, 또는 아랄킬 에스테르를 포함한다. 보호기는 통상의 기술자에게 공지되고 본원에 기재된 표준 기법에 따라서 도입 및 제거될 수 있다. 또한, 보호기는 폴리머 수지일 수 있다.

[0141] 본원에 개시된 실시예 화합물은 X가 O이고, Y가 NR_a인 중간체의 합성을 예시로 이용하여 기재된 하기 경로 A에 의해 합성될 수 있다.

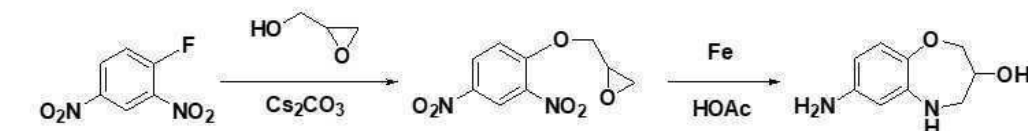
[0142] 경로 A:



[0143] 상기 경로 A에서, R₂ 및 Q는 본원에 개시된 실시예의 제1 측면의 화합물에서의 정의와 동일한 정의를 가진다.

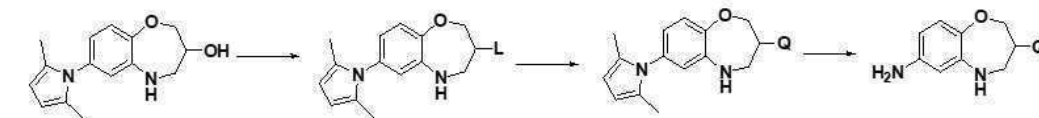
[0145] 반응식 1:

[0146] m은 0이고, Q는 OH이며, R_a는 H인 경우에, 중간체의 합성 경로는 다음과 같다:

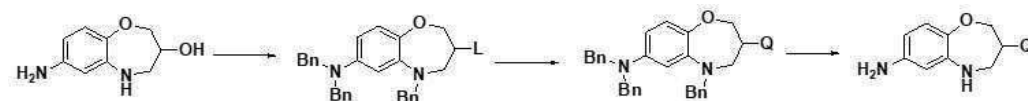


[0148] 반응식 2:

[0149] m은 0이고, Q는 OR_a, 시아노, 메틸설포닐 또는 아미노인 경우에, 중간체의 합성 경로는 다음과 같다:



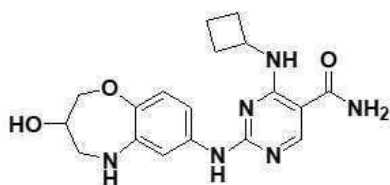
[0151] 상기 반응식 2에서, R_a는 선형 또는 분지 C₁-C₄ 알킬, 또는 C₃-C₈ 사이클로알킬이고, L은 Br, Cl, OTf, 또는 OMs와 같은 이탈기이다.



[0153] 본 개시내용은 실시예 및 실험예를 참조하여 아래에서 추가로 기재되나, 이들 실시예 및 실험예는 본 개시내용의 범위를 한정하지 않는다.

[0154] [실시예 1: 4-사이클로부틸아미노-2-(3-하이드록시-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[1,4]옥사진-7-아미노)피리미딘

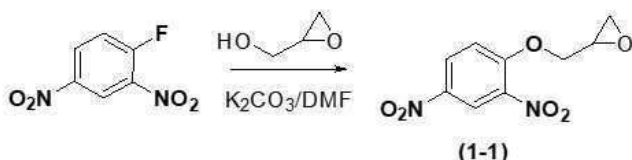
-5-카르복사미드 (1)]



[0155]

[0156] 실시예 1의 화합물을 경로 A에 따라서 제조하였다. 특정 단계는 다음과 같다:

[0157] (1) 2-((2,4-디니트로페녹시)메틸)옥시란 (1-1)의 제조:

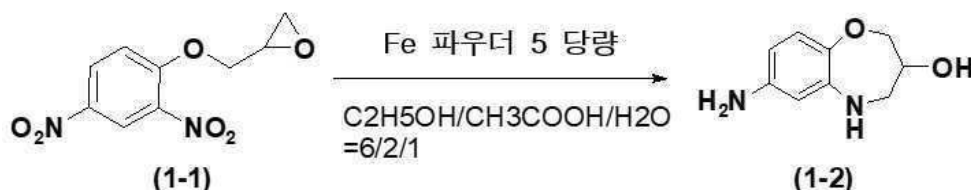


[0158]

[0159] 하이드록시메틸옥시란 (163 mg, 2.2 mmol)을 디메틸포름아미드 (dimethylformamide, DMF) (2 mL) 중에 용해시켰고, 포타슘 카보네이트를 추가했다. 실온에서, 혼합물에 DMF (3 mL) 중 1-플루오로-2,4-디니트로벤젠 (372 mg, 2 mmol)의 용액을 서서히 적가했고, 5시간 동안 교반시켰으며(stirring), 물 (10 mL)로 쿼칭했고 (quenching), 에틸 아세테이트 (50 mL)로 추출했다. 유기상을 포화 암모늄 클로라이드 용액으로 세척한 후에 물로 세척하였고, 무수 소듐 설페이트를 통해 건조시켰으며, 감압하에서 농축시켰다. 농축물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 (용출제: n-헥산:에틸 아세테이트 = 1:1), 2-((2,4-디니트로페녹시)메틸)옥시란 (1-1) (384 mg)을 페일 옐로우 색상의 고체로, 80%의 수율로 수득했다.

[0160] ESI-MS: $[M+H]^+ = 241$.

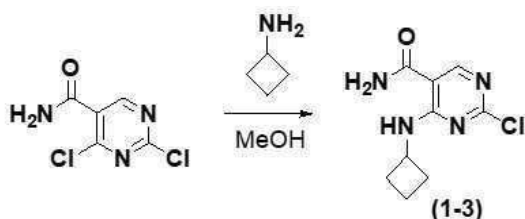
[0161] (2) 7-아미노-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[1,4]옥사진-3-올 (1-2)의 제조:



[0162]

[0163] 1-1 (384 mg, 1.6 mmol)을 에탄올/아세트산/물 (6:2:1) (5 mL) 중에 용해시켰다. 실온에서, 혼합물에 철 파우더 (448 mg, 8 mmol)를 서서히 추가했고, 2시간 동안 환류시켰으며, 냉각시켰고, 여과시켰다. 여과물을 감압하에서 농축시켰다. 농축물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (용출제: 디클로로메탄:메탄올:수성 암모니아 = 100:5:1)에 의해 정제하여, 7-아미노-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[1,4]옥사진-3-올 (1-2) (90 mg)을 오프-화이트 색상의 고체로, 31%의 수율로 수득했다. ESI-MS: $[M + H]^+ = 181$.

[0164] (3) 2-클로로-4-(사이클로부틸아민)피리미딘-5-카르복사미드 (1-3)의 제조:

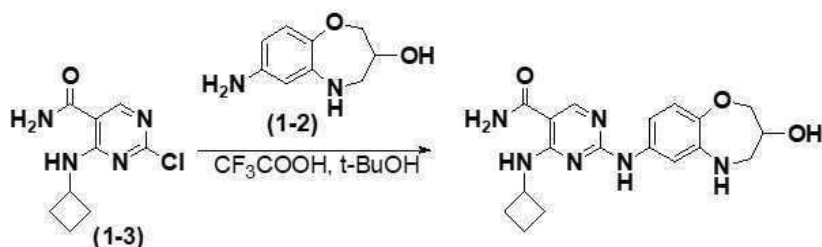


[0165]

[0166] 2,4-디클로로피리미딘-5-카르복사미드 (384 mg, 2 mmol)를 메탄올 (5 mL) 중에 용해시켰다. 실온에서, 혼합물에 사이클로부틸아민 (284 mg, 4 mmol)을 서서히 추가했고, 1시간 동안 교반시켰으며(stirring), 여과시켰고,

물 (2 mL)로 세척하였으며, 건조시켜 2-클로로-4-(사이클로부틸아민)피리미딘-5-카르복사미드 (1-3) (366 mg)를 화이트 색상의 고체로, 81%의 수율로 수득했다. ESI-MS: $[M + H]^+ = 227$.

(4) 4-사이클로부틸아미노-2-(3-하이드록시-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[1,4]옥사진-7-아미노)피리미딘-5-카르복사미드 (1)의 제조:

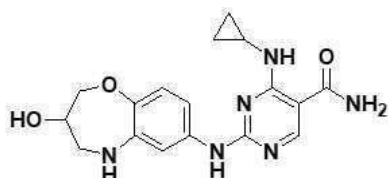


(1-2) (36 mg, 0.2 mmol), 및 (1-3) (45.3 mg, 0.2 mmol)을 tert-부탄올 (3 mL) 중에 용해시켰고, 트리플루오로아세트산 (0.1 mL)을 추가했다. 혼합물을 5시간 동안 환류시켰고, 실온으로 냉각시켰으며, 감압하에서 농축시켰고, pre-HPLC (용출제: 아세토니트릴:물 = 15:1-40:1)에 의해 정제하여, 4-사이클로부틸-2-(3-하이드록시-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[1,4]옥사진-7-아미노)피리미딘-5-카르복사미드 (1) (20 mg)를 화이트 색상의 고체로, 27%의 수율로 수득했다. 관련 특성 데이터(characterization data)는 다음과 같았다:

ESI-MS: $[M+H]^+ = 371.1$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{MeOD-}d_4$) δ : ppm 8.24 (s, 1H), 6.90 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz) 6.81-6.77 (m, 2H), 4.62-4.35 (m, 1H), 4.29-4.25 (m, 1H), 4.05-3.99 (m, 2H), 3.47-3.41 (m, 1H), 3.26-3.22 (m, 1H), 2.43-2.38 (m, 2H), 2.10-2.03 (m, 2H), 1.88-1.79 (m, 2H).

[실시예 2: 4-사이클로프로필아미노-2-(3-하이드록시-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[1,4]옥사진-7-아미노)피리미딘-5-카르복사미드 (2)]

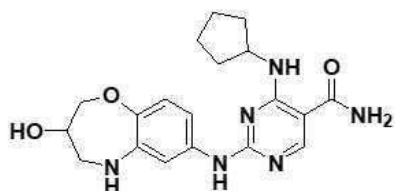


실시예 1을 제조하는 상기 기재된 방법의 - 단계 3의 반응에서, 사이클로부틸아민을 대신해서 사이클로프로필아민을 원재료로 이용한 것을 제외하면 - 유사한 단계에 따라서, 본 실시예의 화합물을 제조할 수 있다. 관련 특성 데이터는 다음과 같았다:

ESI-MS: $[M+H]^+ = 357.1$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : ppm 9.27 (s, 1H), 9.09 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.65 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.96 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.11-4.17 (m, 1H), 3.72-3.88 (m, 2H), 3.17 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 2.85-3.03 (m, 2H), 0.76-0.83 (m, 2H), 0.46-0.51 (m, 2H).

[실시예 3: 4-사이클로펜틸아미노-2-(3-하이드록시-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[1,4]옥사진-7-아미노)피리미딘-5-카르복사미드 (3)]



[0176]

[0177]

실시예 1을 제조하는 상기 기재된 방법의 - 단계 3의 반응에서, 사이클로부틸아민을 대신해서 사이클로펜틸아민을 원재료로 이용한 것을 제외하면 - 유사한 단계에 따라서, 본 실시예의 화합물을 제조할 수 있다. 관련 특성 데이터는 다음과 같았다:

ESI-MS: $[M+H]^+ = 385.2$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : ppm 10.25 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.87 (s, 2H), 6.77 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 4.32 (m, 1H), 4.18 (dd, 1H, $J_1 = 12$ Hz, $J_2 = 3.9$ Hz), 3.92-3.79 (m, 2H), 3.32 (dd, 1H, $J_1 = 12.9$ Hz, $J_2 = 4.8$ Hz), 3.08-3.01 (m, 1H), 1.99-1.96 (m, 2H), 1.68-1.48 (m, 6H).

[0178]

[0179]

[실시예 4: 4-(사이클로헥실아미노)-2-(3-하이드록시-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[1,4]옥사진-7-아미노)피리미딘-5-카르복사미드 (4)]



[0180]

[0181]

실시예 1을 제조하는 상기 기재된 방법의 - 단계 3의 반응에서, 사이클로부틸아민을 대신해서 사이클로헥실아민을 원재료로 이용한 것을 제외하면 - 유사한 단계에 따라서, 본 실시예의 화합물을 제조할 수 있다. 관련 특성 데이터는 다음과 같았다:

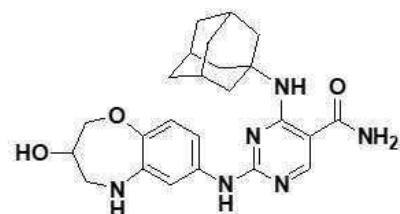
ESI-MS: $[M+H]^+ = 399.2$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : ppm 10.59 (s, 1H), 10.00 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.83 (t, $J = 22.7$ Hz, 3H), 4.19 (dd, $J = 11.8, 3.2$ Hz, 1H), 4.06 - 3.75 (m, 3H), 3.33 (dd, $J = 12.9, 4.7$ Hz, 1H), 3.07 (dd, $J = 12.9, 7.1$ Hz, 1H), 1.91 (s, 2H), 1.80 - 1.47 (m, 3H), 1.46 - 1.10 (m, 5H).

[0182]

[0183]

[실시예 5: 4-(1-아다만탄닐-아미노)-2-(3-하이드록시-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[1,4]옥사진-7-아미노)피리미딘-5-카르복사미드 (5)]



[0184]

[0185]

실시예 1을 제조하는 상기 기재된 방법의 - 단계 3의 반응에서, 사이클로부틸아민을 대신해서 1-아다만탄아민 (1-adamantanamine)을 원재료로 이용한 것을 제외하면 - 유사한 단계에 따라서, 본 실시예의 화합물을 제조할 수 있다. 관련 특성 데이터는 다음과 같았다:

ESI-MS: $[M+H]^+ = 451.3$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : ppm 11.77 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 8.72 (d, $J = 10.26\text{Hz}$, 1H), 8.42 (d, $J = 8.66\text{Hz}$, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.85(m, 1H), 4.17 (d, $J = 11.5\text{ Hz}$, 2H), 3.60 (s, 1H), 3.56 (m, 3H), 3.34 (d, $J = 4.2\text{ Hz}$, 2H), 3.08 (m, 2H), 2.22(m, 10H), 1.95 (m, 5H).

[실시예 6: 4-(테트라하이드로피란-4-일-아미노)-2-(3-하이드록시-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[1,4]옥사진-7-아미노)피리미딘-5-카르복사미드 (6)]

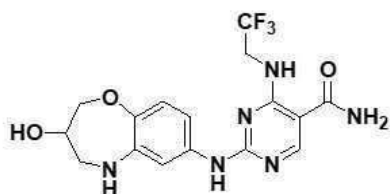


실시예 1을 제조하는 상기 기재된 방법의 - 단계 3의 반응에서, 사이클로부틸아민을 대신해서 4-아미노테트라하이드로피란을 원재료로 이용한 것을 제외하면 - 유사한 단계에 따라서, 본 실시예의 화합물을 제조할 수 있다. 관련 특성 데이터는 다음과 같았다:

ESI-MS: $[M+H]^+ = 401.2$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : ppm 10.59 (s, 1H), 10.00 (d, $J = 7.3\text{ Hz}$, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.83 (t, $J = 22.7\text{ Hz}$, 3H), 4.19 (dd, $J = 11.8, 3.2\text{ Hz}$, 1H), 4.06 - 3.75 (m, 3H), 3.80 - 3.47 (m, 4H), 3.33 (dd, $J = 12.9, 4.7\text{ Hz}$, 1H), 3.07 (dd, $J = 12.9, 7.1\text{ Hz}$, 1H), 1.91 (s, 2H), 2.46 - 2.10 (m, 5H).

[실시예 7: 4-트리플루오로에틸아미노-2-(3-하이드록시-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[1,4]옥사진-7-아미노)피리미딘-5-카르복사미드 (7)]

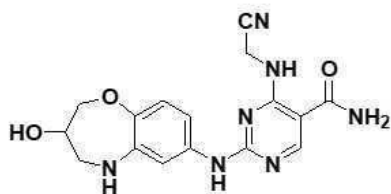


실시예 1을 제조하는 상기 기재된 방법의 - 단계 3의 반응에서, 사이클로부틸아민을 대신해서 트리플루오로에틸아민을 원재료로 이용한 것을 제외하면 - 유사한 단계에 따라서, 본 실시예의 화합물을 제조할 수 있다. 관련 특성 데이터는 다음과 같았다:

ESI-MS: $[M+H]^+ = 430.3$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : ppm 8.03 (d, 2H, $J = 8.7\text{ Hz}$), 7.84 (s, 1H), 7.50 (d, 2H, $J = 8.7\text{ Hz}$), 7.22 (m, 3H), 6.96 (q, 2H, $J = 7.8\text{ Hz}$), 6.73 (d, 1H, $J = 7.8\text{ Hz}$), 2.60 (s, 3H), 1.87 (m, 1H), 0.81 (m, 2H), 0.62 (m, 2H).

[실시예 8: 4-(2-시아노에틸아미노)-2-(3-하이드록시-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[1,4]옥사진-7-아미노)피리미딘-5-카르복사미드 (8)]



[0196]

[0197]

실시예 1을 제조하는 상기 기재된 방법의 - 단계 3의 반응에서, 사이클로부틸아민을 대신해서 2-시아노에틸아민을 원재료로 이용한 것을 제외하면 - 유사한 단계에 따라서, 본 실시예의 화합물을 제조할 수 있다. 관련 특성 데이터는 다음과 같았다:

ESI-MS: $[M+H]^+ = 356.1$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : ppm 9.39 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.26 (s, 1H),

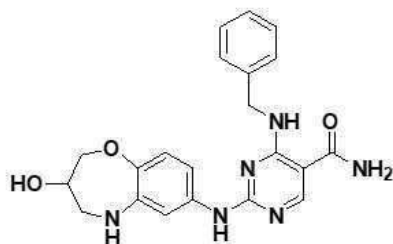
7.79 (s, 1H), 6.72(dd, $J=11.8\text{Hz}$, 8.5Hz) , 6.58 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2.8Hz), 5.63 (d, $J=11.8\text{Hz}$, 2.8Hz),

4.63 - 4.26 (m, 2H), 4.25(m, 1H), 4.03(m, 3H), 3.78 (m, 1H), 3.46(m, 2H), 3.21(m, 1H).

[0198]

[0199]

[실시예 9: 4-벤질아미노-2-(3-하이드록시-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[1,4]옥사진-7-아미노)피리미딘-5-카르복사미드 (9)]



[0200]

[0201]

실시예 1을 제조하는 상기 기재된 방법의 - 단계 3의 반응에서, 사이클로부틸아민을 대신해서 벤질아민을 원재료로 이용한 것을 제외하면 - 유사한 단계에 따라서, 본 실시예의 화합물을 제조할 수 있다. 관련 특성 데이터는 다음과 같았다:

ESI-MS: $[M+H]^+ = 407.1$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : ppm 9.52 (s, 1H), 8.58 (s, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.51 - 7.11

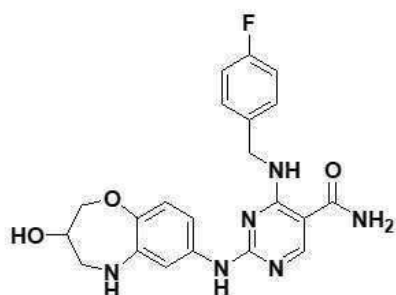
(m, 8H), 4.64 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 4.03 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.04 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.24 -

1.01 (m, 2H).

[0202]

[0203]

[실시예 10: 4-(4-플루오로벤질아미노)-2-(3-하이드록시-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[1,4]옥사진-7-아미노)피리미딘-5-카르복사미드 (10)]



[0204]

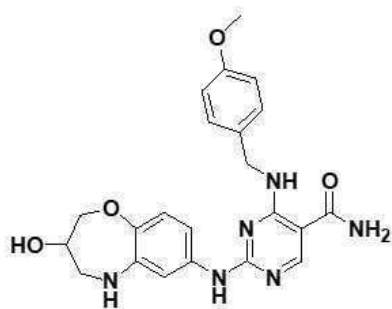
[0205]

실시예 1을 제조하는 상기 기재된 방법의 - 단계 3의 반응에서, 사이클로부틸아민을 대신해서 4-플루오로벤질아민을 원재료로 이용한 것을 제외하면 - 유사한 단계에 따라서, 본 실시예의 화합물을 제조할 수 있다. 관련 특성 데이터는 다음과 같았다:

ESI-MS: $[M+H]^+ = 425.2$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : ppm 10.24 (s, 2H), 8.79 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 8.57 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.83 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.67 - 6.49 (m, 3H), 4.14 (dd, $J = 12.0, 3.9$ Hz, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.81 (dd, $J = 12.2, 4.6$ Hz, 1H), 3.30 (dd, $J = 12.9, 4.6$ Hz, 1H), 3.04 (dd, $J = 13.1, 7.2$ Hz, 1H).

[실시예 11: 4-(4-메톡시벤질아미노)-2-(3-하이드록시-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[1,4]옥사진-7-아미노)피리미딘-5-카르복사미드 (11)]

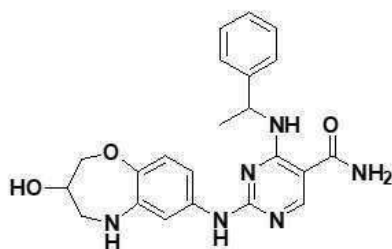


실시예 1을 제조하는 상기 기재된 방법의 - 단계 3의 반응에서, 사이클로부틸아민을 대신해서 4-메톡시벤질아민을 원재료로 이용한 것을 제외하면 - 유사한 단계에 따라서, 본 실시예의 화합물을 제조할 수 있다. 관련 특성 데이터는 다음과 같았다:

ESI-MS: $[M+H]^+ = 437.2$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : ppm 10.03 (br, 2H), 8.41 (s, 1H), 8.08 (br, 1H), 7.55 (br, 1H), 7.22 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 6.88 (m, 3H), 6.75 (m, 2H), 4.58 (d, 2H, $J = 5.4$ Hz), 4.18 (dd, 1H, $J_1 = 12$ Hz, $J_2 = 3.6$ Hz), 3.91-3.72 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.04 (dd, 1H, $J_1 = 12.9$ Hz, $J_2 = 6.9$ Hz), 3.07-3.00 (m, 1H).

[실시예 12: 4-(1-페닐에틸아미노)-2-(3-하이드록시-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[1,4]옥사진-7-아미노)피리미딘-5-카르복사미드 (12)]

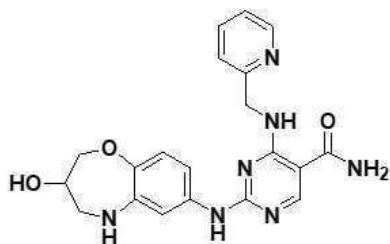


실시예 1을 제조하는 상기 기재된 방법의 - 단계 3의 반응에서, 사이클로부틸아민을 대신해서 1-페닐에틸아민을 원재료로 이용한 것을 제외하면 - 유사한 단계에 따라서, 본 실시예의 화합물을 제조할 수 있다. 관련 특성 데이터는 다음과 같았다:

ESI-MS: $[M+H]^+ = 421.2$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : ppm 9.54 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.52 - 7.13 (m, 8H), 4.65 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 4.03 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.03 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 1.25 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

[0215] [실시예 13: 4-(피리딘-2-메틸아미노)-2-(3-하이드록시-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[1,4]옥사진-7-아미노)피리미딘-5-카르복사미드 (13)]



[0216]

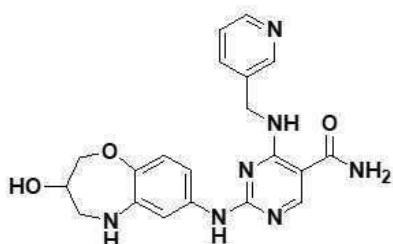
[0217] 실시예 1을 제조하는 상기 기재된 방법의 - 단계 3의 반응에서, 사이클로부틸아민을 대신해서 피리딘-2-일메탄아민을 원재료로 이용한 것을 제외하면 - 유사한 단계에 따라서, 본 실시예의 화합물을 제조할 수 있다. 관련 특성 데이터는 다음과 같았다:

ESI-MS: $[M+H]^+ = 408.2$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : ppm 10.36 (br, 1H), 10.20 (br, 1H), 8.62 (d, 1H, $J = 3.6$ Hz), 8.48 (s, 1H), 8.11 (br, 1H), 8.00-7.93 (m, 1H), 7.59 (br, 1H), 7.48-7.43 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 6.66 (m, 2H), 4.85 (d, 2H, $J = 5.4$ Hz), 4.18 (dd, 1H, $J_1 = 12.3$ Hz, $J_2 = 3.9$ Hz), 3.90-3.78 (m, 2H), 3.33 (dd, 1H, $J_1 = 13.6$ Hz, $J_2 = 4.8$ Hz), 3.09-3.02 (m, 1H).

[0218]

[0219] [실시예 14: 4-(피리딘-3-메틸아미노)-2-(3-하이드록시-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[1,4]옥사진-7-아미노)피리미딘-5-카르복사미드 (14)]



[0220]

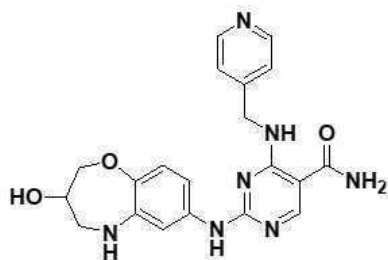
[0221] 실시예 1을 제조하는 상기 기재된 방법의 - 단계 3의 반응에서, 사이클로부틸아민을 대신해서 피리딘-3-일메탄아민을 원재료로 이용한 것을 제외하면 - 유사한 단계에 따라서, 본 실시예의 화합물을 제조할 수 있다. 관련 특성 데이터는 다음과 같았다:

ESI-MS: $[M+H]^+ = 408.2$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, MeOD- d_4) δ : ppm 8.70 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.38 (br, 2H), 7.90 (m, 1H), 6.87 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 6.81 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz), 6.68 (dd, 1H, $J_1 = 8.7$ Hz, $J_2 = 2.4$ Hz), 4.88 (s, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.07-4.02 (m, 2H), 3.46-3.40 (m, 1H), 3.29-3.23 (m, 1H).

[0222]

[0223] [실시예 15: 4-(피리딘-4-메틸아미노)-2-(3-하이드록시-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[1,4]옥사진-7-아미노)피리미딘-5-카르복사미드 (15)]



[0224]

[0225]

실시예 1을 제조하는 상기 기재된 방법의 - 단계 3의 반응에서, 사이클로부틸아민을 대신해서 피리딘-4-일메탄아민을 원재료로 이용한 것을 제외하면 - 유사한 단계에 따라서, 본 실시예의 화합물을 제조할 수 있다. 관련 특성 데이터는 다음과 같았다:

ESI-MS: $[M+H]^+ = 408.2$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{MeOD-}d_4$) δ : ppm 10.31 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 8.55 - 8.32 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.43 - 7.27 (m, 2H), 7.14 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.75 (s, 2H), 4.65 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 4.18 (dd, $J = 11.8, 3.5$ Hz, 1H), 4.00 - 3.73 (m, 2H), 3.32 (dd, $J = 13.0, 4.8$ Hz, 1H), 3.06 (dd, $J = 12.9, 7.0$ Hz, 1H).

[0226]

[0227]

[실시예 16: 4-(4-페닐아미노-2-(3-하이드록시-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[1,4]옥사진-7-아미노)피리미딘-5-카르복사미드 (16)]



[0228]

[0229]

실시예 1을 제조하는 상기 기재된 방법의 - 단계 3의 반응에서, 사이클로부틸아민을 대신해서 아닐린을 원재료로 이용한 것을 제외하면 - 유사한 단계에 따라서, 본 실시예의 화합물을 제조할 수 있다. 관련 특성 데이터는 다음과 같았다:

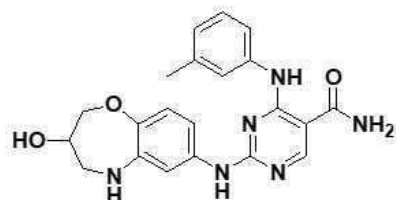
ESI-MS: $[M+H]^+ = 393.1$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{MeOD-}d_4$) δ : ppm 12.10 (s, 1H), 10.55 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.43 (dd, $J = 17.8, 10.7$ Hz, 2H), 7.14- 6.82 (m, 6H), 4.17 (dd, $J = 11.8, 3.0$ Hz, 1H), 3.97 (ddd, $J = 16.6, 13.1, 5.8$ Hz, 2H), 3.35 (dd, $J = 13.0, 4.2$ Hz, 1H), 3.14 (dd, $J = 13.0, 6.7$ Hz, 1H), 2.28 (s, 3H).

[0230]

[0231]

[실시예 17: 4-(3-메틸페닐아미노)-2-(3-하이드록시-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[1,4]옥사진-7-아미노)피리미딘-5-카르복사미드 (17)]



[0232]

[0233]

실시예 1을 제조하는 상기 기재된 방법의 - 단계 3의 반응에서, 사이클로부틸아민을 대신해서 3-메틸아닐린을 원재료로 이용한 것을 제외하면 - 유사한 단계에 따라서, 본 실시예의 화합물을 제조할 수 있다. 관련 특성 테

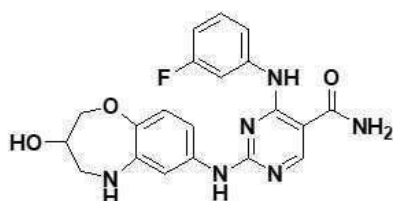
이터는 다음과 같았다:

ESI-MS: $[M+H]^+ = 407.2$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{MeOD-}d_4$) δ : ppm 12.10 (s, 1H), 10.55 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.63 - 6.82 (m, 7H), 4.17 (dd, $J = 11.8, 3.0$ Hz, 1H), 3.97 (ddd, $J = 16.6, 13.1, 5.8$ Hz, 2H), 3.35 (dd, $J = 13.0, 4.2$ Hz, 1H), 3.14 (dd, $J = 13.0, 6.7$ Hz, 1H), 2.28 (s, 3H).

[0234]

[실시예 18: 4-(3-플루오로페닐아미노)-2-(3-하이드록시-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[1,4]옥사진-7-아미노)피리미딘-5-카르복사미드 (18)]



[0236]

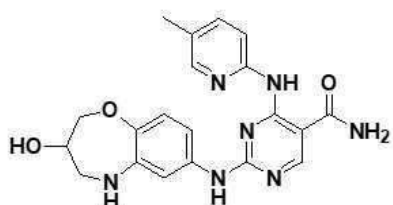
실시예 1을 제조하는 상기 기재된 방법의 - 단계 3의 반응에서, 사이클로부틸아민을 대신해서 3-플루오로아닐린을 원재료로 이용한 것을 제외하면 - 유사한 단계에 따라서, 본 실시예의 화합물을 제조할 수 있다. 관련 특성 데이터는 다음과 같았다:

ESI-MS: $[M+H]^+ = 411.1$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{MeOD-}d_4$) δ : ppm 12.07 (s, 1H), 11.66 (d, $J = 34.6$ Hz, 1H), 10.22 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.74 (s, 2H), 7.34 (dd, $J = 17.8, 10.7$ Hz, 2H), 7.15 - 6.68 (m, 3H), 4.33 - 3.66 (m, 3H), 3.35 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 3.15 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H).

[0238]

[실시예 19: 4-(6-메틸피리딘-3-아미노)-2-(3-하이드록시-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[1,4]옥사진-7-아미노)피리미딘-5-카르복사미드 (19)]



[0240]

상기 기재된 제조예 1의 - 단계 3의 반응에서, 사이클로부틸아민을 대신해서 5-메틸-2-아미노피리딘을 원재료로 이용한 것을 제외하면 - 유사한 절차에 따라서, 본 실시예의 화합물을 제조할 수 있다. 관련 특성 데이터는 다음과 같았다:

ESI-MS: $[M+H]^+ = 408.2$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{MeOD-}d_4$) δ : ppm 9.45 (s, 2H), 7.96 (s, 1H), 8.68 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 8.40 (s, $J = 9.7$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 8.67$ Hz, 1H), 6.87 (dd, $J = 8.67$ Hz, $J = 5.3$ Hz, 1H), 6.52 (s, $J = 8.67$ Hz, 2H), 5.55 (s, 2H), 4.25 (m, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.80 (m, 1H), 3.03 (m, 2H), 2.45 (s, 3H).

[0242]

[실시예 20: 4-(1-메틸인돌-4-아미노)-2-(3-하이드록시-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[1,4]옥사진-7-아미노)피리미딘-5-카르복사미드 (20)]



[0244]

[0245]

실시예 1을 제조하는 상기 기재된 방법의 - 단계 3의 반응에서, 사이클로부틸아민을 대신해서 N-메틸-4-아미노인들을 원재료로 이용한 것을 제외하면 - 유사한 단계에 따라서, 본 실시예의 화합물을 제조할 수 있다. 관련 특성 데이터는 다음과 같았다:

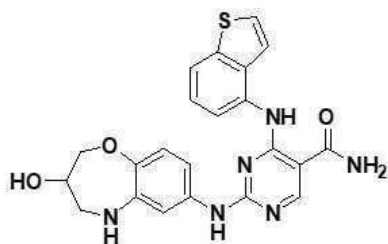
ESI-MS: $[M+H]^+ = 446.2$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{MeOD-}d_4$) δ : ppm 12.64 (s, 1H), 10.69 (s, 1H), 8.85 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.96 (s, 2H), 7.41 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.23 - 7.01 (m, 3H), 6.90 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 4.19 (dd, $J = 11.8, 2.7$ Hz, 1H), 4.09 - 3.87 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.38 (dd, $J = 13.0, 3.9$ Hz, 1H), 3.16 (dd, $J = 12.9, 6.8$ Hz, 1H).

[0246]

[0247]

[실시예 21: 4-(벤조티오펜-4-아미노)-2-(3-하이드록시-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[1,4]옥사진-7-아미노)피리미딘-5-카르복사미드 (21)]



[0248]

[0249]

실시예 1을 제조하는 상기 기재된 방법의 - 단계 3의 반응에서, 사이클로부틸아민을 대신해서 4-아미노벤조티오펜을 원재료로 이용한 것을 제외하면 - 유사한 단계에 따라서, 본 실시예의 화합물을 제조할 수 있다. 관련 특성 데이터는 다음과 같았다:

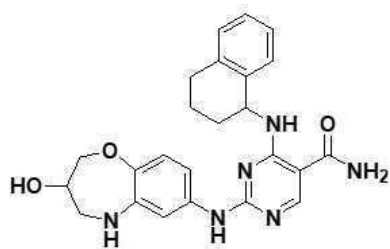
ESI-MS: $[M+H]^+ = 449.2$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{MeOD-}d_4$) δ : ppm 12.50 (s, 1H), 11.65 (d, $J = 24.7$ Hz, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.24 (d, $J = 73.5$ Hz, 2H), 7.84 (dd, $J = 16.6, 6.6$ Hz, 2H), 7.63 - 7.22 (m, 2H), 6.83 (d, $J = 31.7$ Hz, 2H), 4.16 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 4.08 - 3.65 (m, 2H), 3.34 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 3.11 (s, 1H).

[0250]

[0251]

[실시예 22: 4-(1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-아미노)-2-(3-하이드록시-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[1,4]옥사진-7-아미노)피리미딘-5-카르복사미드 (22)]



[0252]

[0253]

실시예 1을 제조하는 상기 기재된 방법의 - 단계 3의 반응에서, 사이클로부틸아민을 대신해서 1-아미노-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌을 원재료로 이용한 것을 제외하면 - 유사한 단계에 따라서, 본 실시예의 화합물을 제조할 수 있다. 관련 특성 데이터는 다음과 같았다:

ESI-MS: $[M+H]^+ = 447.2$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{MeOD-}d_4$) δ : ppm 9.73 (m, 2H), 8.52 (s, 1H), 7.16 (dd, $J = 29.5, 17.7$

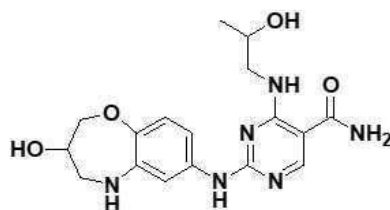
Hz, 6H), 6.63 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 5.29 (d, $J = 47.5$ Hz, 2H), 4.03 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 3.49 -

3.16 (m, 5H), 3.03 - 2.55 (m, 2H), 2.25 - 1.68 (m, 2H), 1.19 (dd, $J = 16.1, 9.0$ Hz, 2H).

[0254]

[0255]

[실시예 23: 4-(2-하이드록시프로필아미노)-2-(3-하이드록시-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[1,4]옥사진-7-아미노)피리미딘-5-카르복사미드 (23)]



[0256]

[0257]

실시예 1을 제조하는 상기 기재된 방법의 - 단계 3의 반응에서, 사이클로부틸아민을 대신해서 2-하이드록시프로필아민을 원재료로 이용한 것을 제외하면 - 유사한 단계에 따라서, 본 실시예의 화합물을 제조할 수 있다. 관련 특성 데이터는 다음과 같았다:

ESI-MS: $[M+H]^+ = 375.1$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 10.33 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.13-8.11 (m,

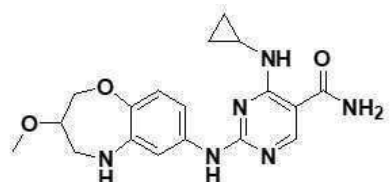
1H), 7.76 (s, 1H), 6.90-6.76 (m, 3H), 4.21-4.16 (m, 1H), 3.92-3.88 (m, 1H), 3.87-3.85 (m,

2H), 3.83-3.79 (m, 1H), 3.54-3.53 (m, 2H), 3.35-3.26 (m, 1H), 1.10-1.08 ($J = 6.3$ Hz, d, 3H).

[0258]

[0259]

[실시예 24: 4-사이클로프로필아미노-2-(3-메톡시-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[1,4]옥사진-7-아미노)피리미딘-5-카르복사미드 (24)]

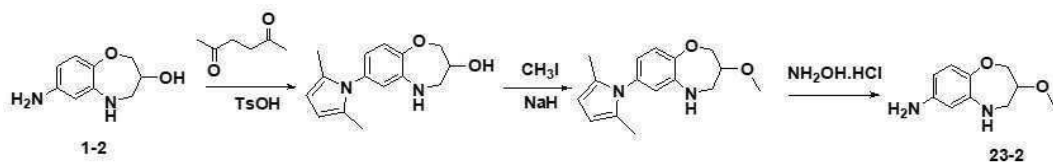


[0260]

[0261]

실시예 1을 제조하는 상기 기재된 방법의 - 마지막 단계에서, 7-아미노-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[1,4]옥사진-3-올 (1-2)을 대신해서 3-메톡시-7-아미노-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[1,4]옥사진 (23-2)을 아미노벤조옥사진 중간체로 이용한 것을 제외하면 - 유사한 단계에 따라서, 본 실시예의 화합물을 제조할 수 있다.

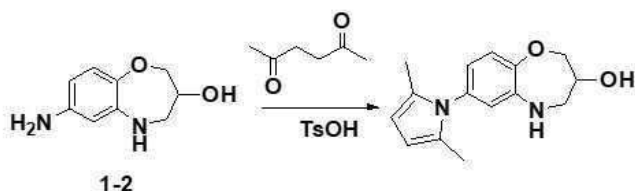
[0262] 3-메톡시-7-아미노-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[1,4]옥사진 (23-2) 중간체의 합성 경로는 다음과 같았다:



[0263]

[0264] 특정 합성법은 다음과 같다:

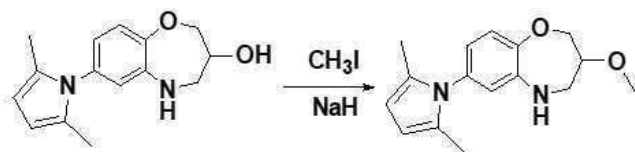
[0265] (1) 7-(2,5-디메틸-1H-피롤-1-일)-3-하이드록시-2,3,4,5-테트라하이드로벤조사진의 합성



[0266]

[0267] 50 mL 둥근 바닥 플라스크에 물질 1-2 (180 mg, 1 mmol), p-톨루엔술포산 (20 mg, 0.1 mmol), 및 2,5-헥산디온 (171.25 mg, 1.5 mmol)을 추가한 후에, 톨루엔을 추가했다. 물을 수 분리기(water separator)로 분리하며, 반응물을 3시간 동안 환류시켰다. 반응이 완료된 후에, 반응 용매를 회전 증발기로 건조시켰다. 잔류물에 실리카 겔을 추가했다. 혼합물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 200 mg의 생성물을 76%의 수율로 수득했다.

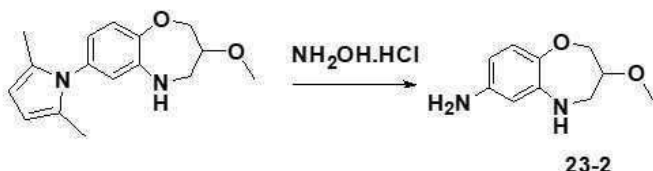
[0268] (2) 3-메톡시-7-(2,5-디메틸-1H-피롤-1-일)-2,3,4,5-테트라하이드로벤조사진의 합성



[0269]

[0270] NaH (60%, 10 mg, 0.223 mmol)를 무수 THF (3 mL) 중에 현탁시켰다. 아이스 배쓰(ice bath)에서, 혼합물에 THF (50 mg, 0.194 mmol) 중 물질 (6-(2,5-디메틸-1H-피롤-1-일)-3-하이드록시메틸-벤조사진)의 용액 2 mL를 적가했다. 적가를 완료한 후에, 계(system)를 아이스-배쓰하에서 1시간 동안 교반시킨 후에; 메틸 아이오다이드 (33 mg, 0.223 mmol)를 적가했다. 아이스 배쓰로부터 실온으로의 온도에서, 혼합물을 10시간 동안 반응시켰다. 반응이 완료된 후에, 반응 용액을 물 (5 mL)에 부었고, 에틸 아세테이트로 추출했다 (5 mL X 3). 유기상을 합쳐, 포화 브라인으로 세척했고, 무수 소듐 설페이트를 통해 건조시켰으며, 회전 증발기로 건조시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 35 mg의 생성물을 50%의 수율로 수득했다.

[0271] (3) 3-메톡시-7-아미노-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[1,4]옥사진 (23-2)의 합성



[0272]

[0273] 3-메톡시-7-(2,5-디메틸-1H-피롤-1-일)-2,3,4,5-테트라하이드로벤조사진 (50 mg, 0.25 mmol)을 15 mL의 무수 에탄올 중에 용해시켰다. 혼합물에 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (80 mg, 2.5 mmol)를 추가했고, 에탄올의 환류하에서 48시간 동안 반응시켰다. 반응이 완료된 후에, 에탄올을 농축 및 제거했다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 15 mg의 생성물 (23-2)을 28.5%의 수율로 수득했다. 관련 특성 데이터는 다음과 같았다:

ESI-MS: $[M+H]^+ = 371.1$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{MeOD-}d_4$) δ : ppm 8.35 (s, 2H), 7.24 - 6.91 (m, 2H), 6.73 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.37 - 3.92 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.41 (s, 2H), 2.90 (s, 2H), 1.31 (m, 3H), 0.84 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 0.55 (s, 2H).

[실시예 25: (R)-4-사이클로프로필아미노-2-(3-하이드록시-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[1,4]옥사진-7-아미노)피리미딘-5-카르복사미드 (25)]

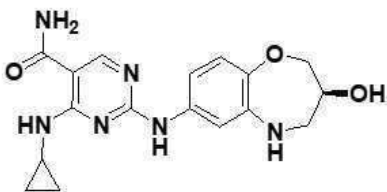


실시예 2를 제조하는 상기 기재된 방법의 - (R)-하이드록시메틸옥시란을 원재료로 이용하여 중간체 (R)-7-아미노-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[1,4]옥사진-3-올을 제조한 것을 제외하면 - 유사한 단계에 따라서, 본 실시예의 화합물을 제조할 수 있다.

ESI-MS: $[M+H]^+ = 357.1$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : ppm 9.27 (s, 1H), 9.09 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.65 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.96 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.11-4.17 (m, 1H), 3.72-3.88 (m, 2H), 3.17 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 2.85-3.03 (m, 2H), 0.76-0.83 (m, 2H), 0.46-0.51 (m, 2H).

[실시예 26: (S)-4-사이클로프로필아미노-2-(3-하이드록시-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[1,4]옥사진-7-아미노)피리미딘-5-카르복사미드 (26)]

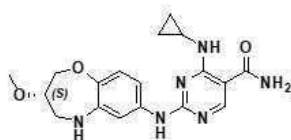


실시예 2를 제조하는 상기 기재된 방법의 - (S)-하이드록시메틸옥시란을 원재료로 이용하여 중간체 (R)-7-아미노-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[1,4]옥사진-3-올을 제조한 것을 제외하면 - 유사한 단계에 따라서, 본 실시예의 화합물을 제조할 수 있다.

ESI-MS: $[M+H]^+ = 357.1$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : ppm 9.27 (s, 1H), 9.09 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.65 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.96 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.11-4.17 (m, 1H), 3.72-3.88 (m, 2H), 3.17 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 2.85-3.03 (m, 2H), 0.76-0.83 (m, 2H), 0.46-0.51 (m, 2H).

[실시예 27: (S)-4-사이클로프로필아미노-2-(3-메톡시-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[1,4]옥사진-7-아미노)피리미딘-5-카르복사미드 (27)]

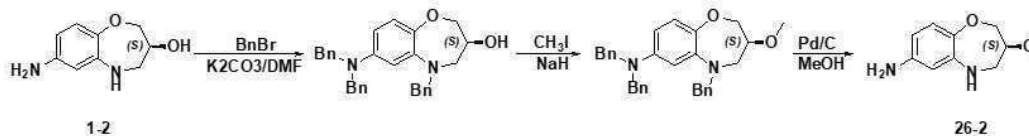


실시예 1을 제조하는 상기 기재된 방법의 - 반응의 마지막 단계에서, 7-아미노-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[1,4]옥사진-3-올 (1-2)을 대신해서 (S)-3-메톡시-7-아미노-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[1,4]옥사진 (26-2)을 아미노벤조옥사진 중간체로 이용한 것을 제외하면 - 유사한 단계에 따라서, 본 실시예의 화합물을 제조할 수 있다.

ESI-MS: $[M+H]^+ = 371.1$.

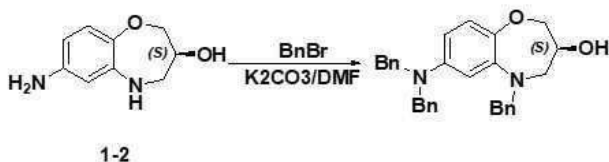
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : ppm 10.75 (s, 1H), 9.97 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.28 (br, 1H), 7.72 (br, 1H), 7.12 (m, 2H), 6.85 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.22-4.10 (m, 2H), 3.68-3.66 (m, 1H), 3.44-3.38 (m, 1H), 3.32 (s, 1H), 3.30-3.03 (m, 1H), 2.51-2.49 (m, 1H), 0.88-0.86 (m, 2H), 0.66-0.65 (m, 2H).

(S)-3-메톡시-7-아미노-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[1,4]옥사진 (26-2) 중간체의 합성 경로는 다음과 같았다:



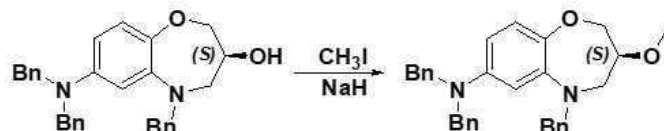
특정 합성법은 다음과 같다:

(1) (S)-5-벤질-7-(디벤질아미노)-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[b][1,4]옥사진-3-올의 합성



100 mL 둥근 바닥 플라스크에 DMF (10 mL), 물질 1-2 (180 mg, 1 mmol), 및 포타슘 카보네이트 (498 mg, 3.6 mmol)를 추가하였다. 혼합물에 벤질 브로마이드 (513 mg, 3.3 mmol)를 추가했고, 실온에서 12시간 동안 교반시켰다. 반응이 완료된 후에, 반응 용액에 물 (10 mL) 및 에틸 아세테이트 (50 mL)를 추가했고, 혼합물을 분리했다. 유기상을 포화 암모늄 클로라이드로 3회 세척한 후에, 물로 2회 세척했다. 혼합물을 무수 마그네슘 설페이트를 통해 건조시켰고, 여과시켰으며, 여과물을 감압하에서 농축시켰다. 농축물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 405 mg의 생성물을 90%의 수율로 수득했다.

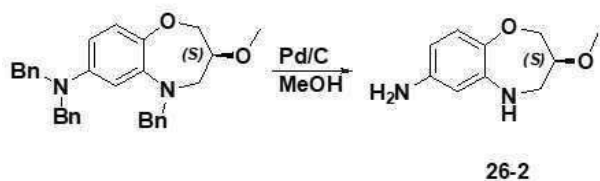
(2) (S)-N,N,5-트리벤질-2,3,4,5-테트라하이드로-3-메톡시벤조[b][1,4]옥사진-7-아민의 합성



(S)-5-벤질-7-(디벤질아미노)-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[b][1,4]옥사진-3-올 (450 mg, 1 mmol)을 실온에서 무수 THF (30 mL) 중에 용해시켰다. 아이스 배스에서 혼합물에 NaH (60%, 40 mg, 1.2 mmol)를 분획으로 추가했고, 10분 동안 교반시켰다. 이어서, 메틸 아이오다이드 (170 mg, 1.2 mmol)를 추가했다. 계를 추가의 한 시간 동안 아이스 배스에서 교반시켰다. 반응이 완료된 후에, 반응물을 물 (5 mL)로 퀀칭시켰고, 에틸 아세테이트로 추출했다 (20 mL X 3). 유기상을 합쳐, 포화 브라인으로 세척했고, 무수 소듐 설페이트를 통해 건조시켰다.

으며, 회전 증발기로 건조시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 422 mg의 생성물을 91%의 수율로 수득했다.

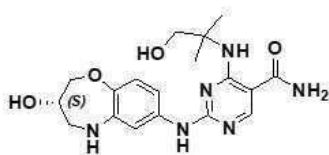
[0296] (3) (S)-3-메톡시-7-아미노-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[1,4]옥사진 (23-2)의 합성



[0297]

[0298] (S)-N,N,5-트리벤질-2,3,4,5-테트라하이드로-3-메톡시벤조[b][1,4]옥사진-7-아민 (464 mg, 1 mmol)을 20 mL의 무수 메탄올 중에 용해시켰다. 혼합물에 Pd/C (50 mg)를 추가하였고, 실온 및 정상압(normal pressure)에서 2 시간 동안 수소화반응 시켰다. 반응이 완료된 후에, 반응 용액을 여과 및 농축시켜, 194 mg의 생성물 (26-2)을 100%의 수율로 수득했다.

[0299] [실시예 28: 4-(1-하이드록시-2-메틸프로필-2-아미노)-2-((S)-2,3,4,5-테트라하이드로-3-하이드록시벤조[1,4]옥사진-7-아미노)피리미딘-5-카르복사미드 (28)]

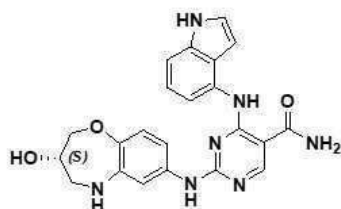


[0300]

[0301] 실시예 2를 제조하는 상기 기재된 방법의 - 중간체 (S)-7-아미노-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[1,4]옥사진-3-올을 이용한 것을 제외하면 - 유사한 단계에 따라서, 본 실시예의 화합물을 제조할 수 있다.

[0302] ESI-MS: $[M+H]^+ = 389.1$.

[0303] [실시예 29: 4-(1H-인돌-4-아미노)-2-((S)-2,3,4,5-테트라하이드로-3-하이드록시벤조[1,4]옥사진-7-아미노)피리미딘-5-카르복사미드 (29)]



[0304]

[0305] 실시예 2를 제조하는 상기 기재된 방법의 - 중간체 (S)-7-아미노-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[1,4]옥사진-3-올을 이용한 것을 제외하면 - 유사한 단계에 따라서, 본 실시예의 화합물을 제조할 수 있다.

[0306] ESI-MS: $[M+H]^+ = 432.1$.

[0307] [실시예 30: 4-이소프로필아미노-2-((S)-2,3,4,5-테트라하이드로-3-하이드록시벤조[1,4]옥사진-7-아미노)피리미딘-5-카르복사미드 (30)]



[0308]

[0309] 실시예 2를 제조하는 상기 기재된 방법의 - 중간체 (S)-7-아미노-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[1,4]옥사진-3-올

을 이용한 것을 제외하면 - 유사한 단계에 따라서, 본 실시예의 화합물을 제조할 수 있다.

[0310] ESI-MS: $[M+H]^+ = 359.1$.

[실시예 31: 4-(1H-피라졸-4-아미노)-2-((S)-2,3,4,5-테트라하이드로-3-하이드록시벤조[1,4]옥사진-7-아미노)피리미딘-5-카르복사미드 (31)]



[0312]

[0313] 실시예 2를 제조하는 상기 기재된 방법의 - 중간체 (S)-7-아미노-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[1,4]옥사진-3-올을 이용한 것을 제외하면 - 유사한 단계에 따라서, 본 실시예의 화합물을 제조할 수 있다.

[0314] ESI-MS: $[M+H]^+ = 383.1$.

[실시예 32: 4-(2-트리플루오로메틸에틸아미노)-2-((S)-2,3,4,5-테트라하이드로-3-하이드록시벤조[1,4]옥사진-7-아미노)피리미딘-5-카르복사미드 (32)]



[0316]

[0317] 실시예 2를 제조하는 상기 기재된 방법의 - 중간체 (S)-7-아미노-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[1,4]옥사진-3-올을 이용한 것을 제외하면 - 유사한 단계에 따라서, 본 실시예의 화합물을 제조할 수 있다.

ESI-MS: $[M+H]^+ = 413.2$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{MeOD-}d_4$) δ : ppm 8.41 (s, 1H), 6.88-6.94 (m, 2H), 6.79-6.82 (m, 1H),

4.21-4.30 (m, 2H), 4.02-4.10 (m, 2H), 3.34-3.50 (m, 2H), 1.31 (s, 3H).

[0318]

[실시예 33: 4-사이클로헥실아미노-2-((S)-2,3,4,5-테트라하이드로-3-하이드록시벤조[1,4]옥사진-7-아미노)피리미딘-5-카르복사미드 (33)]

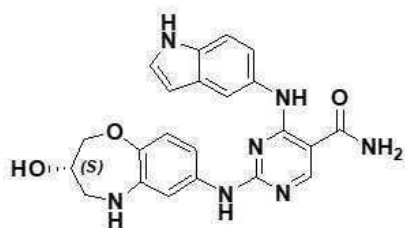


[0320]

[0321] 실시예 2를 제조하는 상기 기재된 방법의 - 중간체 (S)-7-아미노-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[1,4]옥사진-3-올을 이용한 것을 제외하면 - 유사한 단계에 따라서, 본 실시예의 화합물을 제조할 수 있다.

[0322] ESI-MS: $[M+H]^+ = 399.2$.

[실시예 34: 4-(1H-인돌-5-아미노)-2-((S)-2,3,4,5-테트라하이드로-3-하이드록시벤조[1,4]옥사진-7-아미노)피리미딘-5-카르복사미드 (34)]



[0324]

[0325]

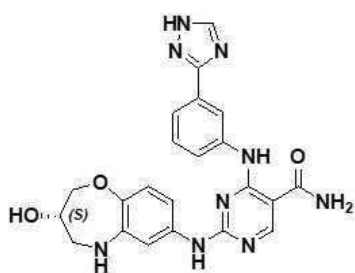
실시예 2를 제조하는 상기 기재된 방법의 - 중간체 (S)-7-아미노-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[1,4]옥사진-3-올을 이용한 것을 제외하면 - 유사한 단계에 따라서, 본 실시예의 화합물을 제조할 수 있다.

[0326]

ESI-MS: $[M+H]^+ = 432.1$.

[0327]

[실시예 35: 4-(3-(1,2,4-트리아졸)-3-페닐아미노)-2-((S)-2,3,4,5-테트라하이드로-3-하이드록시벤조[1,4]옥사진-7-아미노)피리미딘-5-카복사미드 (35)]



[0328]

[0329]

실시예 2를 제조하는 상기 기재된 방법의 - 중간체 (S)-7-아미노-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[1,4]옥사진-3-올을 이용한 것을 제외하면 - 유사한 단계에 따라서, 본 실시예의 화합물을 제조할 수 있다.

ESI-MS: $[M+H]^+ = 460.3$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : ppm 11.85 (s, 1H), 9.76-9.77 (m, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.46

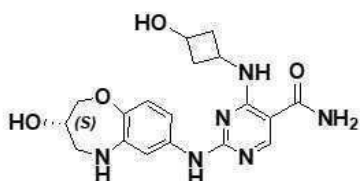
(s, 1H), 8.02-8.19 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.75-7.78 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.42-7.48 (m, 1H),

6.92 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 3.25-3.31 (m, 2H), 3.00-3.06 (m, 2H), 2.27-2.28 (m, 2H).

[0330]

[0331]

[실시예 36: 4-(3-하이드록시사이클로부틸아미노)-2-((S)-2,3,4,5-테트라하이드로-3-하이드록시벤조[1,4]옥사진-7-아미노)피리미딘-5-카복사미드 (36)]



[0332]

[0333]

실시예 2를 제조하는 상기 기재된 방법의 - 중간체 (S)-7-아미노-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[1,4]옥사진-3-올을 이용한 것을 제외하면 - 유사한 단계에 따라서, 본 실시예의 화합물을 제조할 수 있다.

ESI-MS: $[M+H]^+ = 387.1$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : ppm 10.02 (br, 1H), 9.87 (br, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.09 (br,

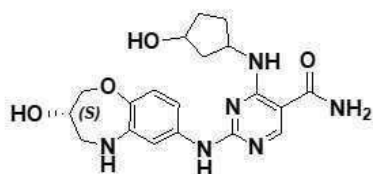
1H), 7.56 (br, 1H), 6.93 (m, 2H), 6.76 (d, $J = 8.1$, 1H), 4.52-4.49 (m, 1H), 4.32-4.28 (m, 1H),

4.21-4.16 (m, 1H), 3.90-3.81 (m, 2H), 3.36-3.30 (m, 1H), 3.09-3.03 (m, 1H), 2.26-2.22 (m,

4H).

[0334]

[0335] [실시예 37: 4-(3-하이드록시사이클로펜틸아미노)-2-((S)-2,3,4,5-테트라하이드로-3-하이드록시벤조[1,4]옥사진-7-아미노)피리미딘-5-카르복사미드 (37)]



[0336]

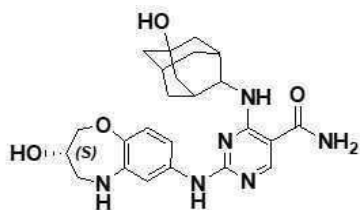
[0337] 실시예 2를 제조하는 상기 기재된 방법의 - 중간체 (S)-7-아미노-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[1,4]옥사진-3-올을 이용한 것을 제외하면 - 유사한 단계에 따라서, 본 실시예의 화합물을 제조할 수 있다.

ESI-MS: $[M+H]^+ = 401.1$.

1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : ppm 10.11 (br, 1H), 10.03 (br, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.07 (br, 1H), 7.53 (br, 1H), 6.85 (m, 2H), 6.77 (d, $J = 8.7$, 1H), 4.46-4.42 (m, 1H), 4.20-4.16 (m, 2H), 3.89-3.79 (m, 2H), 3.68 (br, 1H), 3.35-3.29 (m, 1H), 3.08-3.01 (m, 1H), 2.12-2.04 (m, 2H), 1.67-1.47 (m, 4H).

[0338]

[0339] [실시예 38: 4-(1-하이드록시아다만탄-4-아미노)-2-((S)-2,3,4,5-테트라하이드로-3-하이드록시벤조[1,4]옥사진-7-아미노)피리미딘-5-카르복사미드 (38)]



[0340]

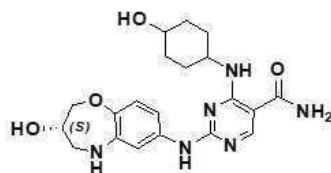
[0341] 실시예 2를 제조하는 상기 기재된 방법의 - 중간체 (S)-7-아미노-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[1,4]옥사진-3-올을 이용한 것을 제외하면 - 유사한 단계에 따라서, 본 실시예의 화합물을 제조할 수 있다.

ESI-MS: $[M+H]^+ = 467.2$.

1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : ppm 10.29 (br, 1H), 10.03 (br, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.12 (br, 1H), 7.57 (br, 1H), 6.99 (br, 1H), 6.75-6.72 (m, 2H), 4.21-4.16 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.89-3.88 (m, 1H), 3.84-3.79 (m, 1H), 3.35-3.29 (m, 1H), 3.08-3.02 (m, 1H), 2.24-2.19 (m, 3H), 1.69-1.65 (m, 8H), 1.49-1.45 (m, 2H).

[0342]

[0343] [실시예 39: 4-(4-하이드록시사이클로헥실아미노)-2-((S)-2,3,4,5-테트라하이드로-3-하이드록시벤조[1,4]옥사진-7-아미노)피리미딘-5-카르복사미드 (39)]

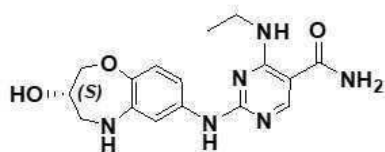


[0344]

[0345] 실시예 2를 제조하는 상기 기재된 방법의 - 중간체 (S)-7-아미노-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[1,4]옥사진-3-올을 이용한 것을 제외하면 - 유사한 단계에 따라서, 본 실시예의 화합물을 제조할 수 있다.

[0346] ESI-MS: $[M+H]^+ = 415.2$.

[0347] [실시예 40: 4-에틸아미노-2-((S)-2,3,4,5-테트라하이드로-3-하이드록시벤조[1,4]옥사진-7-아미노)피리미딘-5-카르복사미드 (40)]



[0348]

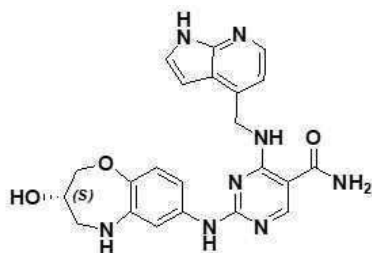
[0349] 실시예 2를 제조하는 상기 기재된 방법의 - 중간체 (S)-7-아미노-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[1,4]옥사진-3-올을 이용한 것을 제외하면 - 유사한 단계에 따라서, 본 실시예의 화합물을 제조할 수 있다.

ESI-MS: $[M+H]^+ = 345.3$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : ppm 10.29 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.10-8.14 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.75-6.89 (m, 3H), 4.16-4.21 (m, 2H), 3.85-3.94 (m, 2H), 3.78-3.84 (m, 2H), 3.47-3.54 (m, 1H), 1.15-1.20 (m, 3H).

[0350]

[0351] [실시예 41: 4-((1H-피롤로[2,3]피리딘-4-메틸아미노)-2-((S)-2,3,4,5-테트라하이드로-3-하이드록시벤조[1,4]옥사진-7-아미노)피리미딘-5-카르복사미드 (41)]



[0352]

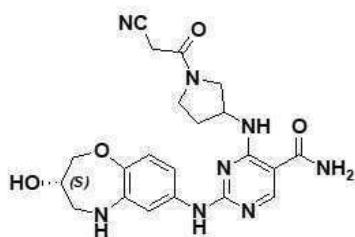
[0353] 실시예 2를 제조하는 상기 기재된 방법의 - 중간체 (S)-7-아미노-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[1,4]옥사진-3-올을 이용한 것을 제외하면 - 유사한 단계에 따라서, 본 실시예의 화합물을 제조할 수 있다.

ESI-MS: $[M+H]^+ = 447.1$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : ppm 12.05 (s, 1H), 11.65 (d, $J = 27.1$ Hz, 1H), 10.28 (d, $J = 41.8$ Hz, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.16 (dd, $J = 28.5, 5.7$ Hz, 2H), 7.57 (t, $J = 20.9$ Hz, 2H), 7.00 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.74 - 6.53 (m, 2H), 6.41 (s, 1H), 4.07 (dd, $J = 25.2, 9.4$ Hz, 2H), 3.95 - 3.69 (m, 3H), 3.24 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 3.01 (s, 1H).

[0354]

[0355] [실시예 42: 4-((1-시아노아세틸-3-피롤리딘닐아미노)-2-((S)-2,3,4,5-테트라하이드로-3-하이드록시벤조[1,4]옥사진-7-아미노)피리미딘-5-카르복사미드 (42)]



[0356]

[0357] 실시예 2를 제조하는 상기 기재된 방법의 - 중간체 (S)-7-아미노-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[1,4]옥사진-3-올을 이용한 것을 제외하면 - 유사한 단계에 따라서, 본 실시예의 화합물을 제조할 수 있다.

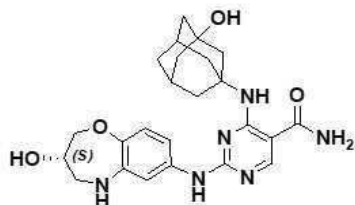
ESI-MS: $[M+H]^+ = 453.2$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{MeOD-}d_4$) δ : ppm 8.36 (s, 1H), 6.93-6.96 (m, 2H), 6.85 (br, 1H), 4.63-4.73 (m, 1H), 4.25-4.30 (m, 1H), 4.02-4.07 (m, 2H), 3.80-3.86 (m, 3H), 3.52-3.70 (m, 4H), 2.14-2.18 (m, 2H).

[0358]

[0359]

[실시예 43: 4-((1-하이드록시아다만탄-3-아미노)-2-((S)-2,3,4,5-테트라하이드로-3-하이드록시벤조[1,4]옥사진-7-아미노)피리미딘-5-카르복사미드 (43)]



[0360]

[0361]

실시예 2를 제조하는 상기 기재된 방법의 - 중간체 (S)-7-아미노-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[1,4]옥사진-3-올을 이용한 것을 제외하면 - 유사한 단계에 따라서, 본 실시예의 화합물을 제조할 수 있다.

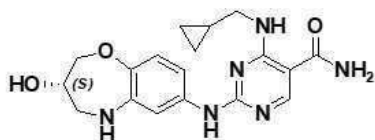
ESI-MS: $[M+H]^+ = 467.2$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : ppm 8.30 (m, 1H), 6.91 (d, $J = 8.4$, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.69 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 2.1$ Hz, 1H), 4.35-4.29 (m, 1H), 4.07-4.02 (m, 1H), 3.49-3.43 (m, 1H), 3.33-3.25 (m, 1H), 2.23 (br, 2H), 2.01 (br, 6H), 1.66 (br, 4H), 1.55 (br, 4H).

[0362]

[0363]

[실시예 44: 4-사이클로프로필메틸아미노-2-((S)-2,3,4,5-테트라하이드로-3-하이드록시벤조[1,4]옥사진-7-아미노)피리미딘-5-카르복사미드 (44)]



[0364]

[0365]

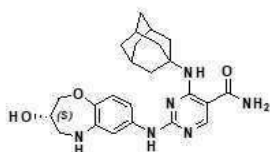
실시예 2를 제조하는 상기 기재된 방법의 - 중간체 (S)-7-아미노-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[1,4]옥사진-3-올을 이용한 것을 제외하면 - 유사한 단계에 따라서, 본 실시예의 화합물을 제조할 수 있다.

[0366]

ESI-MS: $[M+H]^+ = 371.1$.

[0367]

[실시예 45: 4-(1-아다만틸아미노)-2-((S)-2,3,4,5-테트라하이드로-3-하이드록시벤조[1,4]옥사진-7-아미노)피리미딘-5-카르복사미드 (45)]



[0368]

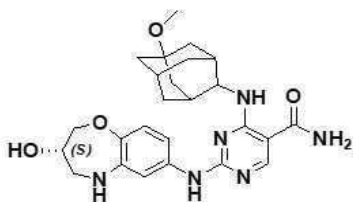
[0369]

실시예 2를 제조하는 상기 기재된 방법의 - 중간체 (S)-7-아미노-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[1,4]옥사진-3-올을 이용한 것을 제외하면 - 유사한 단계에 따라서, 본 실시예의 화합물을 제조할 수 있다.

ESI-MS: $[M+H]^+ = 451.5$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : ppm 10.48-10.56 (m, 2H), 8.51 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.74-6.94 (m, 2H), 4.16-4.21 (m, 2H), 3.79-3.93 (m, 2H), 3.29-3.35 (m, 1H), 3.01-3.08 (m, 1H), 1.99 (s, 1H), 1.63-1.85 (m, 13H).

[실시예 46: 4-(1-메톡시아다만탄-4-아미노)-2-((S)-2,3,4,5-테트라하이드로-3-하이드록시벤조[1,4]옥사진-7-아미노)피리미딘-5-카르복사미드 (46)]

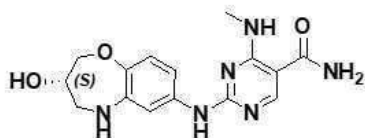


실시예 2를 제조하는 상기 기재된 방법의 - 중간체 (S)-7-아미노-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[1,4]옥사진-3-올을 이용한 것을 제외하면 - 유사한 단계에 따라서, 본 실시예의 화합물을 제조할 수 있다.

ESI-MS: $[M+H]^+ = 481.2$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : ppm 8.18 (m, 1H), 6.90 (d, $J = 8.7$, 1H), 6.77 (m, 2H), 4.31-4.27 (m, 2H), 4.06-4.03 (m, 1H), 3.49-3.43 (m, 1H), 3.26-3.21 (m, 1H), 2.88 (m, 3H), 2.24-2.19 (m, 3H), 1.90-1.82 (m, 8H), 1.65-1.60 (m, 2H).

[실시예 47: 4-메틸아미노-2-((S)-2,3,4,5-테트라하이드로-3-하이드록시벤조[1,4]옥사진-7-아미노)피리미딘-5-카르복사미드 (47)]

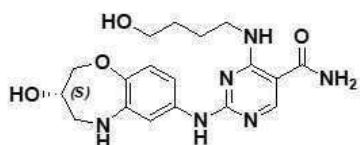


실시예 2를 제조하는 상기 기재된 방법의 - 중간체 (S)-7-아미노-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[1,4]옥사진-3-올을 이용한 것을 제외하면 - 유사한 단계에 따라서, 본 실시예의 화합물을 제조할 수 있다.

ESI-MS: $[M+H]^+ = 331.1$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : ppm 10.48 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.82 (t, $J = 12.5$ Hz, 2H), 4.18 (dd, $J = 11.8, 3.2$ Hz, 1H), 4.00 - 3.72 (m, 2H), 3.33 (dd, $J = 13.0, 4.6$ Hz, 1H), 3.16 - 2.74 (m, 4H).

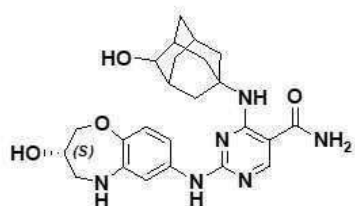
[실시예 48: 4-(4-하이드록시부틸아미노)-2-((S)-2,3,4,5-테트라하이드로-3-하이드록시벤조[1,4]옥사진-7-아미노)피리미딘-5-카르복사미드 (48)]



실시예 2를 제조하는 상기 기재된 방법의 - 중간체 (S)-7-아미노-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[1,4]옥사진-3-올을 이용한 것을 제외하면 - 유사한 단계에 따라서, 본 실시예의 화합물을 제조할 수 있다.

[0382] ESI-MS: $[M+H]^+ = 389.1$.

[0383] [실시예 49: 4-(4-하이드록시아다만틸아미노)-2-((S)-2,3,4,5-테트라하이드로-3-하이드록시벤조[1,4]옥사진-7-아미노)피리미딘-5-카르복사미드 (49)]

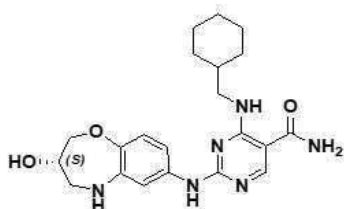


[0384]

[0385] 실시예 2를 제조하는 상기 기재된 방법의 - 중간체 (S)-7-아미노-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[1,4]옥사진-3-올을 이용한 것을 제외하면 - 유사한 단계에 따라서, 본 실시예의 화합물을 제조할 수 있다.

[0386] ESI-MS: $[M+H]^+ = 467.2$.

[0387] [실시예 50: 4-(사이클로헥실메틸아미노)-2-((S)-2,3,4,5-테트라하이드로-3-하이드록시벤조[1,4]옥사진-7-아미노)피리미딘-5-카르복사미드 (50)]



[0388]

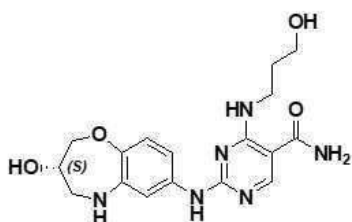
[0389] 실시예 2를 제조하는 상기 기재된 방법의 - 중간체 (S)-7-아미노-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[1,4]옥사진-3-올을 이용한 것을 제외하면 - 유사한 단계에 따라서, 본 실시예의 화합물을 제조할 수 있다.

ESI-MS: $[M+H]^+ = 413.2$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : ppm 9.16 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.72 (br, 1H), 7.06-6.97 (m, 2H), 6.62 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.13 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 4.95 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.16-4.10 (m, 1H), 3.83-3.81 (m, 1H), 3.75-3.69 (m, 1H), 3.29-3.25 (m, 1H), 3.01-2.94 (m, 1H), 1.70-1.63 (m, 6H), 1.12-1.10 (m, 5H).

[0390]

[0391] [실시예 51: 4-(3-하이드록시프로필아미노)-2-((S)-2,3,4,5-테트라하이드로-3-하이드록시벤조[1,4]옥사진-7-아미노)피리미딘-5-카르복사미드 (51)]

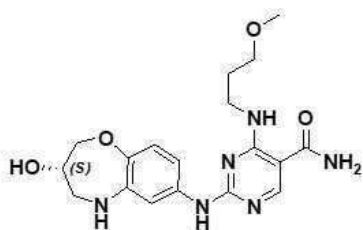


[0392]

[0393] 실시예 2를 제조하는 상기 기재된 방법의 - 중간체 (S)-7-아미노-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[1,4]옥사진-3-올을 이용한 것을 제외하면 - 유사한 단계에 따라서, 본 실시예의 화합물을 제조할 수 있다.

[0394] ESI-MS: $[M+H]^+ = 375.1$.

[0395] [실시예 52: 4-(3-메톡시프로필아미노)-2-((S)-2,3,4,5-테트라하이드로-3-하이드록시벤조[1,4]옥사진-7-아미노)피리미딘-5-카르복사미드 (52)]



[0396]

[0397]

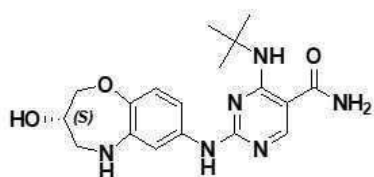
실시예 2를 제조하는 상기 기재된 방법의 - 중간체 (S)-7-아미노-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[1,4]옥사진-3-올을 이용한 것을 제외하면 - 유사한 단계에 따라서, 본 실시예의 화합물을 제조할 수 있다.

[0398]

ESI-MS: $[M+H]^+ = 389.1$.

[0399]

[실시예 53: 4-tert-부틸아미노-2-((S)-2,3,4,5-테트라하이드로-3-하이드록시벤조[1,4]옥사진-7-아미노)피리미딘-5-카르복사미드 (53)]



[0400]

[0401]

실시예 2를 제조하는 상기 기재된 방법의 - 중간체 (S)-7-아미노-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[1,4]옥사진-3-올을 이용한 것을 제외하면 - 유사한 단계에 따라서, 본 실시예의 화합물을 제조할 수 있다.

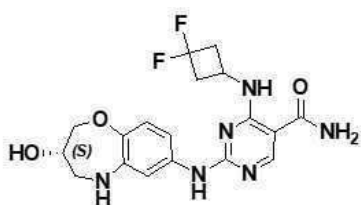
ESI-MS: $[M+H]^+ = 373.1$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 9.25 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.72 (br, 1H), 6.94-6.91 (m, 2H), 6.65 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 5.13 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 4.95 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.17-4.41 (m, 1H), 3.85-3.83 (m, 1H), 3.76-3.70 (m, 1H), 3.34-3.26 (m, 1H), 3.02-2.95 (m, 1H), 1.40 (s, 9H).

[0402]

[0403]

[실시예 54: 4-(3,3-디플루오로사이클로부틸아미노)-2-((S)-2,3,4,5-테트라하이드로-3-하이드록시벤조[1,4]옥사진-7-아미노)피리미딘-5-카르복사미드 (54)]



[0404]

[0405]

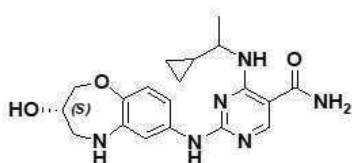
실시예 2를 제조하는 상기 기재된 방법의 - 중간체 (S)-7-아미노-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[1,4]옥사진-3-올을 이용한 것을 제외하면 - 유사한 단계에 따라서, 본 실시예의 화합물을 제조할 수 있다.

[0406]

ESI-MS: $[M+H]^+ = 407.3$.

[0407]

[실시예 55: 4-(1-사이클로프로필에틸아미노)-2-((S)-2,3,4,5-테트라하이드로-3-하이드록시벤조[1,4]옥사진-7-아미노)피리미딘-5-카르복사미드 (55)]

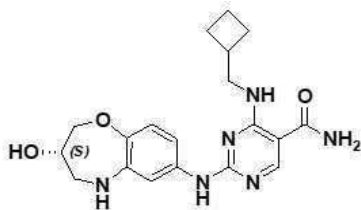


[0408]

[0409] 실시예 2를 제조하는 상기 기재된 방법의 - 중간체 (S)-7-아미노-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[1,4]옥사진-3-올을 이용한 것을 제외하면 - 유사한 단계에 따라서, 본 실시예의 화합물을 제조할 수 있다.

[0410] ESI-MS: $[M+H]^+ = 385.1$.

[0411] [실시예 56: 4-(사이클로부틸메틸아미노)-2-((S)-2,3,4,5-테트라하이드로-3-하이드록시벤조[1,4]옥사진-7-아미노)피리미딘-5-카르복사미드 (56)]



[0412]

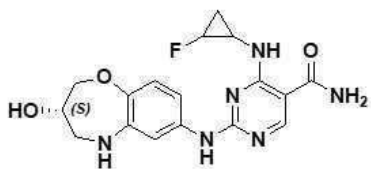
[0413] 실시예 2를 제조하는 상기 기재된 방법의 - 중간체 (S)-7-아미노-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[1,4]옥사진-3-올을 이용한 것을 제외하면 - 유사한 단계에 따라서, 본 실시예의 화합물을 제조할 수 있다.

ESI-MS: $[M+H]^+ = 385.1$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : ppm 10.37 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.02 - 6.70 (m, 3H), 4.18 (dd, $J = 11.9, 3.6$ Hz, 1H), 3.87 (ddd, $J = 22.9, 11.3, 5.7$ Hz, 2H), 3.52 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.32 (dd, $J = 13.0, 4.8$ Hz, 1H), 3.06 (dd, $J = 12.9, 7.1$ Hz, 1H), 2.69 - 2.50 (m, 3H), 2.08 - 1.91 (m, 2H), 1.91 - 1.60 (m, 4H).

[0414]

[0415] [실시예 57: 4-(2-플루오로사이클로프로필아미노)-2-((S)-2,3,4,5-테트라하이드로-3-하이드록시벤조[1,4]옥사진-7-아미노)피리미딘-5-카르복사미드 (57)]



[0416]

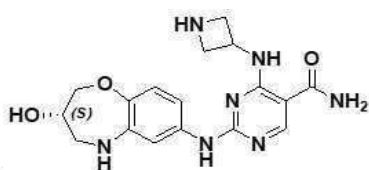
[0417] 실시예 2를 제조하는 상기 기재된 방법의 - 중간체 (S)-7-아미노-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[1,4]옥사진-3-올을 이용한 것을 제외하면 - 유사한 단계에 따라서, 본 실시예의 화합물을 제조할 수 있다.

ESI-MS: $[M+H]^+ = 375.1$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : ppm 10.76 (s, 1H), 10.14 (d, $J = 4.2$, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.28 (br, 1H), 7.72 (br, 1H), 7.37 (br, 1H), 7.16 (br, 1H), 6.95 (d, $J = 8.6$, 1H), 5.08-5.04 (m, 1H), 4.87-4.82 (m, 1H), 4.18-4.13 (m, 1H), 4.01-3.97 (m, 1H), 3.99-3.88 (m, 1H), 3.38-3.33 (m, 1H), 3.23-3.18 (m, 1H), 1.33-1.22 (m, 1H), 1.16-1.10 (m, 1H), 1.07-1.01 (m, 1H).

[0418]

[0419] [실시예 58: 4-(아제티딘-3-아미노)-2-((S)-2,3,4,5-테트라하이드로-3-하이드록시벤조[1,4]옥사진-7-아미노)피리미딘-5-카르복사미드 (58)]



[0420]

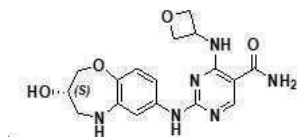
[0421] 실시예 2를 제조하는 상기 기재된 방법의 - 중간체 (S)-7-아미노-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[1,4]옥사진-3-올

을 이용한 것을 제외하면 - 유사한 단계에 따라서, 본 실시예의 화합물을 제조할 수 있다.

[0422] ESI-MS: $[M+H]^+ = 372.1$.

[0423] [실시예 59: 4-(아제티딘-3-아미노)-2-((S)-2,3,4,5-테트라하이드로-3-하이드록시벤조[1,4]옥사진-7-아미노)피리미딘-5-카르복사미드 (59)]

[0424]



[0425] 실시예 2를 제조하는 상기 기재된 방법의 - 중간체 (S)-7-아미노-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[1,4]옥사진-3-올을 이용한 것을 제외하면 - 유사한 단계에 따라서, 본 실시예의 화합물을 제조할 수 있다.

ESI-MS: $[M+H]^+ = 373.4$.

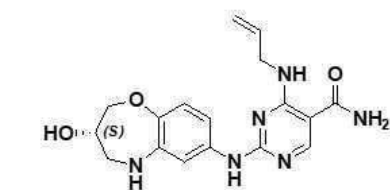
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : ppm 8.58 (s, 1H), 6.92-6.96 (m, 2H), 6.79-6.89 (m, 1H),

4.54-4.60 (m, 2H), 4.26-4.47 (m, 2H), 4.07-4.11 (m, 2H), 4.02-4.04 (m, 1H), 3.83-3.88 (m,

1H), 3.29-3.48 (m, 1H), 3.24-3.29 (m, 1H).

[0426]

[0427] [실시예 60: 4-알릴아미노-2-((S)-2,3,4,5-테트라하이드로-3-하이드록시벤조[1,4]옥사진-7-아미노)피리미딘-5-카르복사미드 (60)]

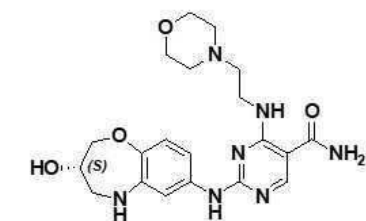


[0428]

[0429] 실시예 2를 제조하는 상기 기재된 방법의 - 중간체 (S)-7-아미노-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[1,4]옥사진-3-올을 이용한 것을 제외하면 - 유사한 단계에 따라서, 본 실시예의 화합물을 제조할 수 있다.

[0430] ESI-MS: $[M+H]^+ = 357.1$

[0431] [실시예 61: 4-(2-모르폴리노에틸아미노)-2-((S)-2,3,4,5-테트라하이드로-3-하이드록시벤조[1,4]옥사진-7-아미노)피리미딘-5-카르복사미드 (61)]

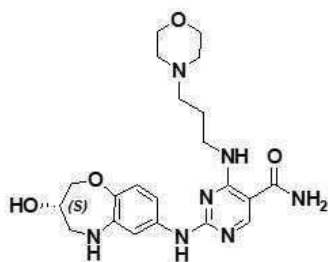


[0432]

[0433] 실시예 2를 제조하는 상기 기재된 방법의 - 중간체 (S)-7-아미노-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[1,4]옥사진-3-올을 이용한 것을 제외하면 - 유사한 단계에 따라서, 본 실시예의 화합물을 제조할 수 있다.

[0434] ESI-MS: $[M+H]^+ = 430.2$.

[0435] [실시예 62: 4-(3-모르폴리노프로필아미노)-2-((S)-2,3,4,5-테트라하이드로-3-하이드록시벤조[1,4]옥사진-7-아미노)피리미딘-5-카르복사미드 (62)]



[0436]

[0437]

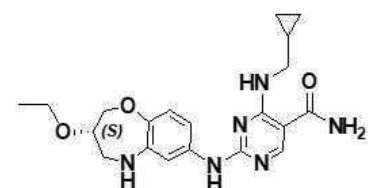
실시예 2를 제조하는 상기 기재된 방법의 - 중간체 (S)-7-아미노-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[1,4]옥사진-3-올을 이용한 것을 제외하면 - 유사한 단계에 따라서, 본 실시예의 화합물을 제조할 수 있다.

[0438]

ESI-MS: $[M+H]^+ = 444.2$.

[0439]

[실시예 63: 4-(사이클로프로필메틸아미노)-2-((S)-2,3,4,5-테트라하이드로-3-하이드록시벤조[1,4]옥사진-7-아미노)피리미딘-5-카르복사미드 (63)]



[0440]

[0441]

실시예 26을 제조하는 상기 기재된 방법의 - 중간체 (S)-3-에톡시-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[1,4]옥사진-7-아민을 이용한 것을 제외하면 - 유사한 단계에 따라서, 본 실시예의 화합물을 제조할 수 있다.

ESI-MS: $[M+H]^+ = 399.2$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : ppm 11.65 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 8.09 (s, 2H), 7.68 (s, 1H),

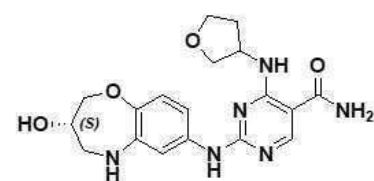
6.87 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.61 (dd, $J = 21.9, 5.3$ Hz, 2H), 4.59 - 3.51 (m, 11H), 1.15 (t, $J = 7.0$

Hz, 3H), 0.50 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 0.29 (s, 2H).

[0442]

[0443]

[실시예 64: 4-(테트라하이드로푸란-3-아미노)-2-((S)-2,3,4,5-테트라하이드로-3-하이드록시벤조[1,4]옥사진-7-아미노)피리미딘-5-카르복사미드 (64)]



[0444]

[0445]

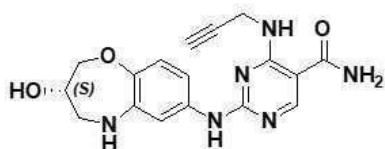
실시예 26을 제조하는 상기 기재된 방법의 - 중간체 (S)-7-아미노-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[1,4]옥사진-3-올을 이용한 것을 제외하면 - 유사한 단계에 따라서, 본 실시예의 화합물을 제조할 수 있다.

[0446]

ESI-MS: $[M+H]^+ = 387.1$.

[0447]

[실시예 65: 4-프로피닐아미노-2-((S)-2,3,4,5-테트라하이드로-3-하이드록시벤조[1,4]옥사진-7-아미노)피리미딘-5-카르복사미드 (65)]

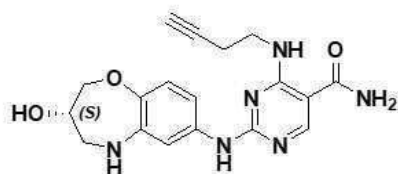


[0448]

[0449] 실시예 26을 제조하는 상기 기재된 방법의 - 중간체 (S)-7-아미노-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[1,4]옥사진-3-올을 이용한 것을 제외하면 - 유사한 단계에 따라서, 본 실시예의 화합물을 제조할 수 있다.

[0450] ESI-MS: $[M+H]^+ = 355.1$.

[0451] [실시예 66: 4-(부틴-3-아미노)-2-((S)-2,3,4,5-테트라하이드로-3-하이드록시벤조[1,4]옥사진-7-아미노)피리미딘-5-카르복사미드 (66)]



[0452]

[0453] 실시예 26을 제조하는 상기 기재된 방법의 - 중간체 (S)-7-아미노-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[1,4]옥사진-3-올을 이용한 것을 제외하면 - 유사한 단계에 따라서, 본 실시예의 화합물을 제조할 수 있다.

[0454] ESI-MS: $[M+H]^+ = 369.1$

[0455] [실시예 67: 4-(2-메탄설포닐에틸아미노)-2-((S)-2,3,4,5-테트라하이드로-3-하이드록시벤조[1,4]옥사진-7-아미노)피리미딘-5-카르복사미드 (67)]



[0456]

[0457] 실시예 26을 제조하는 상기 기재된 방법의 - 중간체 (S)-7-아미노-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[1,4]옥사진-3-올을 이용한 것을 제외하면 - 유사한 단계에 따라서, 본 실시예의 화합물을 제조할 수 있다.

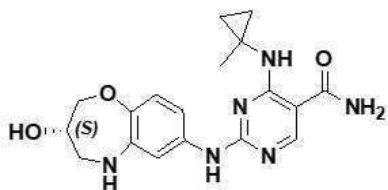
ESI-MS: $[M+H]^+ = 423.4$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{MeOD-}d_4$) δ : ppm 8.35 (s, 1H), 7.11-7.12 (m, 1H), 6.95-6.98 (m, 1H),

6.89 (s, 1H), 4.23-4.29 (m, 2H), 4.05-4.10 (m, 4H), 3.44-3.52 (m, 3H), 3.02 (s, 3H).

[0458]

[0459] [실시예 68: 4-(1-메틸사이클로프로필아미노)-2-((S)-2,3,4,5-테트라하이드로-3-하이드록시벤조[1,4]옥사진-7-아미노)피리미딘-5-카르복사미드 (68)]



[0460]

[0461] 실시예 26을 제조하는 상기 기재된 방법의 - 중간체 (S)-7-아미노-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[1,4]옥사진-3-올을 이용한 것을 제외하면 - 유사한 단계에 따라서, 본 실시예의 화합물을 제조할 수 있다.

ESI-MS: $[M+H]^+ = 371.1$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : ppm 10.74 (s, 1H), 10.14 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.26 (s,

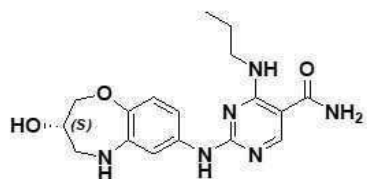
1H), 7.74 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.14 - 6.92 (m, 2H), 4.15 (dd, $J = 12.0, 3.0$ Hz, 1H), 3.94 (dt,

$J = 16.6, 5.9$ Hz, 2H), 3.36 (dd, $J = 13.0, 4.2$ Hz, 1H), 3.14 (dd, $J = 13.0, 6.7$ Hz, 1H), 1.39 (s,

3H).

[0462]

[0463] [실시예 69: 4-프로필아미노-2-((S)-2,3,4,5-테트라하이드로-3-하이드록시벤조[1,4]옥사진-7-아미노)피리미딘-5-카르복사미드 (69)]

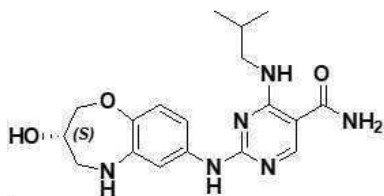


[0464]

[0465] 실시예 26을 제조하는 상기 기재된 방법의 - 중간체 (S)-7-아미노-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[1,4]옥사진-3-올을 이용한 것을 제외하면 - 유사한 단계에 따라서, 본 실시예의 화합물을 제조할 수 있다.

[0466] ESI-MS: $[M+H]^+ = 359.1$.

[0467] [실시예 70: 4-이소부틸아미노-2-((S)-2,3,4,5-테트라하이드로-3-하이드록시벤조[1,4]옥사진-7-아미노)피리미딘-5-카르복사미드 (70)]

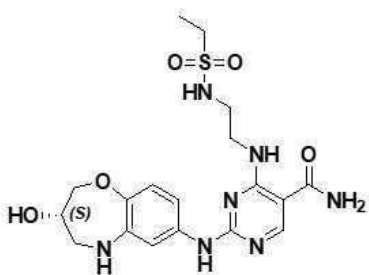


[0468]

[0469] 실시예 26을 제조하는 상기 기재된 방법의 - 중간체 (S)-7-아미노-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[1,4]옥사진-3-올을 이용한 것을 제외하면 - 유사한 단계에 따라서, 본 실시예의 화합물을 제조할 수 있다.

[0470] ESI-MS: $[M+H]^+ = 373.1$.

[0471] [실시예 71: 4-(2-에틸설포닐아미노에틸아미노)-2-((S)-2,3,4,5-테트라하이드로-3-하이드록시벤조[1,4]옥사진-7-아미노)피리미딘-5-카르복사미드 (71)]



[0472]

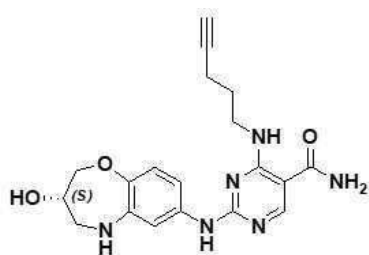
[0473] 실시예 26을 제조하는 상기 기재된 방법의 - 중간체 (S)-7-아미노-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[1,4]옥사진-3-올을 이용한 것을 제외하면 - 유사한 단계에 따라서, 본 실시예의 화합물을 제조할 수 있다.

ESI-MS: $[M+H]^+ = 452.5$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{MeOD-}d_4$) δ : ppm 8.30-8.32 (m, 1H), 6.92-6.95 (m, 2H), 6.77-6.80 (m, 1H), 4.25-4.30 (m, 1H), 4.01-4.06 (m, 2H), 3.73-3.79 (m, 4H), 3.63-3.67 (m, 1H), 3.48-3.49 (m, 1H), 3.03-3.12 (m, 2H), 1.29-1.34 (m, 3H).

[0474]

[0475] [실시예 72: 4-(펜틴-4-아미노)-2-((S)-2,3,4,5-테트라하이드로-3-하이드록시벤조[1,4]옥사진-7-아미노)피리미딘-5-카르복사미드 (72)]



[0476]

[0477]

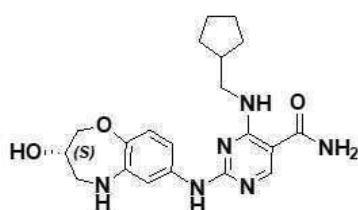
실시예 26을 제조하는 상기 기재된 방법의 - 중간체 (S)-7-아미노-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[1,4]옥사진-3-올을 이용한 것을 제외하면 - 유사한 단계에 따라서, 본 실시예의 화합물을 제조할 수 있다.

[0478]

ESI-MS: $[M+H]^+ = 383.1$.

[0479]

[실시예 73: 4-(사이클로펜틸메틸아미노)-2-((S)-2,3,4,5-테트라하이드로-3-하이드록시벤조[1,4]옥사진-7-아미노)피리미딘-5-카르복사미드 (73)]



[0480]

[0481]

실시예 26을 제조하는 상기 기재된 방법의 - 중간체 (S)-7-아미노-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[1,4]옥사진-3-올을 이용한 것을 제외하면 - 유사한 단계에 따라서, 본 실시예의 화합물을 제조할 수 있다.

ESI-MS: $[M+H]^+ = 399.5$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{MeOD-}d_4$) δ : ppm 8.30 (s, 1H), 6.93-6.96 (m, 3H), 4.24-4.29 (m, 1H),

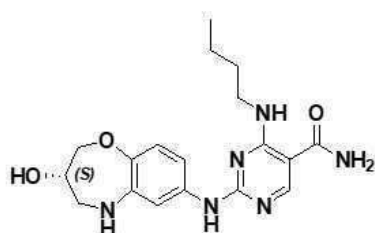
4.04-4.10 (m, 2H), 3.43-3.51 (m, 3H), 2.20-2.30 (m, 1H), 1.57-1.86 (m, 7H), 1.13-1.35 (m,

2H).

[0482]

[0483]

[실시예 74: 4-부틸아미노-2-((S)-2,3,4,5-테트라하이드로-3-하이드록시벤조[1,4]옥사진-7-아미노)피리미딘-5-카르복사미드 (74)]



[0484]

[0485]

실시예 26을 제조하는 상기 기재된 방법의 - 중간체 (S)-7-아미노-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[1,4]옥사진-3-올을 이용한 것을 제외하면 - 유사한 단계에 따라서, 본 실시예의 화합물을 제조할 수 있다.

ESI-MS: $[M+H]^+ = 373.1$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : ppm 10.62 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.14 (s,

1H), 7.68 (s, 1H), 6.84 (dd, $J = 28.1, 9.3$ Hz, 3H), 4.18 (dd, $J = 11.7, 3.2$ Hz, 1H), 4.00 - 3.77

(m, 2H), 3.40 (ddd, $J = 17.6, 13.0, 5.7$ Hz, 3H), 3.07 (dd, $J = 13.0, 7.0$ Hz, 1H), 1.54 (dd, $J =$

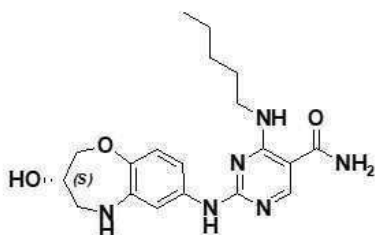
14.4, 7.2 Hz, 2H), 1.30 (dt, $J = 22.4, 11.3$ Hz, 2H), 0.89 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

[0486]

[0487]

[실시예 75: 4-펜틸아미노-2-((S)-2,3,4,5-테트라하이드로-3-하이드록시벤조[1,4]옥사진-7-아미노)피리미딘-

5-카르복사미드 (75)]



[0488]

[0489]

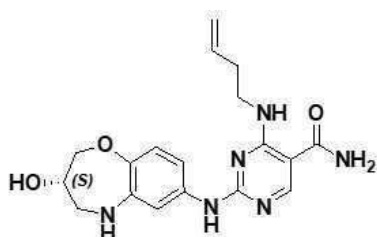
실시예 26을 제조하는 상기 기재된 방법의 - 중간체 (S)-7-아미노-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[1,4]옥사진-3-올을 이용한 것을 제외하면 - 유사한 단계에 따라서, 본 실시예의 화합물을 제조할 수 있다.

[0490]

ESI-MS: $[M+H]^+ = 387.2$.

[0491]

[실시예 76: 4-(부트-3-엔-1-일아미노)-2-((S)-2,3,4,5-테트라하이드로-3-하이드록시벤조[1,4]옥사진-7-아미노)피리미딘-5-카르복사미드 (76)]



[0492]

[0493]

실시예 26을 제조하는 상기 기재된 방법의 - 중간체 (S)-7-아미노-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[1,4]옥사진-3-올을 이용한 것을 제외하면 - 유사한 단계에 따라서, 본 실시예의 화합물을 제조할 수 있다.

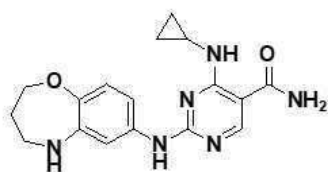
ESI-MS: $[M+H]^+ = 371.2$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : ppm 10.80 (s, 1H), 10.06 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.39 - 7.11 (m, 3H), 6.93 (t, $J = 13.1$ Hz, 2H), 5.80 (m, 1H), 5.18 - 5.01 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 3.95 - 3.81 (m, 1H), 3.57 (dd, $J = 12.6, 6.7$ Hz, 2H), 3.33 - 3.39 (m, 1H), 3.23 - 3.08 (m, 2H), 2.33 (q, $J = 6.7$ Hz, 2H).

[0494]

[0495]

[실시예 77: 4-(부트-3-엔-1-일아미노)-2-((S)-2,3,4,5-테트라하이드로-3-벤조[1,4]옥사진-7-아미노)피리미딘-5-카르복사미드 (77)]



[0496]

[0497]

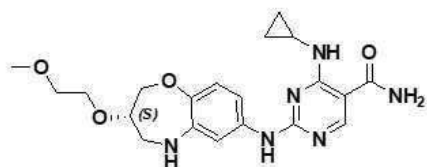
실시예 26을 제조하는 상기 기재된 방법의 - 중간체 (S)-7-아미노-2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[1,4]옥사진-3-올을 이용한 것을 제외하면 - 유사한 단계에 따라서, 본 실시예의 화합물을 제조할 수 있다.

[0498]

ESI-MS: $[M+H]^+ = 341.1$.

[0499]

[실시예 78: 4-사이클로프로필아미노-2-((S)-2,3,4,5-테트라하이드로-3-메톡시에톡시벤조[1,4]옥사진-7-아미노)피리미딘-5-카르복사미드 (78)]



[0500]

[0501]

실시예 26을 제조하는 상기 기재된 방법의 - 중간체 (S)-7-아미노-2,3,4,5-테트라하이드로-3-메톡시에톡시벤조[1,4]옥사진을 이용한 것을 제외하면 - 유사한 단계에 따라서, 본 실시예의 화합물을 제조할 수 있다.

ESI-MS: $[M+H]^+ = 415.5$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{MeOD-}d_4$) δ : ppm 8.29 (s, 1H), 6.91-7.01 (m, 3H), 4.26 (s, 2H),

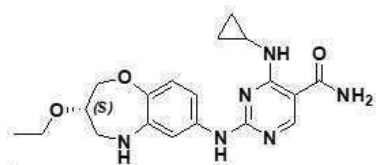
3.86-3.91 (m, 1H), 3.72-3.74 (m, 2H), 3.58-3.60 (m, 2H), 3.45-3.50 (m, 2H), 3.40 (s, 1H),

3.05-3.16 (m, 1H), 0.88-0.97 (m, 2H), 0.70-0.73 (m, 2H).

[0502]

[0503]

[실시예 79: 4-사이클로프로필아미노-2-((S)-2,3,4,5-테트라하이드로-3-에톡시벤조[1,4]옥사진-7-아미노)피리미딘-5-카르복사미드 (79)]



[0504]

[0505]

실시예 26을 제조하는 상기 기재된 방법의 - 중간체 (S)-7-아미노-2,3,4,5-테트라하이드로-3-에톡시벤조[1,4]옥사진을 이용한 것을 제외하면 - 유사한 단계에 따라서, 본 실시예의 화합물을 제조할 수 있다.

ESI-MS: $[M+H]^+ = 385.4$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{MeOD-}d_4$) δ : ppm 8.27 (s, 1H), 6.89-6.91 (m, 3H), 4.17-4.33 (m, 2H),

3.81-3.85 (m, 1H), 3.59-3.66 (m, 2H), 3.42-3.48 (m, 1H), 3.38-3.40 (m, 1H), 3.02-3.12 (m,

1H), 1.21-1.26 (m, 3H), 0.91-0.95 (m, 2H), 0.70-0.73 (m, 2H).

[0506]

[0507]

[실시예 80: 4-사이클로프로필아미노-2-((R)-2,3,4,5-테트라하이드로-3-메톡시벤조[1,4]옥사진-7-아미노)피리미딘-5-카르복사미드 (80)]



[0508]

[0509]

실시예 26을 제조하는 상기 기재된 방법의 - 중간체 (R)-7-아미노-2,3,4,5-테트라하이드로-3-메톡시벤조[1,4]옥사진을 이용한 것을 제외하면 - 유사한 단계에 따라서, 본 실시예의 화합물을 제조할 수 있다.

ESI-MS: $[M+H]^+ = 371.1$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 10.75 (s, 1H), 9.97 (d, $J = 8.7$, 1H), 8.59 (s, 1H),

8.28 (br, 1H), 7.72 (br, 1H), 7.12 (m, 2H), 6.85 (d, $J = 8.7$, 1H), 4.22-4.10 (m, 2H), 3.68-3.66

(m, 1H), 3.44-3.38 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.30-3.03 (m, 1H), 2.51-2.50 (m, 1H), 0.88-0.86 (m,

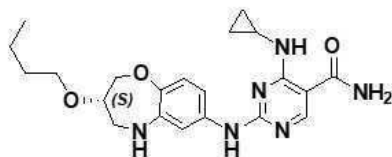
2H), 0.66-0.65 (m, 2H).

[0510]

[0511]

[실시예 81: 4-사이클로프로필아미노-2-((S)-2,3,4,5-테트라하이드로-3-부톡시벤조[1,4]옥사진-7-아미노)피리미

딘-5-카르복사미드 (81)]

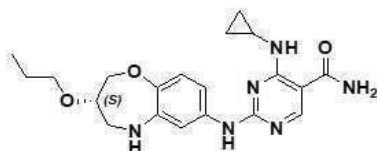


실시예 26을 제조하는 상기 기재된 방법의 - 중간체 (S)-7-아미노-2,3,4,5-테트라하이드로-3-부톡시벤조[1,4]옥사진을 이용한 것을 제외하면 - 유사한 단계에 따라서, 본 실시예의 화합물을 제조할 수 있다.

ESI-MS: $[M+H]^+ = 413.5$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 10.06 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.00 (s, 2H), 6.71-6.74 (m, 1H), 4.18-4.22 (m, 1H), 4.04-4.05 (m, 1H), 3.43-4.00 (m, 4H), 3.15-3.22 (m, 2H), 2.93-2.98 (m, 1H), 1.43-1.50 (m, 2H), 1.23-1.39 (m, 2H), 0.82-0.89 (m, 6H), 0.62 (s, 2H).

[실시예 82: 4-사이클로프로필아미노-2-((S)-2,3,4,5-테트라하이드로-3-프로폭시벤조[1,4]옥사진-7-아미노)피리미딘-5-카르복사미드 (82)]

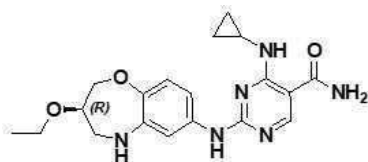


실시예 26을 제조하는 상기 기재된 방법의 - 중간체 (S)-7-아미노-2,3,4,5-테트라하이드로-3-프로폭시벤조[1,4]옥사진을 이용한 것을 제외하면 - 유사한 단계에 따라서, 본 실시예의 화합물을 제조할 수 있다.

ESI-MS: $[M+H]^+ = 399.5$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : ppm 10.54 (s, 1H), 9.81-9.82 (m, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.00 (s, 2H), 6.73-6.76 (m, 1H), 4.19-4.23 (m, 1H), 4.02-4.07 (m, 1H), 3.70-3.75 (m, 1H), 3.36-3.43 (m, 3H), 3.17-3.24 (m, 1H), 2.96-3.02 (m, 1H), 1.45-1.54 (m, 2H), 0.83-0.90 (m, 5H), 0.65-0.75 (m, 2H).

[실시예 83: 4-사이클로프로필아미노-2-((R)-2,3,4,5-테트라하이드로-3-에톡시벤조[1,4]옥사진-7-아미노)피리미딘-5-카르복사미드 (83)]

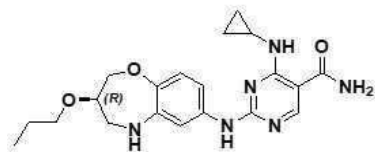


실시예 26을 제조하는 상기 기재된 방법의 - 중간체 (R)-7-아미노-2,3,4,5-테트라하이드로-3-에톡시벤조[1,4]옥사진을 이용한 것을 제외하면 - 유사한 단계에 따라서, 본 실시예의 화합물을 제조할 수 있다.

ESI-MS: $[M+H]^+ = 385.1$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : ppm 8.91 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.22-7.00 (m, 1H), 6.84 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.24 (ddd, $J = 17.2, 12.5, 5.1$ Hz, 1H), 3.87-3.35 (m, 4H), 3.05-2.81 (m, 2H), 1.26 (d, $J = 4.2$ Hz, 3H), 0.84 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 0.64 (d, $J = 4.4$ Hz, 2H).

[0523] [실시예 84: 4-사이클로프로필아미노-2-((R)-2,3,4,5-테트라하이드로-3-프로폭시벤조[1,4]옥사진-7-아미노)피리미딘-5-카르복사미드 (84)]



[0524]

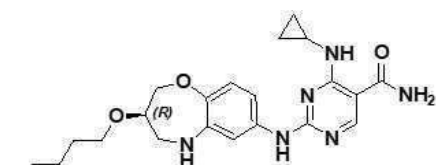
[0525] 실시예 26을 제조하는 상기 기재된 방법의 - 중간체 (R)-7-아미노-2,3,4,5-테트라하이드로-3-프로폭시벤조[1,4]옥사진을 이용한 것을 제외하면 - 유사한 단계에 따라서, 본 실시예의 화합물을 제조할 수 있다.

ESI-MS: $[M+H]^+ = 399.2$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : ppm δ 9.26 (s, 0H), 9.09 (s, 0H), 8.43 (d, $J = 24.6$ Hz, 0H), 7.74 (s, 0H), 7.09 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 8.6$ Hz, 0H), 5.22 (s, 0H), 4.07 (ddd, $J = 58.4, 12.4, 3.5$ Hz, 1H), 3.68 (s, 0H), 3.38 (dd, $J = 13.9, 7.3$ Hz, 2H), 3.17 (d, $J = 7.3$ Hz, 0H), 2.50 (s, 1H), 1.50 (dd, $J = 13.9, 6.9$ Hz, 1H), 0.94 - 0.73 (m, 2H), 0.49 (s, 2H).

[0526]

[0527] [실시예 85: 4-사이클로프로필아미노-2-((R)-2,3,4,5-테트라하이드로-3-부톡시벤조[1,4]옥사진-7-아미노)피리미딘-5-카르복사미드 (85)]



[0528]

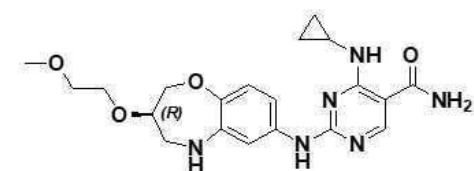
[0529] 실시예 26을 제조하는 상기 기재된 방법의 - 중간체 (R)-7-아미노-2,3,4,5-테트라하이드로-3-부톡시벤조[1,4]옥사진을 이용한 것을 제외하면 - 유사한 단계에 따라서, 본 실시예의 화합물을 제조할 수 있다.

ESI-MS: $[M+H]^+ = 413.5$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 10.06 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.00 (s, 2H), 6.71-6.74 (m, 1H), 4.18-4.22 (m, 1H), 4.04-4.05 (m, 1H), 3.43-4.00 (m, 4H), 3.15-3.22 (m, 2H), 2.93-2.98 (m, 1H), 1.43-1.50 (m, 2H), 1.23-1.39 (m, 2H), 0.82-0.89 (m, 6H), 0.62 (s, 2H).

[0530]

[0531] [실시예 86: 4-사이클로프로필아미노-2-((R)-2,3,4,5-테트라하이드로-3-메톡시에톡시벤조[1,4]옥사진-7-아미노)피리미딘-5-카르복사미드 (86)]



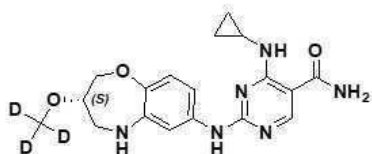
[0532]

[0533] 실시예 26을 제조하는 상기 기재된 방법의 - 중간체 (R)-7-아미노-2,3,4,5-테트라하이드로-3-메톡시에톡시벤조[1,4]옥사진을 이용한 것을 제외하면 - 유사한 단계에 따라서, 본 실시예의 화합물을 제조할 수 있다.

ESI-MS: $[M+H]^+ = 415.5$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{MeOD-}d_4$) δ : ppm 8.29 (s, 1H), 6.91-7.01 (m, 3H), 4.26 (s, 2H), 3.86-3.91 (m, 1H), 3.72-3.74 (m, 2H), 3.58-3.60 (m, 2H), 3.45-3.50 (m, 2H), 3.40 (s, 1H), 3.05-3.16 (m, 1H), 0.88-0.97 (m, 2H), 0.70-0.73 (m, 2H).

[실시예 87: 4-사이클로프로필아미노-2-((S)-2,3,4,5-테트라하이드로-3-듀테로메톡시벤조[1,4]옥사진-7-아미노)피리미딘-5-카르복사미드 (87)]

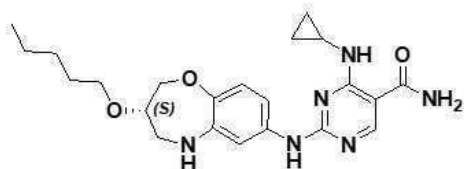


실시예 26을 제조하는 상기 기재된 방법의 - 중간체 (S)-7-아미노-2,3,4,5-테트라하이드로-3-듀테로메톡시벤조[1,4]옥사진을 이용한 것을 제외하면 - 유사한 단계에 따라서, 본 실시예의 화합물을 제조할 수 있다.

ESI-MS: $[M+H]^+ = 374.4$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : ppm 10.69 (s, 1H), 9.94-9.95 (m, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.05 (s, 2H), 6.79-6.82 (m, 1H), 4.04-4.22 (m, 2H), 3.63-3.65 (m, 1H), 3.37-3.43 (m, 1H), 3.23-3.27 (m, 1H), 2.98-3.06 (m, 1H), 0.67-0.85 (m, 2H), 0.65-0.66 (m, 2H).

[실시예 88: 4-사이클로프로필아미노-2-((S)-2,3,4,5-테트라하이드로-3-펜톡시벤조[1,4]옥사진-7-아미노)피리미딘-5-카르복사미드 (88)]

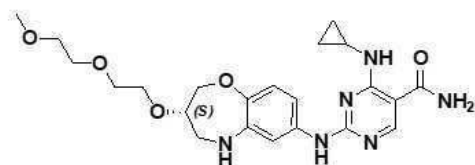


실시예 26을 제조하는 상기 기재된 방법의 - 중간체 (S)-7-아미노-2,3,4,5-테트라하이드로-3-펜톡시벤조[1,4]옥사진을 이용한 것을 제외하면 - 유사한 단계에 따라서, 본 실시예의 화합물을 제조할 수 있다.

ESI-MS: $[M+H]^+ = 427.2$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{CD}_3\text{OD-}d_4$) δ : ppm 8.28 (s, 1H), 6.90 (m, 3H), 3.81(m, 1H), 3.60(m, 2H), 3.48(m, 2H), 3.35 (m, 2H), 1.44 (m, 2H), 1.39(m, 2H), 0.97 (m, 4H), 0.70 (m, 2H).

[실시예 89: 4-사이클로프로필아미노-2-((S)-2,3,4,5-테트라하이드로-3-(2-(2-메톡시에톡시)에톡시)벤조[1,4]옥사진-7-아미노)피리미딘-5-카르복사미드 (89)]

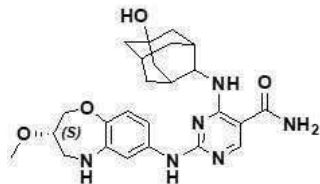


실시예 26을 제조하는 상기 기재된 방법의 - 중간체 (S)-7-아미노-2,3,4,5-테트라하이드로-3-(2-(2-메톡시에톡시)에톡시)벤조[1,4]옥사진을 이용한 것을 제외하면 - 유사한 단계에 따라서, 본 실시예의 화합물을 제조할 수

있다.

[0546] ESI-MS: $[M+H]^+ = 427.2$.

[0547] [실시예 90: 4-(1-하이드록시아다만탄-4-아미노)-2-((S)-2,3,4,5-테트라하이드로-3-메톡시벤조[1,4]옥사진-7-아미노)피리미딘-5-카르복사미드 (90)]



[0548]

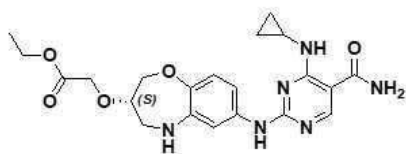
[0549] 실시예 26을 제조하는 상기 기재된 방법의 - 중간체 (S)-7-아미노-2,3,4,5-테트라하이드로-3-메톡시벤조[1,4]옥사진을 이용한 것을 제외하면 - 유사한 단계에 따라서, 본 실시예의 화합물을 제조할 수 있다.

ESI-MS: $[M+H]^+ = 481.2$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : ppm 10.50 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.29 (br, 1H), 7.71 (br, 1H), 6.93 (br, 1H), 6.73 (d, $J = 8.6$, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.24-4.19 (m, 1H), 4.11-4.06 (m, 2H), 3.65-3.62 (m, 1H), 3.45-3.37 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.26-3.19 (m, 1H), 2.12-2.07 (m, 3H), 1.74-1.65 (m, 8H), 1.50-1.46 (m, 2H).

[0550]

[0551] [실시예 91: 4-사이클로프로필아미노-2-((S)-2,3,4,5-테트라하이드로-3-에톡시카보닐메톡시벤조[1,4]옥사진-7-아미노)피리미딘-5-카르복사미드 (91)]



[0552]

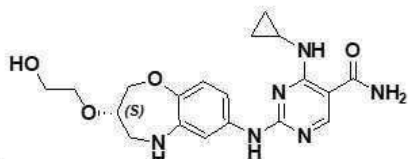
[0553] 실시예 26을 제조하는 상기 기재된 방법의 - 중간체 (S)-7-아미노-2,3,4,5-테트라하이드로-3-에톡시카보닐메톡시벤조[1,4]옥사진을 이용한 것을 제외하면 - 유사한 단계에 따라서, 본 실시예의 화합물을 제조할 수 있다.

ESI-MS: $[M+H]^+ = 443.5$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ : ppm 8.27 (s, 1H), 6.89-6.92 (m, 3H), 4.20-4.37 (m, 4H), 3.88-3.95 (m, 1H), 3.52-3.58 (m, 1H), 3.40-3.47 (m, 1H), 3.04-3.11 (m, 1H), 1.27-1.33 (m, 3H), 0.95-0.97 (m, 2H), 0.92-0.94 (m, 2H).

[0554]

[0555] [실시예 92: 4-사이클로프로필아미노-2-((S)-2,3,4,5-테트라하이드로-3-(2-하이드록시에틸)벤조[1,4]옥사진-7-아미노)피리미딘-5-카르복사미드 (92)]



[0556]

[0557] 실시예 26을 제조하는 상기 기재된 방법의 - 중간체 (S)-7-아미노-2,3,4,5-테트라하이드로-3-(2-하이드록시하이드록시하이드록시)벤조[1,4]옥사진을 이용한 것을 제외하면 - 유사한 단계에 따라서, 본 실시예의 화합물을 제조할 수 있다.

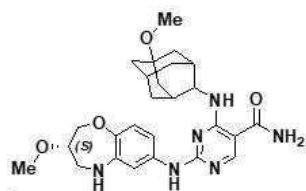
ESI-MS: $[M+H]^+ = 401.2$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ : ppm 8.30 (s, 1H), 6.93 (m, 3H), 4.28 (m, 2H), 3.74 (m, 1H), 3.63 (m, 4H), 3.48 (m, 2H), 3.07 (m, 1H), 0.97 (m, 2H), 0.70 (m, 2H).

[실시예

93:

4-(1-메톡시아다만탄-4-아미노)-2-((S)-2,3,4,5-테트라하이드로-3-메톡시벤조[1,4]옥사진-7-아미노)피리미딘-5-카르복사미드 (93)]

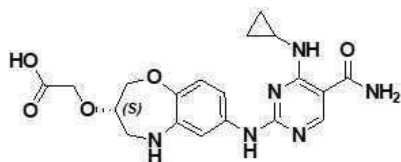


실시예 26을 제조하는 상기 기재된 방법의 - 중간체 (S)-7-아미노-2,3,4,5-테트라하이드로-3-메톡시벤조[1,4]옥사진을 이용한 것을 제외하면 - 유사한 단계에 따라서, 본 실시예의 화합물을 제조할 수 있다.

ESI-MS: $[M+H]^+ = 495.6$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : ppm 8.32 (s, 1H), 6.85-6.88 (m, 1H), 6.78 (s, 2H), 4.19-4.33 (m, 3H), 3.70-3.74 (m, 1H), 3.52-3.53 (m, 1H), 3.38-3.48 (m, 5H), 3.28 (s, 3H), 2.21-2.28 (m, 3H), 1.86-1.89 (m, 8H), 1.60-1.65 (m, 2H).

[실시예 94: 4-사이클로프로필아미노-2-((S)-2,3,4,5-테트라하이드로-3-카르복시메톡시벤조[1,4]옥사진-7-아미노)피리미딘-5-카르복사미드 (94)]

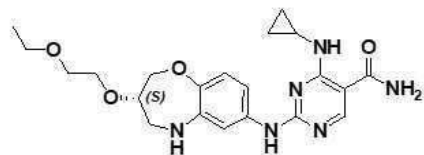


실시예 26을 제조하는 상기 기재된 방법의 - 중간체 (S)-7-아미노-2,3,4,5-테트라하이드로-3-카르복시메톡시벤조[1,4]옥사진을 이용한 것을 제외하면 - 유사한 단계에 따라서, 본 실시예의 화합물을 제조할 수 있다.

ESI-MS: $[M+H]^+ = 415.4$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ : ppm 8.29 (s, 1H), 6.89-6.97 (m, 3H), 4.29-4.31 (m, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.90-3.97 (m, 2H), 3.05-3.12 (m, 1H), 0.91-0.97 (m, 2H), 0.68-0.73 (m, 2H).

[실시예 95: 4-사이클로프로필아미노-2-((S)-2,3,4,5-테트라하이드로-3-(2-에톡시에톡시)벤조[1,4]옥사진-7-아미노)피리미딘-5-카르복사미드 (95)]



실시예 26을 제조하는 상기 기재된 방법의 - 중간체 (S)-7-아미노-2,3,4,5-테트라하이드로-3-(2-에톡시에톡시)벤조[1,4]옥사진을 이용한 것을 제외하면 - 유사한 단계에 따라서, 본 실시예의 화합물을 제조할 수 있다.

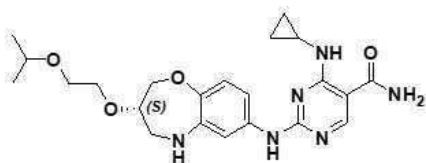
ESI-MS: $[M+H]^+ = 429.2$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : ppm 10.29 (s, 1H), 9.73 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.01 (s, 2H), 6.74 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.13 (ddd, $J = 49.6, 12.6, 3.9$ Hz, 2H), 3.78 (dd, $J = 6.6, 4.9$ Hz, 1H), 3.49 (m, 7H), 3.21 (dd, $J = 13.2, 7.3$ Hz, 1H), 2.99 (td, $J = 7.2, 3.7$ Hz, 1H), 1.09 (m, 3H), 0.84 (m, 2H), 0.63 (m, 2H).

[0570]

[0571]

[실시예 96: 4-사이클로프로필아미노-2-((S)-2,3,4,5-테트라하이드로-3-(2-이소프로폭시에톡시)벤조[1,4]옥사진-7-아미노)피리미딘-5-카르복사미드 (96)]



[0572]

[0573]

실시예 26을 제조하는 상기 기재된 방법의 - 중간체 (S)-7-아미노-2,3,4,5-테트라하이드로-3-(2-이소프로폭시에톡시)벤조[1,4]옥사진을 이용한 것을 제외하면 - 유사한 단계에 따라서, 본 실시예의 화합물을 제조할 수 있다.

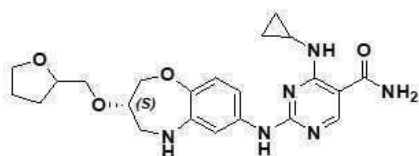
ESI-MS: $[M+H]^+ = 443.2$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ : ppm 8.28 (s, 1H), 6.87 (m, 3H), 3.88 (m, 1H), 3.69 (m, 2H), 3.63 (m, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 1.16 (m, 6H), 0.96 (m, 2H), 0.71 (m, 2H).

[0574]

[0575]

[실시예 97: 4-사이클로프로필아미노-2-((S)-2,3,4,5-테트라하이드로-3-(테트라하이드로푸란-2-메톡시)벤조[1,4]옥사진-7-아미노)피리미딘-5-카르복사미드 (97)]



[0576]

[0577]

실시예 26을 제조하는 상기 기재된 방법의 - 중간체 (S)-7-아미노-2,3,4,5-테트라하이드로-3-(테트라하이드로푸란-2-메톡시)벤조[1,4]옥사진을 이용한 것을 제외하면 - 유사한 단계에 따라서, 본 실시예의 화합물을 제조할 수 있다.

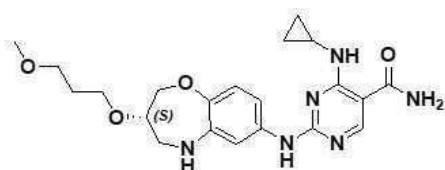
ESI-MS: $[M+H]^+ = 441.5$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : ppm 9.88 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.02-7.05 (m, 2H), 6.68-6.70 (m, 1H), 4.21-4.22 (m, 1H), 3.93-4.04 (m, 4H), 3.15-3.19 (m, 2H), 2.91-2.97 (m, 2H), 1.79-1.89 (m, 4H), 1.51-1.59 (m, 2H), 0.79-0.86 (m, 2H), 0.53-0.58 (m, 2H).

[0578]

[0579]

[실시예 98: 4-사이클로프로필아미노-2-((S)-2,3,4,5-테트라하이드로-3-(3-메톡시프로폭시)벤조[1,4]옥사진-7-아미노)피리미딘-5-카르복사미드 (98)]



[0580]

[0581] 실시예 26을 제조하는 상기 기재된 방법의 - 중간체 (S)-7-아미노-2,3,4,5-테트라하이드로-3-(3-메톡시프로폭시)벤조[1,4]옥사진을 이용한 것을 제외하면 - 유사한 단계에 따라서, 본 실시예의 화합물을 제조할 수 있다.

ESI-MS: $[M+H]^+ = 429.2$.

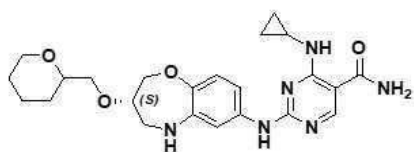
1H -NMR (300 MHz, CD_3OD) δ : ppm 8.27 (s, 1H), 6.91 (m, 3H), 3.81(m, 1H), 3.60 (m, 2H),

3.48 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.32 (m, 4H), 3.08 (m, 1H), 1.89 (m, 2H), 0.97 (m, 2H), 0.70 (m,

2H).

[0582]

[실시예 99: 4-사이클로프로필아미노-2-((S)-2,3,4,5-테트라하이드로-3-(테트라하이드로-2H-2-피라닐메톡시)벤조[1,4]옥사진-7-아미노)피리미딘-5-카르복사미드 (99)]



[0584]

[실시예 26을 제조하는 상기 기재된 방법의 - 중간체 (S)-7-아미노-2,3,4,5-테트라하이드로-3-(테트라하이드로-2H-2-피라닐메톡시)벤조[1,4]옥사진을 이용한 것을 제외하면 - 유사한 단계에 따라서, 본 실시예의 화합물을 제조할 수 있다.

ESI-MS: $[M+H]^+ = 455.5$.

1H -NMR (300 MHz, CD_3OD) δ : ppm 8.37 (s, 1H), 7.17-7.18 (m, 1H), 7.07-7.11 (m, 1H),

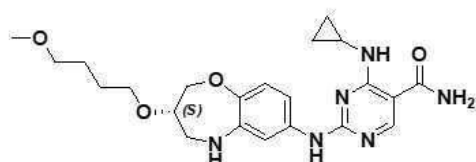
6.74-6.77 (m, 1H), 4.24-4.30 (m, 2H), 4.01-4.11 (m, 1H), 3.95-4.00 (m, 2H), 3.74-3.82 (m,

1H), 3.40-3.60 (m, 5H), 2.90-2.96 (m, 1H), 1.49-1.65 (m, 4H), 0.85-0.94 (m, 4H), 0.58-0.60

(m, 2H).

[0586]

[실시예 100: 4-사이클로프로필아미노-2-((S)-2,3,4,5-테트라하이드로-3-(4-메톡시부톡시)벤조[1,4]옥사진-7-아미노)피리미딘-5-카르복사미드 (100)]



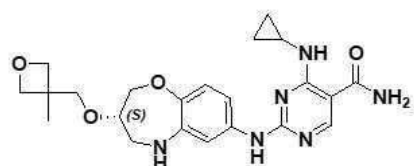
[0588]

[실시예 26을 제조하는 상기 기재된 방법의 - 중간체 (S)-7-아미노-2,3,4,5-테트라하이드로-3-(4-메톡시부톡시)벤조[1,4]옥사진을 이용한 것을 제외하면 - 유사한 단계에 따라서, 본 실시예의 화합물을 제조할 수 있다.

ESI-MS: $[M+H]^+ = 443.2$.

[0590]

[실시예 101: 4-사이클로프로필아미노-2-((S)-2,3,4,5-테트라하이드로-3-(3-메틸옥세탄-3-메톡시)벤조[1,4]옥사진-7-아미노)피리미딘-5-카르복사미드 (101)]



[0592]

[실시예 26을 제조하는 상기 기재된 방법의 - 중간체 (S)-7-아미노-2,3,4,5-테트라하이드로-3-(3-메틸옥세탄-3-메톡시)벤조[1,4]옥사진을 이용한 것을 제외하면 - 유사한 단계에 따라서, 본 실시예의 화합물을 제조할 수

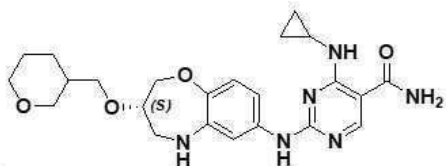
[0593]

있다.

ESI-MS: $[M+H]^+ = 441.5$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : ppm 10.25 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.45-8.57 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.92-7.05 (m, 2H), 6.73-6.76 (m, 1H), 4.22-4.39 (m, 2H), 4.05-4.10 (m, 4H), 3.71-3.81 (m, 2H), 3.55-3.60 (m, 1H), 3.25-3.28 (m, 2H), 2.95-3.01 (m, 1H), 1.25 (s, 3H), 0.83-0.88 (m, 2H), 0.65-0.70 (m, 2H).

[실시예 102: 4-사이클로프로필아미노-2-((S)-2,3,4,5-테트라하이드로-3-(테트라하이드로피란-3-메톡시)벤조[1,4]옥사진-7-아미노)피리미딘-5-카르복사미드 (102)]

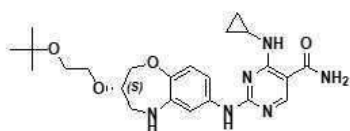


실시예 26을 제조하는 상기 기재된 방법의 - 중간체 (S)-7-아미노-2,3,4,5-테트라하이드로-3-(3-테트라하이드로피란-3-메톡시)벤조[1,4]옥사진을 이용한 것을 제외하면 - 유사한 단계에 따라서, 본 실시예의 화합물을 제조할 수 있다.

ESI-MS: $[M+H]^+ = 455.2$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{MeOD-}d_4$) δ : ppm 8.28 (s, 1H), 6.87-6.99 (m, 3H), 4.14-4.32 (m, 2H), 3.94-3.98 (m, 1H), 3.74-3.87 (m, 2H), 3.37-3.52 (m, 5H), 3.29-3.30 (m, 1H), 3.04-3.12 (m, 1H), 1.81-1.96 (m, 2H), 1.59-1.68 (m, 2H), 1.13-1.43 (m, 1H), 0.91-0.97 (m, 2H), 0.68-0.73 (m, 2H).

[실시예 103: 4-사이클로프로필아미노-2-((S)-2,3,4,5-테트라하이드로-3-(2-tert-부톡시에톡시)벤조[1,4]옥사진-7-아미노)피리미딘-5-카르복사미드 (103)]



실시예 26을 제조하는 상기 기재된 방법의 - 중간체 (S)-7-아미노-2,3,4,5-테트라하이드로-3-(2-tert-부톡시에톡시)벤조[1,4]옥사진을 이용한 것을 제외하면 - 유사한 단계에 따라서, 본 실시예의 화합물을 제조할 수 있다.

ESI-MS: $[M+H]^+ = 457.5$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : ppm 10.32 (br, 1H), 9.75 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.08 (br, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.00 (s, 2H), 6.73-6.76 (m, 1H), 4.18-4.24 (m, 1H), 4.02-4.07 (m, 1H), 3.76-3.82 (m, 1H), 3.53-3.56 (m, 2H), 3.37-3.44 (m, 3H), 3.17-3.24 (m, 1H), 2.96-3.02 (m, 1H), 1.15 (s, 9H), 0.82-0.88 (m, 2H), 0.60-0.65 (m, 2H).

[검정 실시예: 본원에 개시된 실시예 화합물에 의한 TYK2 인산화효소 활성 억제제의 측정]

TYK2 인산화효소 활성의 억제 검정: ADP-Glo™ 인산화효소 검정 (Promega, V9102)의 방법을 TYK2 인산화효소에 대한 테스트 화합물의 억제 활성을 측정하는 데 이용했다.

반응 버퍼 (40mM Tris-HCl, pH 7.5; 20 mM MgCl_2 ; 0.1 mg/mL BSA; 1 mM DTT)를 이용하여, TYK2 인산화효소

(Life Technologies로부터 구매, 품번: PR8440C)를 2배 최종 농도 (0.8 ng/mL)로 희석시켰고, 384-웰 플레이트에 5 μ L/웰로 추가했다. 테스트 약물을 10 μ M로부터, 10배 구배 희석(gradient dilution)을 수행하여, 6개의 농도를 수득하였고, 384-웰 플레이트의 실험 웰에 2.5 μ L/웰로 추가했다. 5 μ L의 물과 2.5 μ L의 버퍼를 음성 대조군 웰에 추가했다. 5 μ L의 TYK2와 2.5 μ L의 물을 양성 대조군 웰에 추가했다. 실온에서 10분 동안 배양시킨 후에, 기질 ATP 및 polyE4Y1 (Sigma, P0275)을 2.5 μ L/웰로 추가하였고, 잘 혼합한 후에, 실온에서 60분 동안 반응시켰다. 반응이 완료된 후에, 키트의 설명서에 따라서 인산화효소 활성을 검출했다. 먼저, ADP-Glo 반응 시약을 10 μ L/웰로 추가했고, 잘 혼합했으며, 실온에서 40분 동안 반응시켰다. 이어서, 인산화효소 검출 시약을 20 μ L/웰로 추가했고, 잘 혼합시킨 후에, 실온에서 30분 동안 반응시켰다. 이어서, 검출을 수행했고, 테스트 약물의 IC₅₀을 계산했다.

검정의 결과는 표 2에 제시되었다.

[표 2]

실시예 화합물	활성 IC ₅₀ (nM)	실시예 화합물	활성 IC ₅₀ (nM)
1	A	55	A
2	A	56	A
3	A	57	A
4	A	58	B
5	B	59	-
6	A	60	A
7	A	61	A
8	A	62	B
9	A	63	-
10	B	64	A
11	B	65	A
12	B	66	A
13	A	67	A
14	A	68	A
15	B	69	A
16	B	70	A
17	A	71	A
18	B	72	A
19	B	73	A
20	A	74	A
21	A	75	A
22	B	76	B
23	A	77	A
24	A	78	A
25	A	79	A
26	A	80	A
27	A	81	A
28	A	82	A
29	A	83	A
30	A	84	B
31	-	85	A
32	B	86	A
33	A	87	A

34	A	88	B
35	A	89	A
36	A	90	A
37	A	91	A
38	A	92	A
39	A	93	A
40	A	94	A
41	A	95	A
42	A	96	A
43	A	97	A
44	A	98	A
45	B	99	A
46	A	100	A
47	A	101	A
48	A	102	A
49	A	103	A
50	A		
51	A		
52	A		
53	A		
54	A		

[0609]

[0610]

상기 표 2에서,

[0611]

A는 IC_{50} 값 < 10 nM을 의미하고;

[0612]

B는 10 nM < IC_{50} 값 < 100 nM을 의미한다.

[0613]

상기 검정 실시예의 결과로부터, 본원에 개시된 실시예의 다양한 신규 피리미디닐아미드 화합물은 유의한 TYK2 인산화효소 억제 활성을 가진다고 볼 수 있다.

[0614]

JAK1 인산화효소 활성의 억제 검정: ADP-Glo™ 인산화효소 검정 (Promega, V9102)의 방법을 JAK1 인산화효소에 대한 테스트 화합물의 억제 활성을 측정하는 데 이용했다.

[0615]

검정의 결과는 표 3에 제시되었다.

[표 3]

실시예 화합물	활성 IC ₅₀ (nM)	실시예 화합물	활성 IC ₅₀ (nM)
1	A	2	A
3	A	4	B
5	B	6	B
7	B	8	B
9	A	14	B
17	B	20	B
24	B	25	B
26	A	27	A
29	A	30	B
32	B	33	B
34	A	35	B
36	B	37	A
38	A	39	B
40	B	41	A
42	B	43	A
44	A	45	B
46	A	47	B
48	A	49	A
50	B	51	B
52	B	53	B
54	B	55	A
56	A	57	A
58	B	60	A
61	B	62	B
64	B	65	A
66	A	67	B
68	A	69	A
70	A	72	A

73	A	74	A
75	A	76	A
78	A	79	A
80	B	81	B
82	A	84	B
86	B	87	A
89	A	91	A
92	A	93	A
94	A	95	A
96	A	97	A
98	A	99	A
100	A	101	A
102	A	103	A

상기 표 3에서,

A는 IC₅₀ 값 <10 nM을 의미하고;

B는 10 nM <IC₅₀ 값 <100 nM을 의미한다.

상기 검정 실시예의 결과로부터, 본원에 개시된 실시예의 다양한 신규 피리미디닐아미드 화합물은 유의한 JAK1 인산화효소 억제 활성을 가진다고 볼 수 있다.

JAK2 인산화효소 활성의 억제 검정: ADP-Glo™ 인산화효소 검정 (Promega, V9102)의 방법을 JAK2 인산화효소에 대한 테스트 화합물의 억제 활성을 측정하는 데 이용했다.

[0624] 검정의 결과는 표 4에 제시되었다.

[0625] [표 4]

실시예 화합물	활성 IC ₅₀ (nM)	실시예 화합물	활성 IC ₅₀ (nM)
2	B	7	B
9	B	24	B
25	A	26	A
27	B	34	A
38	A	44	A
46	A	48	A
49	A	50	A
51	B	53	B
54	B	55	A
56	A	57	B
60	B	61	B
64	B	65	B
66	B	67	B
68	A	69	B
70	A	72	A
73	A	74	A
75	A	76	A
78	B	79	B
80	A	82	B
84	B	86	A
87	A	89	B
90	A	91	B
92	A	93	A
94	A	95	B
96	B	97	B
98	B	101	B
102	B	103	B

[0626]

[0627] 상기 표 4에서,

[0628] A는 IC₅₀ 값 < 10nM을 의미하고;

[0629] B는 10 nM < IC₅₀ 값 < 100 nM을 의미한다.

[0630] 상기 검정 실시예의 결과로부터, 본원에 개시된 실시예의 다양한 신규 피리미디닐아미드 화합물은 유의한 JAK2 인산화효소 억제 활성을 가진다고 볼 수 있다.

[0631] **JAK3 인산화효소 활성의 억제 검정:** ADP-Glo™ 인산화효소 검정 (Promega, V9102)의 방법을 JAK3 인산화효소에 대한 테스트 화합물의 억제 활성을 측정하는 데 이용했다.

[0632] 검정의 결과는 표 5에 제시되었다.

[0633] [표 5]

실시예 화합물	활성 IC ₅₀ (nM)	실시예 화합물	활성 IC ₅₀ (nM)
2	A	24	B
25	A	34	A
38	A	44	A
46	A	50	A
51	B	53	B
54	B	55	A
56	A	57	B
60	B	61	B
64	B	65	B
66	B	67	B
68	B	69	B
70	A	72	A
73	A	74	A
75	A	76	A
77	B	78	B
79	B	80	A
81	B	82	B
86	B	87	B
89	B	90	A
91	B	92	A
93	A	94	B
95	A	96	B
97	B	98	B
101	B	102	B
103	B		

[0634]

[0635] 상기 표 5에서,

[0636] A는 IC₅₀ 값 < 10 nM을 의미하고;

[0637] B는 10 nM < IC₅₀ 값 < 100 nM을 의미한다.

[0638] 상기 검정 실시예의 결과로부터, 본원에 개시된 실시예의 다양한 신규 피리미디닐아미드 화합물은 유의한 JAK3 인산화효소 억제 활성을 가진다고 볼 수 있다.

[0639] **SYK 인산화효소 활성의 억제 검정:** ADP-Glo™ 인산화효소 검정 (Promega, V9102)의 방법을 SYK 인산화효소에 대한 테스트 화합물의 억제 활성을 측정하는 데 이용했다.

[0640] 검정의 결과는 표 6에 제시되었다.

[0641] [표 6]

실시예 화합물	활성 IC ₅₀ (nM)	실시예 화합물	활성 IC ₅₀ (nM)
1	B	24	B
25	B	44	B
57	B	60	B
66	B	68	B
69	B	72	B
76	B	78	B
79	B	80	B
86	B	87	B
89	B	90	B
91	B	92	B
94	B	95	B
96	B	97	B
98	B	99	B
100	B	101	B

[0642]

[0643] 상기 표 6에서,

[0644] A는 IC₅₀ 값 < 10 nM을 의미하고;

[0645] B는 10 nM < IC₅₀ 값 < 100 nM을 의미한다.

[0646] 상기 검정 실시예의 결과로부터, 본원에 개시된 실시예의 다양한 신규 피리미디닐아미드 화합물은 유의한 SYK 인산화효소 억제 활성을 가진다고 볼 수 있다.