



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0110566
(43) 공개일자 2021년09월08일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 487/04 (2006.01) *A61K 31/519* (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01) *A61K 31/5377* (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 487/04 (2013.01)
A61K 31/519 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2021-7014753
- (22) 출원일자(국제) 2019년10월16일
 심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2021년05월14일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2019/056455
- (87) 국제공개번호 WO 2020/081636
 국제공개일자 2020년04월23일
- (30) 우선권주장
 62/746,277 2018년10월16일 미국(US)

- (71) 출원인
이케나 온콜로지, 인코포레이티드
 미국 매사추세츠주 02210 보스턴 썸머 스트리트
 645 스위트 101
- (72) 발명자
카스트로 알프레도 씨.
 미국 매사추세츠주 02210 보스턴 노던 애비뉴 50
 내
- (74) 대리인
장훈

전체 청구항 수 : 총 22 항

(54) 발명의 명칭 **인돌 AHR 저해제 및 이의 용도**

(57) 요약

본 발명은 AHR의 저해제로서 유용한 화합물, 이의 조성물, 및 이를 사용하는 방법을 제공한다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/53 (2013.01)

A61K 31/5377 (2013.01)

A61P 29/00 (2018.01)

A61P 35/00 (2018.01)

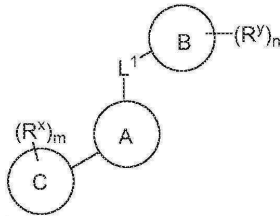
명세서

청구범위

청구항 1

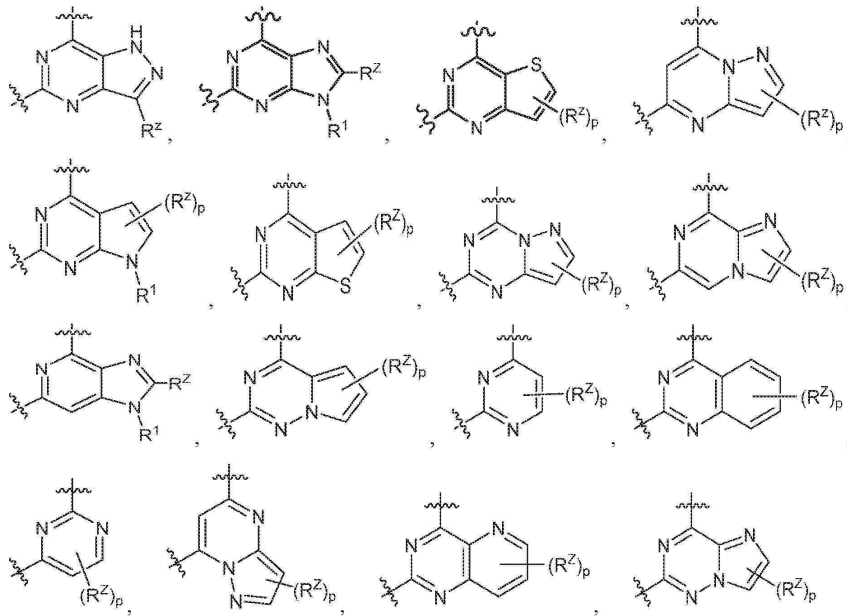
화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

화학식 I



상기 화학식 I에서,

환 A는



및 R^Z 로부터 선택되고;

각각의 p는 독립적으로, 원자가가 허용하는 바에 따라, 0, 1 또는 2이고;

각각의 R^1 은 독립적으로 R, $-\text{C}(\text{O})\text{R}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$, $-\text{SO}_2\text{R}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$, 또는 $-\text{SO}_2\text{RN}(\text{R})_2$ 로부터 선택되고;

각각의 R은, 독립적으로, 수소, 중수소이거나, C_{1-6} 지방족, 3 내지 8원 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 카보사이클릭 환, 페닐, 8 내지 10원 바이사이클릭 방향족 카보사이클릭 환, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 8원 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 헤테로사이클릭 환, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 6원 모노사이클릭 헤테로방향족 환, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 8 내지 10원 바이사이클릭 헤테로방향족 환으로부터 선택된 임의로 치환된 기이거나; 동일한 질소 상의 2개의 R은, 이의 개재 원자들과 함께, 질소 이외에도 산소, 질소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 7원 포화, 부분 불포화, 또는 방향족 환을 형성하고;

각각의 R^x , R^y , 및 R^z 는 독립적으로 R, 할로젠, 시아노, 니트로, -OR, -SR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -C(O)N(R)₂, -C(O)N(R)OR, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)SO₂R, -SO₂RN(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -C(O)OR, -S(O)R, 또는 -SO₂R로부터 선택되거나;

인접 원자들 상의 2개의 R^z 는, 이의 개재 원자들과 함께, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 7원 포화, 부분 불포화, 또는 방향족 환을 형성하거나;

동일한 탄소 상의 2개의 R^x 는 함께 =O 또는 =S를 형성하거나;

동일한 탄소 상의 2개의 R^y 는 함께 =O 또는 =S를 형성하고;

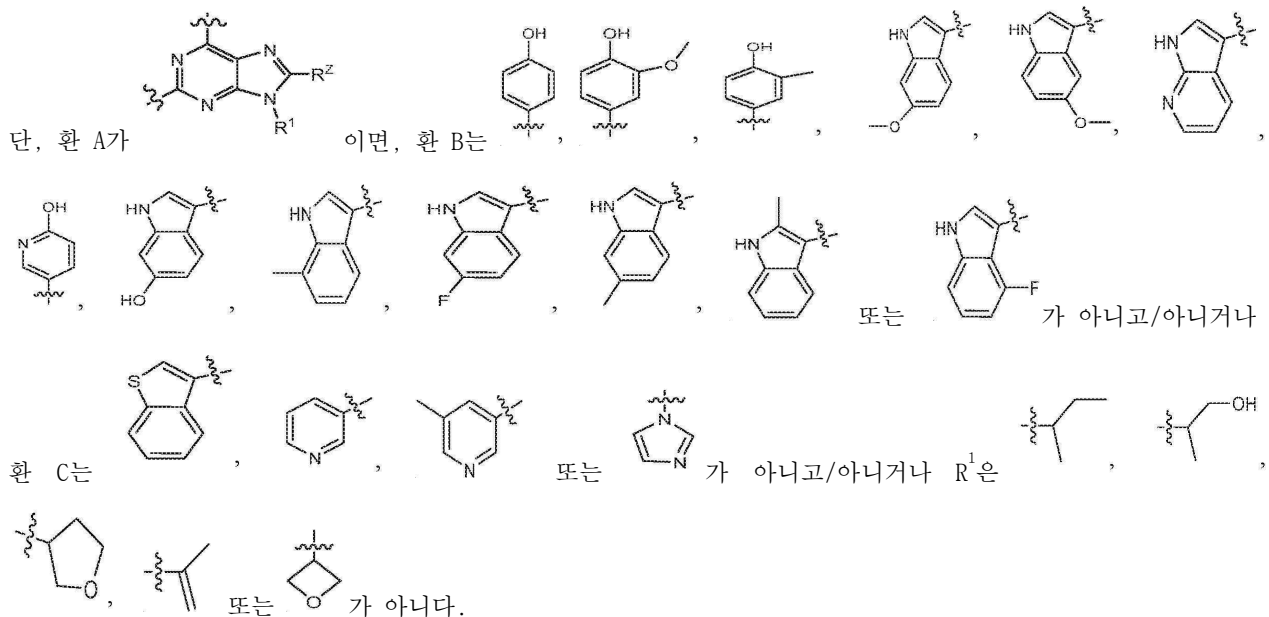
m 및 n은 각각 독립적으로 1, 2, 3, 4 또는 5이고;

환 B는 부재하거나; 4 내지 8원 포화 또는 부분 불포화 카보사이클릭 환; 페닐, 7 내지 10원 바이사이클릭 부분 불포화 또는 방향족 카보사이클릭 환, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 6원 모노사이클릭 헤테로방향족 환, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 8 내지 10원 바이사이클릭 부분 불포화 또는 헤테로아릴 환, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 12 내지 15원 부분 불포화 또는 방향족 트리사이클릭 환이고;

환 C는 페닐이거나, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 6원 포화, 부분 불포화 또는 헤테로아릴 환, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 8 내지 10원 바이사이클릭 부분 불포화 또는 헤테로아릴 환이고;

L^1 은 공유 결합이거나; 임의로 치환된 C₁₋₆원 직쇄형 또는 분지형 2가 탄화수소쇄이고, 여기서, L^1 의 메틸렌 단위는 임의로 -Cy-, -O-, -S-, -NR-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -SO₂-, -N(R)SO₂-, 또는 -SO₂N(R)-S로 대체되고;

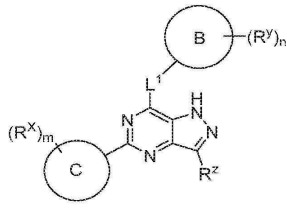
-Cy-는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 8원 2가 포화, 부분 불포화, 또는 방향족 모노사이클릭 환, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 8 내지 10원 2가 포화, 부분 불포화, 또는 방향족 바이사이클릭 환이고;



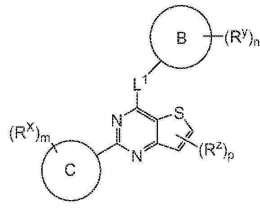
청구항 2

제1항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h, I-i, I-j, I-k, I-l, I-m,

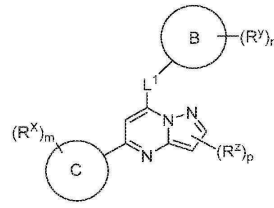
I-n, I-o, I-p, I-q, I-r, I-s, I-t 및 I-u 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는, 화합물.



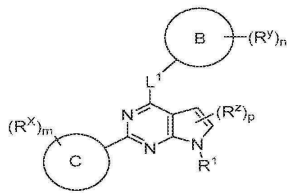
I-a



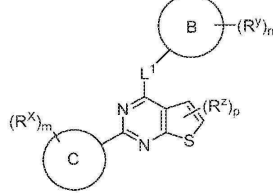
I-b



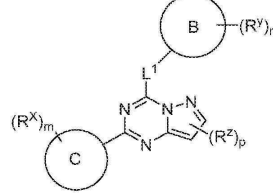
I-c



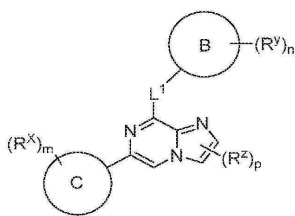
I-d



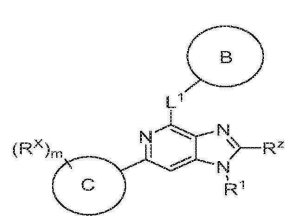
I-e



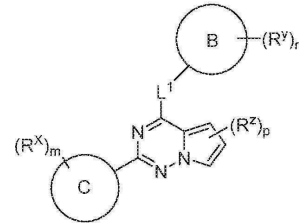
I-f



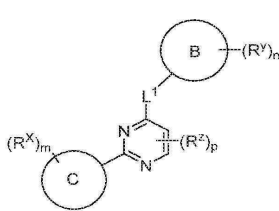
I-g



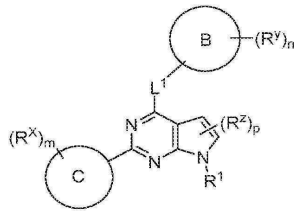
I-h



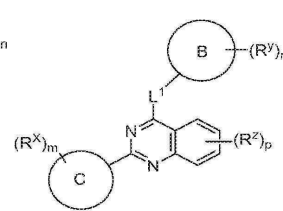
I-i



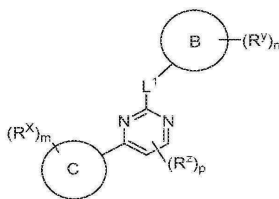
I-j



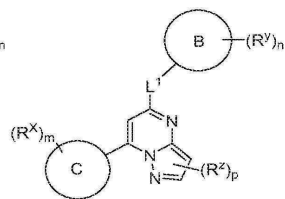
I-k



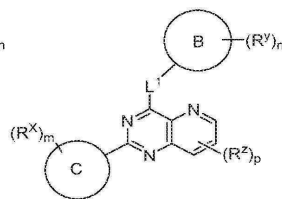
I-l



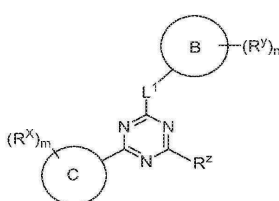
I-m



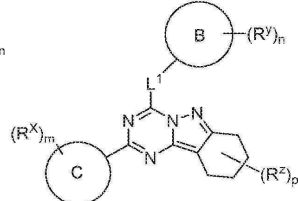
I-n



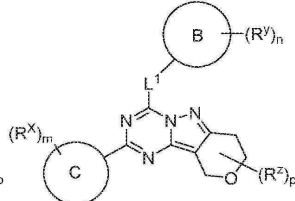
I-o



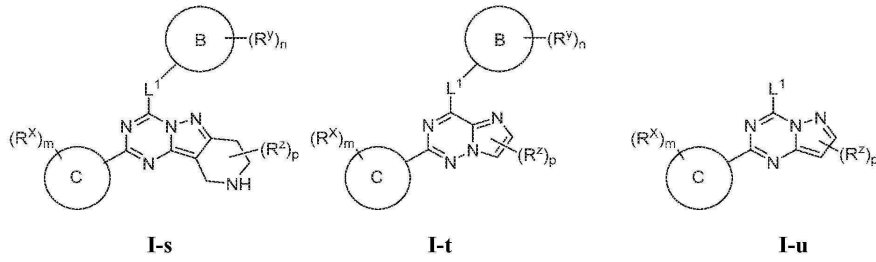
I-p



I-q

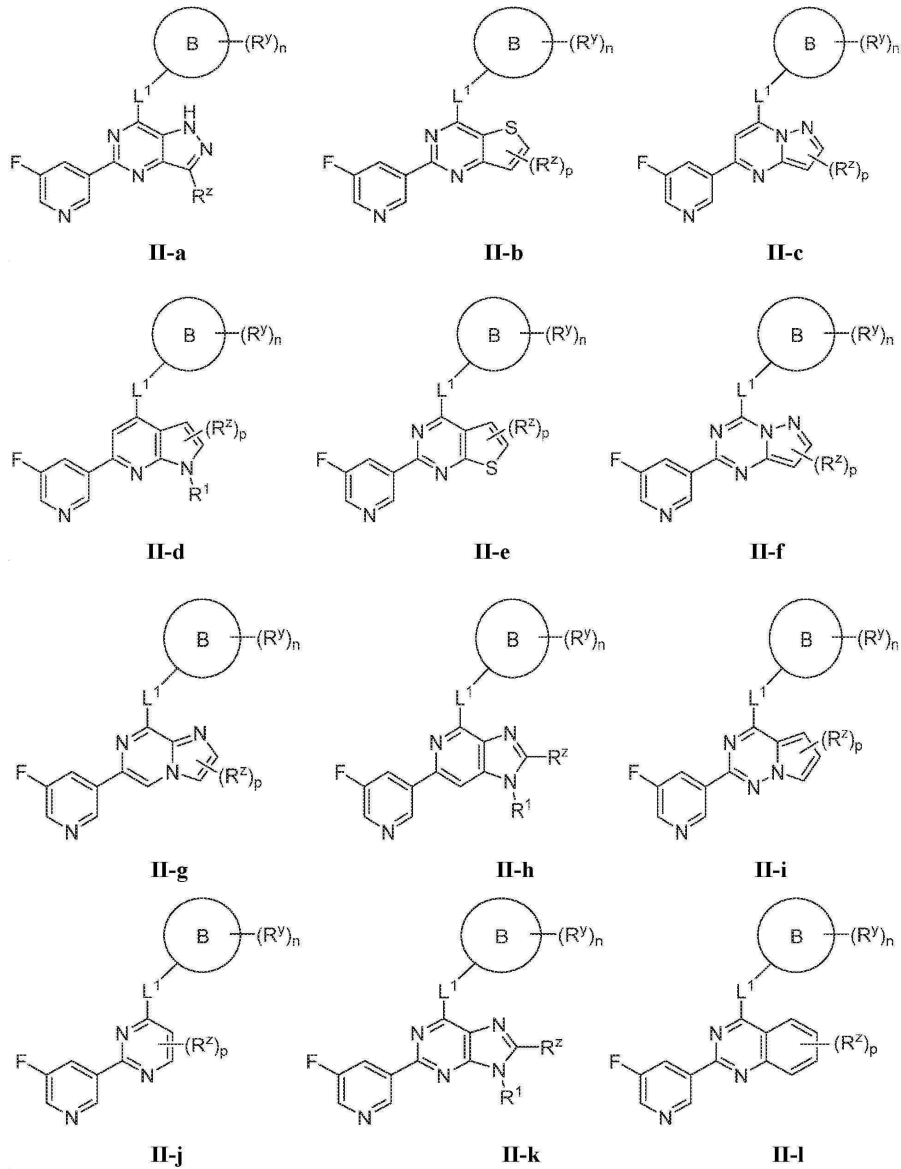


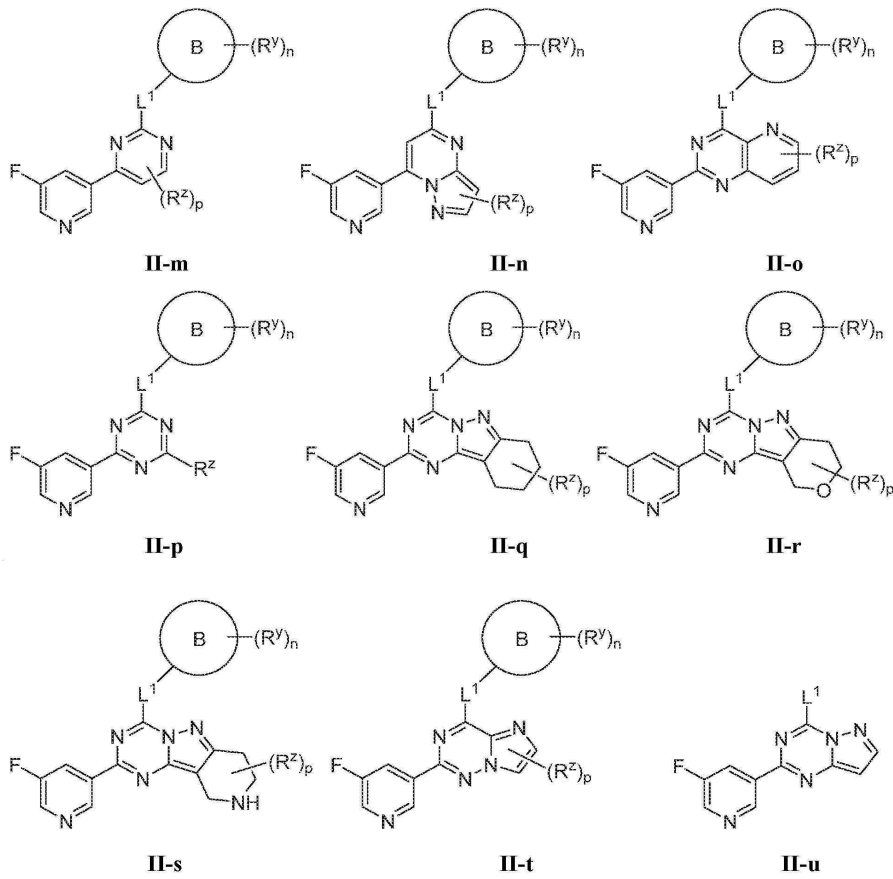
I-r



청구항 3

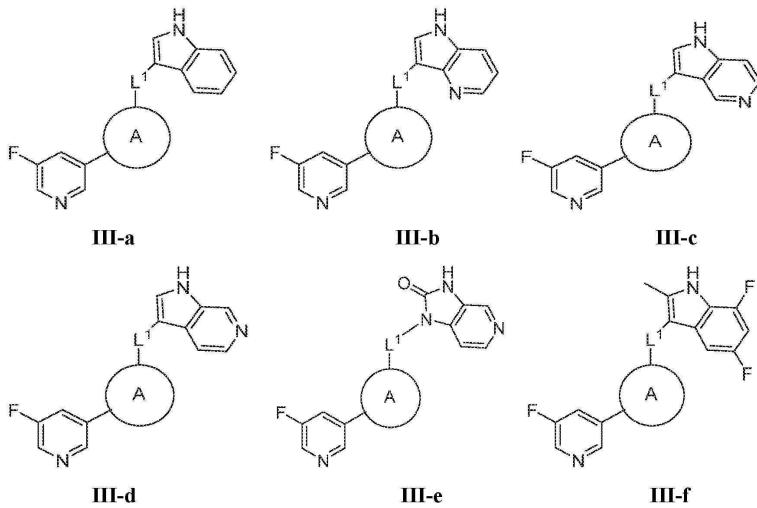
제1항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 II-a, II-b, II-c, II-d, II-e, II-f, II-g, II-h, II-i, II-j, II-k, II-l, II-m, II-n, II-o, II-p, II-q, II-r, II-s, II-t 및 II-u 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는, 화합물.

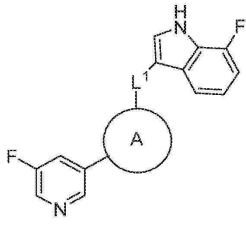




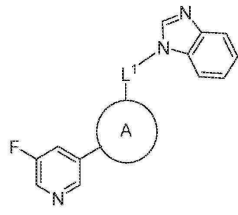
청구항 4

제1항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 III-a, III-b, III-c, III-d, III-e, III-f, III-g, III-h, III-i, III-j, III-k, III-l, III-m, III-n, III-o, III-p, III-q, III-r, III-s, III-t, III-u, III-v, III-w, III-x, III-y, III-z, III-aa, III-bb, III-cc, III-dd, III-ee, III-ff, III-gg, III-hh, III-ii, III-jj 및 III-kk 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는, 화합물.

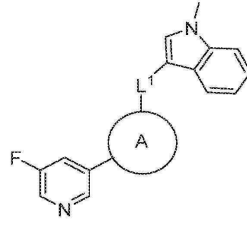




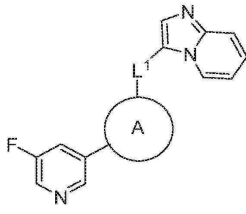
III-g



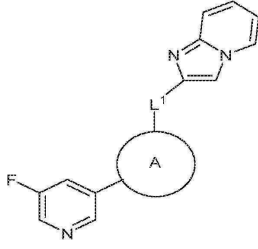
III-h



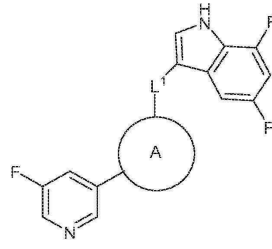
III-i



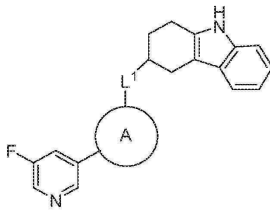
III-j



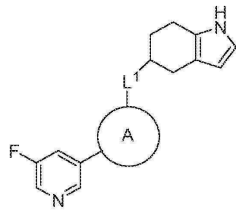
III-k



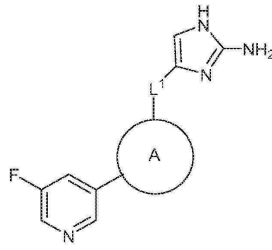
III-l



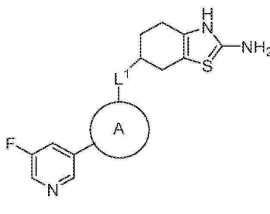
III-m



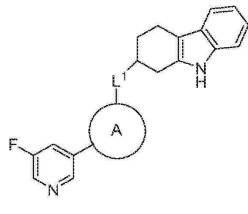
III-n



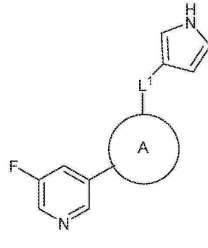
III-o



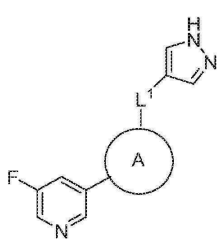
III-p



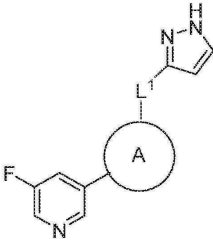
III-q



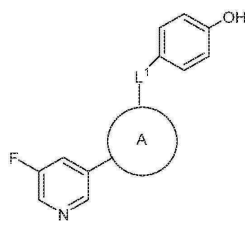
III-r



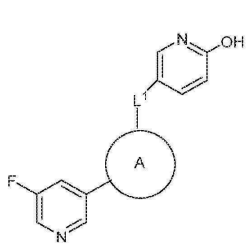
III-s



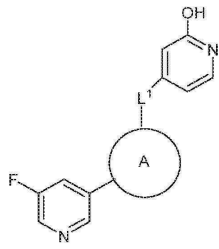
III-t



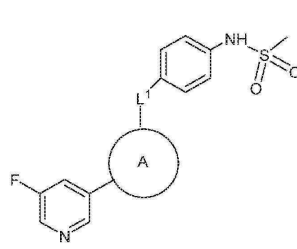
III-u



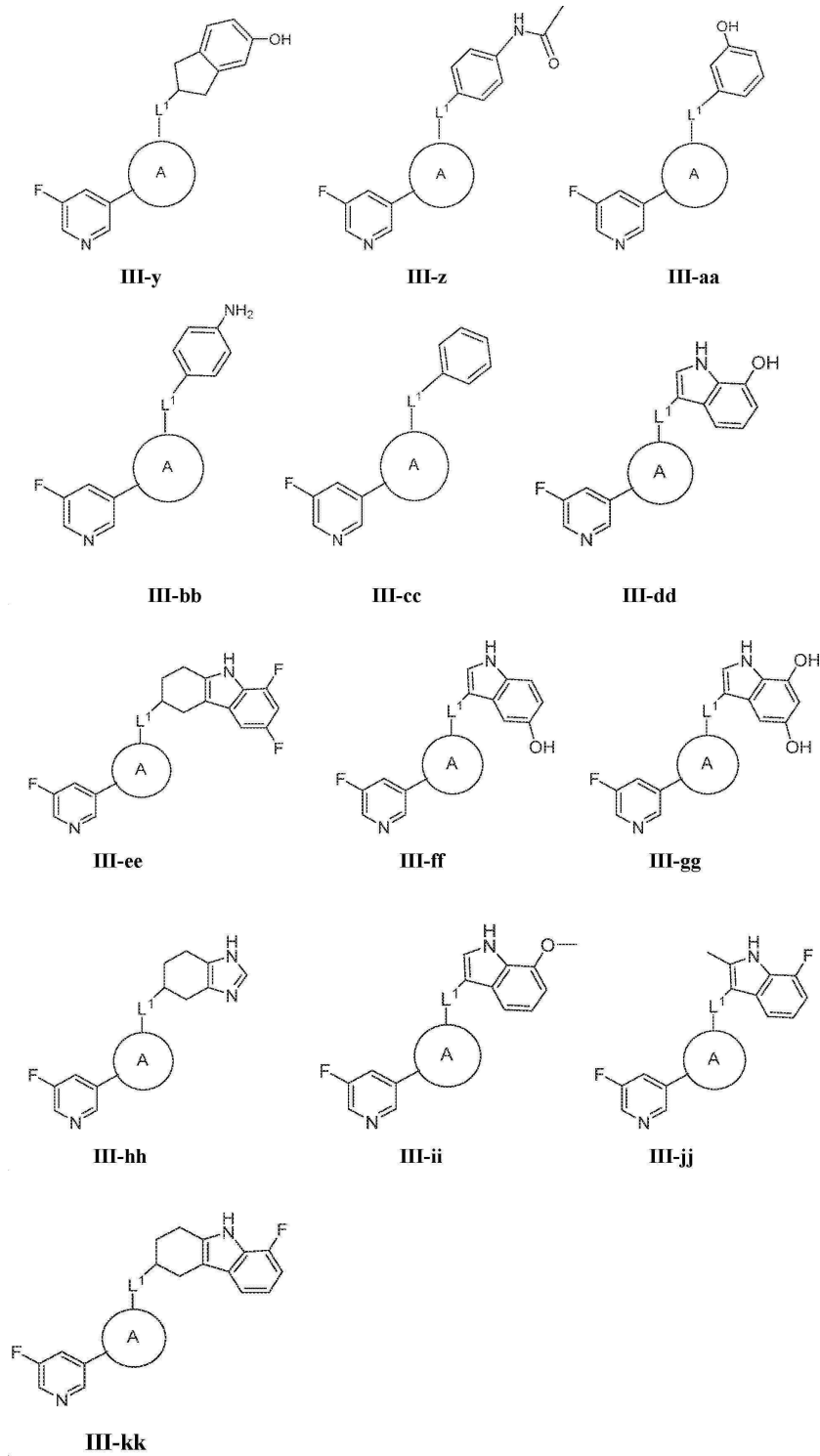
III-v



III-w

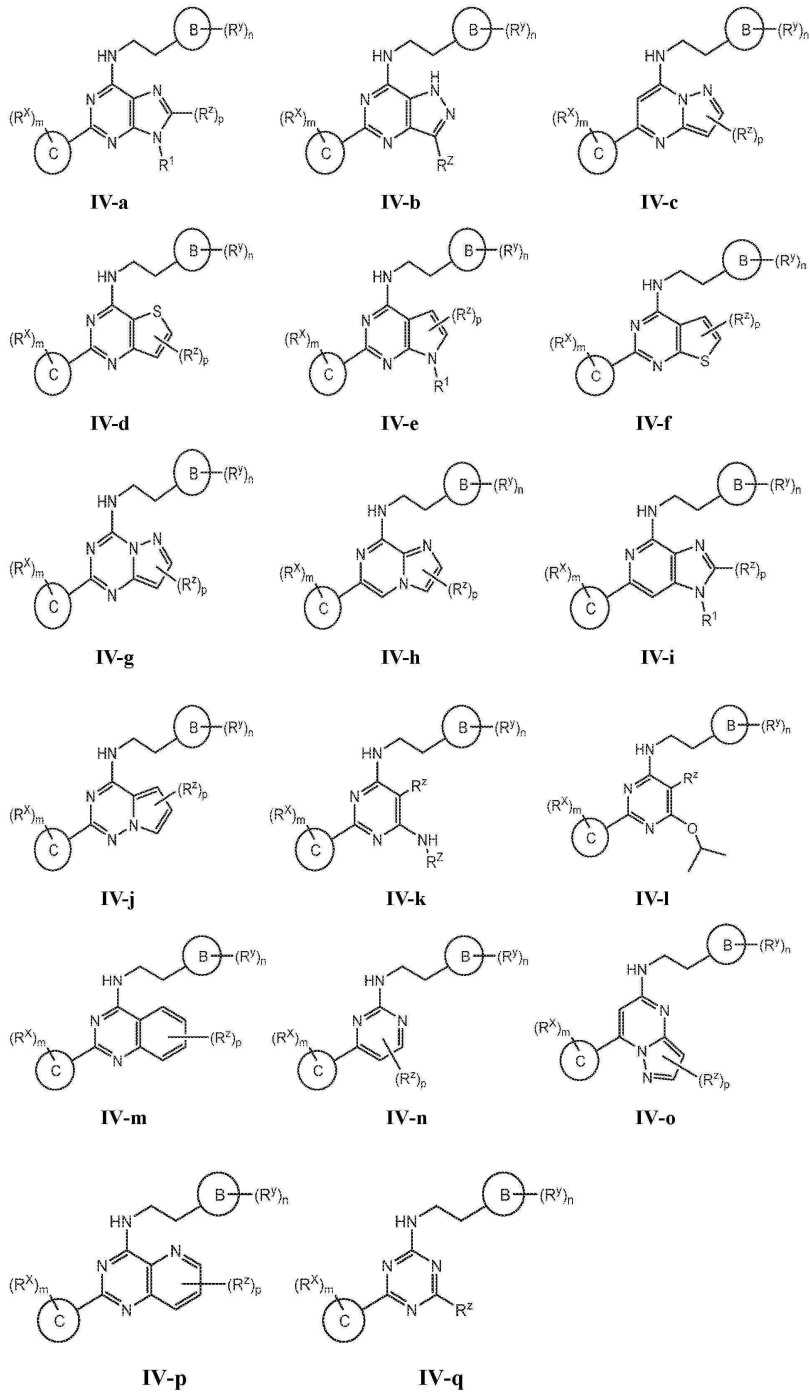


III-x



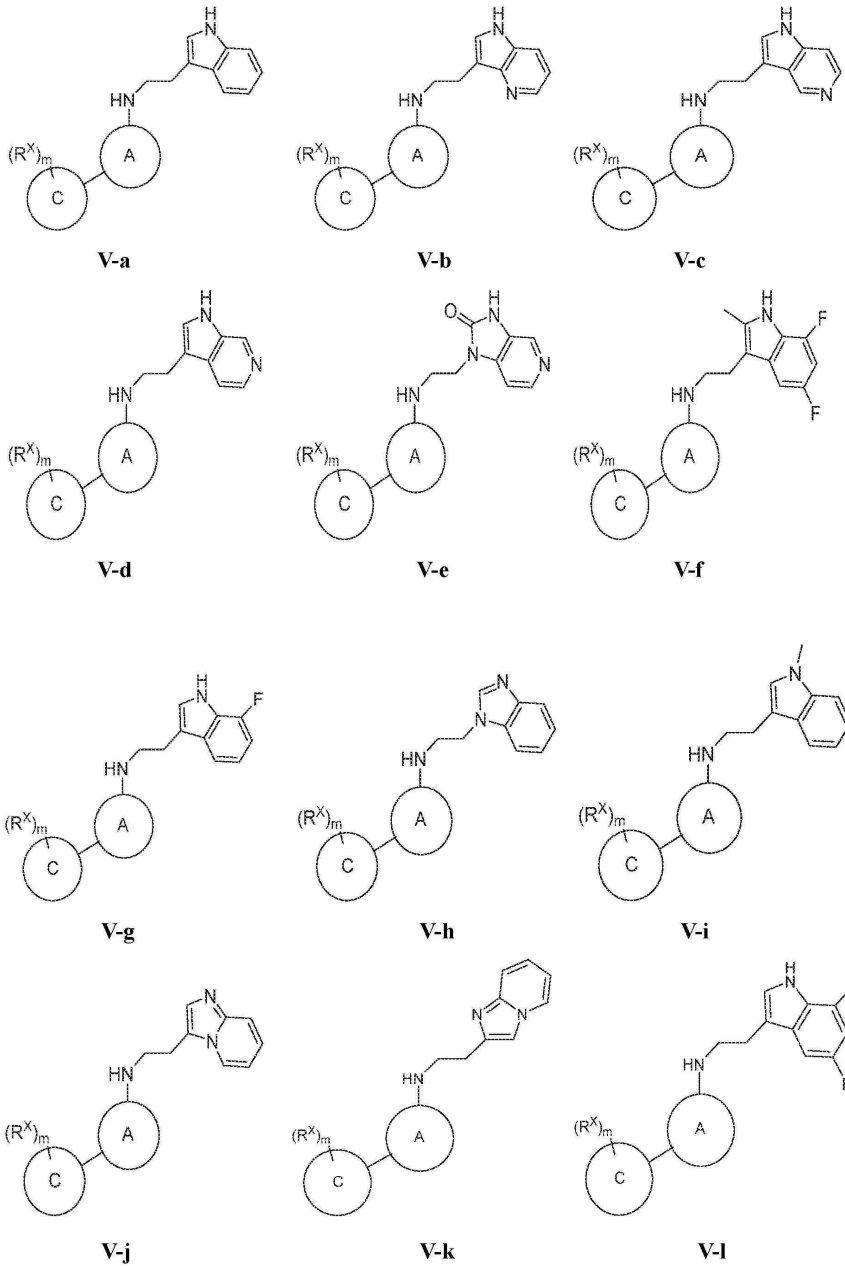
청구항 5

제1항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 IV-a, IV-b, IV-c, IV-d, IV-e, IV-f, IV-g, IV-h, IV-i, IV-j, IV-k, IV-l, IV-m, IV-n, IV-o, IV-p 및 IV-q 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는, 화합물.



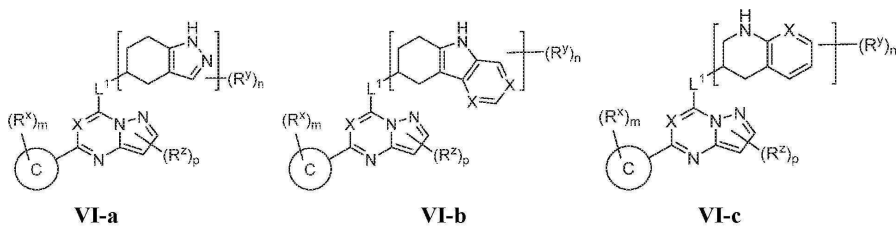
청구항 6

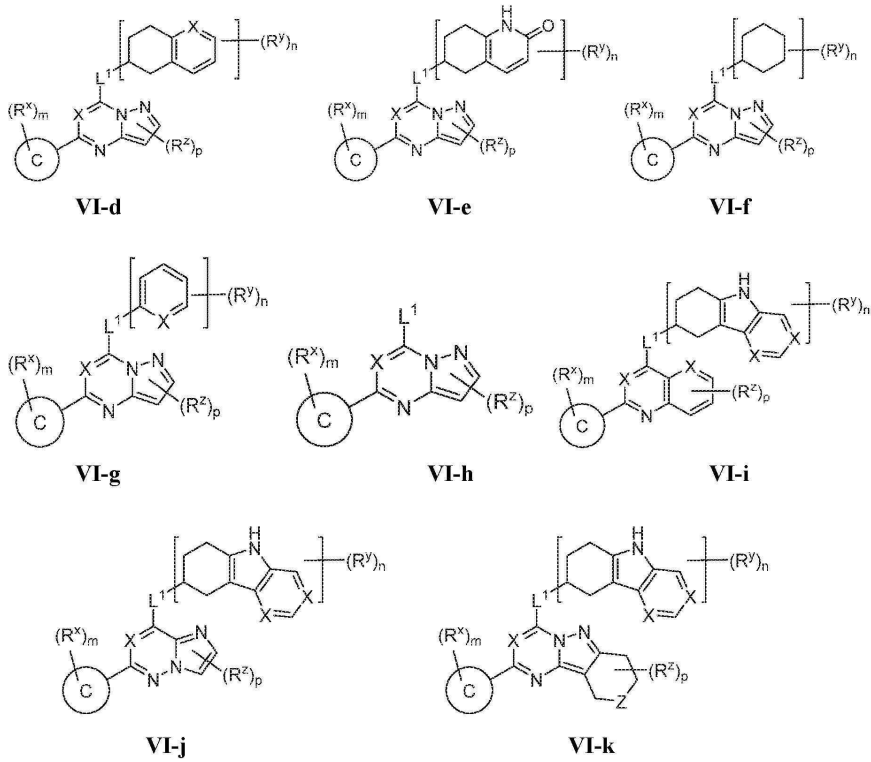
제1항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 V-a, V-b, V-c, V-d, V-e, V-f, V-g, V-h, V-i, V-j, V-k 및 V-l 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는, 화합물.



청구항 7

제1항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 VI-a, VI-b, VI-c, VI-d, VI-e, VI-f, VI-g, VI-h, VI-i, VI-j 및 VI-k 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는, 화합물.

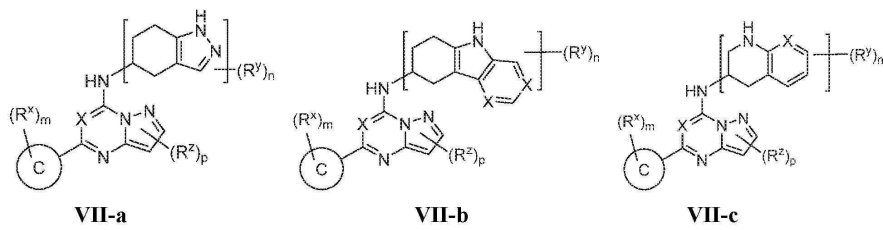


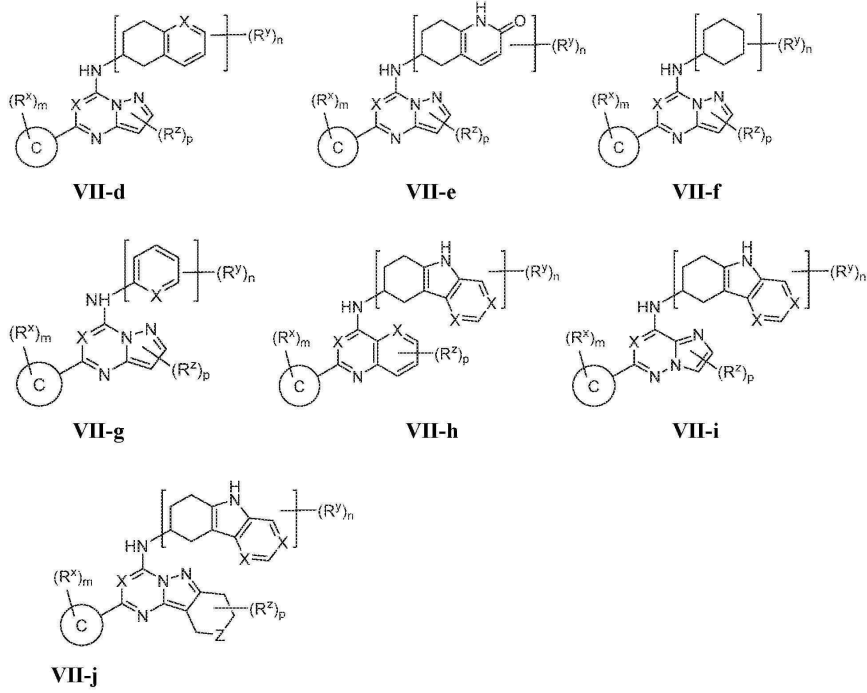


여기서, X는 N 또는 CH이고, Z는 CH₂, NH 또는 O이다.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 VII-a, VII-b, VII-c, VII-d, VII-e, VII-f, VII-g, VII-h, VII-i 및 VII-j 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는, 화합물.

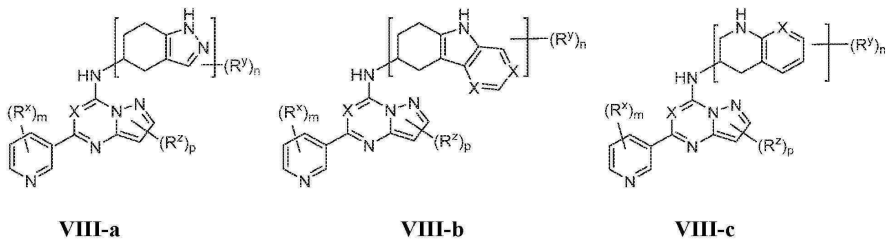


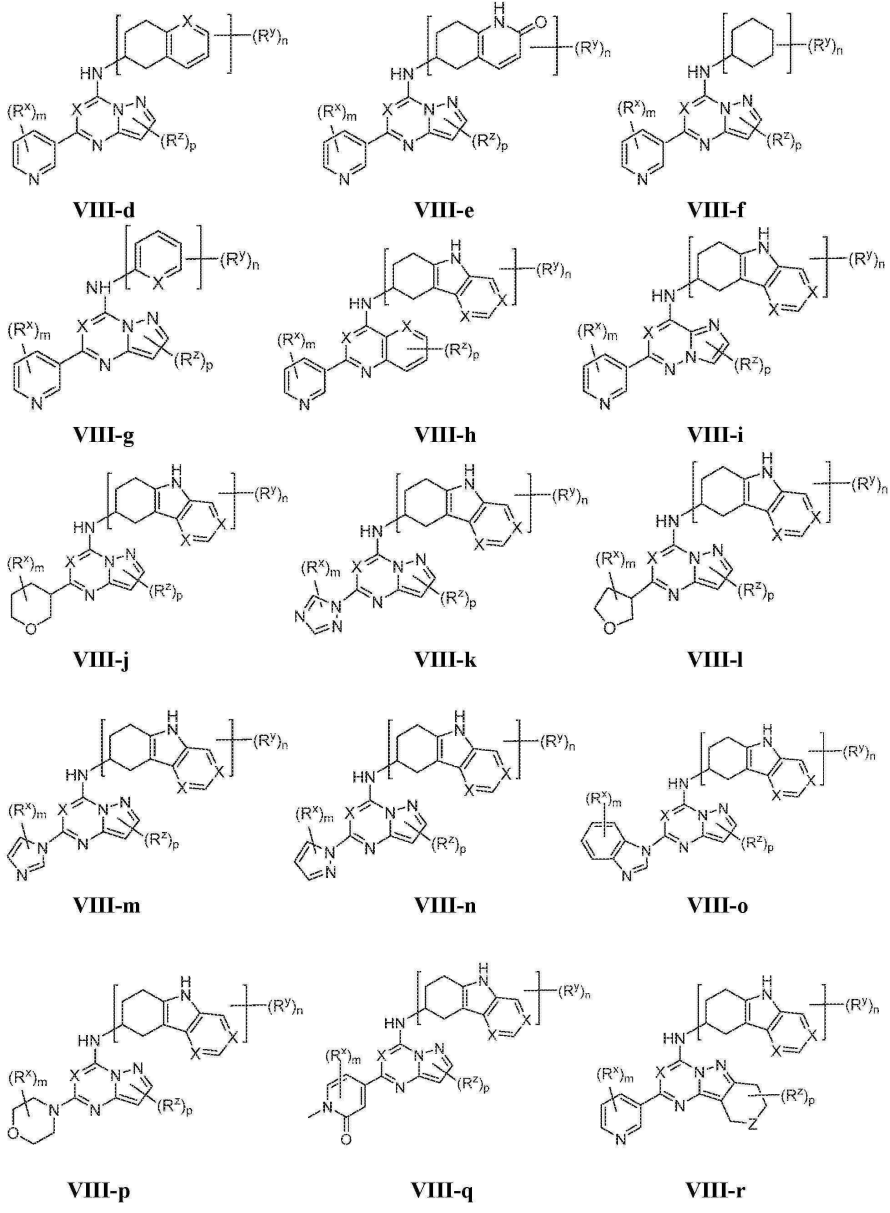


여기서, X는 N 또는 CH이고, Z는 CH₂, NH 또는 O이다.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 VIII-a, VIII-b, VIII-c, VIII-d, VIII-e, VIII-f, VIII-g, VIII-h, VIII-i, VIII-j, VIII-k, VIII-l, VIII-m, VIII-n, VIII-o, VIII-p, VIII-q 및 VIII-r 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는, 화합물.

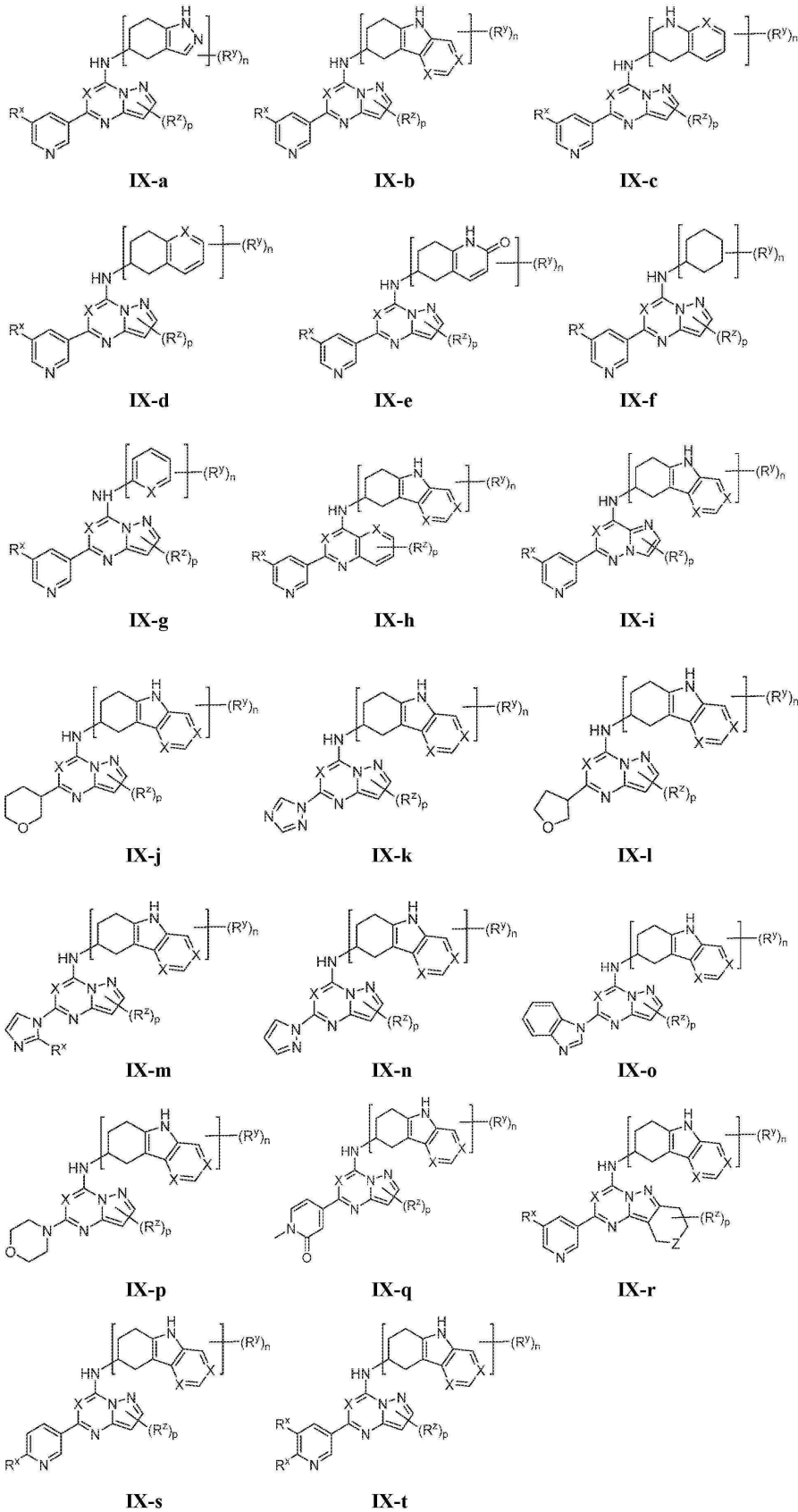




여기서, X는 N 또는 CH이고, Z는 CH₂, NH 또는 O이다.

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 IX-a, IX-b, IX-c, IX-d, IX-e, IX-f, IX-g, IX-h, IX-i, IX-j, IX-k, IX-l, IX-m, IX-n, IX-o, IX-p, IX-q, IX-r, IX-s 및 IX-t 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는, 화합물.

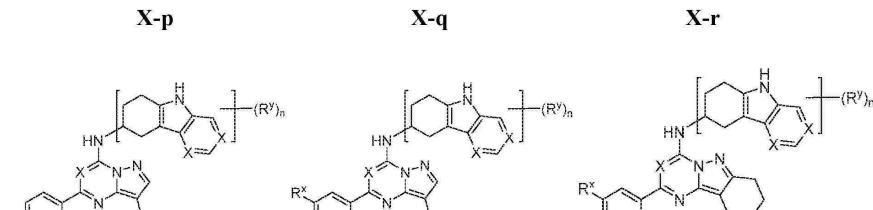
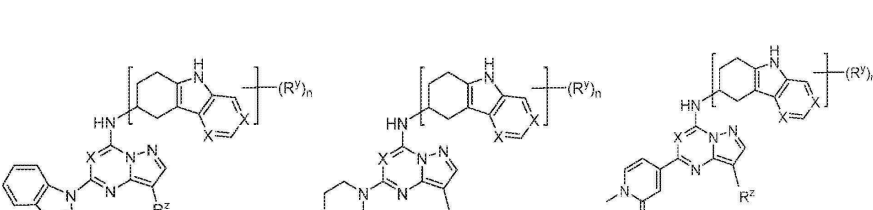
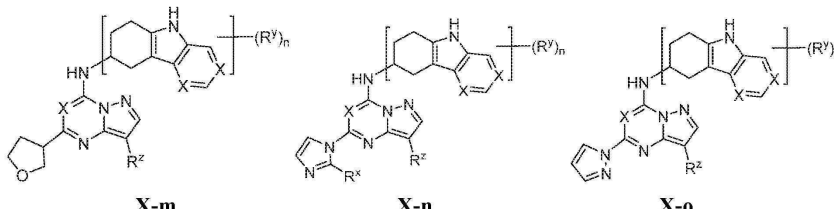
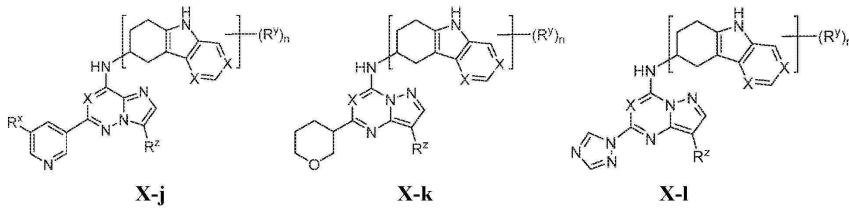
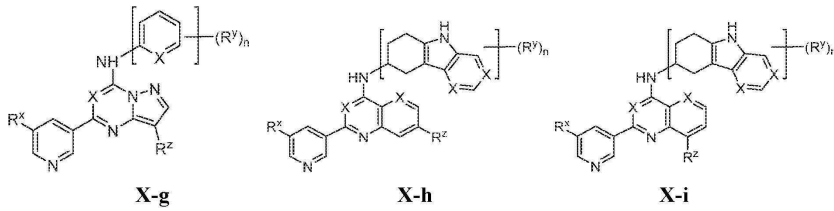
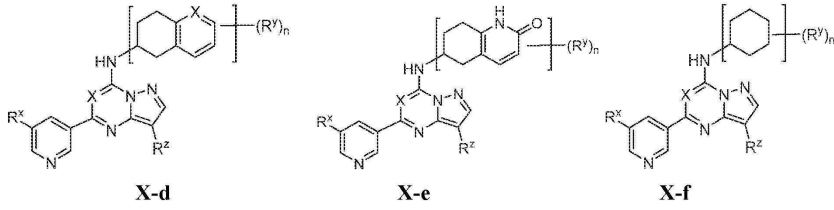
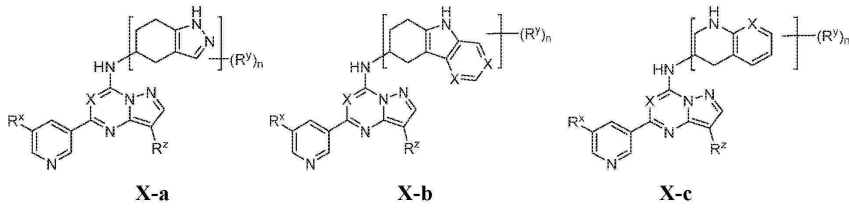


여기서, X는 N 또는 CH이고, Z는 CH₂, NH 또는 O이다.

청구항 11

제1항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 X-a, X-b, X-c, X-d, X-e, X-f, X-g, X-h, X-i, X-j, X-k, X-l, X-m, X-n, X-o, X-p, X-q, X-r, X-s, X-t 및 X-u 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로부

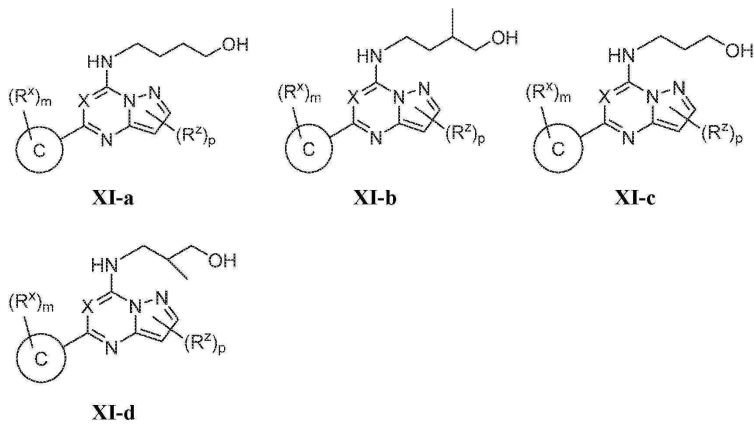
터 선택되는, 화합물.



여기서, X는 N 또는 CH이고, Z는 CH₂, NH 또는 O이다.

청구항 12

제1항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 XI-a, XI-b, XI-c 및 XI-d 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는, 화합물.



여기서, X는 N 또는 CH이다.

청구항 13

제1항에 있어서, 상기 화합물은 표 1에 도시된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 14

제1항에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 약제학적으로 허용되는 담체, 보조제, 또는 비히클을 포함하는, 조성물.

청구항 15

AHR의 저해를 필요로 하는 환자에게 제1항에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 투여함을 포함하는, AHR의 저해를 필요로 하는 환자에서 AHR을 저해하는 방법.

청구항 16

생물학적 샘플을 제1항에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염과 접촉시킴을 포함하는, 생물학적 샘플에서 AHR을 저해하는 방법.

청구항 17

AHR-매개된 장애의 치료를 필요로 하는 환자에게 제1항에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 투여함을 포함하는, AHR-매개된 장애의 치료를 필요로 하는 환자에서 AHR-매개된 장애를 치료하는 방법.

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 AHR-매개된 장애는 암인, 방법.

청구항 19

제17항에 있어서, 상기 AHR-매개된 장애는 염증 장애인, 방법.

청구항 20

제17항에 있어서, 상기 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 약제학적으로 허용되는 조성물의 일부로서 투여되는, 방법.

청구항 21

제17항에 있어서, 상기 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 경구 투여되는, 방법.

청구항 22

제18항에 있어서, 상기 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 상기 환자의 체중 1kg당 0.01 내지 100mg 범위로 투여되는, 방법.

발명의 설명

기술 분야

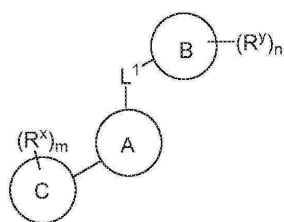
배경 기술

- [0001] 아릴 탄화수소 수용체(aryl hydrocarbon receptor)(AHR)는 HSP90에 결합된 세포질에서 리간드 없이 비활성 상태로 존재하는 전사 인자이다. 리간드 결합시, AHR은 핵으로 전위하며, 이때 이는 ARNT에 의해 이량체화되어 기능적 전사 인자를 형성한다. AHR/ARNT는 유전자 전사를 조절하는 다수의 유전자의 프로모터에서 다이옥신 반응 요소(dioxin response element)(DRE)를 결합한다. AHR에 의해 조절되는 가장 잘 알려진 유전자로는 사이토크롬 P450 유전자 Cyp1b1 및 Cyp1a1이 있으며, 이때 AHR의 활성화는 이들 유전자의 발현을 크게 증가시킨다. 따라서, Cyp1b1 및 Cyp1a1 mRNA 수준은 AHR 활성화의 선택적 관독치이다(참조: Murray et al., 2014).
- [0002] 수용체를 활성화시키는 AHR의 다수의 외인성 및 내인성 작용제(agonist)가 존재한다. 가장 잘 확인된 외인성 리간드 부류는 다이옥신이다. 확인되어야 하는 1차적 내인성 리간드들 중 하나는, TDO(Opitz 2011) 또는 IDO(Mezrich 2010)에 의해 발생하는 키누레닌(kynurenine)이다. 키누레닌은 IDO/TDO 경로에서 안정한 대사산물이며 트립토판 분해의 산물이다. 키누레닌은, 다른 DRE-구동 유전자와 마찬가지로, 다수의 세포 유형에서 Cyp1a1 및/또는 Cyp1b1 mRNA 수준의 증가에 의해 측정되는 바와 같이 AHR을 활성화시키는 것으로 나타났다.
- [0003] AHR 활성화는 종양 세포에 직접적으로 작용하고 면역억제를 간접적으로 일으킴으로써 전-종양 효과(pro-tumor effect)를 가지므로, 신체 자체의 면역계가 종양을 공격하는 것을 허용하지 않는다. 예를 들면, 다중 리간드를 통한 AHR 활성화는, FoxP3의 발현을 증가시키고, Foxp3+ T-조절 세포(regulatory cell)(Treg)라고 불리는 억제 서브세트를 향한 CD4+ T-세포의 분극(polarization)을 초래한다. 이러한 T-reg 세포는 활성화된 T 세포의 증식을 저해한다 (Funatake 2005, 기타 참조). 흥미롭게도, 키누레닌은 AHR을 통해 면역억제성 Treg를 유도하는 것으로 나타났다. 키누레닌은 AHR-널(null) T 세포에서 또는 AHR 길항제가 첨가될 때 T-reg 발생에 영향을 미치지 않는다(Mezrich). T-reg 이외에도, AHR 활성화는 억제성 Tr1 T 세포의 확장을 또한 초래한다 (Gandhi 2010). 또한, IDO의 발현은 종양 세포 및 T 세포 둘 다에서 AHR 활성화에 의해 조절되어 면역 억제를 증가시키는 것으로 나타났다 (Vogel). 면역억제성 골수 세포에서의 AHR의 역할도 있을 수 있다 (Nguyen 2013). 면역 억제는 종종 고농도의 항-염증성 사이토카인과 관련이 있으며, AHR이 이들 사이토카인 중 IL-10과 같은 다수의 사이토카인의 활성화에 관여한다는 증거가 있다 (Gandhi 2010, Wagage 2014).
- [0004] 이와 관련된 질환, 장애 및 병태를 치료하기 위한 AHR의 저해제를 개발하고자 하는 충족되지 않은 요구가 여전히 존재한다.

발명의 내용

[0005] 본 발명에 이르러, 본 발명의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 조성물이 AHR의 저해제로서 효과적인 것으로 밝혀졌다. 이러한 화합물은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이며, 여기서 각각의 변수는 본원에 정의되고 기술된다.

[0006] 화학식 I



- [0007]
- [0008] 본 발명의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 조성물은 AHR과 관련된 다양한 질환, 장애 또는 병태를 치료

하는 데 유용하다. 이러한 질환, 장애, 또는 병태는 본원에 기술된 것들을 포함한다.

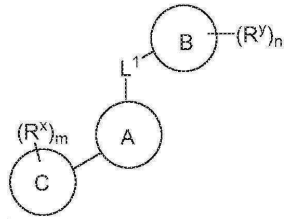
[0009] 본 발명에 의해 제공되는 화합물은 또한 생물학적 및 병리학적인 현상에서의 AHR의 연구; 세포내 신호 전달 경로의 연구; 및 시험관내 또는 생체내에서의 신규한 AHR 저해제들의 비교 평가에 유용하다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

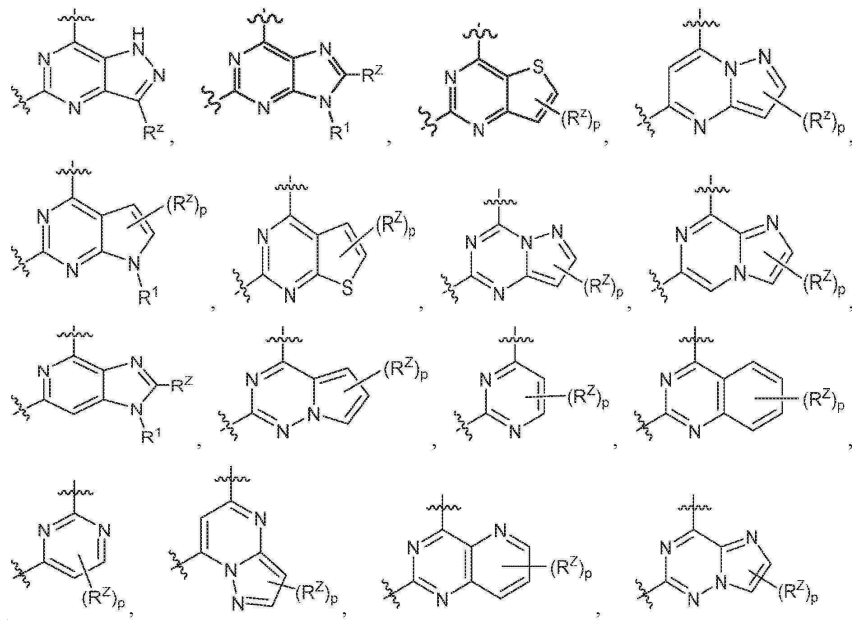
[0010] **1. 본 발명의 화합물의 일반적인 설명:**

[0011] 특정 양태에서, 본 발명은 AHR의 저해제를 제공한다. 일부 양태에서, 이러한 화합물은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다.

[0012] 화학식 I



[0013] 상기 화학식 I에서,
[0014] 환 A는



[0016] 및
[0017] 및 R^Z 로부터 선택되고;

[0018] 각각의 p는 독립적으로, 원자가가 허용하는 바에 따라, 0, 1 또는 2이고;

[0019] 각각의 R^1 은 독립적으로 R, -C(O)R, -C(O)OR, -SO₂R, -C(O)N(R)₂, 또는 -SO₂RN(R)₂로부터 선택되고;

[0020] 각각의 R은, 독립적으로, 수소, 중수소이거나, C₁₋₆ 지방족, 3 내지 8원 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 카보사이클릭 환, 페닐, 8 내지 10원 바이사이클릭 방향족 카보사이클릭 환, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 8원 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 헤테로사이클릭 환, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 6원 모노사이클릭 헤테로방향족 환, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 8 내지 10원 바이사이클릭 헤테로방향족 환으로부터 선택된 임의로 치환된 기이거나; 동일한 질소 상의 2개의 R은,

이의 개재 원자들과 함께, 질소 이외에도 산소, 질소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로 원자를 갖는 4 내지 7원 포화, 부분 불포화, 또는 방향족 환을 형성하고;

[0021] 각각의 R^x , R^y , 및 R^z 는 독립적으로 R, 할로젠, 시아노, 니트로, -OR, -SR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -C(O)N(R)₂, -C(O)N(R)OR, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)SO₂R, -SO₂RN(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -C(O)OR, -S(O)R, 또는 -SO₂R로부터 선택되거나;

[0022] 인접 원자들 상의 2개의 R^z 는, 이의 개재 원자들과 함께, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 7원 포화, 부분 불포화, 또는 방향족 환을 형성하거나;

[0023] 동일한 탄소 상의 2개의 R^x 는 함께 =O 또는 =S를 형성하거나;

[0024] 동일한 탄소 상의 2개의 R^y 는 함께 =O 또는 =S를 형성하고;

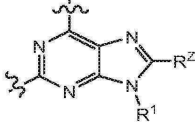
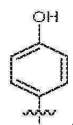
[0025] m 및 n은 각각 독립적으로 1, 2, 3, 4 또는 5이고;

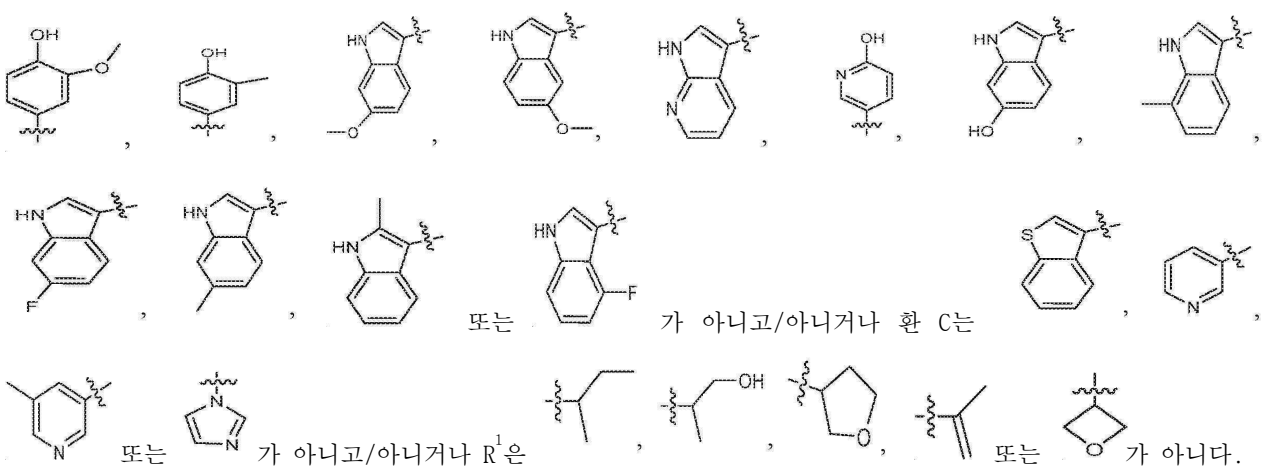
[0026] 환 B는 부재하거나; 4 내지 8원 포화 또는 부분 불포화 카보사이클릭 환; 페닐, 7 내지 10원 바이사이클릭 부분 불포화 또는 방향족 카보사이클릭 환, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 6원 모노사이클릭 헤테로방향족 환, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 8 내지 10원 바이사이클릭 부분 불포화 또는 헤테로아릴 환, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 12 내지 15원 부분 불포화 또는 방향족 트리사이클릭 환이고;

[0027] 환 C는 페닐이거나, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 6원 포화, 부분 불포화 또는 헤테로아릴 환, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 8 내지 10원 바이사이클릭 부분 불포화 또는 헤테로아릴 환이고;

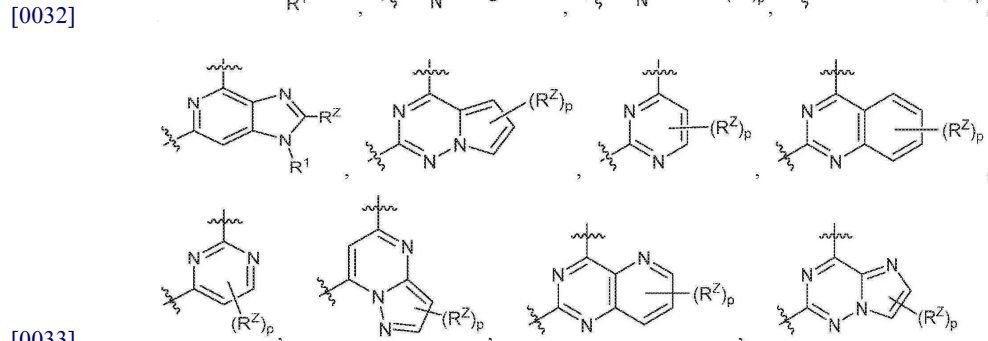
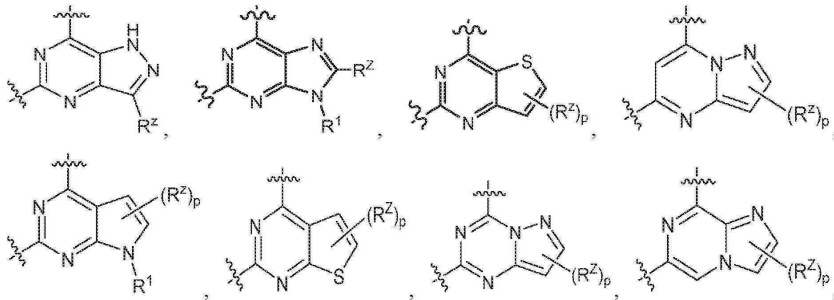
[0028] L^1 은 공유 결합이거나; 임의로 치환된 C₁₋₆원 직쇄형 또는 분지형 2가 탄화수소 쇠이고, 여기서, L^1 의 메틸렌 단위는 임의로 -Cy-, -O-, -S-, -NR-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -SO₂-, -N(R)SO₂-, 또는 -SO₂N(R)-S로 대체되고;

[0029] -Cy-는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 8원 2가 포화, 부분 불포화, 또는 방향족 모노사이클릭 환, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 8 내지 10원 2가 포화, 부분 불포화, 또는 방향족 바이사이클릭 환이다.

[0030] 일부 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물을 제공하며, 단, 환 A가  이면, 환 B는 ,



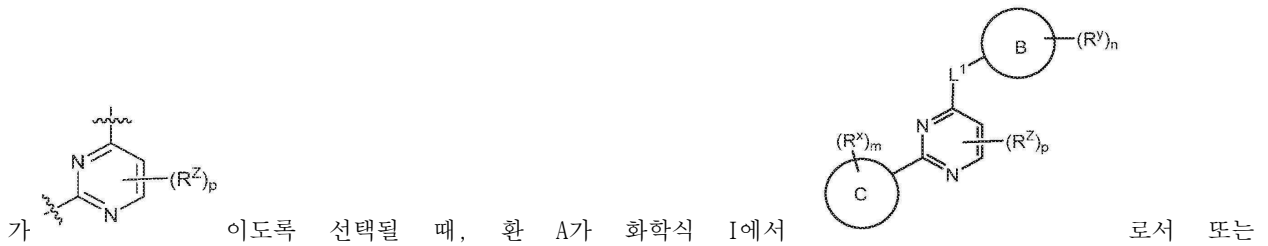
[0031] 일반적으로 상기 정의한 바와 같이, 환 A는



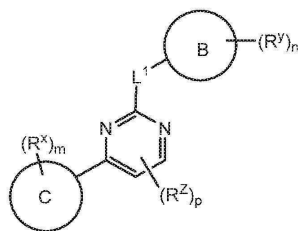
[0034] 및 [0035] R^Z로부터 선택된다. 당업자는 환 A의 배향이 다수 존재한다는 것을 쉽게 이해하고 인지할 것이다. 예를 들면, 명확성을 위해, 환 A

[0034] 및 [0035] R^Z로부터 선택된다.

[0035] 당업자는 환 A의 배향이 다수 존재한다는 것을 쉽게 이해하고 인지할 것이다. 예를 들면, 명확성을 위해, 환 A

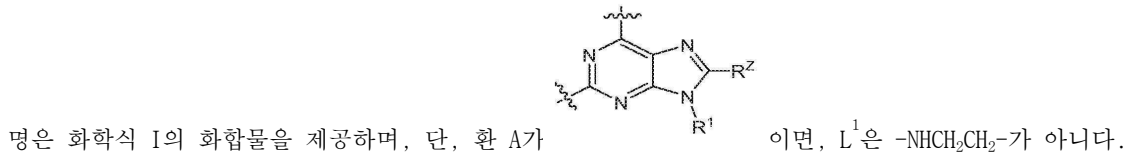


가 이도록 선택될 때, 환 A가 화학식 I에서 로서 또는



로서 배향되는 양태들이 구상될 수 있다. 따라서, 이러한 배향들은 모두 본 발명에 의해 고려된다.

[0036] 일부 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물을 제공하며, 단, L¹은 -NHCH₂CH₂-가 아니다. 일부 양태에서, 본 발



명은 화학식 I의 화합물을 제공하며, 단, 환 A가 이면, L¹은 -NHCH₂CH₂-가 아니다.

[0037] 2. 화합물 및 정의:

[0038] 본 발명의 화합물은 일반적으로 전술된 것을 포함하며, 본원에 개시된 클래스, 서브클래스 및 종에 의해 추가로 예시된다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 하기 정의들은 달리 지시되지 않는 한 적용될 것이다. 본 발명의 목적을 위해, 화학 원소는 CAS 버전의 원소 주기율표에 따라 식별된다[Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed]. 또한, 유기 화학의 일반 원리는 문헌["Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books,

Sausalito: 1999, and "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001]에 기재되어 있으며 이들은 전문이 인용에 의해 본원에 포함된다.

[0039] 본원에서 사용되는 용어 "지방족" 또는 "지방족 기"는, 완전히 포화되거나 하나 이상의 불포화 단위를 함유하는 직쇄(즉, 비분지형) 또는 분지형의 치환되거나 치환되지 않은 탄화수소 쇠, 또는 완전히 포화되거나 하나 이상의 불포화 단위를 함유하지만 분자의 나머지 부분에 단일 부착점을 갖는 방향족(이는 본원에서 "카보사이클", "지환족" 또는 "사이클로알킬"로도 지칭된다)은 아닌 모노사이클릭 탄화수소 또는 바이사이클릭 탄화수소를 의미한다. 달리 특정되지 않는 한, 지방족 기는 1 내지 6개의 지방족 탄소 원자를 함유한다. 일부 양태에서, 지방족 기는 1 내지 5개의 지방족 탄소 원자를 함유한다. 다른 양태에서, 지방족 기는 1 내지 4개의 지방족 탄소 원자를 함유한다. 또 다른 양태에서, 지방족 기는 1 내지 3개의 지방족 탄소 원자를 함유하고, 또 다른 양태에서, 지방족 기는 1개 또는 2개의 지방족 탄소 원자를 함유한다. 일부 양태에서, "지환족"(또는 "카보사이클" 또는 "사이클로알킬")은 완전히 포화되거나 하나 이상의 불포화 단위를 함유하지만 분자의 나머지 부분에 단일 부착점을 갖는 방향족은 아닌 모노사이클릭 C₃-C₆ 탄화수소를 지칭한다. 적합한 지방족 기는 선형 또는 분지형의 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 알케닐, 알킬닐 기 및 이들의 혼성체, 예컨대 (사이클로알킬)알킬, (사이클로알케닐)알킬 또는 (사이클로알킬)알케닐을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0040] 용어 "저급 알킬"은 C₁₋₄ 직쇄형 또는 분지형 알킬 기를 지칭한다. 예시되는 저급 알킬 기는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 및 3급-부틸이다.

[0041] 용어 "저급 할로알킬"은 하나 이상의 할로젠 원자로 치환된 C₁₋₄ 직쇄형 또는 분지형 알킬 기를 지칭한다.


[0042] 용어 "헤테로원자"는 하나 이상의 산소, 황, 질소, 인 또는 규소(질소, 황, 인 또는 규소의 임의의 산화된 형태; 또는 헤테로사이클릭 환의 치환 가능한 질소, 예를 들면 (3,4-디하이드로-2H-피롤린에서와 같이) N, (피롤리디닐에서와 같이) NH, 또는 (N-치환된 피롤리디닐에서와 같이) NR⁺를 포함함)를 의미한다.


[0043] 본원에서 사용되는 용어 "불포화"는 모이어티(moiety)가 하나 이상의 불포화 단위를 가짐을 의미한다.


[0044] 본원에서 사용되는 용어 "2가 C₁₋₈ (또는 C₁₋₆) 포화 또는 불포화의 직쇄형 또는 분지형 탄화수소 쇠"는 본원에 정의된 바와 같이 직쇄 또는 분지형인 2가 알킬렌, 알케닐렌 및 알킬닐렌 쇠를 지칭한다.

[0045] 용어 "알킬렌"은 2가 알킬 기를 지칭한다. "알킬렌 쇠"는 폴리메틸렌 기, 즉, -(CH₂)_n-(여기서, n은 양의 정수, 바람직하게는 1 내지 6, 1 내지 4, 1 내지 3, 1 내지 2, 또는 2 내지 3이다)이다. 치환된 알킬렌 쇠는 하나 이상의 메틸렌 수소 원자가 치환체로 대체된 폴리메틸렌 기이다. 적합한 치환체는 치환된 지방족 기에 대해 후술된 것들을 포함한다.

[0046] 용어 "알케닐렌"은 2가 알케닐 기를 지칭한다. 치환된 알케닐렌 쇠는, 하나 이상의 수소 원자가 치환체로 대체된 적어도 하나의 이중결합을 함유하는 폴리메틸렌 기이다. 적합한 치환체는 치환된 지방족 기에 대해 후술된 것들을 포함한다.

[0047] 본원에서 사용되는 용어 "사이클로프로필레닐"은  구조의 2가 사이클로프로필 기를 지칭한다.

[0048] 본원에서 사용되는 용어 "사이클로부틸레닐"은  구조의 2가 사이클로부틸 기를 지칭한다.

[0049] 본원에서 사용되는 용어 "옥세타닐"은  구조의 2가 옥세타닐 기를 지칭한다.

[0050] 용어 "할로젠"은 F, Cl, Br, 또는 I를 의미한다.

[0051] 단독으로 사용되거나 "아르알킬", "아르알콕시" 또는 "아릴옥시알킬"에서와 같이 보다 큰 모이어티의 일부로서 사용되는 용어 "아릴"은 총 5 내지 14개의 환 원자를 갖는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 환 시스템을 지칭하며, 상기 시스템에서 적어도 하나의 환은 방향족이고 상기 시스템에서 각각의 환은 3 내지 7개의 환 원자를 함유한다. 용어 "아릴"은 용어 "아릴 환"과 상호교환적으로 사용될 수 있다.

- [0052] 단독으로 사용되거나 "아르알킬", "아르알콕시" 또는 "아릴옥시알킬"에서와 같이 보다 큰 모이어티의 일부로서 사용되는 용어 "아릴"은 총 5 내지 10개의 환 원을 갖는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 환 시스템을 지칭하며, 상기 시스템에서 적어도 하나의 환은 방향족이고 상기 시스템에서 각각의 환은 3 내지 7개의 환 원을 함유한다. 용어 "아릴"은 용어 "아릴 환"과 상호교환적으로 사용될 수 있다. 본 발명의 특정 양태에서, "아릴"은 페닐, 바이페닐, 나프틸, 안트라실 등을 포함하지만 이에 한정되지 않으며 하나 이상의 치환체를 포함할 수 있는 방향족 환 시스템을 지칭한다. 인다닐, 프탈리미딜, 나프티미딜, 페난트리디닐 또는 테트라하이드로나프틸 등과 같은, 방향족 환이 하나 이상의 비-방향족 환에 융합된 기 또한 본원에서 사용되는 용어 "아릴"의 범주에 포함된다.
- [0053] 단독으로 사용되거나 "헤테로아르알킬" 또는 "헤테로아르알콕시"와 같은 보다 큰 모이어티의 일부로서 사용되는 용어 "헤테로아릴" 및 "헤테로아르-"는, 5 내지 10개의 환 원자, 바람직하게는 5개, 6개 또는 9개의 환 원자를 갖고, 사이클릭 어레이에 공유된 6개, 10개 또는 14개의 π 전자들을 갖고, 탄소 원자 이외에도 1 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 기를 지칭한다. 용어 "헤테로원자"는 질소, 산소, 또는 황을 지칭하며, 질소 또는 황의 임의의 산화된 형태, 및 염기성 질소의 임의의 4급화된 형태를 포함한다. 헤테로아릴 기는 티에닐, 푸라닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 티아디아졸릴, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 인돌리지닐, 퓨리닐, 나프티리디닐, 및 프테리디닐을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 본원에서 사용되는 용어 "헤테로아릴" 및 "헤테로아르-"는 헤테로방향족 환이 하나 이상의 아릴, 지환족 또는 헤테로사이클릭 환에 융합되며 라디칼 또는 부착 지점이 헤테로방향족 환 상에 있는 기를 또한 포함한다. 비제한적 예는 인돌릴, 이소인돌릴, 벤조티에닐, 벤조푸라닐, 디벤조푸라닐, 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈티아졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 신놀리닐, 프탈라지닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 4H-퀴놀리지닐, 카바졸릴, 아크리디닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사지닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 및 피리도[2,3-b]-1,4-옥사진-3(4H)-온을 포함한다. 헤테로아릴 기는 모노- 또는 바이사이클릭일 수 있다. 용어 "헤테로아릴"은 용어 "헤테로아릴 환", "헤테로아릴 기" 또는 "헤테로방향족"과 상호교환적으로 사용될 수 있으며, 상기 용어들은 임의로 치환된 환을 포함한다. 용어 "헤테로아르알킬"은 헤테로아릴에 의해 치환된 알킬 기를 지칭하며, 상기 알킬 및 헤테로아릴 부분은 독립적으로 임의로 치환된다.
- [0054] 본원에서 사용되는 용어 "헤테로사이클", "헤테로사이클릴", "헤테로사이클릭 라디칼" 및 "헤테로사이클릭 환"은 상호교환적으로 사용되며, 이는, 포화 또는 부분 불포화이고 탄소 원자 이외에도 상기 정의된 헤테로원자를 하나 이상, 바람직하게는 1 내지 4개 갖는 안정한 5 내지 7원 모노사이클릭 또는 7 내지 10원 바이사이클릭 헤테로사이클릭 모이어티를 지칭한다. 헤테로사이클의 환 원자를 기준으로 사용되는 경우, 용어 "질소"는 치환된 질소를 포함한다. 일례로서, 산소, 황 또는 질소로부터 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 포화 또는 부분 불포화 환에서, 질소는 (3,4-디하이드로-2H-피롤릴에서와 같이) N, (피롤리디닐에서와 같이) NH, 또는 (N-치환된 피롤리디닐에서와 같이) ^+NR 일 수 있다.
- [0055] 헤테로사이클릭 환은 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자에서 이의 펜던트 기에 부착되어 안정한 구조를 생성할 수 있으며, 환 원자 중의 임의의 것은 임의로 치환될 수 있다. 이러한 포화 또는 부분 불포화 헤테로사이클릭 라디칼의 예는, 비제한적으로, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로티오펜일 피롤리디닐, 피페리디닐, 피롤리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 데카하이드로퀴놀리닐, 옥사졸리디닐, 피페라지닐, 디옥사닐, 디옥솔라닐, 디아제피닐, 옥사제피닐, 티아제피닐, 모르폴리닐 및 퀴누클리디닐을 포함한다. 용어 "헤테로사이클", "헤테로사이클릴", "헤테로사이클릭 환", "헤테로사이클릭 기", "헤테로사이클릭 모이어티" 및 "헤테로사이클릭 라디칼"은 본원에서 상호교환적으로 사용되며, 이는 또한 인돌리닐, 3H-인돌릴, 크로마닐, 페난트리디닐 또는 테트라하이드로퀴놀리닐과 같이, 헤테로사이클릭 환이 하나 이상의 아릴, 헤테로아릴 또는 지환족 환에 융합되고 라디칼 또는 부착 지점이 헤테로사이클릭 환 상에 있는 기를 포함한다. 헤테로사이클릭 기는 모노- 또는 바이사이클릭일 수 있다. 용어 "헤테로사이클릭알킬"은 헤테로사이클릭에 의해 치환된 알킬 기를 지칭하고, 상기 알킬 및 헤테로사이클릭 부분은 독립적으로 임의로 치환된다.
- [0056] 본원에서 사용되는 용어 "부분 불포화"는 적어도 하나의 이중 또는 삼중 결합을 포함하는 환 모이어티를 지칭한다. 용어 "부분 불포화"는 다수의 불포화 위치를 갖는 환을 포함하지만, 본원에 정의된 아릴 또는 헤테로아릴 모이어티를 포함하지는 않는다.
- [0057] 본원에 기재된 바와 같이, 본 발명의 화합물은 "임의로 치환된" 모이어티를 함유할 수 있다. 일반적으로, 용어 "임의로"가 선행되거나 선행되지 않은 용어 "치환된"은, 지정된 모이어티의 하나 이상의 수소가 적합한 치환체로 대체됨을 의미한다. 달리 명시되지 않는 한, "임의로 치환된" 기는 상기 기의 각각의 치환 가능한 위치에서

적합한 치환체를 가질 수 있으며, 임의의 주어진 구조에서 하나 이상의 위치가 특정 기로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있고, 상기 치환체는 모든 위치에서 동일하거나 상이할 수 있다. 본 발명에 의해 구상된 치환체들의 조합은 바람직하게는 안정한 또는 화학적으로 실행 가능한 화합물을 형성하는 것이다. 본원에서 사용되는 용어 "안정한"은, 생산, 검측, 그리고 특정 양태에서, 회수, 정제, 및 본원에 기재된 하나 이상의 목적을 위한 사용을 허용하는 조건에 노출될 때 실질적으로 변경되지 않은 화합물을 지칭한다.

[0058] "임의로 치환된" 기의 치환 가능한 탄소 원자에 대한 적합한 1가 치환체는, 독립적으로, 할로젠; $-(CH_2)_{0-4}R^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}OR^{\circ}$; $-O(CH_2)_{0-4}R^{\circ}$, $-O(CH_2)_{0-4}C(O)OR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^{\circ})_2$; $-(CH_2)_{0-4}SR^{\circ}$; R° 로 치환될 수 있는 $-(CH_2)_{0-4}Ph$; R° 로 치환될 수 있는 $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$; R° 로 치환될 수 있는 $-CH=CHPh$; R° 로 치환될 수 있는 $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -피리딜; $-NO_2$; $-CN$; $-N_3$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^{\circ})_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^{\circ})C(O)R^{\circ}$; $-N(R^{\circ})C(S)R^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^{\circ})C(O)NR^{\circ}_2$; $-N(R^{\circ})C(S)NR^{\circ}_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^{\circ})C(O)OR^{\circ}$; $-N(R^{\circ})N(R^{\circ})C(O)R^{\circ}$; $-N(R^{\circ})N(R^{\circ})C(O)NR^{\circ}_2$; $-N(R^{\circ})N(R^{\circ})C(O)OR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^{\circ}$; $-C(S)R^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^{\circ}_3$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^{\circ}$; $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^{\circ}$, $SC(S)SR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^{\circ}_2$; $-C(S)NR^{\circ}_2$; $-C(S)SR^{\circ}$; $-SC(S)SR^{\circ}$, $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^{\circ}_2$; $-C(O)N(OR^{\circ})R^{\circ}$; $-C(O)C(O)R^{\circ}$; $-C(O)CH_2C(O)R^{\circ}$; $-C(NOR^{\circ})R^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}SSR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^{\circ}$; $-S(O)_2NR^{\circ}_2$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^{\circ}$; $-N(R^{\circ})S(O)_2NR^{\circ}_2$; $-N(R^{\circ})S(O)_2R^{\circ}$; $-N(OR^{\circ})R^{\circ}$; $-C(NH)NR^{\circ}_2$; $-P(O)_2R^{\circ}$; $-P(O)R^{\circ}_2$; $-OP(O)R^{\circ}_2$; $-OP(O)(OR^{\circ})_2$; SiR°_3 ; $-(C_{1-4}$ 직쇄형 또는 분지형 알킬렌)O- $N(R^{\circ})_2$; 또는 $-(C_{1-4}$ 직쇄형 또는 분지형 알킬렌)C(O)O- $N(R^{\circ})_2$ 이고, 여기서, 각각의 R° 은 하기 정의된 바와 같이 치환될 수 있고, 독립적으로 수소, C_{1-6} 지방족, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, $-CH_2$ -(5 내지 6원 헤테로아릴 환), 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 6원 포화, 부분 불포화, 또는 아릴 환이거나, 상기 정의에도 불구하고, 2개의 독립적인 R° 의 존재는, 이의 개재된 원자(들)와 함께, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 헤테로원자를 갖고 하기 정의된 바와 같이 치환될 수 있는 3 내지 12원 포화, 부분 불포화, 또는 아릴 모노- 또는 바이사이클릭 환을 형성한다.

[0059] R^{\bullet} (또는 2개의 독립적인 R^{\bullet} 의 존재가 이의 개재된 원자(들)와 함께 형성된 환)에 대한 적합한 1가 치환체는, 독립적으로, 할로젠, $-(CH)_{0-2}R^{\bullet}$, $-(\text{할로}R^{\bullet})$, $-(CH_2)_{0-2}OH$, $-(CH_2)_{0-2}OR^{\bullet}$, $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^{\bullet})_2$; $-O(\text{할로}R^{\bullet})$, $-CN$, $-N_3$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^{\bullet}$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^{\bullet}$, $-(CH_2)_{0-2}SR^{\bullet}$, $-(CH_2)_{0-2}SH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NHR^{\bullet}$, $-(CH_2)_{0-2}NR^{\bullet}_2$, $-NO_2$, $-SiR^{\bullet}_3$, $-OSiR^{\bullet}_3$, $-C(O)SR^{\bullet}$, $-(C_{1-4}$ 직쇄형 또는 분지형 알킬렌)C(O)OR^{\bullet}, 또는 $-SSR^{\bullet}$ 이고, 여기서, 각각의 R^{\bullet} 은 치환되지 않거나 "할로"가 선행되는 경우 하나 이상의 할로젠으로만 치환되고, 이는, 독립적으로, C_{1-4} 지방족, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 6원 포화, 부분 불포화, 또는 아릴 환으로부터 선택된다. R^{\bullet} 의 포화 탄소 원자에 대한 적합한 2가 치환체는 =O 및 =S를 포함한다.

[0060] "임의로 치환된" 기의 포화 탄소 원자에 대한 적합한 2가 치환체는 =O, =S, =N R^* , =NNHC(O)R * , =NNHC(O)OR * , =NNHS(O)R * , =NR * , =NOR * , $-O(C(R^*_2))_{2-3}O-$, 또는 $-S(C(R^*_2))_{2-3}S-$ 를 포함하며, 여기서, 각각의 독립적인 R^* 의 존재는 수소, 하기 정의된 바와 같이 치환될 수 있는 C_{1-6} 지방족, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 불포화 5 내지 6원 포화, 부분 불포화, 또는 아릴 환으로부터 선택된다. "임의로 치환된" 기의 주변 치환 가능한 탄소에 결합된 적합한 2가 치환체는 $-O(CR^*_2)_{2-3}O-$ 를 포함하며, 여기서, 각각의 독립적인 R^* 의 존재는 수소, 하기 정의된 바와 같이 치환될 수 있는 C_{1-6} 지방족, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 불포화 5 내지 6원 포화, 부분 불포화, 또는 아

릴 환으로부터 선택된다.

[0061] R^{*}의 지방족 기에 대한 적합한 치환체는 할로젠, -R[•], -(할로R[•]), OH, -OR[•], -O(할로R[•]), -CN, -C(O)OH, -C(O)OR[•], -NH₂, -NHR[•], -NR₂[•], 또는 -NO₂를 포함하며, 여기서, 각각의 R[•]은 치환되지 않거나 "할로"가 선행되는 경우 하나 이상의 할로젠으로만 치환되고, 이는, 독립적으로 C₁₋₄ 지방족, -CH₂Ph, -O(CH₂)₀₋₁Ph, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 6원 포화, 부분 불포화, 또는 아릴 환이다.

[0062] "임의로 치환된" 기의 치환 가능한 질소에 대한 적합한 치환체는 -R[†], -NR₂[†], -C(O)R[†], -C(O)OR[†], -C(O)C(O)R[†], -C(O)CH₂C(O)R[†], -S(O)₂R[†], -S(O)₂NR₂[†], -C(S)NR₂[†], -C(NH)NR₂[†], 또는 -N(R[†])S(O)₂R[†]를 포함하며, 여기서, 각각의 R[†]는 독립적으로 수소, 하기 정의된 바와 같이 치환될 수 있는 C₁₋₆ 지방족, 치환되지 않은 -OPh, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 불포화 5 내지 6원 포화, 부분 불포화, 또는 아릴 환이거나, 상기 정의에도 불구하고, 2개의 독립적인 R[†]의 존재는, 이의 개재된 원자(들)와 함께, 불포화 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 12원 포화, 부분 불포화, 또는 아릴 모노- 또는 바이사이클릭 환을 형성한다.

[0063] R[†]의 지방족 기에 대한 적합한 치환체는 독립적으로 할로젠, -R[•], -(할로R[•]), -OH, -OR[•], -O(할로R[•]), -CN, -C(O)OH, -C(O)OR[•], -NH₂, -NHR[•], -NR₂[•], 또는 -NO₂이며, 여기서, 각각의 R[•]은 치환되지 않거나 "할로"가 선행되는 경우 하나 이상의 할로젠으로만 치환되고, 이는, 독립적으로 C₁₋₄ 지방족, -CH₂Ph, -O(CH₂)₀₋₁Ph, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 6원 포화, 부분 불포화, 또는 아릴 환이다.

[0064] 본원에서 사용되는 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은, 건전한 의학적 판단의 범주에서, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 등이 없이 사람 및 하등 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하고 타당한 이익/위험 비를 갖는 염을 지칭한다. 약제학적으로 허용되는 염은 당업계에서 익히 공지되어 있다. 예를 들면, 본원에 참조로 포함되는 문헌[S. M. Berge et al., J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19]에는 약제학적으로 허용되는 염이 상세하게 개시되어 있다. 본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염은 적합한 무기 및 유기 산 및 염기로부터 유도된 것들을 포함한다. 약제학적으로 허용되는 무독성 산 부가 염의 예는 염산, 브롬산, 인산, 황산 및 과염소산과 같은 무기 산 또는 아세트산, 옥살산, 말레산, 타르타르산, 시트르산, 석신산 또는 말론산과 같은 유기 산으로 형성되거나 이온 교환과 같은 당업계에서 사용되는 다른 방법을 사용하여 형성되는 아미노 기의 염이다. 다른 약제학적으로 허용되는 염은 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠설포네이트, 벤조에이트, 비셀페이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포설포네이트, 시트레이트, 사이클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실설포네이트, 에탄설포네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루코헵토네이트, 글리세로포스페이트, 글루코네이트, 헤미셀페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 하이드로요오다이드, 2-하이드록시-에탄설포네이트, 락토비오네이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴 설포네이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 메탄설포네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 펙티네이트, 피셀페이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 석시네이트, 설포에이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, p-톨루엔설포네이트, 운데카노에이트, 발레레이트 염 등을 포함한다.

[0065] 적절한 염기로부터 유도된 염은 알칼리 금속, 알칼리 토금속, 암모늄 및 N⁺(C₁₋₄알킬)₄ 염을 포함한다. 대표적인 알칼리 또는 알칼리 토금속 염은 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 등을 포함한다. 추가의 약제학적으로 허용되는 염은, 적절한 경우, 무독성 암모늄, 4급 암모늄, 및 할라이드, 하이드록사이드, 카복실레이트, 설포에이트, 포스페이트, 니트레이트, 저급 알킬 설포네이트 및 아릴 설포네이트와 같은 짝이온을 사용하여 형성된 아민 양이온을 포함한다.

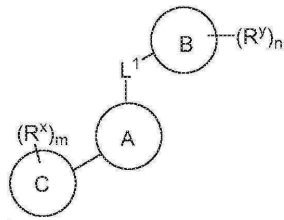
[0066] 달리 명시되지 않는 한, 본원에 개시된 구조는 또한 상기 구조의 모든 이성체(예를 들면, 에난티오머, 부분입체 이성체, 및 기하 이성체(또는 형태 이성체)) 형태: 예를 들면, 각각의 비대칭 중심에 대한 R 및 S 배위, Z 및 E 이중결합 이성체, 및 Z 및 E 형태 이성체를 포함한다. 따라서, 본 발명의 화합물의 단일 입체 화학적 이성체,

및 에난티오머, 부분입체 이성체 및 기하(또는 형태) 혼합물도 본 발명의 범주 내에 있다. 달리 명시되지 않는 한, 본 발명의 화합물의 모든 호변이성체 형태는 본 발명의 범주 내에 있다. 또한, 달리 명시되지 않는 한, 본원에 개시된 구조는 또한 하나 이상의 동위 원소 풍부 원자의 존재만이 상이한 화합물을 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들면, 수소가 중수소 또는 삼중수소로 대체되거나 탄소가 ^{13}C - 또는 ^{14}C -풍부 탄소로 대체된 본 발명의 구조를 갖는 화합물은 본 발명의 범주 내에 있다. 이러한 화합물은, 예를 들면, 분석 기구로서, 생물학적 분석에서 탐침으로서, 또는 본 발명에 따른 치료제로서 유용하다.

3. 예시 양태의 설명:

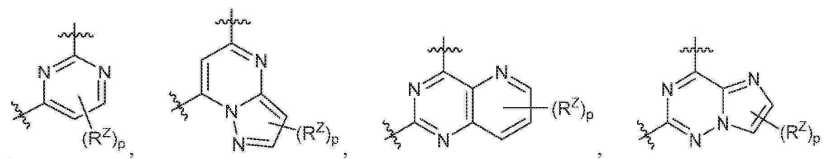
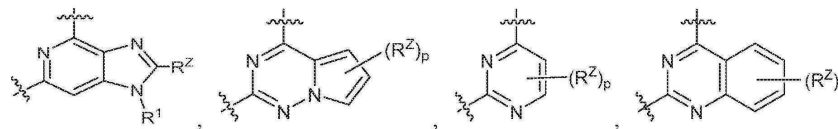
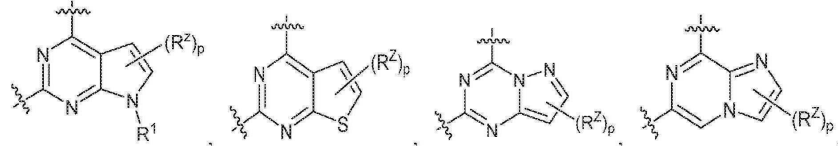
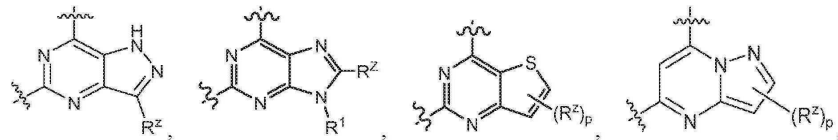
특정 양태에서, 본 발명은 AHR의 저해제를 제공한다. 일부 양태에서, 이러한 화합물은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다.

화학식 I



상기 화학식 I에서,

환 A는



및 로부터 선택되고

각각의 p는 독립적으로, 원자가가 허용하는 바에 따라, 0, 1 또는 2이고;

각각의 R¹은 독립적으로 R, -C(O)R, -C(O)OR, -SO₂R, -C(O)N(R)₂, 또는 -SO₂RN(R)₂로부터 선택되고;

각각의 R은, 독립적으로, 수소, 중수소이거나, C₁₋₆ 지방족, 3 내지 8원 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 카보사이클릭 환, 페닐, 8 내지 10원 바이사이클릭 방향족 카보사이클릭 환, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 8원 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 헤테로사이클릭

환, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 6원 모노사이클릭 헤테로방향족 환, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 8 내지 10원 바이사이클릭 헤테로방향족 환으로부터 선택된 임의로 치환된 기이거나; 동일한 질소 상의 2개의 R은, 이의 개재 원자들과 함께, 질소 이외에도 산소, 질소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 7원 포화, 부분 불포화, 또는 방향족 환을 형성하고;

[0080] 각각의 R^x , R^y , 및 R^z 는 독립적으로 R, 할로젠, 시아노, 니트로, -OR, -SR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -C(O)N(R)₂, -C(O)N(R)OR, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)SO₂R, -SO₂RN(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -C(O)OR, -S(O)R, 또는 -SO₂R로부터 선택되거나;

[0081] 인접 원자들 상의 2개의 R^z 는, 이의 개재 원자들과 함께, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 7원 포화, 부분 불포화, 또는 방향족 환을 형성하거나;

[0082] 동일한 탄소 상의 2개의 R^x 는 함께 =O 또는 =S를 형성하거나;

[0083] 동일한 탄소 상의 2개의 R^y 는 함께 =O 또는 =S를 형성하고;

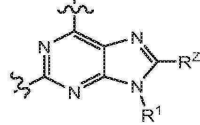
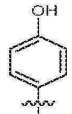
[0084] m 및 n은 각각 독립적으로 1, 2, 3, 4 또는 5이고;

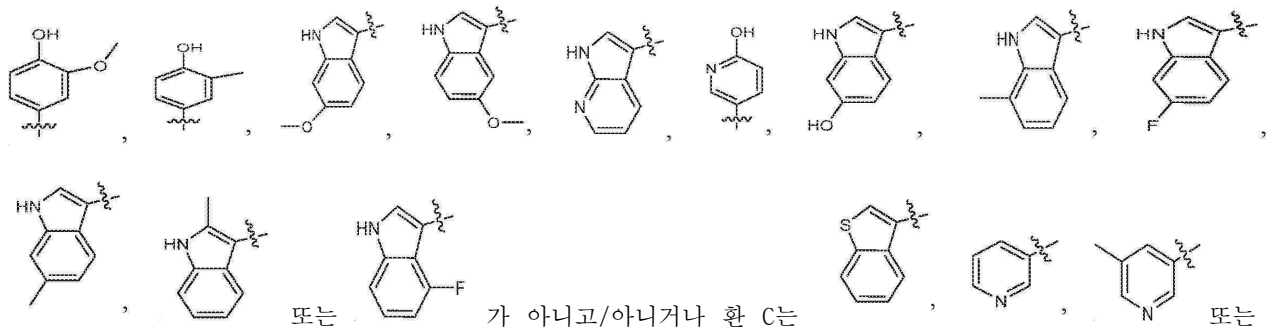
[0085] 환 B는 부재하거나; 4 내지 8원 포화 또는 부분 불포화 카보사이클릭 환; 페닐, 7 내지 10원 바이사이클릭 부분 불포화 또는 방향족 카보사이클릭 환, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 6원 모노사이클릭 헤테로방향족 환, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 8 내지 10원 바이사이클릭 부분 불포화 또는 헤테로아릴 환, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 12 내지 15원 부분 불포화 또는 방향족 트리사이클릭 환이고;

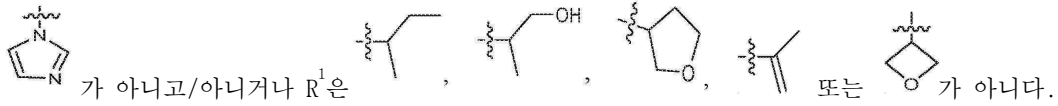
[0086] 환 C는 페닐이거나, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 6원 포화, 부분 불포화 또는 헤테로아릴 환, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 8 내지 10원 바이사이클릭 부분 불포화 또는 헤테로아릴 환이고;

[0087] L^1 은 공유 결합이거나; 임의로 치환된 C₁₋₆ 직쇄형 또는 분지형 2가 탄화수소쇄이고, 여기서, L^1 의 메틸렌 단위는 임의로 -Cy-, -O-, -S-, -NR-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -SO₂-, -N(R)SO₂-, 또는 -SO₂N(R)-S로 대체되고;

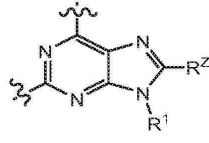
[0088] -Cy-는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 8원 2가 포화, 부분 불포화, 또는 방향족 모노사이클릭 환, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 8 내지 10원 2가 포화, 부분 불포화, 또는 방향족 바이사이클릭 환이다.

[0089] 일부 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물을 제공하며, 단, 환 A가  이면, 환 B는 ,



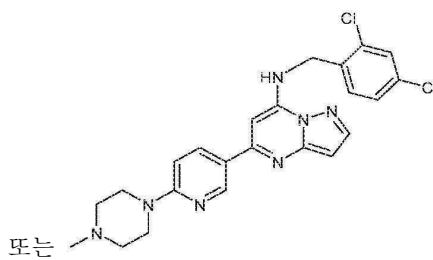
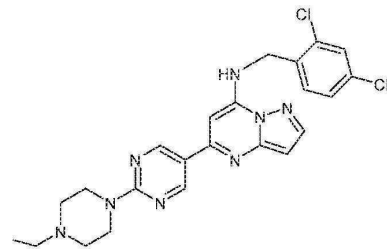
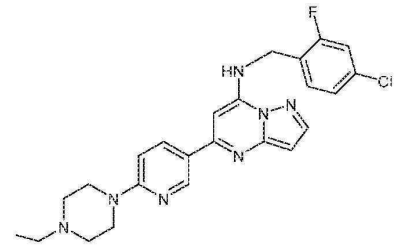
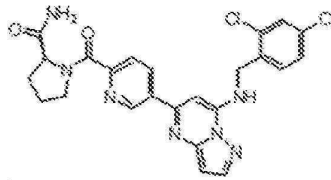
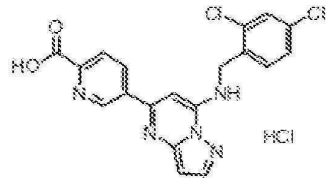
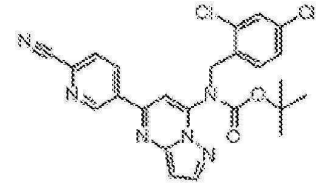


[0090] 일부 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물을 제공하며, 단, L¹은 -NHCH₂CH₂-가 아니다. 일부 양태에서, 본 발

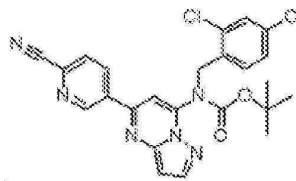


명은 화학식 I의 화합물을 제공하며, 단, 환 A가 이면, L¹은 -NHCH₂CH₂-가 아니다.

[0091] 일부 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물을 제공하며, 단, 화합물은

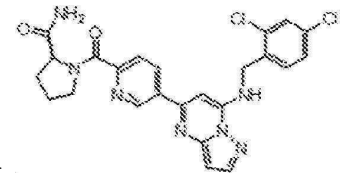
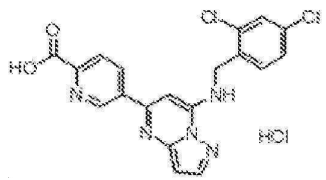


가 아니다.



[0092] 일부 양태에서, 제공된 화합물은

이외의 것이다. 일부 양태에서, 제공된 화합물은



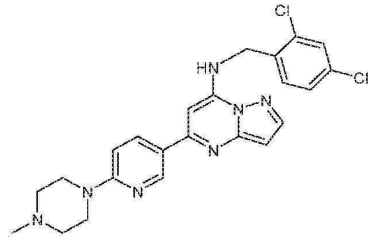
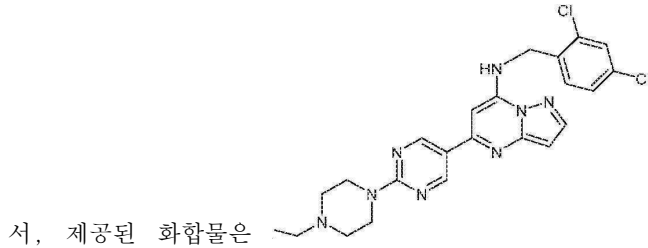
이외의 것이다. 일부 양태에서, 제공된 화합물은

이



외의 것이다. 일부 양태에서, 제공된 화합물은

이외의 것이다. 일부 양태에



[0093] 상기 일반적으로 정의된 바와 같이, R^1 은 R, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-SO_2R$, $-C(O)N(R)_2$, 또는 $-SO_2RN(R)_2$ 이다. 일부 양태에서, R^1 은 수소이다. 일부 양태에서, R^1 은 R이다. 일부 양태에서, R^1 은 $-C(O)R$ 이다. 일부 양태에서, R^1 은 $-C(O)OR$ 이다. 일부 양태에서, R^1 은 $-SO_2R$ 이다. 일부 양태에서, R^1 은 $-C(O)N(R)_2$ 이다. 일부 양태에서, R^1 은 $-SO_2RN(R)_2$ 이다. 일부 양태에서, R^1 은 수소이다. 일부 양태에서, R^1 은 중수소이다. 일부 양태에서, R^1 은 C_{1-6} 지방족으로부터 선택된 임의로 치환된 기이다. 일부 양태에서, R^1 은 표 1에 열거된 것들로부터 선택된다.

[0094] 상기 일반적으로 정의된 바와 같이, 각각의 R^x 는 독립적으로 R, 할로젠, 시아노, 니트로, $-OR$, $-SR$, $-N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-C(O)N(R)_2$, $-C(O)N(R)OR$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-SO_2RN(R)_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-OC(O)R$, $-C(O)OR$, $-S(O)R$, 또는 $-SO_2R$ 이거나, 동일한 탄소 상의 2개의 R^x 는 함께 =O 또는 =S를 형성한다. 일부 양태에서, 각각의 R^x 는 동일하다. 일부 양태에서, 각각의 R^x 는 상이하다. 일부 양태에서, R^x 는 수소이다. 일부 양태에서, R^x 는 R이다. 일부 양태에서, R^x 는 할로젠이다. 일부 양태에서, R^x 는 시아노이다. 일부 양태에서, R^x 는 니트로이다. 일부 양태에서, R^x 는 $-OR$ 이다. 일부 양태에서, R^x 는 $-SR$ 이다. 일부 양태에서, R^x 는 $-N(R)_2$ 이다. 일부 양태에서, R^x 는 $-N(R)C(O)R$ 이다. 일부 양태에서, R^x 는 $-C(O)N(R)_2$ 이다. 일부 양태에서, R^x 는 $-C(O)N(R)OR$ 이다. 일부 양태에서, R^x 는 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 이다. 일부 양태에서, R^x 는 $-N(R)C(O)OR$ 이다. 일부 양태에서, R^x 는 $-OC(O)N(R)_2$ 이다. 일부 양태에서, R^x 는 $-N(R)SO_2R$ 이다. 일부 양태에서, R^x 는 $-SO_2RN(R)_2$ 이다. 일부 양태에서, R^x 는 $-C(O)R$ 이다. 일부 양태에서, R^x 는 $-C(O)OR$ 이다. 일부 양태에서, R^x 는 $-CO(O)R$ 이다. 일부 양태에서, R^x 는 $-S(O)R$ 이다. 일부 양태에서, R^x 는 $-SO_2R$ 이다. 일부 양태에서, 동일한 탄소 상의 2개의 R^x 는 함께 =O 또는 =S를 형성한다. 일부 양태에서, R^x 는 수소이다. 일부 양태에서, R^x 는 중수소이다. 일부 양태에서, R^x 는 C_{1-6} 지방족으로부터 선택된 임의로 치환된 기이다. 일부 양태에서, R^x 는 표 1에 열거된 것들로부터 선택된다.

[0095] 상기 일반적으로 정의된 바와 같이, 각각의 R^y 는 독립적으로 R, 할로젠, 시아노, 니트로, $-OR$, $-SR$, $-N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-C(O)N(R)_2$, $-C(O)N(R)OR$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-SO_2RN(R)_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-OC(O)R$, $-C(O)OR$, $-S(O)R$, 또는 $-SO_2R$ 이거나, 동일한 탄소 상의 2개의 R^y 는 함께 =O 또는 =S를 형성한다. 일부 양태에서, 각각의 R^y 는 동일하다. 일부 양태에서, 각각의 R^y 는 상이하다. 일부 양태에서, R^y 는 수소이다. 일부 양태에서, R^y 는 R이다. 일부 양태에서, R^y 는 할로젠이다. 일부 양태에서, R^y 는 시아노이다. 일부 양태에서, R^y 는 니트로이다. 일부 양태에서, R^y 는 $-OR$ 이다. 일부 양태에서, R^y 는 $-SR$ 이다. 일부 양태에서,

R^y 는 $-N(R)_2$ 이다. 일부 양태에서, R^y 는 $-C(O)N(R)OR$ 이다. 일부 양태에서, R^y 는 $-N(R)C(O)R$ 이다. 일부 양태에서, R^y 는 $-C(O)N(R)_2$ 이다. 일부 양태에서, R^y 는 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 이다. 일부 양태에서, R^y 는 $-N(R)C(O)OR$ 이다. 일부 양태에서, R^y 는 $-OC(O)N(R)_2$ 이다. 일부 양태에서, R^y 는 $-N(R)SO_2R$ 이다. 일부 양태에서, R^y 는 $-SO_2RN(R)_2$ 이다. 일부 양태에서, R^y 는 $-C(O)R$ 이다. 일부 양태에서, R^y 는 $-C(O)OR$ 이다. 일부 양태에서, R^y 는 $-CO(O)R$ 이다. 일부 양태에서, R^y 는 $-S(O)R$ 이다. 일부 양태에서, R^y 는 $-SO_2R$ 이다. 일부 양태에서, 동일한 탄소 상의 2개의 R^y 는 함께 =O 또는 =S를 형성한다. 일부 양태에서, R^y 는 수소이다. 일부 양태에서, R^y 는 중수소이다. 일부 양태에서, R^y 는 C_{1-6} 지방족으로부터 선택된 임의로 치환된 기이다. 일부 양태에서, R^y 는 표 1에 열거된 것들로부터 선택된다.

[0096] 상기 일반적으로 정의된 바와 같이, 각각의 R^z 는 독립적으로 R, 할로겐, 시아노, 니트로, -OR, -SR, $-N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-C(O)N(R)_2$, $-C(O)N(R)OR$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-SO_2RN(R)_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-OC(O)R$, $-C(O)OR$, $-S(O)R$, 또는 $-SO_2R$ 이거나; 인접 원자들 상의 2개의 R^z 는, 이의 개재 원자들과 함께, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 7원 포화, 부분 불포화, 또는 방향족 환을 형성한다. 일부 양태에서, R^z 는 수소이다. 일부 양태에서, R^z 는 R이다. 일부 양태에서, R^z 는 할로겐이다. 일부 양태에서, R^z 는 시아노이다. 일부 양태에서, R^z 는 니트로이다. 일부 양태에서, R^z 는 -OR이다. 일부 양태에서, R^z 는 -SR이다. 일부 양태에서, R^z 는 $-N(R)_2$ 이다. 일부 양태에서, R^z 는 $-C(O)N(R)OR$ 이다. 일부 양태에서, R^z 는 $-N(R)C(O)R$ 이다. 일부 양태에서, R^z 는 $-C(O)N(R)_2$ 이다. 일부 양태에서, R^z 는 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 이다. 일부 양태에서, R^z 는 $-N(R)C(O)OR$ 이다. 일부 양태에서, R^z 는 $-OC(O)N(R)_2$ 이다. 일부 양태에서, R^z 는 $-N(R)SO_2R$ 이다. 일부 양태에서, R^z 는 $-SO_2RN(R)_2$ 이다. 일부 양태에서, R^z 는 $-C(O)R$ 이다. 일부 양태에서, R^z 는 $-C(O)OR$ 이다. 일부 양태에서, R^z 는 $-CO(O)R$ 이다. 일부 양태에서, R^z 는 $-S(O)R$ 이다. 일부 양태에서, R^z 는 $-SO_2R$ 이다. 일부 양태에서, R^z 는 수소이다. 일부 양태에서, R^z 는 중수소이다. 일부 양태에서, R^z 는 C_{1-6} 지방족으로부터 선택된 임의로 치환된 기이다. 일부 양태에서, 인접 원자들 상의 2개의 R^z 는, 이의 개재 원자들과 함께, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 7원 포화, 부분 불포화, 또는 방향족 환을 형성한다. 일부 양태에서, R^z 는 표 1에 열거된 것들로부터 선택된다.

[0097] 상기 일반적으로 정의된 바와 같이, p는 0, 1 또는 2이다. 일부 양태에서, p는 0이다. 일부 양태에서, p는 1이다. 일부 양태에서, p는 2이다. 일부 양태에서, p는 표 1에 열거된 것들로부터 선택된다.

[0098] 상기 일반적으로 정의된 바와 같이, n은 1, 2, 3, 4 또는 5이다. 일부 양태에서, n은 1이다. 일부 양태에서, n은 2이다. 일부 양태에서, n은 3이다. 일부 양태에서, n은 4이다. 일부 양태에서, n은 5이다. 일부 양태에서, n은 표 1에 열거된 것들로부터 선택된다.

[0099] 상기 일반적으로 정의된 바와 같이, m은 1, 2, 3, 4 또는 5이다. 일부 양태에서, m은 1이다. 일부 양태에서, m은 2이다. 일부 양태에서, m은 3이다. 일부 양태에서, m은 4이다. 일부 양태에서, m은 5이다. 일부 양태에서, m은 표 1에 열거된 것들로부터 선택된다.

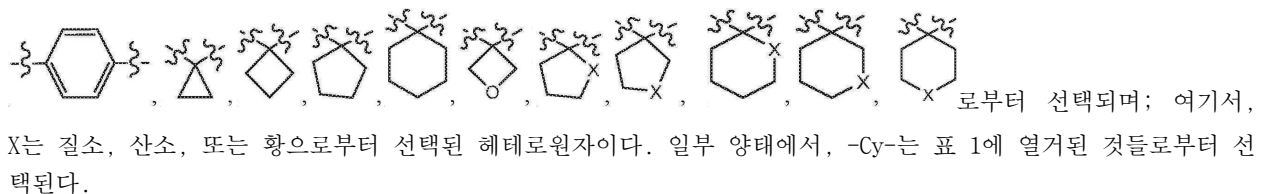
[0100] 상기 일반적으로 정의된 바와 같이, 환 B는 부재하거나; 4 내지 8원 포화 또는 부분 불포화 카보사이클릭 환; 페닐, 7 내지 10원 바이사이클릭 부분 불포화 또는 방향족 카보사이클릭 환, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 6원 모노사이클릭 헤테로방향족 환, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 8 내지 10원 바이사이클릭 부분 불포화 또는 헤테로아릴 환, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 12 내지 15원 부분 불포화 또는 방향족 트리사이클릭 환이다. 일부 양태에서, 환 B는 부재한다. 일부 양태에서, 환 B는 4 내지 8원 포화 또는 부분 불포화 카보사이클릭 환이다. 일부 양태에서, 환 B는 7 내지 10원 바이사이클릭 부분 불포화 또는 방향족 카보사이클릭 환이다. 일부 양태에서, 환 B는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로

선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 12 내지 15원 부분 불포화 또는 방향족 트리사이클릭 환이다. 일부 양태에서, 환 B는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 6원 모노사이클릭 헤테로방향족 환이다. 일부 양태에서, 환 B는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 8 내지 10원 바이사이클릭 부분 불포화 또는 헤테로아릴 환이다. 일부 양태에서, 환 B는 페닐이다. 일부 양태에서, 환 B는 티에닐, 푸라닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 티아디아졸릴, 피리딜, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 인돌리지닐, 퓨리닐, 나프티리디닐 또는 프테리디닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 벤조티에닐, 벤조푸라닐, 디벤조푸라닐, 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈티아졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 신놀리닐, 프탈라지닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 4H-퀴놀리지닐, 카바졸릴, 아크리디닐, 페나지닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 또는 피리도[2,3-b]-1,4-옥사진-3(4H)-온이다. 일부 양태에서, 환 B는 표 1에 열거된 것들로부터 선택된다.

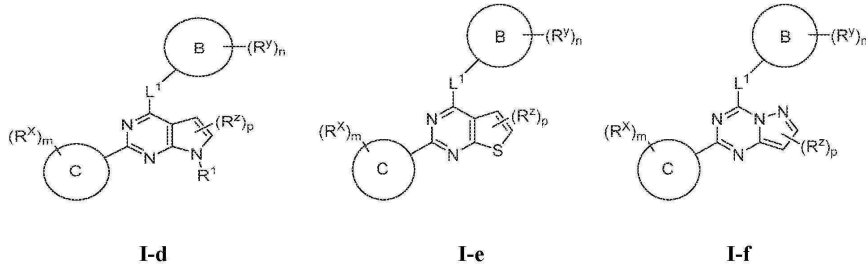
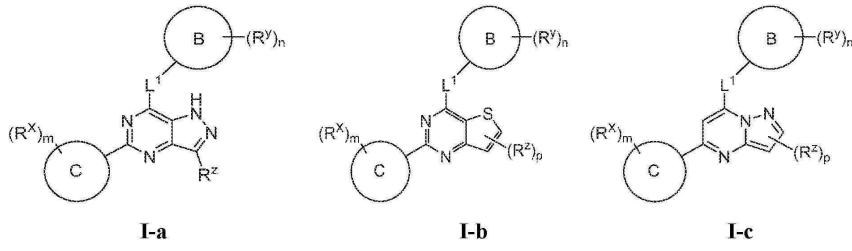
[0101] 상기 일반적으로 정의된 바와 같이, 환 C는 페닐이거나, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 6원 포화, 부분 불포화 또는 헤테로아릴 환, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 8 내지 10원 바이사이클릭 부분 불포화 또는 헤테로아릴 환이다. 일부 양태에서, 환 C는 페닐이다. 일부 양태에서, 환 C는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 6원 포화, 부분 불포화 또는 헤테로아릴 환이다. 일부 양태에서, 환 C는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 8 내지 10원 바이사이클릭 부분 불포화 또는 헤테로아릴 환이다. 일부 양태에서, 환 C는 티에닐, 푸라닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 티아디아졸릴, 피리딜, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 인돌리지닐, 퓨리닐, 나프티리디닐 또는 프테리디닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 벤조티에닐, 벤조푸라닐, 디벤조푸라닐, 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈티아졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 신놀리닐, 프탈라지닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 4H-퀴놀리지닐, 카바졸릴, 아크리디닐, 페나지닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 또는 피리도[2,3-b]-1,4-옥사진-3(4H)-온이다. 일부 양태에서, 환 C는 표 1에 열거된 것들로부터 선택된다.

[0102] 상기 일반적으로 정의된 바와 같이, L^1 은 공유 결합이거나; 임의로 치환된 C_{1-6} 직쇄형 또는 분지형 2가 탄화수소 쇠이고, 여기서, L^1 의 메틸렌 단위는 임의로 -Cy-, -O-, -S-, -NR-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -SO₂-, -N(R)SO₂-, 또는 -SO₂N(R)-S로 대체된다. 일부 양태에서, L^1 은 공유 결합이다. 일부 양태에서, L^1 은 임의로 치환된 C_{1-6} 직쇄형 또는 분지형 2가 탄화수소 쇠이다. 일부 양태에서, L^1 은 -Cy-이다. 일부 양태에서, L^1 은 페닐렌, 헤테로사이클릴렌, 헤테로아릴렌, 사이클로프로필렌, 사이클로부틸레닐, 사이클로펜틸렌, 사이클로헥실렌 또는 옥세타닐이다. 일부 양태에서, L^1 은 -NR-이다. 일부 양태에서, L^1 은 -N(CH₂)₂-이다. 일부 양태에서, L^1 은 표 1에 열거된 것들로부터 선택된다.

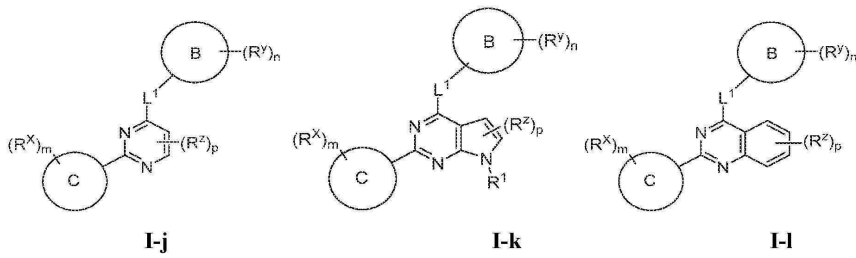
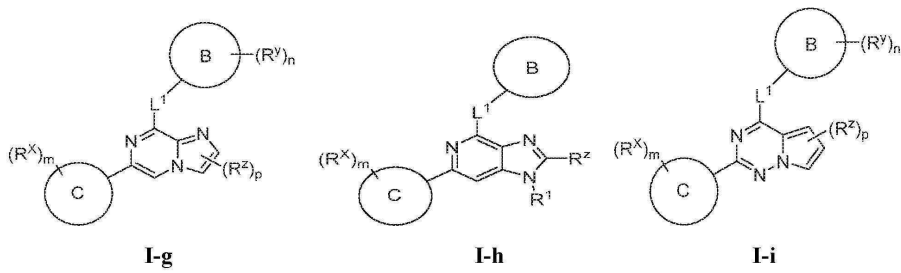
[0103] 일부 양태에서, -Cy-는 페닐렌, 헤테로사이클릴렌, 헤테로아릴렌, 사이클로프로필렌, 사이클로부틸레닐, 사이클로펜틸렌, 사이클로헥실렌 및 옥세타닐이다. 일부 양태에서, -Cy-는



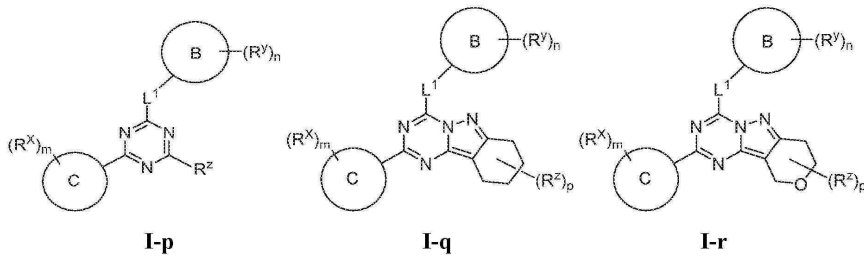
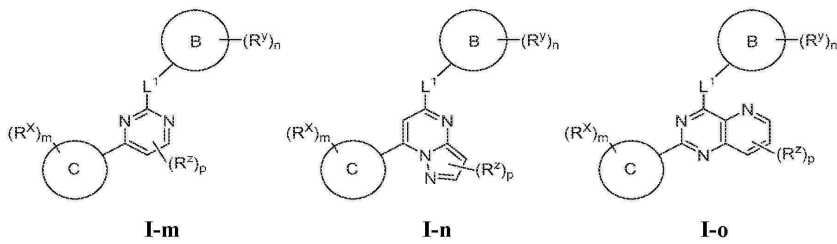
[0104] 일부 양태에서, 본 발명은 화학식 I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h, I-i, I-j, I-k, I-l, I-m, I-n, I-o, I-p, I-q, I-r, I-s, I-t 및 I-u 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는 화합물을 제공한다:



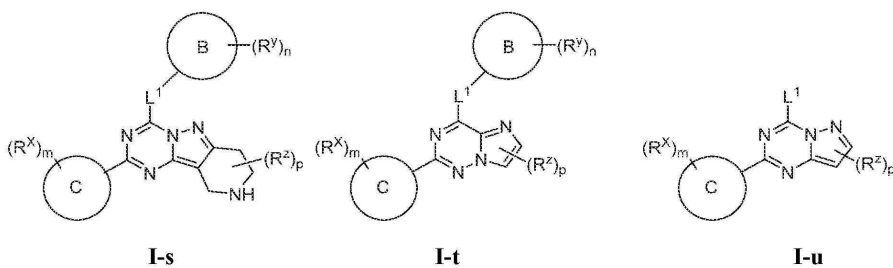
[0105]



[0106]



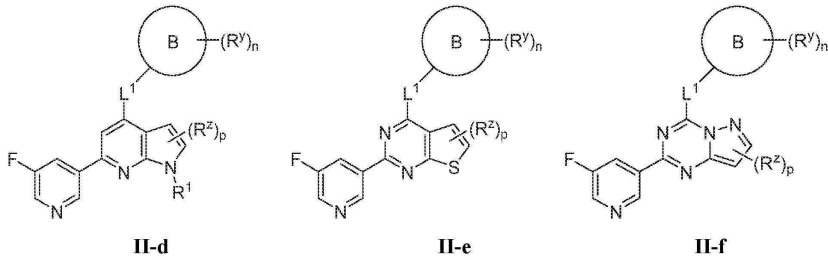
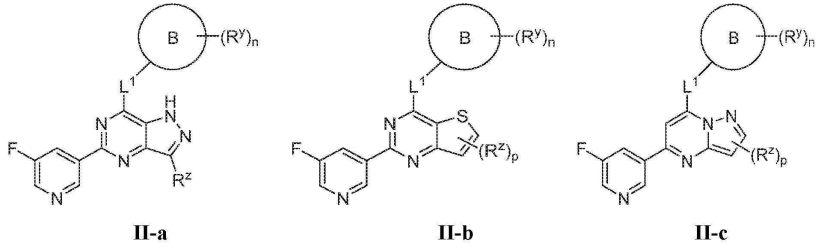
[0107]



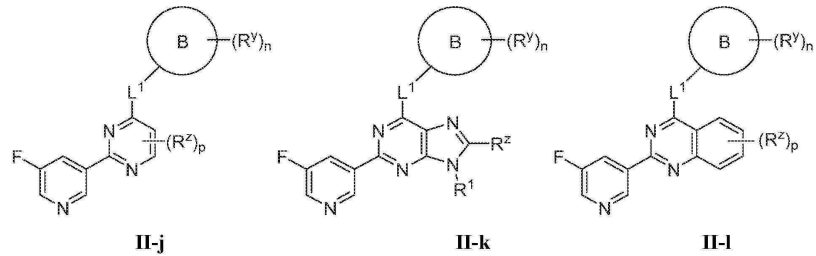
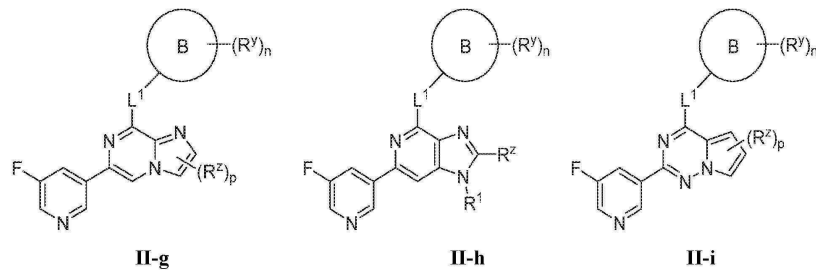
[0108]

[0109] 여기서, 각각의 변수는, 본원에 정의되고 상기 화학식 I에 대한 양태에 기술되거나 본원의 양태에서 단독으로 또는 조합하여 기술된 바와 같다.

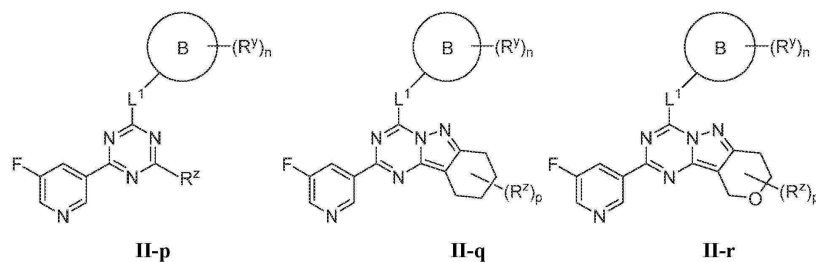
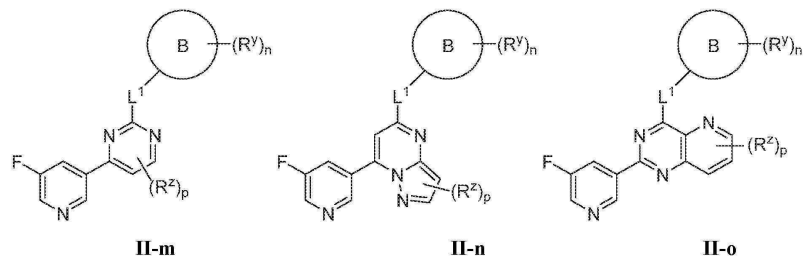
[0110] 일부 양태에서, 본 발명은 화학식 II-a, II-b, II-c, II-d, II-e, II-f, II-g, II-h, II-i, II-j, II-k, II-l, II-m, II-n, II-o, II-p, II-q, II-r, II-s, II-t 및 II-u 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는 화합물을 제공한다:



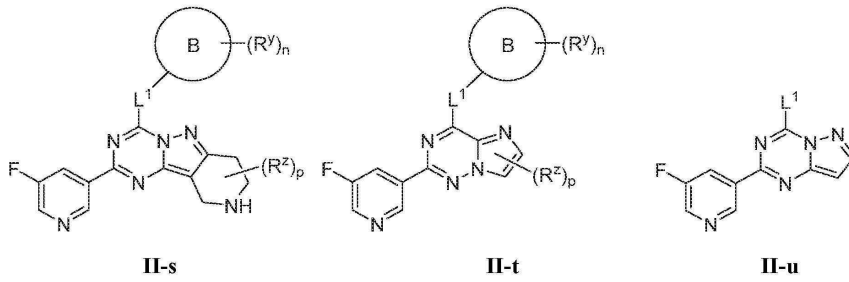
[0111]



[0112]



[0113]



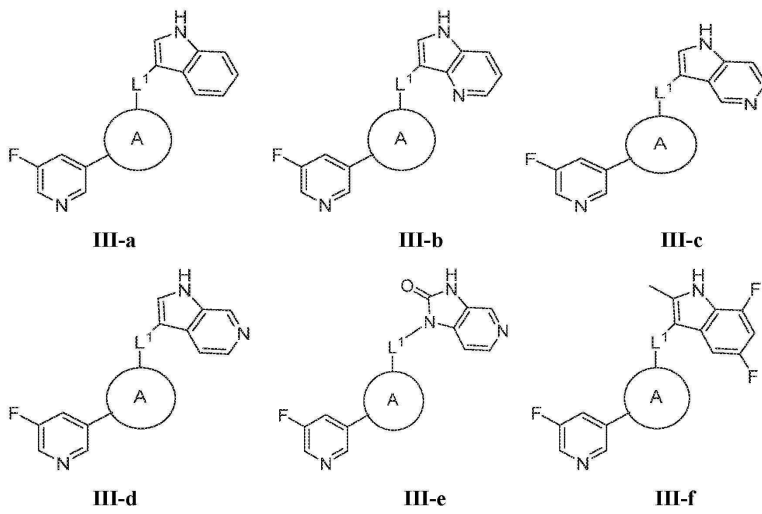
[0114]

[0115]

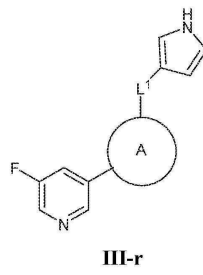
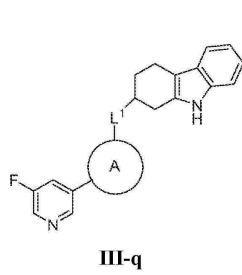
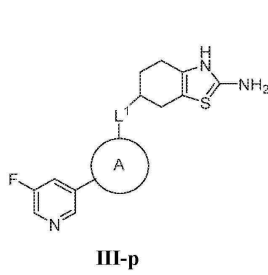
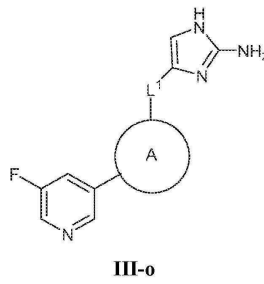
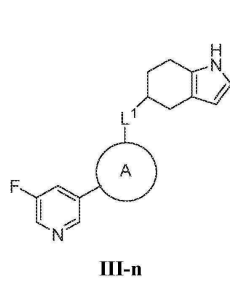
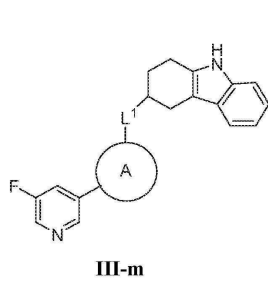
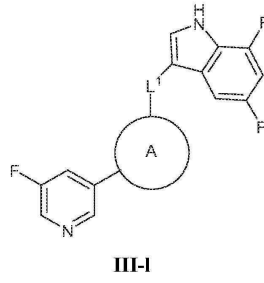
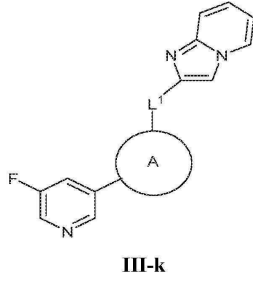
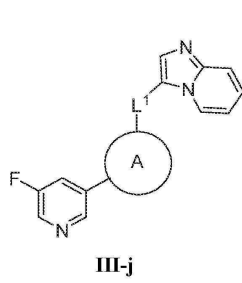
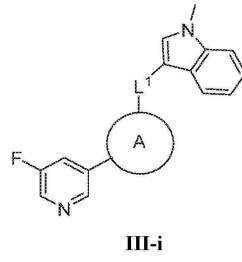
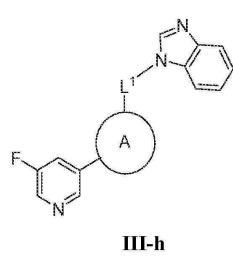
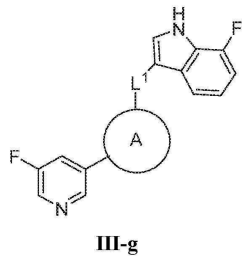
여기서, 각각의 변수는, 본원에 정의되고 상기 화학식 I에 대한 양태에 기술되거나 본원의 양태에서 단독으로 또는 조합하여 기술된 바와 같다.

[0116]

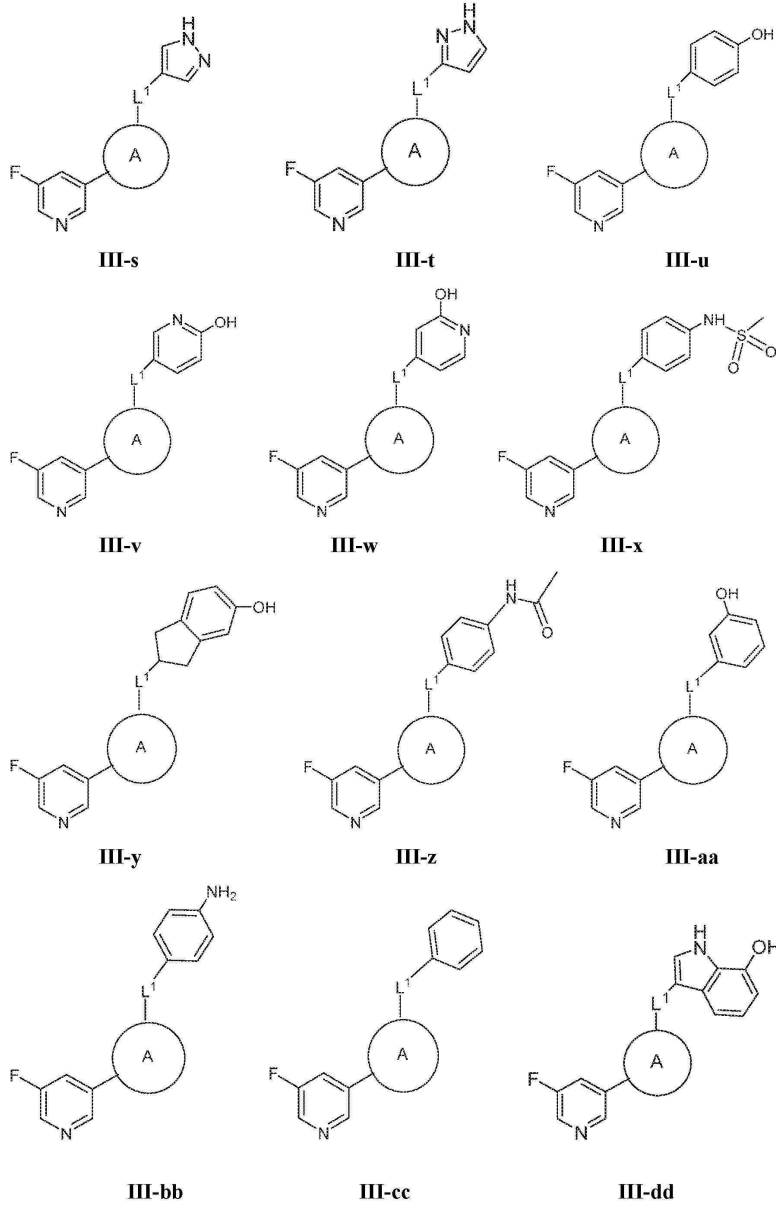
일부 양태에서, 본 발명은 화학식 III-a, III-b, III-c, III-d, III-e, III-f, III-g, III-h, III-i, III-j, III-k, III-l, III-m, III-n, III-o, III-p, III-q, III-r, III-s, III-t, III-u, III-v, III-w, III-x, III-y, III-z, III-aa, III-bb, III-cc, III-dd, III-ee, III-ff, III-gg, III-hh, III-ii, III-jj 및 III-kk 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는 화합물을 제공한다:



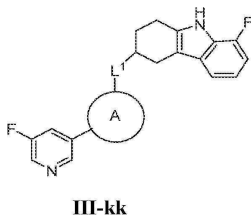
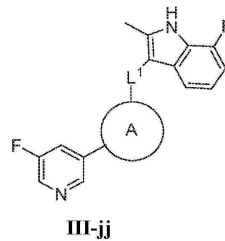
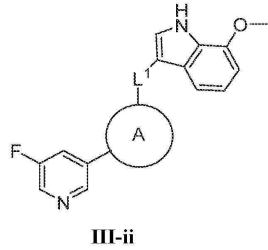
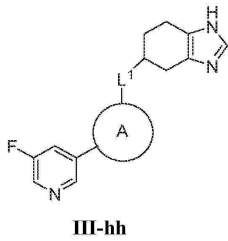
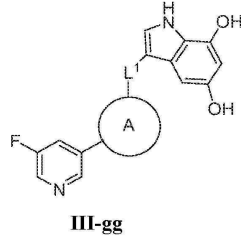
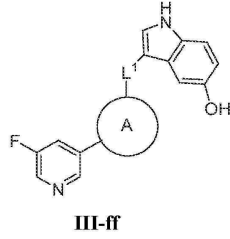
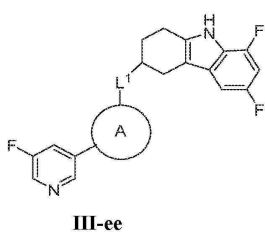
[0117]



[0118]



[0119]



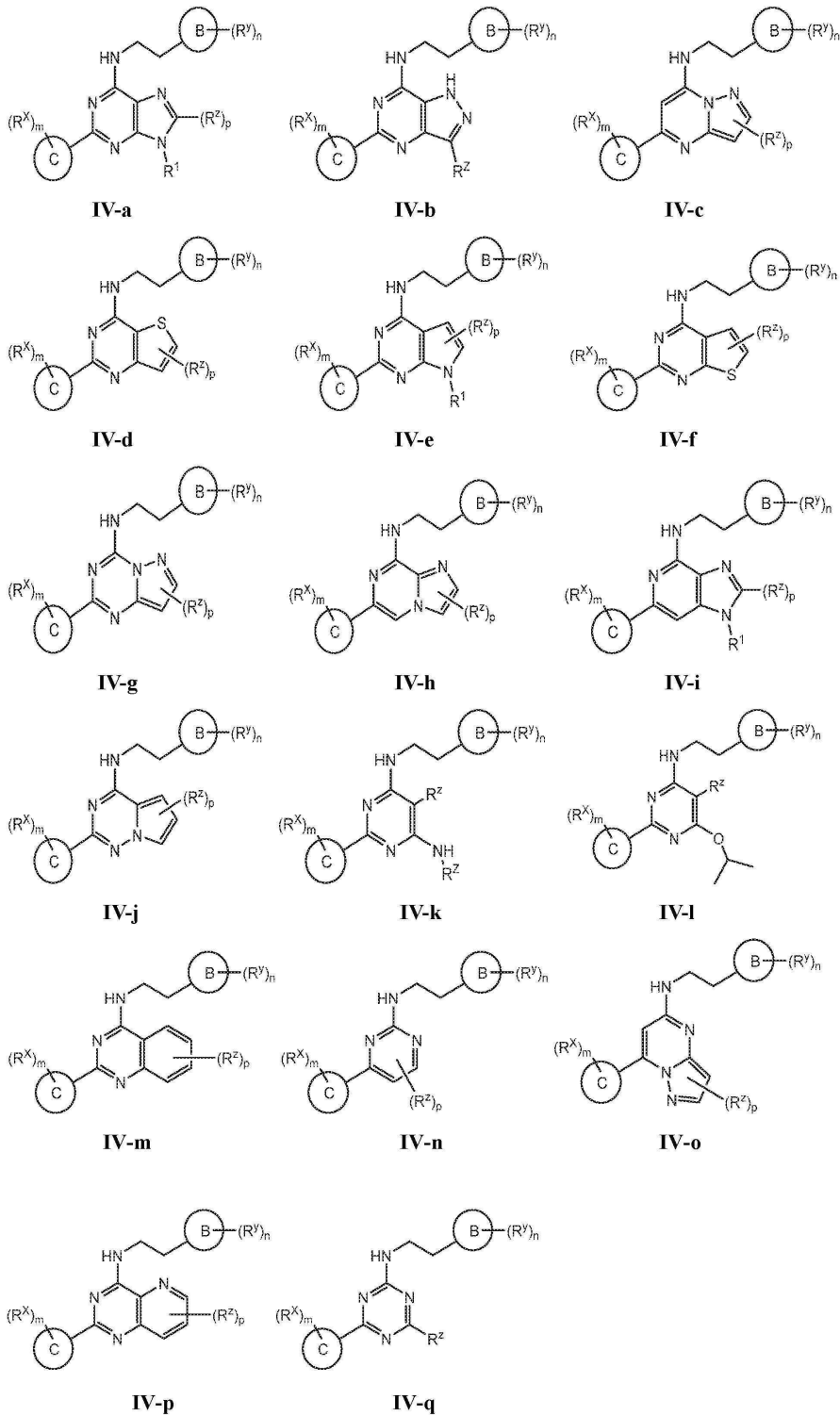
[0120]

[0121]

여기서, 각각의 변수는, 본원에 정의되고 상기 화학식 I에 대한 양태에 기술되거나 본원의 양태에서 단독으로 또는 조합하여 기술된 바와 같다.

[0122]

일부 양태에서, 본 발명은 화학식 IV-a, IV-b, IV-c, IV-d, IV-e, IV-f, IV-g, IV-h, IV-i, IV-j, IV-k, IV-l, IV-m, IV-n, IV-o, IV-p 및 IV-q 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는 화합물을 제공한다:



[0123]

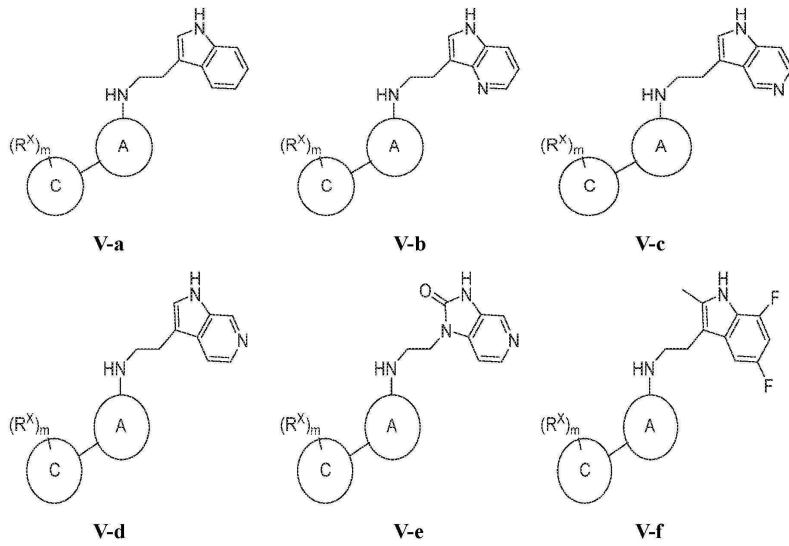
[0124]

[0125]

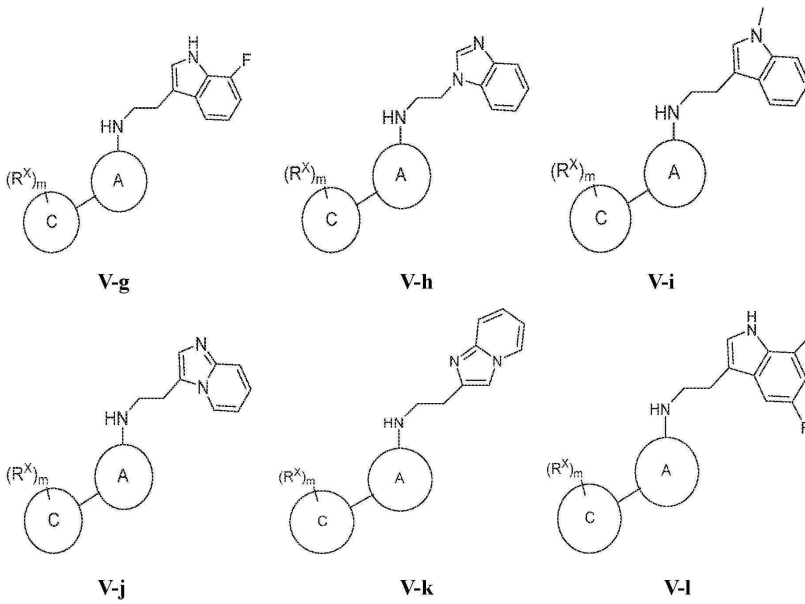
여기서, 각각의 변수는, 본원에 정의되고 상기 화학식 I에 대한 양태에 기술되거나 본원의 양태에서 단독으로 또는 조합하여 기술된 바와 같다.

[0126]

일부 양태에서, 본 발명은 화학식 V-a, V-b, V-c, V-d, V-e, V-f, V-g, V-h, V-i, V-j, V-k 및 V-l 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는 화합물을 제공한다:



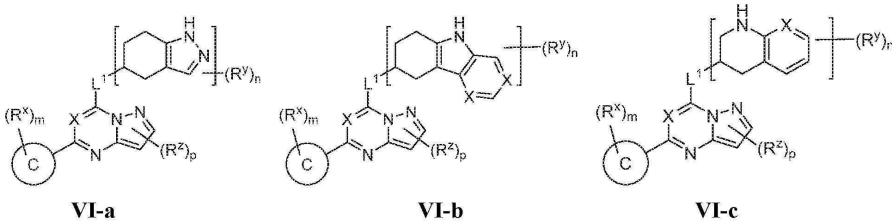
[0127]



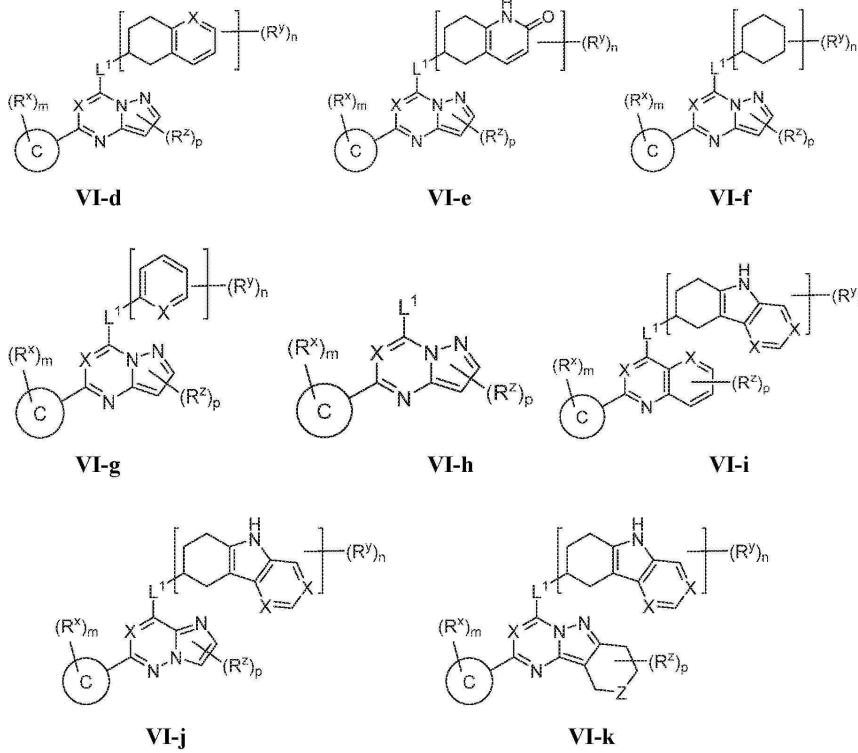
[0128]

[0129] 여기서, 각각의 변수는, 본원에 정의되고 상기 화학식 I에 대한 양태에 기술되거나 본원의 양태에서 단독으로 또는 조합하여 기술된 바와 같다.

[0130] 일부 양태에서, 본 발명은 화학식 VI-a, VI-b, VI-c, VI-d, VI-e, VI-f, VI-g, VI-h, VI-i, VI-j 및 VI-k 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는 화합물을 제공한다:



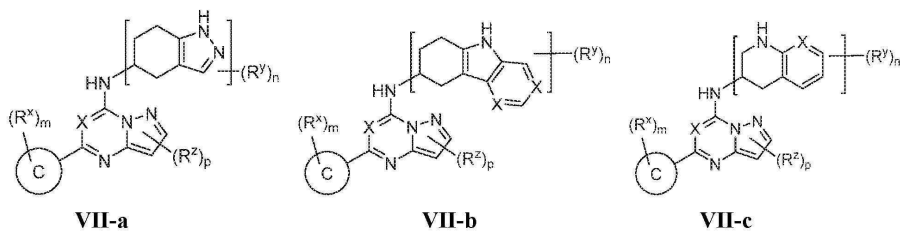
[0131]



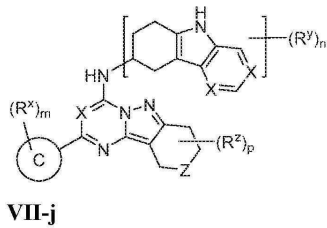
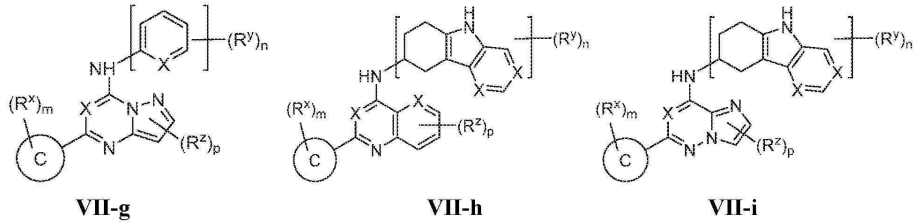
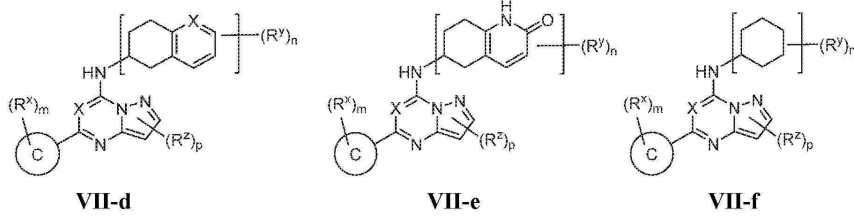
[0132]

[0133] 여기서, X는 N 또는 CH이고, Z는 CH₂, NH 또는 O이고; 각각의 변수는, 본원에 정의되고 상기 화학식 I에 대한 양태에 기술되거나 본원의 양태에서 단독으로 또는 조합하여 기술된 바와 같다.

[0134] 일부 양태에서, 본 발명은 화학식 VII-a, VII-b, VII-c, VII-d, VII-e, VII-f, VII-g, VII-h, VII-i 및 VII-j 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는 화합물을 제공한다:



[0135]



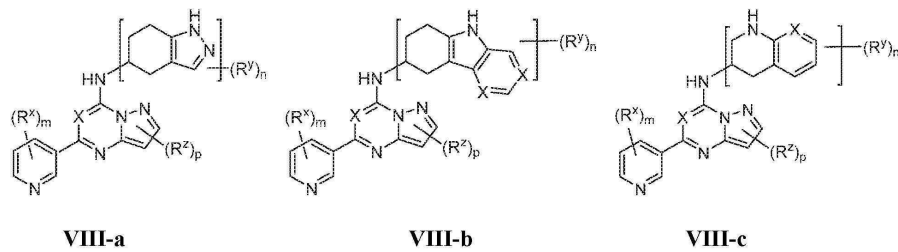
[0136]

[0137]

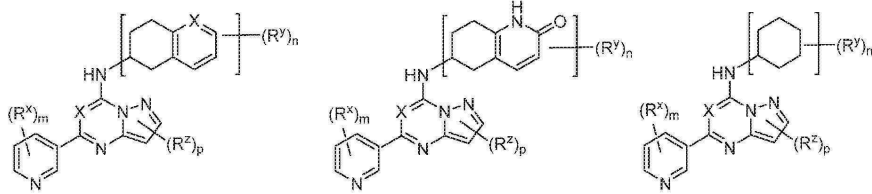
여기서, X는 N 또는 CH이고, Z는 CH₂, NH 또는 O이고; 각각의 변수는, 본원에 정의되고 상기 화학식 I에 대한 양태에 기술되거나 본원의 양태에서 단독으로 또는 조합하여 기술된 바와 같다.

[0138]

일부 양태에서, 본 발명은 화학식 VIII-a, VIII-b, VII-c, VIII-d, VIII-e, VIII-f, VII-g, VIII-h, VIII-i, VIII-j, VIII-k, VIII-l, VIII-m, VIII-n, VIII-o, VIII-p, VIII-q 및 VIII-r 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는 화합물을 제공한다:



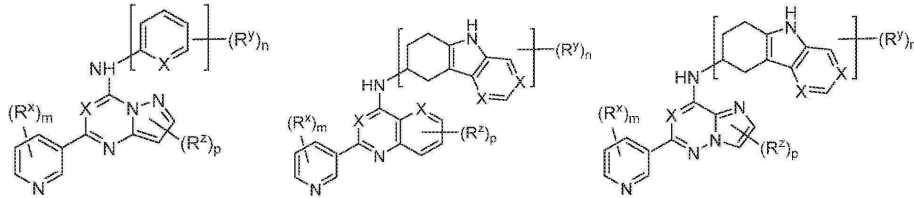
[0139]



VIII-d

VIII-e

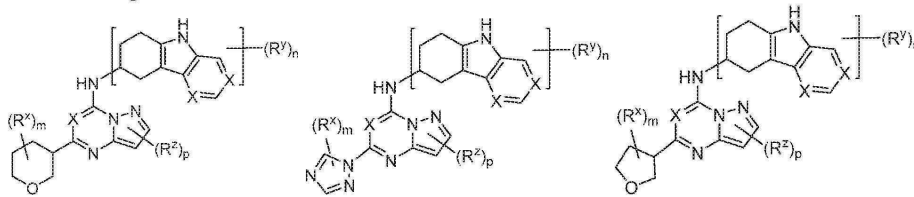
VIII-f



VIII-g

VIII-h

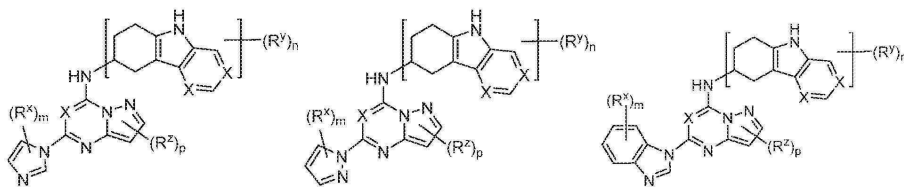
VIII-i



VIII-j

VIII-k

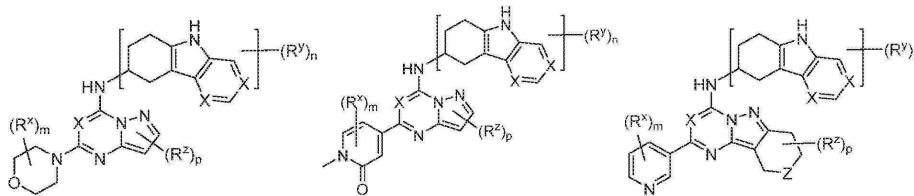
VIII-l



VIII-m

VIII-n

VIII-o



VIII-p

VIII-q

VIII-r

[0140]

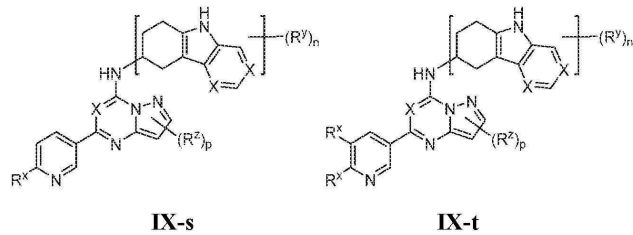
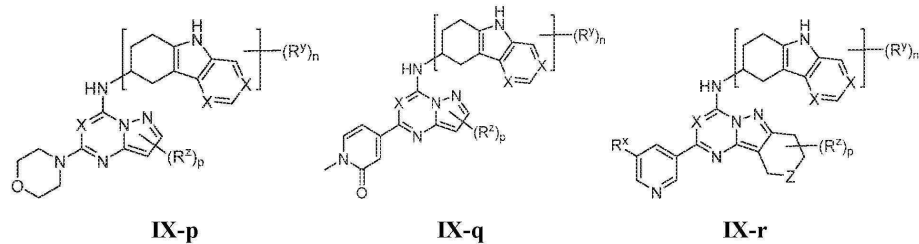
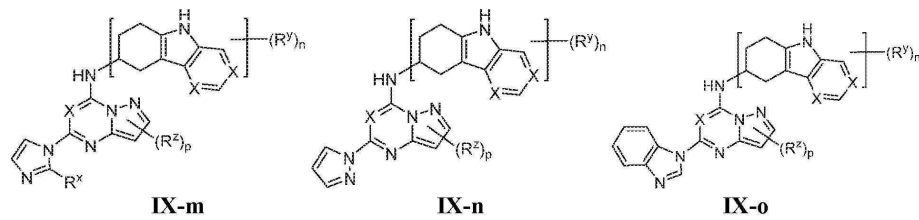
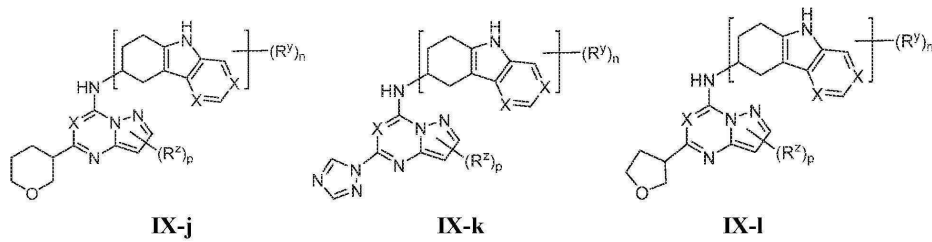
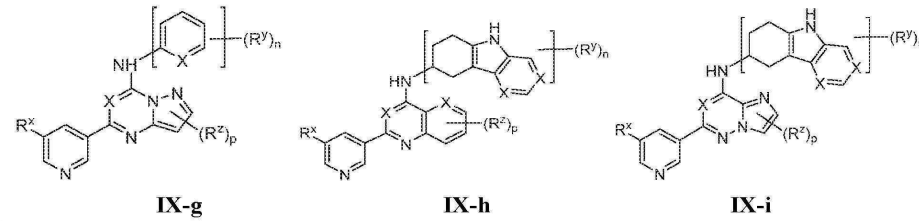
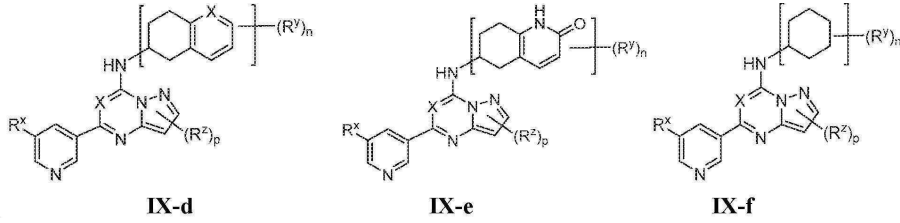
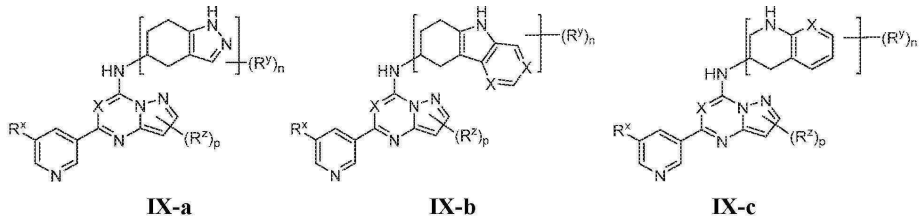
[0141]

[0142]

[0143]

여기서, X는 N 또는 CH이고, Z는 CH₂, NH 또는 O이고; 각각의 변수는, 본원에 정의되고 상기 화학식 I에 대한 양태에 기술되거나 본원의 양태에서 단독으로 또는 조합하여 기술된 바와 같다.

일부 양태에서, 본 발명은 화학식 IX-a, IX-b, IX-c, IX-d, IX-e, IX-f, IX-g, IX-h, IX-i, IX-j, IX-k, IX-l, IX-m, IX-n, IX-o, IX-p, IX-q, IX-r, IX-s 및 IX-t 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는 화합물을 제공한다:



[0144]

[0145]

[0146]

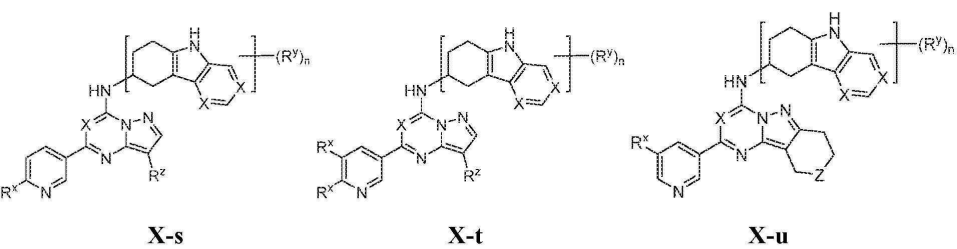
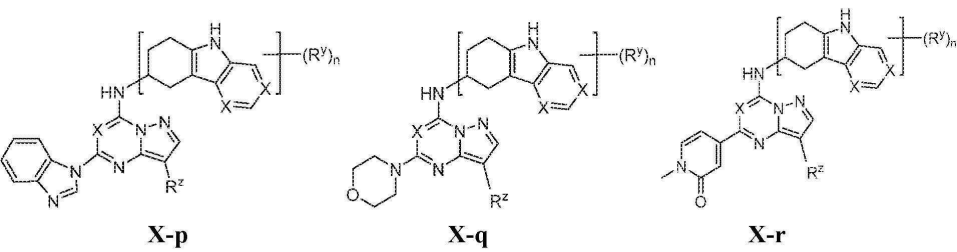
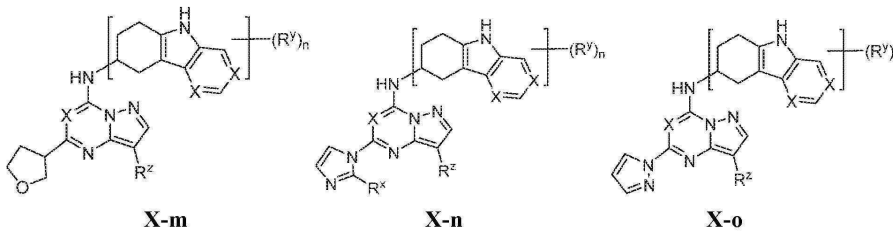
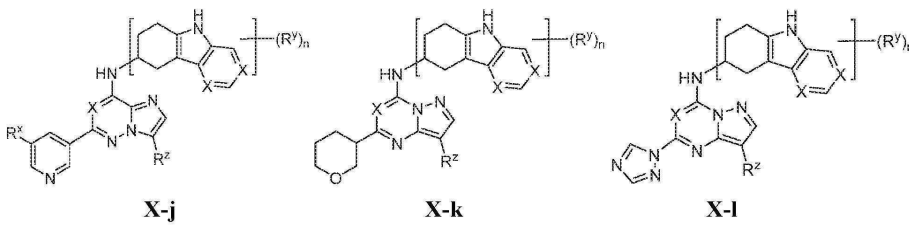
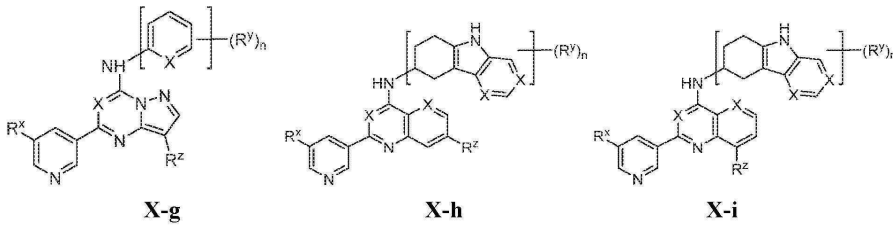
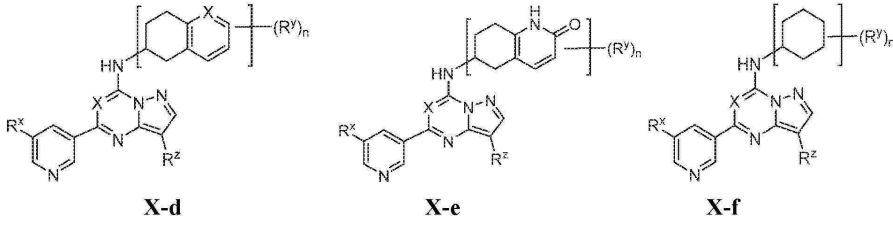
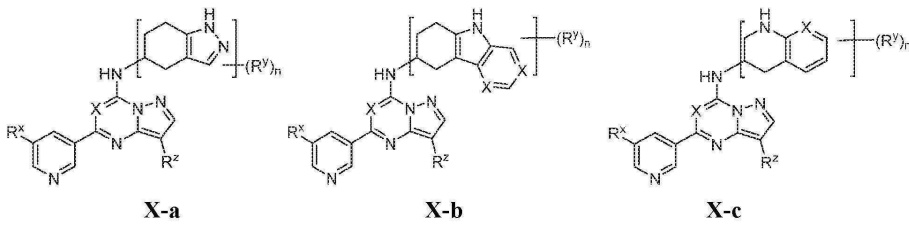
[0147]

[0148]

여기서, X는 N 또는 CH이고, Z는 CH₂, NH 또는 O이고; 각각의 변수는, 본원에 정의되고 상기 화학식 I에 대한 양태에 기술되거나 본원의 양태에서 단독으로 또는 조합하여 기술된 바와 같다.

일부 양태에서, 본 발명은 화학식 X-a, X-b, X-c, X-d, X-e, X-f, X-g, X-h, X-i, X-j, X-k, X-l, X-m, X-n,

X-o, X-p, X-q, X-r, X-s, X-t 및 X-u 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는 화합물을 제공한다:



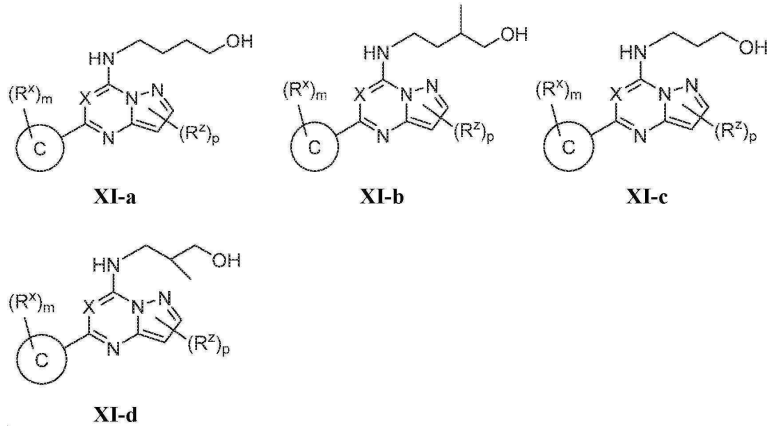
[0149]

[0150]

[0151]

[0152] 여기서, X는 N 또는 CH이고, Z는 CH₂, NH 또는 O이고; 각각의 변수는, 본원에 정의되고 상기 화학식 I에 대한 양태에 기술되거나 본원의 양태에서 단독으로 또는 조합하여 기술된 바와 같다.

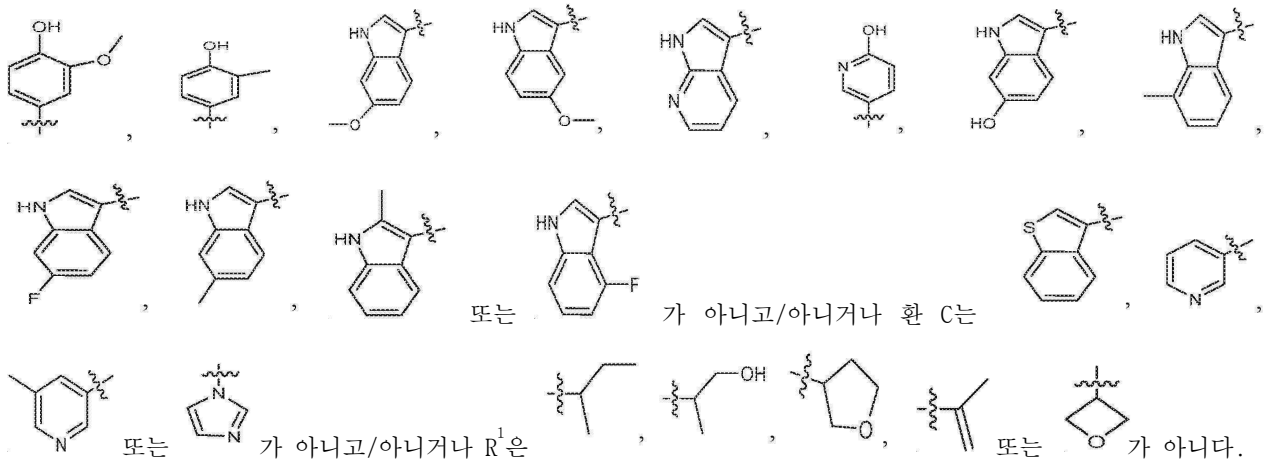
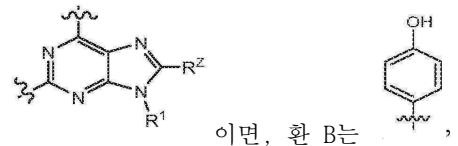
[0153] 일부 양태에서, 본 발명은 화학식 XI-a, XI-b, XI-c 및 XI-d 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는 화합물을 제공한다:



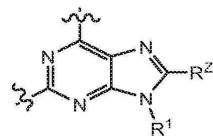
[0154]

[0155] 여기서, X는 N 또는 CH이고; 각각의 변수는, 본원에 정의되고 상기 화학식 I에 대한 양태에 기술되거나 본원의 양태에서 단독으로 또는 조합하여 기술된 바와 같다.

[0156] 일부 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물을 제공하며, 단, 환 A가



[0157] 일부 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물을 제공하며, 단, L¹은 -NHCH₂CH₂-가 아니다. 일부 양태에서, 본 발



명은 화학식 I의 화합물을 제공하며, 단, 환 A가

이면, L¹은 -NHCH₂CH₂-가 아니다.

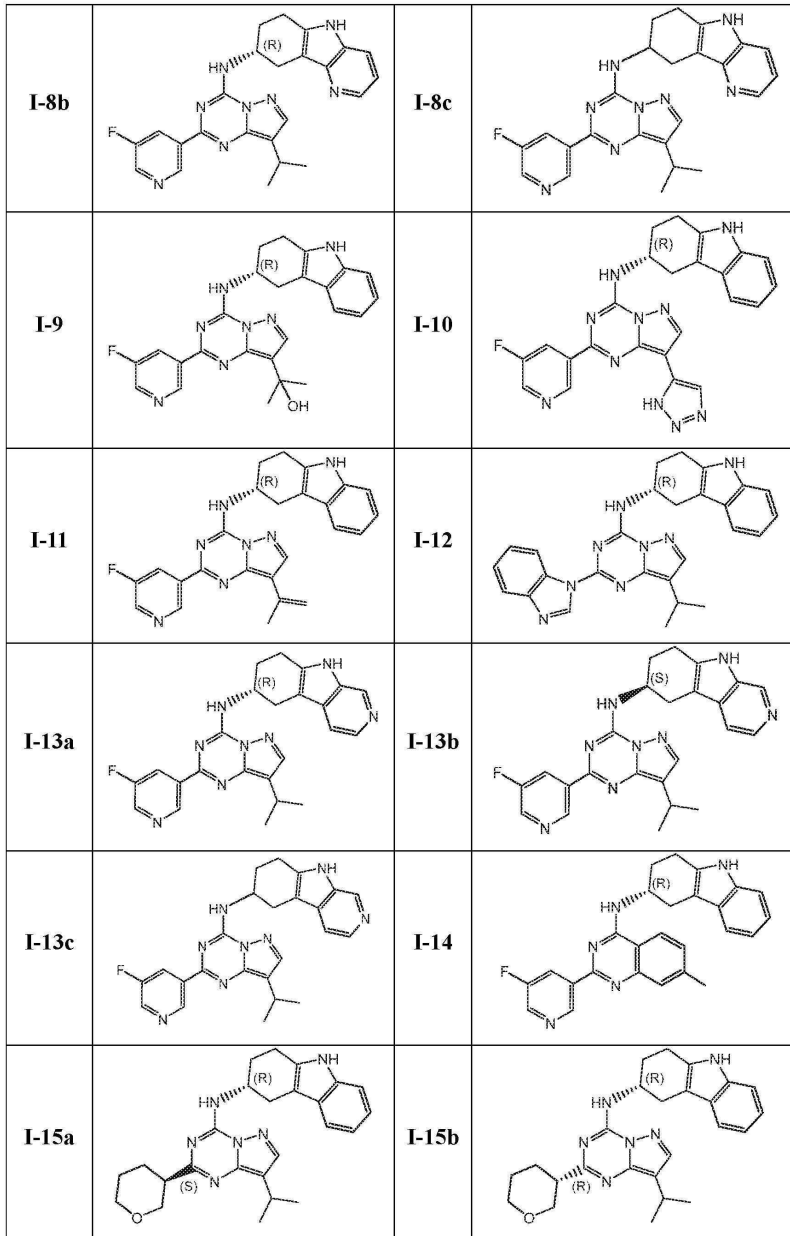
[0158] 본 발명의 예시 화합물은 표 1에 열거되어 있다.

표 1

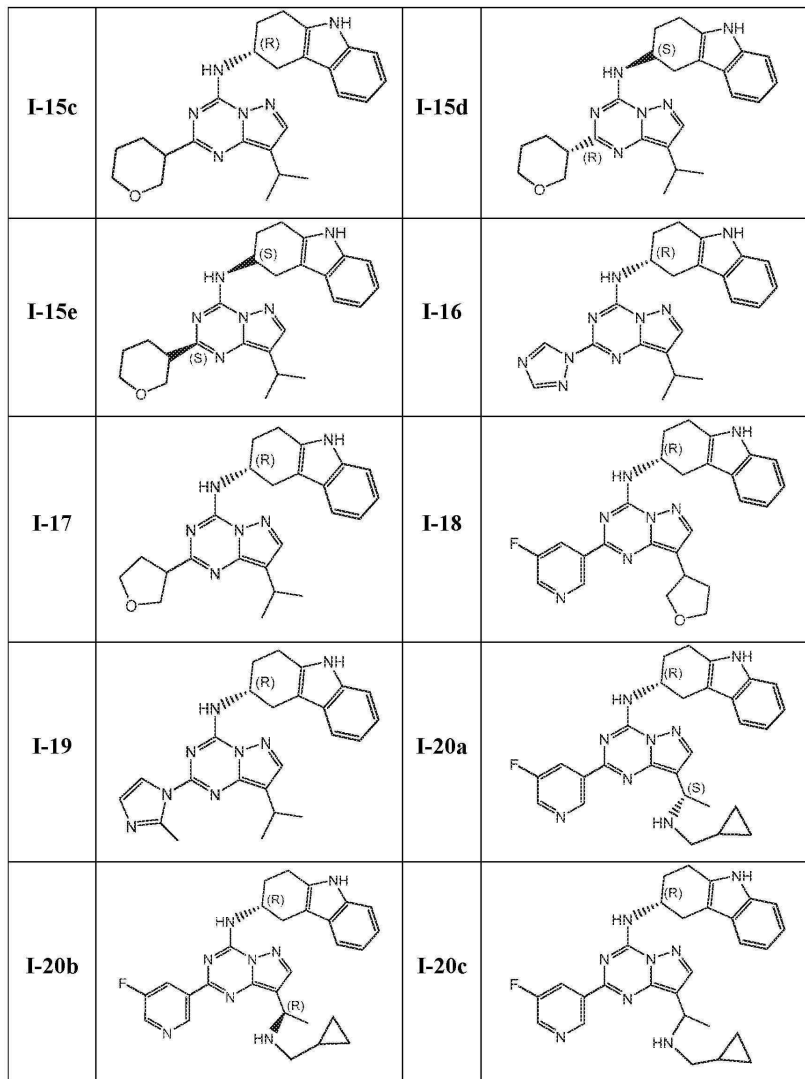
표1. 화학식 I의 예시 화합물

I-1		I-2	
I-3		I-4	
I-5		I-6	
I-7a		I-7b	
I-7c		I-8a	

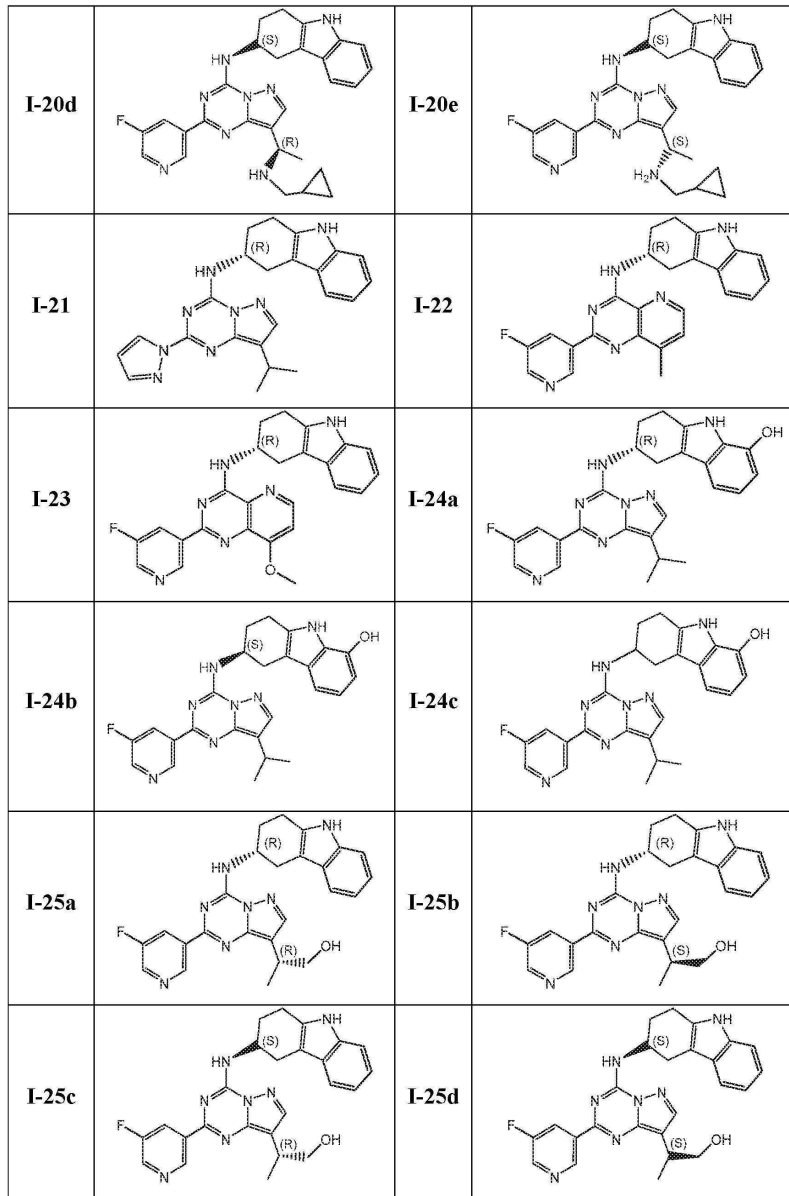
[0159]



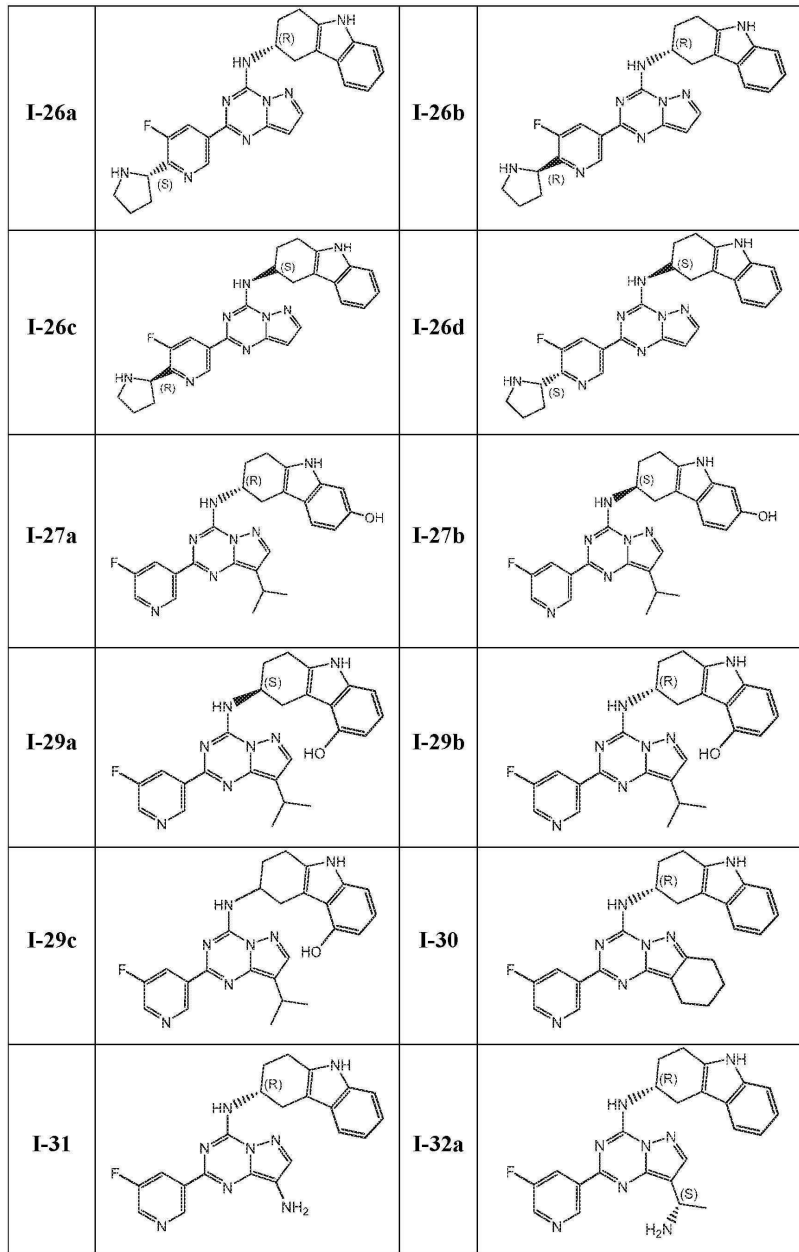
[0160]



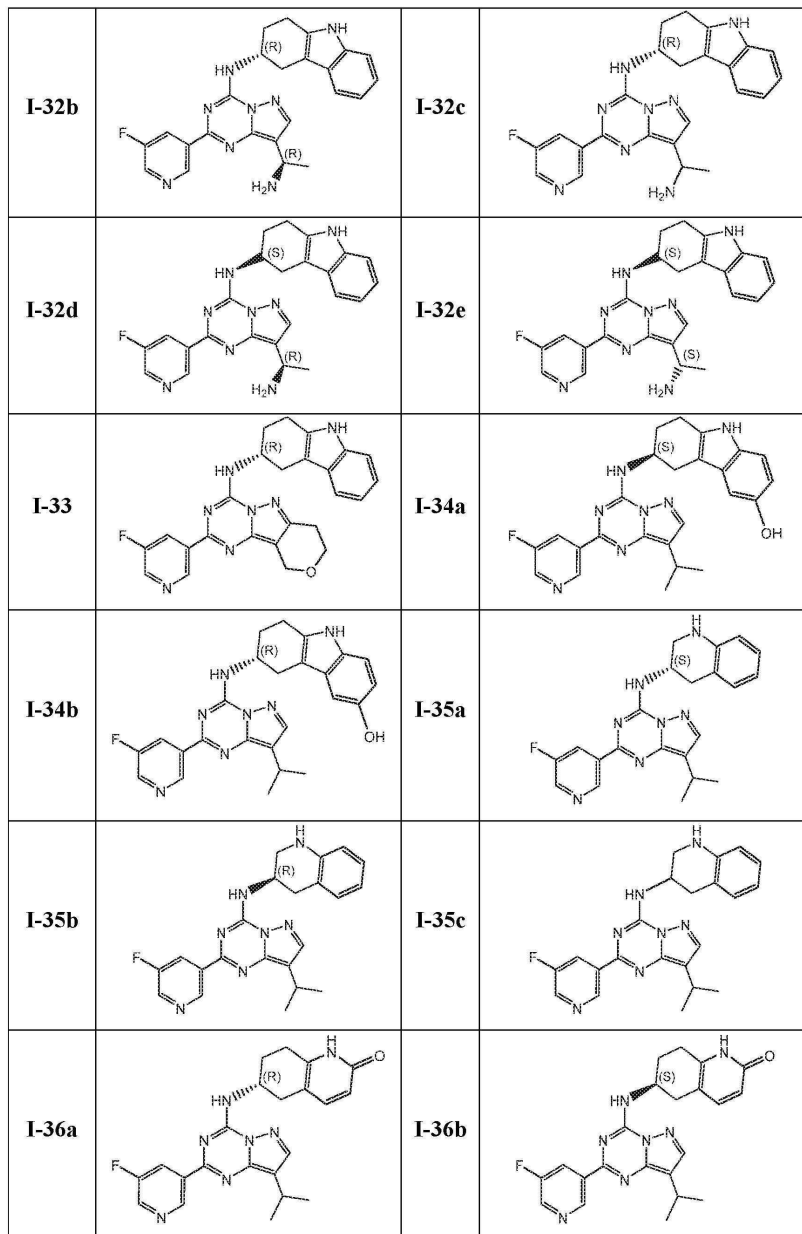
[0161]



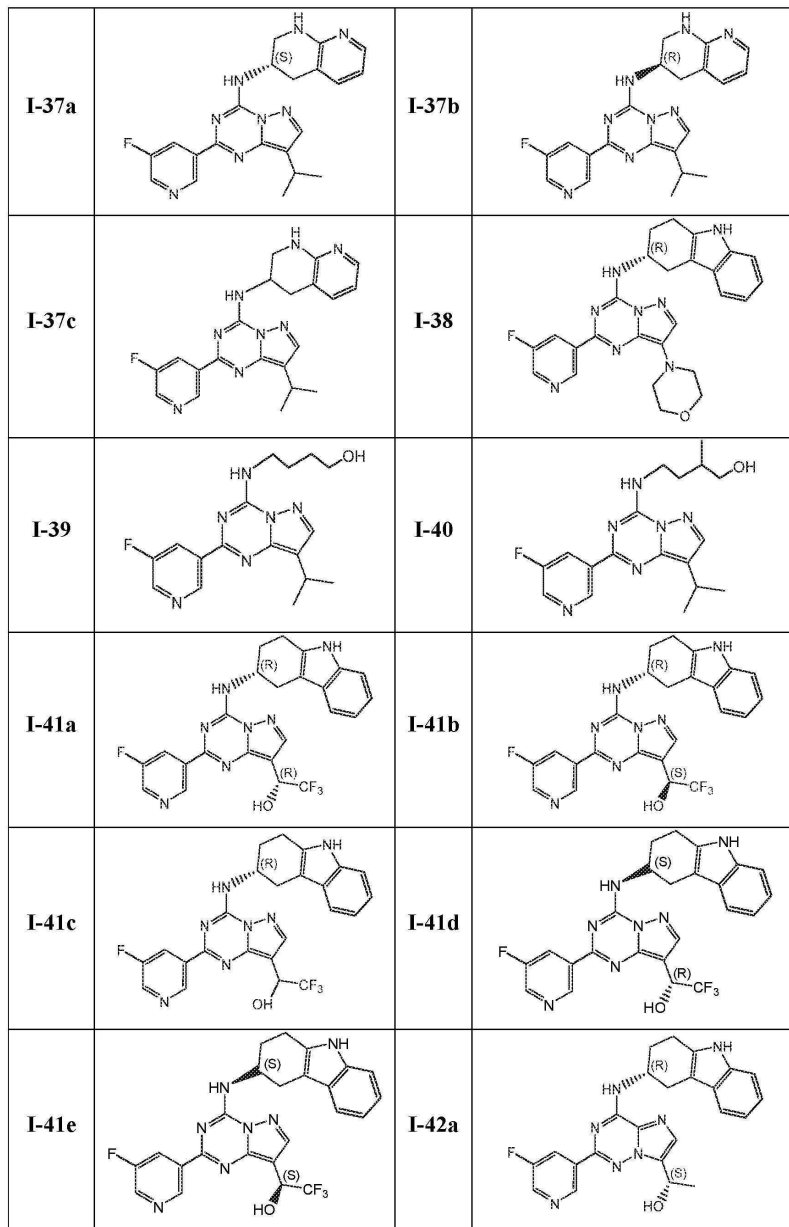
[0162]



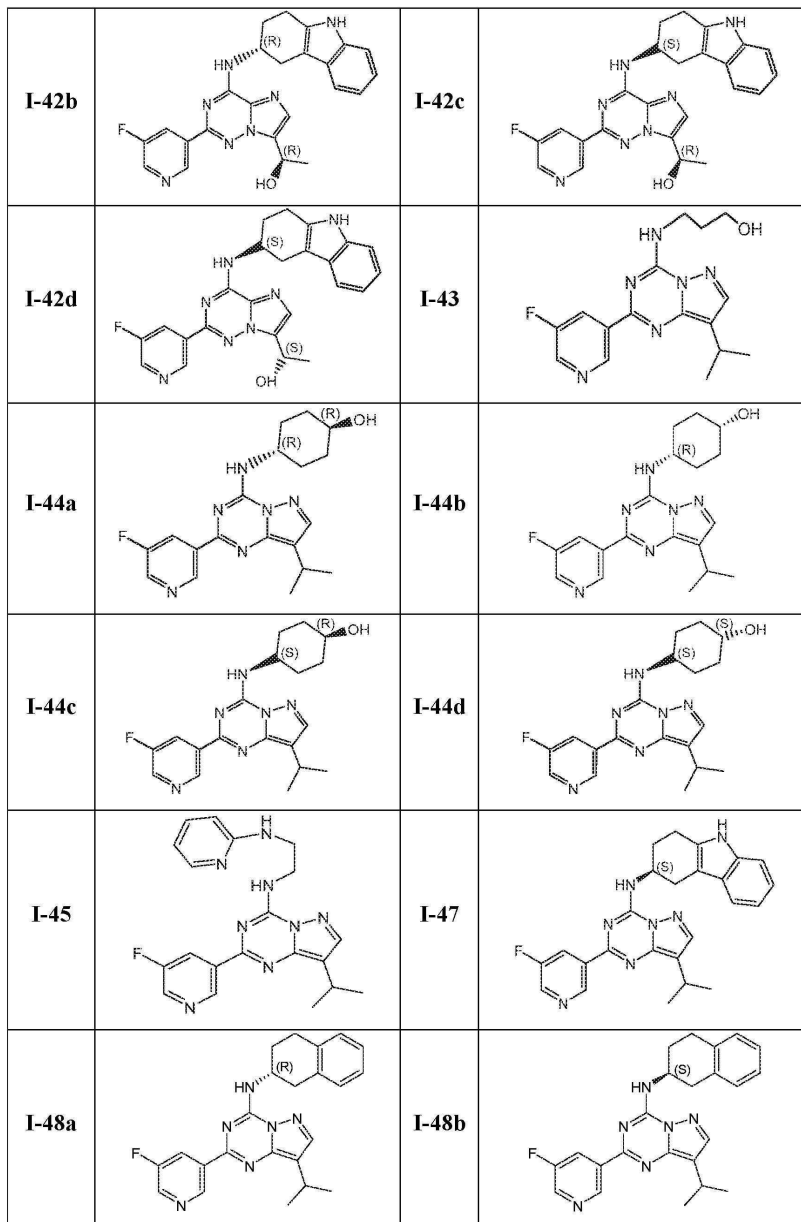
[0163]



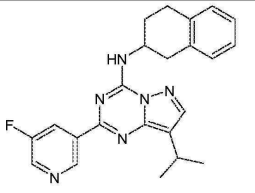
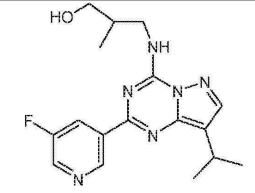
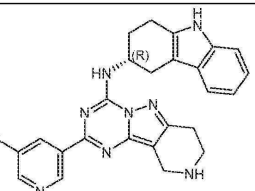
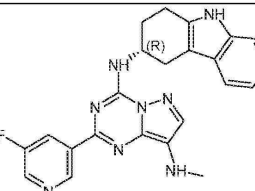
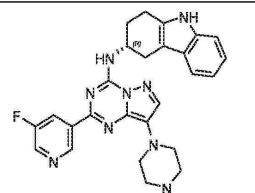
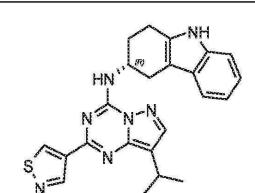
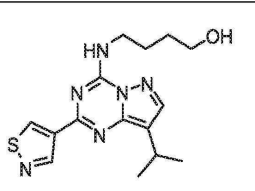
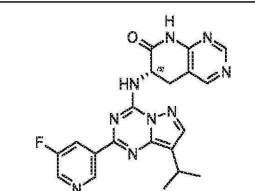
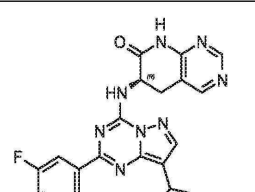
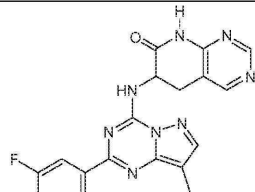
[0164]



[0165]



[0166]

<p>I-48c</p>		<p>I-49</p>	
<p>I-50</p>		<p>I-51</p>	
<p>I-52</p>		<p>I-53</p>	
<p>I-54</p>		<p>I-55a</p>	
<p>I-55b</p>		<p>I-55c</p>	

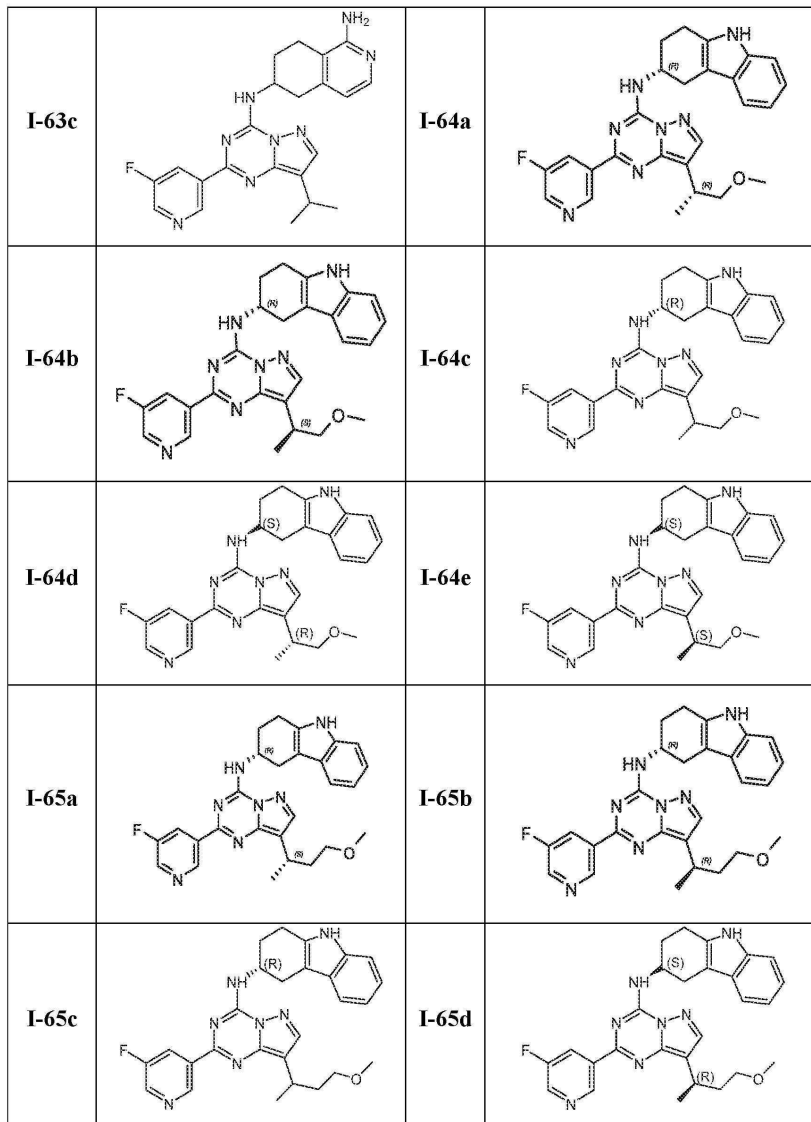
[0167]

I-56a		I-56b	
I-56c		I-56d	
I-56e		I-58	
I-59		I-60a	
I-60b		I-60c	

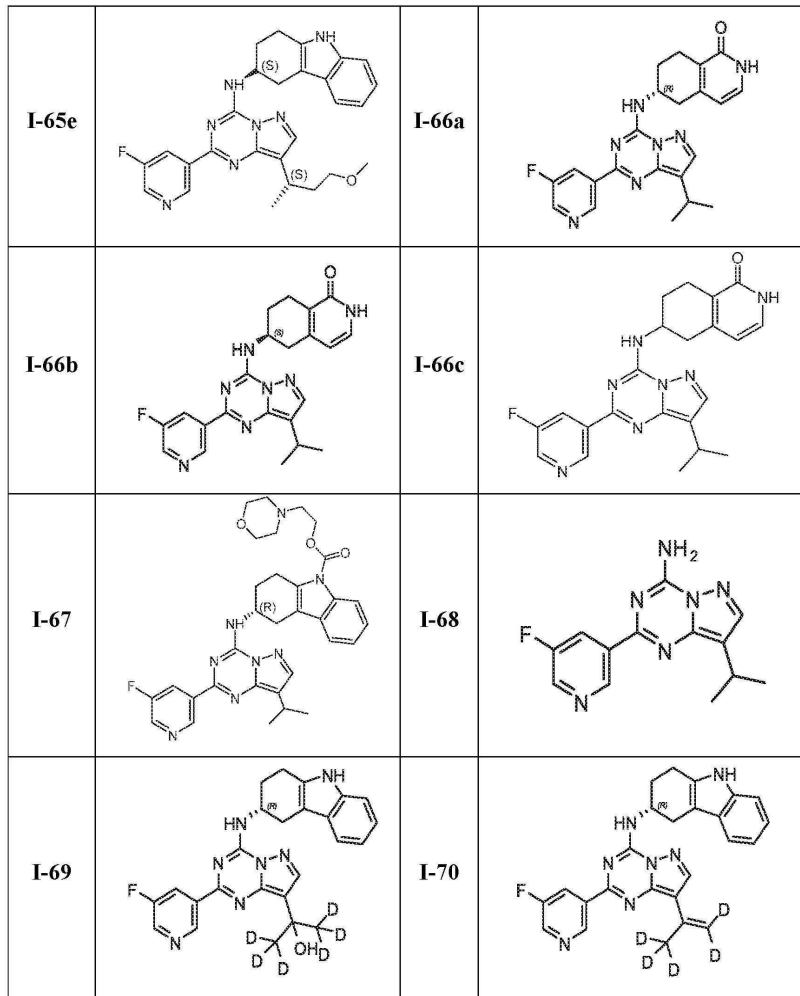
[0168]

<p>I-61a</p>		<p>I-61b</p>	
<p>I-61c</p>		<p>I-61d</p>	
<p>I-61e</p>		<p>I-62a</p>	
<p>I-62b</p>		<p>I-62c</p>	
<p>I-63a</p>		<p>I-63b</p>	

[0169]



[0170]



[0171]

[0172]

[0173]

[0174]

[0175]

[0176]

[0177]

특정 양태에서, 본 발명은 상기 표 1에 열거된 것들로부터 선택되는 임의의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

4. 용도, 제형 및 투여 및 약제학적으로 허용되는 조성물

또 다른 양태에 따라, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 에스테르, 또는 에스테르의 염 및 약제학적으로 허용되는 담체, 보조제, 또는 비히클을 포함하는 조성물을 제공한다. 본 발명의 조성물 중의 화합물의 양은 생물학적 샘플 또는 환자에서 AHR을 측정 가능하게 저해하는데 효과적인 양이다. 특정 양태에서, 본 발명의 조성물 중의 화합물의 양은 생물학적 샘플 또는 환자에서 AHR을 측정 가능하게 저해하는데 효과적인 양이다. 특정 양태에서, 본 발명의 조성물은 이러한 조성물을 필요로 하는 환자에게 투여하기 위해 제형화된다. 일부 양태에서, 본 발명의 조성물은 환자에게 경구 투여하기 위해 제형화된다.

본원에서 사용되는 용어 "환자"는 동물, 바람직하게는 포유동물, 가장 바람직하게는 사람을 의미한다.

용어 "약제학적으로 허용되는 담체, 보조제, 또는 비히클"은 제형화되는 화합물의 약리학적 활성을 파괴하지 않는 무독성 담체, 보조제, 또는 비히클을 지칭한다. 본 발명의 조성물에서 사용될 수 있는 약제학적으로 허용되는 담체, 보조제 또는 비히클로는 이온교환제, 알루미늄, 알루미늄 스테아레이트, 레시틴, 혈청 단백질, 예컨대 사람 혈청 알부민, 완충 물질, 예컨대 포스페이트, 글리신, 소르브산, 칼륨 소르베이트, 포화 식물성 지방산의 부분 글리세라이드 혼합물, 물, 염 또는 전해질, 예컨대 프로타민 설페이트, 인산수소이나트륨, 인산수소칼륨, 염화나트륨, 아연 염, 콜로이드성 실리카, 삼규산마그네슘, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로오스계 물질, 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 카복시메틸셀룰로오스, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 중합체, 폴리에틸렌 글리콜 및 양모지(wool fat)가 포함되지만 이에 한정되지 않는다.

"약제학적으로 허용되는 유도체"는 피험자에 투여시 본 발명의 화합물 또는 저해 활성 대사산물 또는 이의 잔기를 직접 또는 간접적으로 제공할 수 있는 본 발명의 화합물의 임의의 무독성 염, 에스테르, 에스테르의 염 또는 다른 유도체를 의미한다.

- [0178] 본 발명의 조성물은 경구, 비경구, 흡입 스프레이에 의해, 국소, 직장, 비강, 협측, 질 또는 이식된 저장소를 통해 투여될 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 "비경구"는 피하, 정맥내, 근육내, 관절내, 활액내, 흉골내, 척수강내, 간내, 병변내 및 두개내 주사 또는 주입 기술을 포함한다. 바람직하게는, 조성물은 경구, 복강내 또는 정맥내 투여된다. 본 발명의 조성물의 멸균 주사용 형태는 수성 또는 유성 현탁액일 수 있다. 이러한 현탁액은 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 사용하여 당업계에 공지된 기술에 따라 제형화될 수 있다. 또한 멸균 주사용 제제는 비경구적으로 허용되는 무독성 희석액 또는 용매 중의 멸균 주사용 용액 또는 현탁액일 수 있으며, 예를 들면 1,3-부탄디올 중의 용액으로서 제공될 수 있다. 사용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매로서는 물, 링거액 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 또한, 멸균 고정유(fixed oil)가 용매 또는 현탁 매체로서 통상 사용된다.
- [0179] 이러한 목적을 위해, 합성 모노글리세라이드 또는 디글리세라이드를 포함하는 임의의 무자극성 고정유(bland fixed oil)가 사용될 수 있다. 올레산과 같은 지방산 및 이의 글리세라이드 유도체는 특히 폴리옥시에틸화된 형태에서 올리브유 또는 피마자유와 같은 약제학적으로 허용되는 천연 오일과 같이 주사제의 제조에 유용하다. 또한 이러한 오일 용액 또는 현탁액은, 장쇄 알코올 희석액 또는 분산제, 예를 들면 에멀전 및 현탁액을 포함하는 약제학적으로 허용되는 투여형의 제형화에 통상 사용되는 카복시메틸 셀룰로오스 또는 유사한 분산제를 함유할 수 있다. 약제학적으로 허용되는 고체, 액체 또는 다른 투여형의 제조에 일반적으로 사용되는 다른 통상적으로 사용되는 계면활성제, 예를 들면, Tween, Span 및 다른 에멀전화제 또는 생체이용률 향상제가 또한 제형 목적으로 사용될 수 있다.
- [0180] 본 발명의 약제학적으로 허용되는 조성물은 캡슐제, 정제, 수성 현탁액 또는 용액제를 포함하지만 이에 한정되지 않는 임의의 경구적으로 허용되는 투여형으로 경구 투여될 수 있다. 경구용 정제의 경우, 일반적으로 사용되는 담체는 락토오스 및 옥수수 전분을 포함한다. 마그네슘 스테아레이트와 같은 윤활제가 또한 통상적으로 첨가된다. 캡슐 형태로 경구 투여시, 유용한 희석액은 락토오스 및 건조된 옥수수 전분을 포함한다. 경구 사용을 위해 수성 현탁액이 필요한 경우, 활성 성분은 에멀전화제 및 현탁제와 조합된다. 원하는 경우, 특정 감미제, 향미제 또는 착색제가 또한 첨가될 수 있다.
- [0181] 그렇지 않으면, 본 발명의 약제학적으로 허용되는 조성물은 직장 투여를 위한 좌제 형태로 투여될 수 있다. 이는, 실온에서 고체이지만 직장 온도에서 액체이므로 직장에서 용융되어 약물을 방출하는 적합한 비자극성 부형제와 제제를 혼합함으로써 제조될 수 있다. 이러한 재료는 코코아 버터, 밀납 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다.
- [0182] 본 발명의 약제학적으로 허용되는 조성물은 또한 국소 투여될 수 있으며, 특히 치료 대상이 눈, 피부 또는 하부 장관(lower intestinal tract)의 질환을 포함하는, 국소 투여에 의해 용이하게 접근 가능한 영역 또는 기관을 포함하는 경우 국소 투여될 수 있다. 적합한 국소 제형은 이들 영역 또는 기관 각각을 위해 용이하게 제조된다.
- [0183] 하부 장관에 대한 국소 도포는 직장 좌제 제형에서(상기 참조) 또는 적합한 관장 제형에서 수행될 수 있다. 국소 경피 패치가 또한 사용될 수 있다.
- [0184] 국소 도포를 위해, 제공된 약제학적으로 허용되는 조성물은 하나 이상의 담체에 현탁되거나 용해된 활성 성분을 함유하는 적합한 연고로 제형화될 수 있다. 본 발명의 화합물의 국소 투여를 위한 담체는 광유, 액상 페트롤레이텀, 백색 페트롤레이텀, 프로필렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌, 폴리옥시프로필렌 화합물, 에멀전화 왁스 및 물을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 그렇지 않으면, 제공된 약제학적으로 허용되는 조성물은 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체에 현탁되거나 용해된 활성 성분을 함유하는 적합한 로션 또는 크림으로 제형화될 수 있다. 적합한 담체는 광유, 소르비탄 모노스테아레이트, 폴리소르베이트 60, 세틸 에스테르 왁스, 세테아릴 알코올, 2-옥틸도세카놀, 벤질 알코올 및 물을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.
- [0185] 안과 용도를 위해, 제공된 약제학적으로 허용되는 조성물은, pH 조절된 등장성 멸균 식염수에서 미분화된 현탁액으로 제형화되거나 바람직하게는 벤질알코올 클로라이드와 같은 보존제를 갖거나 갖지 않는 pH 조절된 등장성 멸균 식염수 중의 용액으로서 제형화될 수 있다. 그렇지 않으면, 안과 용도를 위해, 약제학적으로 허용되는 조성물은 페트롤레이텀과 같은 연고로 제형화될 수 있다.
- [0186] 본 발명의 약제학적으로 허용되는 조성물은 또한 비강 에어로졸 또는 흡입에 의해 투여할 수 있다. 이러한 조성물은 약제학적 제형 분야에 익히 공지된 기술에 따라 제조되며, 벤질 알코올 또는 다른 적합한 보존제, 생체이용률을 향상시키기 위한 흡수 촉진제, 플루오로카본 및/또는 다른 증래의 가용화제 또는 분산제를 사용하여 식염수 중의 용액으로서 제조될 수 있다.

- [0187] 가장 바람직하게는, 본 발명의 약제학적으로 허용되는 조성물은 경구 투여용으로 제형화된다. 이러한 제형은 음식과 함께 투여되거나 음식 없이 투여될 수 있다. 일부 양태에서, 본 발명의 약제학적으로 허용되는 조성물은 음식 없이 투여된다. 다른 양태에서, 본 발명의 약제학적으로 허용되는 조성물은 음식과 함께 투여된다.
- [0188] 조성물을 단일 투여형으로 생성하기 위해 담체 재료와 조합될 수 있는 본 발명의 화합물의 양은, 치료 대상, 특정한 투여 방식에 따라 달라질 것이다. 바람직하게는, 제공된 조성물은 체중 1kg당 0.01 내지 100mg/day인 저해제의 용량이 이러한 조성물을 수령하는 환자에게 투여될 수 있도록 제형화되어야 한다.
- [0189] 또한, 임의의 특정 환자에 대한 특정 용량 및 치료 요법은, 사용되는 특정 화합물의 활성, 연령, 체중, 전반적인 건강, 성별, 식이, 투여 시간, 배설 속도, 약물 병용, 및 치료 의사의 판단 및 치료되는 특정 질환의 중증도를 포함하는 다양한 인자들에 따라 좌우될 것임을 이해해야 한다. 조성물 중의 본 발명의 화합물의 양은 또한 조성물 중의 특정 화합물에 따라 좌우될 것이다.
- [0190] **화합물 및 약제학적으로 허용되는 조성물의 용도**
- [0191] AHR의 저해제로서 본 발명에서 사용되는 화합물의 활성은 시험관내 또는 생체내 검정될 수 있다. 본 발명의 화합물의 효능의 생체내 평가는 비만 또는 대사 증후군의 동물 모델, 예를 들면 설치류 또는 영양류 모델을 사용하여 이루어질 수 있다. 세포-기반 검정은 예를 들면 AHR을 발현하는 조직으로부터 단리된 세포주를 사용하여 수행될 수 있다. 또한, 생화학적 또는 메커니즘 기반 검정, 예를 들면 정제된 단백질, 노던 블롯(Northern blot), RT-PCR 등을 사용한 전사 검정이 수행될 수 있다. 시험관내 검정은 세포 형태(morphology), 단백질 발현, 및/또는 세포독성, 효소 저해 활성, 및/또는 본 발명의 화합물로 세포를 처리한 후속 기능적 결과를 판정하는 검정을 포함한다. 또 다른 시험관내 검정은 저해제가 세포 내의 단백질 또는 핵산 분자에 결합하는 능력을 정량화한다. 저해제 결합은 결합 전에 저해제를 방사성 표지하고, 저해제/표적 분자 복합체를 단리하고, 방사성 표지 결합량을 결정함으로써 측정될 수 있다. 그렇지 않으면, 결합은 신규 저해제가 공지된 방사성 리간드에 결합되어 있는 정제된 단백질 또는 핵산으로 항온배양되는 경쟁 실험을 수행함으로써 결정될 수 있다. AHR의 저해제로서 본 발명에서 사용되는 화합물을 검정하기 위한 상세한 조건은 하기 실시예에 기재되어 있다. 전술된 검정은 예시적인 것이며 본 발명의 범주를 제한하고자 하지 않는다. 당업자는 동일한 결과를 얻는 동등한 분석법을 개발하기 위해 종래의 분석법을 변형시킬 수 있음을 이해할 수 있다.
- [0192] 본원에 사용된 용어 "치료", "치료하다" 및 "치료하는"은 본원에 기술된 바와 같은 질환 또는 장애, 또는 이의 하나 이상의 증상의 역전, 완화, 개시 지연 또는 진행 저해를 지칭한다. 일부 양태에서, 치료는 하나 이상의 증상이 발생한 후에 가해질 수 있다. 다른 양태에서, 치료는 증상의 부재시에 가해질 수 있다. 예를 들면, 치료는 (예를 들면, 증상의 이력 및/또는 유전적 또는 다른 감수성 인자를 고려하여) 증상이 시작되기 전에 감수성 개체에 가해질 수 있다. 예를 들면 재발을 예방하거나 지연시키기 위해 증상이 해결된 후에도 치료를 계속할 수 있다.
- [0193] 본 발명의 방법에 따른 화합물 및 조성물은 대사 장애 또는 병태, 암, 세균 감염, 곰팡이 감염, 기생충 감염(예를 들면, 말라리아), 자가면역 장애, 신경 퇴행성 또는 신경계 장애, 정신분열증, 골 관련 장애, 간 질환 또는 심장 장애를 치료하거나 이의 중증도를 감소시키기에 효과적인 임의의 양 및 임의의 투여 경로를 사용하여 투여될 수 있다.
- [0194] 일부 양태에서, 본 발명의 방법에 따른 화합물 및 조성물은 AHR과 관련된 질환을 치료하거나 이의 중증도를 감소시키는 데 효과적인 임의의 양 및 임의의 투여 경로를 사용하여 투여될 수 있다.
- [0195] 요구되는 정확한 양은 피험자의 종, 연령 및 일반적인 상태, 감염의 중증도, 특정 제제, 이의 투여 방식 등에 따라 피험자마다 상이할 것이다. 본 발명의 화합물은 바람직하게는 투여 용이성 및 투여 균일성을 위해 단위 투여형으로 제형화된다. 본원에서 사용된 표현 "단위 투여형"은 치료되는 환자에게 적합한 물리적으로 개별적인 제제 단위를 지칭한다. 그러나, 본 발명의 화합물 및 조성물의 1일 총 용량은 건전한 의학적 판단의 범위 내에서 주치의에 의해 결정될 것임이 이해될 것이다. 임의의 특정 환자 또는 유기체에 대한 특정 유효 용량 수준은 치료되는 장애 및 장애의 중증도; 사용되는 특정 화합물의 활성; 사용된 특정 조성물; 환자의 연령, 체중, 전반적인 건강, 성별 및 식이; 사용되는 특정 화합물의 투여 시간, 투여 경로 및 배출 속도; 치료 기간; 사용되는 특정 화합물과 병용되거나 동시에 사용되는 약물, 및 의학 분야에 익히 공지된 유사 인자를 포함하는 다양한 인자들에 따라 좌우될 것이다. 본원에서 사용되는 용어 "환자"는 동물, 바람직하게는 포유동물, 가장 바람직하게는 사람을 의미한다.
- [0196] 본 발명의 약제학적으로 허용되는 조성물은, 치료되는 감염의 중증도에 따라, 사람 또는 다른 동물에게 경구,

직장, 비경구, 수조내, 질내, 복강내, 국소(분말, 연고 또는 점적에 의해) 또는 구강 투여되거나 경구 또는 비강 스프레이 등으로 투여될 수 있다. 특정 양태에서, 본 발명의 화합물은 목적하는 치료 효과를 얻기 위해 피험자 체중 1kg당 1일 약 0.01mg 내지 약 50mg, 바람직하게는 약 1mg 내지 약 25mg의 용량 수준으로 1일 1회 이상 경구 또는 비경구 투여될 수 있다.

[0197] 경구 투여를 위한 액상 투여형은 약제학적으로 허용되는 에멀전, 마이크로에멀전, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭서를 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 활성 화합물 이외에도, 액상 투여형은 당업계에서 통상 사용되는 불활성 희석액, 예를 들면, 물 또는 다른 용매, 가용화제 및 에멀전화제, 예컨대 에틸 알코올, 이소프로필 알코올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 디메틸포름아미드, 오일(특히, 면실유, 땅콩유, 옥수수유, 배아유, 올리브유, 피마자유 및 참기름), 글리세롤, 테트라하이드로푸르푸릴 알코올, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스테르, 및 이들의 혼합물을 함유할 수 있다. 불활성 희석액 이외에도, 경구 조성물은 또한 습윤제, 에멀전화 및 현탁 제제, 감미제, 향미제 및 방향제와 같은 보조제를 포함할 수 있다.

[0198] 주사용 제제, 예를 들면, 멸균 주사용 수성 또는 유성 현탁액은 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 사용하여 공지된 기술에 따라 제형화될 수 있다. 멸균 주사용 제제는 비경구적으로 허용되는 무독성 희석액 또는 용매 중의 멸균 주사용 용액, 현탁액 또는 에멀전일 수도 있으며, 예를 들면 1,3-부탄디올 중의 용액으로서 제공될 수 있다. 사용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매 중에는 물, 링거액, U.S.P. 및 염화나트륨 등장액이 있다. 또한, 멸균 고정유가 용매 또는 현탁 매질로서 통상 사용된다. 이러한 목적을 위해, 합성 모노글리세라이드 또는 디글리세라이드를 포함하는 임의의 무자극성 고정유가 사용될 수 있다. 또한, 올레산과 같은 지방산이 주사용제의 제조에 사용된다.

[0199] 주사용 제형은 예를 들면 세균 유지 필터를 통한 여과에 의해 또는 사용 전에 멸균수 또는 다른 멸균 주사용 매체에 용해 또는 분산될 수 있는 멸균 고체 조성물 형태의 멸균제를 혼입함으로써 멸균될 수 있다.

[0200] 본 발명의 화합물의 효과를 연장시키기 위해, 피하 주사 또는 근육내 주사로부터 화합물의 흡수를 늦추는 것이 종종 바람직하다. 이는, 수 가용성이 불량한 결정질 또는 비결정질 재료의 액체 현탁액을 사용함으로써 달성될 수 있다. 이어서, 화합물의 흡수 속도는 이의 용해 속도에 따라 상이하며, 상기 용해 속도는 결정 크기 및 결정 형태에 따라라도 상이할 수 있다. 그렇지 않으면, 비경구 투여된 화합물 형태의 지연 흡수는 화합물을 오일 비히클에 용해 또는 현탁시킴으로써 달성된다. 주사용 데포 형태(depot form)는 폴리락티드-폴리글리콜라이드와 같은 생분해성 중합체에서 화합물의 미세캡슐 매트릭스를 형성함으로써 제조된다. 화합물 대 중합체의 비 및 사용된 특정 중합체의 성질에 따라 화합물 방출 속도가 제어될 수 있다. 다른 생분해성 중합체의 예는 폴리(오르토에스테르) 및 폴리(무수물)를 포함한다. 주사용 데포 제형은 또한 신체 조직과 혼화성인 리포솜 또는 마이크로에멀전에 화합물을 포획(entrapment)함으로써 제조된다.

[0201] 직장 또는 질 투여를 위한 조성물은, 바람직하게는, 주위 온도에서는 고체이지만 체온에서는 액체이므로 직장 또는 질강에서 용융되어 활성 화합물을 방출하는 적합한 비자극성 부형제 또는 담체, 예컨대 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜 또는 좌제 왁스와 본 발명의 화합물을 혼합하여 제조할 수 있는 좌제이다.

[0202] 경구 투여를 위한 고체 투여형은 캡슐제, 정제, 환제, 산제 및 과립제를 포함한다. 이러한 고체 투여형에서, 활성 화합물은 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 불활성 부형제 또는 담체, 예컨대 시트르산나트륨 또는 인산 이칼슘, 및/또는 a) 충전제 또는 증량제(extender), 예를 들면 전분, 락토오스, 수크로오스, 글루코오스, 만니톨 및 규산, b) 결합제, 예를 들면 카복시메틸셀룰로오스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 수크로오스 및 아카시아, c) 습윤제, 예를 들면 글리세롤, d) 봉해제, 예를 들면 한천-한천, 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 규산염 및 탄산나트륨, e) 용해 지연제, 예를 들면 파라핀, f) 흡수 촉진제, 예를 들면 4급 암모늄 화합물, g) 습윤제, 예를 들면 세틸 알코올 및 글리세롤 모노스테아레이트, h) 흡수제, 예를 들면 카올린 및 벤토나이트 점토, 및 i) 윤활제, 예를 들면 활석, 스테아르산칼슘, 스테아르산마그네슘, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 라우릴 설페이트, 및 이들의 혼합물과 혼합된다. 캡슐제, 정제 및 환제의 경우, 투여형은 완충제를 포함할 수도 있다.

[0203] 유사한 유형의 고체 조성물은 또한 락토오스 또는 유당과 같은 부형제 뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등을 사용하는 연질 및 경질 충전 젤라틴 캡슐 내의 충전물로서 사용될 수 있다. 정제, 당의정, 캡슐제, 환제 및 과립제인 고체 투여형은 장용 코팅 및 약제학적 제형 분야에 익히 공지된 다른 코팅과 같은 코팅 및 셀로 제조될 수 있다. 이는 불투명화제를 임의로 함유할 수 있으며, 또한, 활성 성분(들)을 장관의 특정 부분에서만 또는 특정 부분에서 우선적으로, 임의로, 지연 방식으로 방출하는 조성물일 수 있다. 사용될 수 있는 매립 조성물

의 예는 중합체 물질 및 왁스를 포함한다. 유사한 유형의 고체 조성물은 락토오스 또는 유당과 같은 부형제 뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등을 사용하여 연질 및 경질 충전 젤라틴 캡슐에서 충전물로서 사용될 수도 있다.

[0204] 활성 화합물은 또한 전술된 바와 같은 하나 이상의 부형제와 함께 마이크로-캡슐화된 형태일 수 있다. 정제, 당 의정, 캡슐제, 환제 및 과립제인 고체 투여형은, 장용 코팅, 방출 제어 코팅 및 약제학적 제형화 분야에 익히 공지된 다른 코팅과 같은 코팅 및 셸로 제조될 수 있다. 이러한 고체 투여형에서, 활성 화합물은 수크로오스, 락토오스 또는 전분과 같은 적어도 하나의 불활성 희석제와 혼합될 수 있다. 이러한 투여형은 또한 통상적인 실시예에서와 같이 불활성 희석제 이외의 추가 물질, 예를 들면 타정 윤활제 및 다른 타정 보조제, 예를 들면 마그네슘 스테아레이트 및 미정질 셀룰로오스를 포함할 수 있다. 캡슐제, 정제 및 환제의 경우, 투여형은 또한 완충제를 포함할 수 있다. 이들은 임의로 불투명화제를 함유할 수 있고, 또한 활성 성분(들)을 장관의 특정 부분에서만 또는 특정 부분에서 우선적으로, 임의로, 지연된 방식으로 방출하는 조성물일 수 있다. 사용될 수 있는 매립 조성물의 예는 중합체 물질 및 왁스를 포함한다.

[0205] 본 발명의 화합물의 국소 또는 경피 투여용 투여형은, 연고, 페이스트, 크림, 로션, 겔, 분말, 용액, 스프레이, 흡입제 또는 패치를 포함한다. 활성 성분은 멸균 조건하에 약제학적으로 허용되는 담체 및 요구될 수 있는 임의의 필요한 보존제 또는 완충제와 혼합된다. 안과용 제형물, 점안제 및 점안제가 또한 본 발명의 범주 내에 있는 것으로 고려된다. 추가로, 본 발명은 경피 패치의 사용을 고려하며, 경피 패치는 신체에 대한 화합물의 전달을 제어한다는 추가의 이점을 갖는다. 이러한 투여형은 적절한 매체 중에 화합물을 용해 또는 분배함으로써 제조될 수 있다. 피부를 통한 화합물의 플럭스(flux)를 증가시키기 위해 흡수 증진제가 또한 사용될 수 있다. 속도 제어 막을 제공함으로써 또는 화합물을 중합체 매트릭스 또는 겔에 분산시킴으로써 속도를 제어할 수 있다.

[0206] **치료 용도 및 치료 방법**

[0207] 일양태에 따르면, 본 발명은 생물학적 샘플을 본 발명의 화합물 또는 상기 화합물을 포함하는 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하는, 생물학적 샘플에서 AHR을 저해하는 방법에 관한 것이다.

[0208] 본원에서 사용되는 용어 "생물학적 샘플"은 세포 항온배양물 또는 이의 추출물; 포유동물로부터 수득한 생검 물질 또는 이의 추출물; 및 혈액, 타액, 소변, 대변, 정액, 눈물 또는 다른 체액 또는 이의 추출물을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0209] 생물학적 샘플에서 효소의 저해는 당업자에게 공지된 다양한 목적에 유용하다. 이러한 목적의 예는 생물학적 분석, 유전자 발현 연구 및 생물학적 표적 식별을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0210] 본 발명의 또 다른 양태는 환자에게 본 발명의 화합물 또는 상기 화합물을 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에서 AHR을 저해하는 방법에 관한 것이다.

[0211] 제공된 화합물은 AHR의 저해제이므로 이는 AHR의 활성화와 관련된 하나 이상의 장애를 치료하는데 유용하다. 따라서, 특정 양태에서, 본 발명은 AHR-매개된 장애의 치료를 필요로 하는 환자에게 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 조성물을 투여함을 포함하는, AHR-매개된 장애의 치료를 필요로 하는 환자에서 AHR-매개된 장애를 치료하는 방법을 제공한다.

[0212] 본원에 사용된 용어 "AHR-매개된" 장애, 질환 및/또는 병태는 AHR 또는 이의 돌연변이체가 역할을 하는 것으로 공지된 임의의 질환 또는 다른 유해한 병태를 의미한다. 따라서, 본 발명의 또 다른 양태는 AHR 또는 이의 돌연변이체가 역할을 하는 것으로 공지된 하나 이상의 질환을 치료하거나 이의 중증도를 감소시키는 것에 관한 것이다.

[0213] AHR 매개된 장애는 당업계에 잘 정립되어 있다. 본원에 언급된 AHR 및 AHR 매개된 장애, 질환 및/또는 병태 사이의 연계는 관련 기술 분야에 잘 정립되어 있다. 예를 들면 문헌[Uyttenhove et al., "Evidence for a tumoral immune resistance mechanism based on tryptophan degradation by indoleamine 2,3-dioxygenase" Nature Medicine, 2003 vol. 9(10), 1038; Murray et al., "AH RECEPTOR LIGANDS IN CANCER: FRIEND AND FOE" Nat. Rev. Cancer December 2014, vol. 14(12), pages 801-814; Moon et al., "Targeting the indoleamine 2,3-dioxygenase pathway in cancer" J. Immunotherapy of Cancer, 2015 vol 3, page 51; Ishida et al., "Activation of aryl hydrocarbon receptor promotes invasion of clear cell renal cell carcinoma and is associated with poor prognosis and cigarette smoke" Int. J. Cancer July 2015 vol. 15, no. 137(2), pages 299-310; Ishida et al., "Activation of the aryl hydrocarbon receptor pathway enhances cancer cell invasion by upregulating the MMP expression and is associated with poor prognosis in upper

urinary tract urothelial cancer" Carcinogenesis February 2010 vol. 31(2), pages 287-295; Su et al., "Prognostic value of nuclear translocation of aryl hydrocarbon receptor for non-small cell lung cancer" Anticancer Res. September 2013, vol. 33(9), pages 3953-3961; Peng et al., "Aryl hydrocarbon receptor pathway activation enhances gastric cancer cell invasiveness likely through a c-Jun-dependent induction of matrix metalloproteinase-9" BMC Cell Biol. April 2009 vol. 16; pages 10-27; Jin et al., "Aryl Hydrocarbon Receptor Activation Reduces Dendritic Cell Function during Influenza Virus Infection" Toxicol Sci. August 2010, vol. 116(2), pages 514-522; Head et al., "The aryl hydrocarbon receptor is a modulator of anti-viral immunity" Biochem. Pharmacol. February 2009 vol. 15; no. 77(4), pages 642-53; Jin et al., "New insights into the role of the aryl hydrocarbon receptor in the function of CD11c⁺ cells during respiratory viral infection" Eur. J. Immunol. June 2014, vol. 44(6), pages 1685-98; Nguyen et al., "Aryl hydrocarbon receptor and kynurenine: recent advances in autoimmune disease research" Front Immunol. October 2014, vol. 29, no. 5, page 551; Esser et al., "The aryl hydrocarbon receptor in immunity" Trends in Immunology, Vol.30, No.9]을 참조한다.

- [0214] 일부 양태에서, 본 발명은 하나 이상의 장애, 질환 및/또는 병태를 치료하는 방법으로서, 상기 장애, 질환 또는 병태가 암, 염증성 장애 또는 바이러스 감염과 같은 증식성 질환인 방법을 제공한다.
- [0215] 특정 양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 조성물을 암 또는 또 다른 증식성 장애가 있는 환자에게 투여함을 포함하는, 암 또는 또 다른 증식성 장애의 치료 방법을 제공한다. 특정 양태에서, 암 또는 또 다른 증식성 장애의 치료방법은, 본 발명의 화합물 및 조성물을 포유동물에게 투여함을 포함한다. 특정 양태에서, 포유동물은 사람이다.
- [0216] 본원에서 사용되는 용어 "암의 저해" 및 "암세포 증식의 저해"는 세포독성, 영양소 고갈 또는 아포토시스(apoptosis)의 유도에 의해 암 세포의 성장, 분열, 성숙 또는 생존력의 저해, 및/또는 암 세포의 사멸을 개별적으로 또는 다른 암 세포와 함께 일으키는 것을 지칭한다.
- [0217] 본원에 기재된 화합물 및 조성물에 의해 증식이 저해되고 본원에 기재된 방법이 유용한 암성 세포를 함유하는 조직의 예로는 유방, 전립선, 뇌, 혈액, 골수, 간, 췌장, 피부, 신장, 결장, 난소, 폐, 고환, 음경, 갑상선, 부갑상선, 뇌하수체, 흉선, 망막, 포도막, 결막, 비장, 머리, 목, 기관, 담낭, 직장, 타액선, 부신, 인후, 식도, 림프절, 땀샘, 피지선, 근육, 심장 및 위가 포함되지만 이에 한정되지 않는다.
- [0218] 일부 양태에서, 본 발명의 화합물 또는 조성물에 의해 치료되는 암은 흑색종, 지방육종, 폐암, 유방암, 전립선암, 백혈병, 신장암, 식도암, 뇌암, 림프종 또는 결장암이다. 특정 양태에서, 암은 원발성 삼출성 림프종(PEL)이다.
- [0219] 본 발명의 화합물은, 양성 또는 악성 종양, 뇌 암종, 신장, 간, 부신, 방광, 유방, 위, 위 종양, 난소, 결장, 직장, 전립선, 췌장, 폐, 질, 자궁 경부, 고환, 비노 생식기, 식도, 후두, 피부, 뼈 또는 갑상선, 육종, 교모세포종, 신경 모세포종, 다발성 골수종 또는 위장암, 특히 결장 암종 또는 결장직장 선종 또는 목과 머리의 종양, 표피 과다 증식, 건선, 전립선 비대증, 신생물 형성, 상피 신생물 형성, 선종, 선암종, 각막 암종, 표피 암종, 거대 세포 암종, 비-소세포 폐 암종, 림프종, 호지킨병 및 비-호지킨병, 발덴스트룀(Waldenstroem) 마크로글로불린혈증, 유선 암종, 여포 암종, 미분화 암종, 유두 암종, 반종, 흑색종, MYD88-구동 장애, DLBCL, ABC DLBCL, IL-1-구동 장애, 무통성 다발성 골수종의 무증상화(smoldering), 또는 백혈병으로부터 선택되는 증식성 질환의 치료에 유용하다.
- [0220] 일부 양태에서, 암은, 백혈병(예를 들면, 급성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 급성 골수아구성 백혈병, 급성 전구골수성 백혈병, 급성 골수단구성 백혈병, 급성 단구성 백혈병, 급성 적백혈병, 만성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병), 진성 다혈구증, 림프종(예를 들면, 호지킨병 또는 비-호지킨병), 발덴스트룀 마크로글로불린혈증, 다발성 골수종, 중쇄 질환, 및 육종 및 암종과 같은 고형 종양(예를 들면, 섬유 육종, 근육 육종, 지방육종, 연골 육종, 골육종, 연골종, 혈관 육종, 내피 육종, 림프관 육종, 림프관 내피 육종, 활막종, 증피종, 유잉 종양, 평활근 육종, 횡문근 육종, 결장 암종, 췌장암, 유방암, 난소암, 전립선암, 편평상피세포 암종, 기저 세포 암종, 선암종, 땀샘 암종, 피지선 암종, 유두 암종, 유두 선암종, 낭포 암종, 수질 암종, 기관지 암종, 신장세포 암종, 간암, 담관암종, 담관암, 정상피종, 배아 암종, 율름 종양, 자궁경부암, 자궁암, 고환암, 폐암종, 소세포 폐 암종, 방광 암종, 상피 암종, 신경교종, 성상세포종, 다형성 교모세포종(GBM, 교모세포종으로도 알려져 있음), 수모세포종, 두개인두종, 뇌실막세포종, 송과체종, 혈관모세포종, 청신경 종양, 핍지교종, 신경초종, 신경섬유육종, 수막종, 흑색종, 신경모세포종, 및 망막모세포종)을 비제

한적으로 포함한다.

- [0221] 일부 양태에서, 암은 신경교종, 성상세포종, 다형성 교모세포종(GBM, 교모세포종으로도 알려져 있음), 수모세포종, 두개인두종, 뇌실막세포종, 송과체종, 혈관모세포종, 청신경 종양, 핏지교종, 신경초종, 신경섬유육종, 수막종, 흑색종, 신경모세포종, 또는 망막모세포종이다.
- [0222] 일부 양태에서, 암은, 청신경 종양, 성상세포종(예를 들면, I 등급 - 모양세포성 성상세포종, II 등급 - 저등급 성상세포종, III 등급 - 악성 성상세포종, 또는 IV 등급 - 교모세포종(GBM)), 척색종, CNS 림프종, 두개인두종, 뇌간 신경교종, 뇌실막세포종, 혼합된 신경교종, 시신경 신경교종, 뇌실막하세포종, 수모세포종, 수막종, 전이성 뇌종양, 핏지교종, 뇌하수체 종양, 원시 신경외배엽(PNET) 종양, 또는 신경초종이다. 일부 양태에서, 암은 성인보다는 소아에서 보다 흔히 발견되는 유형이며, 예를 들면, 뇌간 신경교종, 두개인두종, 뇌실막세포종, 청소년 모양세포성 성상세포종(JPA), 수모세포종, 시신경 신경교종, 송과체 종양, 원시 신경외배엽 종양(PNET), 또는 간상소체 종양이다. 일부 양태에서, 환자는 성인이다. 일부 양태에서, 환자는 소아 또는 소아과 환자이다.
- [0223] 또 다른 양태에서, 암은, 증피종, 간담도(간 및 담관), 골암, 췌장암, 피부암, 머리 또는 목의 암, 피부 또는 안구 내 흑색종, 난소암, 결장암, 직장암, 항문 부위의 암, 위암, 위장관(위, 결장직장 및 십이지장), 자궁암, 난관 암종, 자궁 내막 암종, 자궁 경부 암종, 질 암종, 외음부 암종, 호지킨병, 식도암, 소장암, 내분비계암, 갑상선암, 부갑상선암, 부신샘암, 연조직 육종, 요도암, 음경암, 전립선암, 고환암, 만성 또는 급성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 림프구성 림프종, 방광암, 신장 또는 요관 암, 신장세포 암종, 신장 골반 암종, 비-호지킨 림프종, 척추 축 종양, 뇌간 신경교종, 뇌하수체 선종, 부신피질암, 담낭암, 다발성 골수종, 담관암, 섬유육종, 신경모세포종, 망막모세포종, 또는 전술된 암들 중의 하나 이상의 조합을 비제한적으로 포함한다.
- [0224] 일부 양태에서, 암은, 간세포 암종, 난소암, 난소 상피암, 또는 난관암; 유두 장액 낭샘 암종 또는 자궁 유두 장액 암종(UPSC); 전립선 암; 고환암; 담낭암; 간담관 암종; 연조직 및 골 활액 육종; 횡문근 육종; 골육종; 연골 육종; 유잉 육종; 악성 갑상선암; 부신피질 선종; 췌장암; 췌장 도관 암종 또는 췌장 선암종; 위장/위(GIST) 암; 림프종; 두경부 편평상피세포 암(SCCHN); 침샘암; 신경교종, 또는 뇌암; 신경섬유종증-1 관련 악성 말초 신경 시스 종양(MPNST); 발덴스트림 마크로글로불린혈증; 또는 수모세포종으로부터 선택된다.
- [0225] 일부 양태에서, 암은, 간세포 암종(HCC), 간모세포종, 결장암, 직장암, 난소암, 난소상피암, 난관암, 유두 장액 낭샘 암종, 자궁 유두 장액 암종(UPSC), 간담관 암종, 연조직 및 골 활액 육종, 횡문근 육종, 골육종, 악성 갑상선암, 부 신피질 선종, 췌장암, 췌장관 암종, 췌장 선암, 신경교종, 신경섬유종증-1 관련 악성 말초 신경 시스 종양(MPNST), 발덴스트림 마크로글로불린혈증, 또는 수모세포종으로부터 선택된다.
- [0226] 일부 양태에서, 암은 육종, 암종 또는 림프종과 같은 고행 종양이다. 일반적으로, 고행 종양은 일반적으로 낭종 또는 액체 영역을 포함하지 않는 비정상적인 질량의 조직을 포함한다. 일부 양태에서, 암은, 신장세포 암종, 또는 신장암; 간세포 암종(HCC) 또는 간모세포종, 또는 간암; 흑색종; 유방암; 결장직장 암종, 또는 결장직장암; 결장암; 직장암; 항문암; 비-소세포 폐암(NSCLC) 또는 소세포 폐암(SCLC)과 같은 폐암; 난소 암, 난소 상피암, 난소 암종, 또는 난관암; 유두 장액 낭샘 암종 또는 자궁 유두 장액 암종(UPSC); 전립선암; 고환암; 담낭암; 간담관 암종; 연조직 및 골 활액 육종; 횡문근 육종; 골육종; 연골육종; 유잉 육종; 악성 갑상선암; 부신피질 암종; 췌장암; 췌장관 암종 또는 췌장 선암; 위장/위(GIST) 암; 림프종; 두경부 편평상피세포 암(SCCHN); 침샘암; 신경교종, 또는 뇌암; 신경섬유종증-1 관련 악성 말초 신경 시스 종양(MPNST); 발덴스트림 마크로글로불린혈증; 또는 수모세포종으로부터 선택된다.
- [0227] 일부 양태에서, 암은, 신장세포 암종, 간세포 암종(HCC), 간모세포종, 결장직장 암종, 결장직장암, 결장암, 직장암, 항문암, 난소 암, 난소 상피암, 난소 암종, 난관암, 유두 장액 낭샘 암종, 자궁 유두 장액 암종(UPSC), 간담관 암종, 연조직 및 골 활액 육종, 횡문근 육종, 골육종, 연골육종, 악성 갑상선암, 부신피질 암종, 췌장암, 췌장관 암종, 췌장 선암, 신경교종, 뇌암, 신경섬유종증-1 관련 악성 말초 신경 시스 종양(MPNST), 발덴스트림 마크로글로불린혈증, 또는 수모세포종으로부터 선택된다.
- [0228] 일부 양태에서, 암은, 간세포 암종(HCC), 간모세포종, 결장암, 직장암, 난소 암, 난소 상피암, 난소 암종, 난관암, 유두 장액 낭샘 암종, 자궁 유두 장액 암종(UPSC), 간담관 암종, 연조직 및 골 활액 육종, 횡문근 육종, 골육종, 악성 갑상선암, 부신피질 암종, 췌장암, 췌장관 암종, 췌장 선암, 신경교종, 신경섬유종증-1 관련 악성 말초 신경 시스 종양(MPNST), 발덴스트림 마크로글로불린혈증, 또는 수모세포종으로부터 선택된다.
- [0229] 일부 양태에서, 암은 간세포 암종(HCC)이다. 일부 양태에서, 암은 간모세포종이다. 일부 양태에서, 암은 결장암이다. 일부 양태에서, 암은 직장암이다. 일부 양태에서, 암은 난소암 또는 난소 암종이다. 일부 양태에서, 암은

난소상피암이다. 일부 양태에서, 암은 난관암이다. 일부 양태에서, 암은 유두 장액 낭샘 암종이다. 일부 양태에서, 암은 자궁 유두 장액 암종(UPSC)이다. 일부 양태에서, 암은 간담관 암종이다. 일부 양태에서, 암은 연조직 및 골 활액 육종이다. 일부 양태에서, 암은 횡문근 육종이다. 일부 양태에서, 암은 골육종이다. 일부 양태에서, 암은 악성 갑상선암이다. 일부 양태에서, 암은 부신피질 암종이다. 일부 양태에서, 암은 췌장암, 또는 췌장관 암종이다. 일부 양태에서, 암은 췌장 선암이다. 일부 양태에서, 암은 신경교종이다. 일부 양태에서, 암은 악성 말초 신경 시스 종양(MPNST)이다. 일부 양태에서, 암은 신경섬유종증-1 관련 MPNST이다. 일부 양태에서, 암은 발덴스트림 마크로글로불린혈증이다. 일부 양태에서, 암은 수모세포종이다.

[0230] 일부 양태에서, 암은 급성 림프모구성 백혈병(ALL), 급성 골수성 백혈병(AML), 부신피질 암종, 항문암, 맹장암, 비정형 유기형/간상소체 종양, 기저 세포 암종, 담관암, 방광암, 골암, 뇌종양, 성상세포종, 뇌 및 척수 종양, 뇌간 신경교종, 중추신경계 비정형 유기형/간상소체 종양, 중추신경계 배아 종양, 유방암, 기관지 종양, 버킷 림프종, 카르시노이드 종양, 미지의 원발성 암종, 중추신경계 암, 자궁경부암, 소아암, 척색종, 만성 림프구성 백혈병(CLL), 만성 골수성 백혈병(CML), 만성 골수증식성 장애, 결장암, 결장직장암, 두개인두종, 피부 T-세포 림프종, 계내 도관 암종(DCIS), 배아 종양, 자궁 내막 암, 뇌척수 세포종, 뇌실막세포종, 식도암, 감각신경모세포종, 유잉 육종, 두개의 생식세포 종양, 성선의 생식세포 종양, 간의 담관암, 안암, 뼈의 섬유 조직 구종, 담낭암, 위암, 위장관 카르시노이드 종양, 위장관 기질 종양(GIST), 생식세포 종양, 난소 생식세포 종양, 임신성 용모 종양, 신경교종, 모상세포 백혈병, 두경부암, 심장암, 간세포암, 조직 구종, 랑게르한스세포암, 호지킨 림프종, 시상하부암, 안구내 흑색종, 도세포 종양, 카포시 육종, 신장암, 랑게르한스세포 조직 구종, 후두암, 백혈병, 입술 및 구강 암, 간암, 계내 소엽 암종(LCIS), 폐암, 림프종, AIDS-관련 림프종, 마크로글로불린혈증, 남성 유방암, 수모세포종, 수모종피종, 흑색종, 메르켈세포 암종, 악성 중피종, 잠복성 원발성 전이성 편평 경부암, NUT 유전자 관련 미드라인 트랙 암종, 입암, 다발성 내분비 신생물 증후군, 다발성 골수종/혈장 세포 신생물, 균상식육종, 골수이형성 증후군, 골수이형성/골수증식성 신생물, 만성 골수성 백혈병(CML), 급성 골수성 백혈병(AML), 골수종, 다발성 골수종, 만성 골수증식성 장애, 비강암, 부비동암, 비인두암, 신경모세포종, 비호지킨 림프종, 비-소세포 폐암, 구내암, 구강암, 입술암, 구인두암, 골육종, 난소암, 췌장암, 유두종증, 부신경절종, 부비동암, 비강암, 부갑상선암, 음경암, 인두암, 갈색세포종, 중간 분화의 송과체 실질 종양, 송과체모세포종, 뇌하수체 종양, 혈장세포 신생물, 흉막폐아세포종, 유방암, 원발성 중추신경계(CNS) 림프종, 전립선암, 직장암, 신장세포암, 투명세포 신장세포 암종, 신장골 암, 요 암, 전이세포암, 망막모세포종, 횡문근 육종, 침샘암, 육종, 시자리 증후군, 피부암, 소세포 폐암, 소장암, 연조직 육종, 편평상피세포 암종, 잠복성 원발성 편평상피 경부암, 머리 및 목의 편평상피세포 암(HNSCC), 위암, 천막상 원시 신경외배엽 종양, T-세포 림프종, 고환암, 인후암, 흉선종, 흉선 암종, 갑상선암, 신장 골반 및 요관의 전이세포암, 삼중 음성 유방암(TNBC), 임신성 영양세포성 종양, 미지의 원발성 암, 특이한 소아암, 요도암, 자궁암, 자궁 육종, 발덴스트림 마크로글로불린혈증, 또는 윌름 종양이다.

[0231] 본 발명에 따른 화합물은 염증성 또는 폐색성 기도 질환의 치료에 유용하여, 예를 들면, 조직 손상, 기도 염증, 기관지 과민성, 리모텔링 또는 질환 진행을 감소시킨다. 본 발명이 적용 가능한 염증성 또는 폐색성 기도 질환은, 내성(비-알레르기) 천식 및 외성(알레르기) 천식, 경증 천식, 중등도 천식, 중증 천식, 기관지 천식, 운동-유도 천식, 작업적 천식, 및 박테리아 감염 후 유도된 천식을 포함한 모든 유형 또는 기원의 천식을 포함한다. 또한 천식 치료는 예를 들면 천명(wheezing) 증상을 나타내어 "천명 유아"(주요 의학적 관심사로 확립된 환자 범주로서 시작 또는 초기 단계 천식환자로 종종 분류된다)로 진단되거나 진단될 수 있는 4세 또는 5세 미만의 피험자의 치료를 포함하는 것으로도 이해되어야 한다.

[0232] 천식 치료에 있어서의 예방 효능은 예를 들면 급성 천식 또는 기관지 수축제 공격의 증상 발작의 빈도 또는 중증도 감소, 폐 기능 개선 또는 기도 과민반응 개선에 의해 입증될 것이다. 또한, 이는 증상 발작이 일어나는 경우 이를 제한하거나 중단시키기 위한 치료와 같은 다른 대증적 요법, 예를 들면, 소염제 또는 기관지확장제에 대한 요구 감소에 의해 입증될 수 있다. 천식에 있어서의 예방적 이점은 특히 "조조 천식 악화(morning dipping)" 경향이 있는 피험자에서 명백할 수 있다. "조조 천식 악화"는 상당수의 천식에서 공통적인 것으로 인지되는 천식 증후군으로, 예를 들면 대략 오전 4시에서 6시 사이에서의, 즉, 통상 이전에 투여된 대증적 천식 요법 실시 시점으로부터 상당히 떨어진 시점에서의 천식 발작을 특징으로 한다.

[0233] 본 발명의 화합물은 본 발명이 적용 가능한 다른 염증성 또는 폐색성 기도 질환 및 병태에 사용될 수 있으며, 급성 폐 손상(ALI), 성인/급성 호흡 곤란 증후군(ARDS), 만성 폐색성 폐, 기도 또는 폐 질환(COPD, COAD 또는 COLD)을 포함하며, 이는 만성 기관지염 또는 이와 관련된 호흡 곤란, 폐기종 뿐만 아니라 다른 약물 요법, 특히 다른 흡입 약물 요법으로 인한 기도 과민 반응의 악화를 포함한다. 본 발명은 또한 급성, 아라키드성,

카타르성, 크루푸성, 만성 또는 결핵성 기관지염을 포함하지만 이에 한정되지 않는 임의의 유형 또는 기원의 기관지염의 치료에 적용할 수 있다. 본 발명이 적용될 수 있는 추가의 염증성 또는 폐색성 기도 질환은 모든 유형 또는 기원의 진폐증(만성 또는 급성 기도 폐색을 종종 수반하며 반복되는 먼지 흡입에 의해 발생하는 통상 직업과 관련된 염증성 폐 질환)을 포함하며, 이는 예를 들면 알루미늄증, 탄분증, 석면증, 석폐증, 첩모탈락증, 철침착증, 규폐증, 담배중독증 및 면폐증을 포함한다.

[0234] 특히 호산구 활성화의 저해와 관련된 소염 활성화에 관하여, 또한, 본 발명의 화합물은 호산구 관련 장애, 예를 들면, 호산구증가증, 특히 기도 및/또는 폐에 영향을 끼치는 호산구과다증가증을 포함하는 기도의 호산구 관련 장애(예를 들면, 폐 조직의 병적 호산구 침윤 관련); 및, 예를 들면, 로플러 증후군을 초래하거나 또는 이를 수반하는 기도의 호산구-관련 장애, 호산구성 폐렴, 기생동물(특히, 후생동물) 감염(열대성 호산구증가증 포함), 기관지폐 아스페르길루스증, 결절성 다발동맥염(척-스트라우스 증후군 포함), 호산구성 육아종, 및 약물-반응에 의해 야기된 기도에 영향을 미치는 호산구관련 장애의 치료에 유용하다.

[0235] 본 발명의 화합물은 또한 피부의 염증성 또는 알레르기 병태, 예를 들면 건선, 접촉성 피부염, 아토피 피부염, 원형 탈모증, 다형성 홍반, 포진형 피부염, 경피증, 백반증, 과민성 혈관염, 두드러기, 수포성 유사천포창, 홍반성 낭창, 전신 홍반성 낭창, 심상성 천포창, 낙엽상 천포창, 중앙수반성 천포창, 후천성 표피 수포증, 심상성 좌창 및 피부의 다른 염증성 또는 알레르기 병태의 치료에 유용하다.

[0236] 본 발명의 화합물은 또한 염증 성분을 갖는 질환 또는 병태와 같은 다른 질환 또는 상태의 치료에도 사용될 수 있으며, 예를 들면, 안구 알레르기, 결막염, 건성 각결막염 및 춘계 결막염과 같은 눈의 질환 및 병태, 알레르기성 비염을 포함하여 코에 영향을 미치는 질환, 및 자가면역 반응이 관련되거나 자가면역 혈액학적 장애(예를 들면, 용혈성 빈혈, 재생 불량성 빈혈, 순수한 적혈구 빈혈 및 특발성 혈소판 감소증)를 포함하는 자가면역 성분 또는 병인을 갖는 염증성 질환, 전신 홍반성 낭창, 류마티스 관절염, 다발성 연골염, 경피증, 베게너 육아종증, 피부염, 만성 활성 간염, 중증 근무력증, 스티븐-존슨 증후군, 특발성 스프루, 자가면역 염증성 장 질환(예를 들면, 궤양성 대장염 및 크론병), 과민성 대장 증후군, 셀리악 질환, 치주염, 유리질막 질환, 신장 질환, 사구체 질환, 알코올성 간 질환, 다발성 경화증, 내분비성 안구 질환, 그레이브스병, 유육종증, 폐포염, 만성 과민성 폐렴, 다발성 경화증, 일차 담도성 간경변증, 포도막염(전방 및 후방), 쇼그렌 증후군, 건성 각결막염 및 춘계 각결막염, 간질성 폐 섬유증, 건선성 관절염, 전신 청소년 특발성 관절염, 크라이오피린-관련 주기성 증후군, 신염, 혈관염, 계실염, 간질성 방광염, 사구체신염(신장 병증이 있거나 없으며, 예를 들면 특발성 신 증후군 또는 경미한 변화의 신장 병증 포함), 만성 육아종성 질환, 자궁내막증, 렙토스피라증 신장 질환, 녹내장, 망막 질환, 노화, 두통, 통증, 복합 부위 통증 증후군, 심장 비대, 근육 소모, 이화 장애, 비만, 태아 성장 지연, 고콜레스테롤혈증, 심장 질환, 만성 심부전, 중피종, 무산소성 피하 이형성증, 베체트 질환, 색조실조증, 파제트 질환, 췌장염, 유전성 주기적 열 증후군, 천식(알레르기 및 비-알레르기, 경증, 중등도, 중증, 기관지 및 운동-유도), 급성 폐 손상, 급성 호흡 곤란 증후군, 호산구 증가증, 과민증, 아나필락시스, 비부비동염, 안구 알레르기, 실리카 유발 질환, COPD(손상, 기도 염증, 기관지 과민성, 리모델링 또는 질병 진행의 감소), 폐 질환, 낭포성 섬유증, 산-유발 폐 손상, 폐 고혈압, 다발성 신경병증, 백내장, 전신 경화증과 관련된 근육염증, 피부 근염, 다발성 근염, 봉입체 근염, 중증 근무력증, 갑상선염, 애디슨병, 편평태선, 1형 당뇨병, 또는 2형 당뇨병의 치료에 사용될 수 있다.

[0237] 일부 양태에서, 본 발명의 방법에 따라 치료될 수 있는 염증성 질환은, 급성 및 만성 통풍, 만성 통풍성 관절염, 건선, 건선성 관절염, 류마티스 관절염, 청소년 류마티스 관절염, 전신 청소년기 특발성 관절염(SJIA), 크라이오피린-관련 주기성 증후군(CAPS) 또는 골관절염으로부터 선택된다.

[0238] 일부 양태에서, 본 발명의 방법에 따라 치료될 수 있는 염증성 질환은 TH17-매개된 질환으로부터 선택된다. 일부 양태에서, TH17-매개된 질환은 전신 홍반성 낭창; 다발성 경화증; 크론병 또는 궤양성 대장염을 포함한 염증성 장 질환으로부터 선택된다.

[0239] 일부 양태에서, 본 발명의 방법에 따라 치료될 수 있는 염증성 질환은 쇼그렌 증후군 알레르기 장애, 골관절염으로부터 선택된다. 안구 알레르기, 결막염, 건성 각결막염 및 춘계 결막염과 같은 눈의 병태가, 알레르기성 비염을 포함하여 코에 영향을 미친다.

[0240] 일부 양태에서, 본 발명의 방법에 따라 치료될 수 있는 염증성 질환은, 접촉성 피부염, 아토피 피부염, 원형 탈모증, 다형 홍반증, 포진형 피부염, 경피증, 백반증, 과민성 혈관염, 두드러기, 수포성 유사천포창, 심상성 천포창, 낙엽상 천포창, 중앙수반성 천포창, 후천성 표피 수포증, 및 피부의 다른 염증성 또는 알레르기성 병태로부터 선택된다.

[0241] 특정 양태에서, 제공된 화합물은 바이러스 감염, 질환 또는 병태를 치료하는 데 유용하다. 일부 양태에서, 본 발명은, HIV-1, HIV-2, 사람 T-세포 백혈병 바이러스-I(HTLV-I), HTLV-II, HTLV-III, 유인원 면역결핍 바이러스(SIV), 임파선염-관련 바이러스(LAV-2), 유인원 T-림프영양성 바이러스-I(STLV-I), STLV-II, STLV-III, 유인원 B-림프영양성(SBL) 바이러스, 긴팔 원숭이 백혈병 바이러스(GALV), 소 백혈병 바이러스(BLV), 말 전염성 빈혈 바이러스(EIAV), 고양이 백혈병 바이러스(FELV), 쥐과 백혈병 바이러스(MuLV), 조류 백혈병 바이러스(ALV); 헤파드나바이러스(B형 간염)와 같은 다른 바이러스 감염; 헤르페스바이러스(I형 단순포진, II형 단순포진, 수두 대상포진, 엡스타인-바 바이러스 및 거대세포바이러스); 파르보바이러스(사람 파르보바이러스 B-19); 파포바바이러스군(사람 유두종 바이러스 1형 내지 60형, JC 및 BK 바이러스); 폭스 바이러스(대두창, 경증 두창, 중두증, 원숭이 폭스, 우두, 가성 우두 또는 짓짜는 사람의 노드 바이러스, 파라폭스 또는 ORF 바이러스, 전염성 연속종) 및 압, 림프종 및 다른 백혈병과 같은 레트로바이러스 질환으로부터 선택되는 바이러스 질환을 치료하는 방법을 제공한다.

[0242] **병용 요법**

[0243] 치료되는 특정 병태 또는 질환에 따라, 해당 병태를 치료하기 위해 통상 투여되는 추가의 치료 제제가 본 발명의 화합물 및 조성물과 병용 투여될 수 있다. 본원에서 사용되는, 특정 질환 또는 병태를 치료하기 위해 통상 투여되는 추가의 치료 제제는 "치료되는 질환 또는 병태에 적합한" 것으로 알려져 있다.

[0244] 특정 양태에서, 제공된 화합물 또는 이의 조성물은 다른 항암제, 세포독소 또는 화학요법제와 병용하여 이를 필요로 하는 환자에게 투여된다.

[0245] 특정 양태에서, 본 발명의 화합물 또는 조성물과 함께 사용되는 항암제 또는 화학요법제는 메트포르민, 펜포르민, 부포르민, 이마티닙, 닐로티닙, 게피티닙, 수니티닙, 카르필조립, 살리노스포라미드 A, 레티노산, 시스플라틴, 카보플라틴, 옥살리플라틴, 메클로레타민, 사이클로포스파미드, 클로람부실, 이포스파미드, 아자티오프린, 머캅토피린, 독시플루리딘, 플루오로우라실, 겐시타빈, 메토트렉세이트, 티오구아닌, 빈크리스틴, 빈블라스틴, 비노렐빈, 빈데신, 포도필로톡신, 에토포시드, 테니포사이드, 타플루포시드, 파클리탁셀, 도세탁셀, 이리노테칸, 토포 테칸, 암사크린, 악티노마이신, 독소루비신, 다우노루비신, 발루비신, 아이다루비신, 에피루비신, 플라카마이신, 미토마이신, 미톡산트론, 멜팔란, 부셀판, 카페시 타빈, 페메트렉시드, 에포틸론, 13-시스-레티노산, 2-CdA, 2-클로로데옥시아데노신, 5-아자시티딘, 5-플루오로우라실, 5-FU, 6-머캅토피린, 6-MP, 6-TG, 6-티오구아닌, 아브락산, 아큐탄®, 악티노마이신-D, 아드리마이신®, 아드루실®, 아피니토르®, 아그릴린®, 알라-코르트®, 알데스류킨, 알렘투주맙, ALIMTA, 알리트레티노인, 알카반-AQ®, 알케란®, 울-트랜스레티노산, 알파 인터페론, 알트레타민, 아메토프테린, 아미포스틴, 아미노글루테티미드, 아나그렐라이드, 아난드론®, 아나스트로졸, 아라비노실시토신, 아라-C, 아라네스프®, 아레디아®, 아리미텍스®, 아로마신®, 아라논®, 삼산화비소, 아르제라™, 아스파라기나제, ATRA, 아바스틴®, 아자시티딘, BCG, BCNU, 벤다무스틴, 베바시주맙, 벡사로텐, BEXXAR®, 비갈루타미드, BiCNU, 블레녹산®, 블레오마이신, 보르테조밂, 부셀판, 부셀펙스®, C225, 칼슘 류코보린, 캄파트®, 캄프토사르®, 캄토테신-11, 카페시타빈, 카카™, 카보플라틴, 카무스틴, 카무스틴 웨이퍼, 캐소텍스®, CC-5013, CCI-779, CCNU, CDDP, CeeNU, 세루비딘®, 세룩시맙, 클로람부실, 시트로보롬 인자, 클라드리빈, 코르티손, 코스메젠®, CPT-11, 시타드렌®, 사이토사르-U®, 사이톡산®, 다카바진, 다코겐, 닥티노마이신, 테르베포에틴 알파, 다사티닙, 다우노마이신, 다우노루비신 하이드로클로라이드, 당노루비신 리포조말, 다우노솜®, 데카드론, 데시타빈, 델타-코르테프®, 델타손®, 데니류킨, 디프티톡스, DepoCyt™, 텍사메타손, 텍사메타손 아세테이트, 텍사메타손 나트륨 포스페이트, 텍사손, 텍스라족산, DHAD, DIC, 디오텍스, 도세탁셀, 독실®, 독소루비신, 독소루비신 리포조말, 드록시아™, DTIC, DTIC-돔®, 두랄론®, 에푸텍스®, 엘리가드™, 엘렌스™, 엘록사틴™, 엘스파르®, Emcyt®, 에피루비신, 에포에틴 알파, 에르비톡스, 에를로티닙, 에르위니아 L-아스파라기나제, 에스트라무스틴, 에티올, 에토포포스®, 에토포시드, 에토포시드 포스페이트, 유렉신®, 에베롤리무스, 에비스타®, 엑세메스탄, 파레스톤®, 파슬로텍스®, 페마라®, 필그라스티밂, 플록수리딘, 플루다라®, 플루다라빈, 플루오로플렉스®, 플루오로우라실, 플루오로우라실(크림), 플루옥시메스테론, 플루타미드, 폴린산, FUDR®, 플베스트란트, G-CSF, 게피티닙, 겐시타빈, 겐투주맙, 오조가미신, 겐자르 글리백™, 글리아텔® 웨이퍼, GM-CSF, 고세렐린, 과립구-콜로니 자극 인자, 과립구 대식세포 콜로니 자극 인자, 할로테스틴®, 헤르셉틴®, 헥사드롤, 헥살렌®, 헥사메틸멜라민, HMM, 하이캄틴®, 하이드레아®, 하이드로코르티 아세테이트®, 하이드로코르티손, 하이드로코르티손 나트륨 포스페이트, 하이드로코르티손 나트륨 석시네이트, 하이드로코르티손 포스페이트, 하이드록시우레아, 이브리투모맙, 이브리투모맙, 티옥세탄, 이다마이신®, 이다루비신 이펙스®, IFN-알파, 이포스파미드, IL-11, IL-2, 이마티닙 메실레이트, 이미다졸 카복사아미드, 인터페론 알파, 인터페론 알파-2b(PEG 접합체), 인터류킨-2, 인터류킨-11, 인트론 A®(인터페

론 알파-2b), 이레싸®, 이리노테칸, 이소트레티노인, 익사베필론, 익셈프라™, 키드로라제®, 라나코트®, 라파티닙, L-아스파라기나제, LCR, 레날리도미드, 레트로졸, 류코보린, 류케란, 류킨™, 류프롤라이드, 류로크리 스티, 류스타틴™, 리포조말 아라-C, 액체 프레드®, 로무스틴, L-PAM, L-사르코리신, 루프론®, 루프론 데포®, 마틀란®, 막시렉스, 메클로레타민, 메클로레타민 하이드로클로라이드, 메드랄론®, 메드롤®, 메가세®, 메게스트롤, 메게스트롤 아세테이트, 멜팔란, 머캅토피린, 메스나, 메스넥스™, 메토트렉세이트, 메토트렉 세이트 나트륨, 메틸프레드니솔론, 메티코르텐®, 미토마이신, 미토마이신-C, 미톡산트론, M-프레드니솔®, MTC, MTX, 무스타르겐®, 무스틴, 무타마이신®, 마일레란®, 마일로셀™, 마일로타르그®, 나벨빈®, 넬라라빈, 네오사르®, 뉴라스타™, 네우메가®, 네우포젠®, 넥사바르®, 닐란드론®, 닐로티닙, 닐루타미드, 니펜트®, 질소 머스타드, 노발텍스®, 노반트론®, N플레이트, 옥트레오티드, 옥트레오티드 아세테이트, 오파 투무맙, 온코스파르®, 온코빈®, 온탁®, 온살™, 오프렐베킨, 오라프레드®, 오라손®, 옥살리플라틴, 파클리 탁셀, 파클리탁셀 단백질-결합, 파미드로네이트, 파니투무맙, 판레틴®, 파라플라틴®, 파조파닙, 페디아프레드®, PEG 인터페론, 페가스파르가제, 페그필그라스티, PEG-인트론™, PEG-L-아스파라기나제, PEMETREXED, 펜토스 타틴, 페닐알라닌 머스타드, 플라티놀®, 플라티놀-AQ®, 프레드니솔론, 프레드니손, 프렐론®, 프로카바진, PROCIT®, 프로류킨®, 카르무스틴 임플란트를 갖는 프로리페프로스판 20, 퓨린톨®, 말록시켄, 레블리미드®, 레우마트렉스®, 리톡산®, 리톡시맙, 로페론-A®(인터페론 알파-2a), 로미플라스티, 루백스®, 루비도마이신 하이드로클로라이드, 산도스타틴®, 산도스타틴 LAR®, 사르그라모스티, 솔루-코르테프®, 솔루-메드롤®, 소라 페닙, SPRYCEL™, STI-571, 스트렙토조신, SU11248, 수니티닙, 수네티®, 타목시켄, 타르세바®, 타르그레틴®, 타시그나®, 탁솔®, 탁소테레®, 테모다르®, 테모졸로미드, 템시롤리무스, 테니포시드, TESSA, 탈리도미드, 탈로미드®, 테라시스®, 티오구아닌, 티오구아닌 타블로이드®, 티오포스포아미드, 티오플렉스®, 티오테과, TICE®, 토포사르®, 토포테칸, 토레미펜, 토리셀®, 토시투모맙, 트라스투주맙, 트레안다®, 트레티노인, 트렉 스얼™, 트리세녹스®, TSPA, TYKERB®, VCR, 벡티빅스™, 벨반®, 벨케이드®, 베페시드®, 베사노이드®, 비 아두르™, 비다자®, 빈블라스틴, 빈블라스틴 설페이트, 빈카자르 Pfs®, 빈크리 스티, 비노렐빈, 비노렐빈 타르 트레이트, VLB, VM-26, 보리노스탯, 보트리엔트, VP-16, 부문®, 셀로다®, 자노사르®, 제발린™, 지네카드®, 졸라텍스®, 졸리드론산, 졸린자, 조메타®, 또는 이들 중 임의의 것들의 배합물을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0246] 특정 양태에서, 종양-면역 제제는 본원에 기재된 바와 같은 증식성 장애의 치료를 위해 본원에 기재된 바와 같은 화합물과 함께 투여될 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 "종양-면역 제제(immuno-oncology agent)"는 피험자의 면역 반응을 강화, 자극 및/또는 상향 조절하는데 효과적인 제제를 지칭한다. 일부 양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 화합물과 함께 종양-면역 제제의 투여는 암 치료에 상승 효과를 갖는다.

[0247] 일부 양태에서, 본원에 기술된 바와 같은 화합물은 종양-면역 제제를 투여하기 전에 순차적으로 투여된다. 일부 양태에서, 본원에 기술된 바와 같은 화합물은 종양-면역 제제와 동시에 투여된다. 일부 양태에서, 본원에 기술된 바와 같은 화합물은 종양-면역 제제를 투여한 후에 순차적으로 투여된다.

[0248] 일부 양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 화합물은 종양-면역 제제와 함께 제형화될 수 있다.

[0249] 종양-면역 제제는 예를 들면 소분자 약물, 항체, 생물학적 분자 또는 소분자일 수 있다. 생물학적 종양-면역 제제의 예는 암 백신, 항체, 및 사이토카인을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 일부 양태에서, 항체는 단일클론 항체이다. 일부 양태에서, 단일클론 항체는 사람화되거나 사람이다.

[0250] 일부 양태에서, 종양-면역 제제는 (i) 자극(공동 자극 포함) 수용체의 작용제 또는 (ii) T 세포에 대한 저해(공동 억제 포함) 신호의 길항제이며, 이들은 둘 다 항원-특이적 T 세포 반응을 증폭시킨다.

[0251] 특정한 자극 및 저해 분자는 면역 글로블린 상위군(super family)(IgSF)의 구성원이다. 공동 자극 또는 공동 억제 수용체에 결합하는 막-결합 리간드의 하나의 중요한 군은 B7 군이며, 이는 B7-1, B7-2, B7-H1(PD-L1), B7-DC(PD-L2), B7-H2(ICOS-L), B7-H3, B7-H4, B7-H5(VISTA), 및 B7-H6을 포함한다. 공동 자극 또는 공동 저해 수용체에 결합하는 또 다른 막 결합 리간드 군은 동족 TNF 수용체 군 구성원에 결합하는 분자의 TNF 군이고, 이는 CD40 및 CD40L, OX-40, OX-40L, CD70, CD27L, CD30, CD30L, 4-1BBL, CD137(4-1BB), TRAIL/Apo2-L, TRAILR1/DR4, TRAILR2/DR5, TRAILR3, TRAILR4, OPG, RANK, RANKL, TWEAKR/Fn14, TWEAK, BAFFR, EDAR, XEDAR, TACI, APRIL, BCMA, LTβR, LIGHT, DcR3, HVEM, VEGI/TL1A, TRAMP/DR3, EDAR, EDA1, XEDAR, EDA2, TNFR1, 림보톡신 α/TNF β, TNFR2, TNF α, LTβR, 림포톡신 α1β2, FAS, FASL, RELT, DR6, TROY, NGFR을 포함한다.

[0252] 일부 양태에서, 종양-면역 제제는, 면역 반응을 자극하기 위한, T 세포 활성화를 저해하는 사이토카인(예를 들면, IL-6, IL-10, TGF-β, VEGF 및 기타 면역억제성 사이토카인) 또는 T 세포 활성화를 자극하는 사이토카인

다.

- [0253] 일부 양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 화합물 및 종양-면역 제제의 조합은 T 세포 반응을 자극할 수 있다. 일부 양태에서, 종양-면역 제제는 (i) T 세포 활성화를 저해하는 단백질의 길항제(예를 들면, 면역 관문 저해제), 예를 들면, CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, LAG-3, TIM-3, 갈렉틴 9, CEACAM-1, BTLA, CD69, 갈렉틴-1, TIGIT, CD113, GPR56, VISTA, 2B4, CD48, GARP, PD1H, LAIR1, TIM-1, 및 TIM-4; 또는 (ii) T 세포 활성화를 자극하는 단백질의 작용제, 예를 들면, B7-1, B7-2, CD28, 4-1BB(CD137), 4-1BBL, ICOS, ICOS-L, OX40, OX40L, GITR, GITRL, CD70, CD27, CD40, DR3 및 CD28H이다.
- [0254] 일부 양태에서, 종양-면역 제제는 NK 세포에 대한 저해 수용체의 길항제 또는 NK 세포에 대한 활성화 수용체의 작용제이다. 일부 양태에서, 종양-면역 제제는 KIR의 길항제이며, 예를 들면, 리리루맵이다.
- [0255] 일부 양태에서, 종양-면역 제제는 대식세포 또는 단핵구를 저해하거나 고갈시키는 제제로서, 이는 RG7155(WO 11/70024, WO 11/107553, WO 11/131407, WO 13/87699, WO 13/119716, WO 13/132044) 또는 FPA-008(WO 11/140249, WO 13169264, WO 14/036357)를 포함하는 CSF-1R 길항제 항체와 같은 CSF-1R 길항제를 포함하지만 이에 한정되지 않는다.
- [0256] 일부 양태에서, 종양-면역 제제는, 양성 보조 자극 수용체를 결합하는(ligate) 작용제, 저해 수용체를 통한 신호 전달을 약화시키는 차단제, 길항제, 및 항-종양 T 세포의 빈도를 전신적으로 증가시키는 하나 이상의 제제, 종양 미세 환경 내에서 뚜렷한 면역 억제 경로를 극복하는(예를 들면, 억제 수용체 참여(예를 들면, PD-L1/PD-1 상호 작용)를 차단하거나, Treg를 (예를 들면, 항-CD25 단일클론 항체(예를 들면, 다클리주맙)를 사용하거나 생체의 항-CD25 비드 고갈에 의해) 고갈 또는 억제하거나, IDO와 같은 대사 효소를 억제하거나, T 세포 에너지 또는 고갈을 역전/방지하는) 제제, 및 종양 부위에서 선천적 면역 활성화 및/또는 염증을 유발하는 제제로부터 선택된다.
- [0257] 일부 양태에서, 종양-면역 제제는 CTLA-4 길항제이다. 일부 양태에서, CTLA-4 길항제는 길항성 CTLA-4 항체이다. 일부 양태에서, 길항성 CTLA-4 항체는 YERVOY(이필리루맵) 또는 트레멜리루맵이다.
- [0258] 일부 양태에서, 종양-면역 제제는 PD-1 길항제이다. 일부 양태에서, PD-1 길항제는 주입에 의해 투여된다. 일부 양태에서, 종양-면역 제제는 프로그래밍된 사망-1(Programmed Death-1)(PD-1) 수용체에 특이적으로 결합하여 PD-1 활성을 억제하는 항체 또는 이의 항원-결합부이다. 일부 양태에서, PD-1 길항제는 길항성 PD-1 항체이다. 일부 양태에서, 길항성 PD-1 항체는 OPDIVO(니볼루맵), KEYTRUDA(렘브롤리주맙), 또는 MEDI-0680(AMP-514; WO 2012/145493)이다. 일부 양태에서, 종양-면역 제제는 피딜리주맙(CT-011)일 수 있다. 일부 양태에서, 종양-면역 제제는 AMP-224라 불리는 IgG1의 Fc 부분에 융합된 PD-L2(B7-DC)의 세포외 도메인으로 구성된 재조합 단백질이다.
- [0259] 일부 양태에서, 종양-면역 제제는 PD-L1 길항제이다. 일부 양태에서, PD-L1 길항제는 길항성 PD-L1 항체이다. 일부 양태에서, PD-L1 항체는 MPDL3280A(RG7446; WO 2010/077634), 두르발루맵(MEDI4736), BMS-936559 (WO 2007/005874), 및 MSB0010718C(WO 2013/79174)이다.
- [0260] 일부 양태에서, 종양-면역 제제는 LAG-3 길항제이다. 일부 양태에서, LAG-3 길항제는 길항성 LAG-3 항체이다. 일부 양태에서, LAG3 항체는 BMS-986016(WO 10/19570, WO 14/08218), 또는 IMP-731 또는 IMP-321(WO 08/132601, WO 009/44273)이다.
- [0261] 일부 양태에서, 종양-면역 제제는 CD137(4-1BB) 작용제이다. 일부 양태에서, CD137(4-1BB) 작용제는 작용성 CD137 항체이다. 일부 양태에서, CD137 항체는 우렐루맵 또는 PF-05082566(WO 12/32433)이다.
- [0262] 일부 양태에서, 종양-면역 제제는 GITR 작용제이다. 일부 양태에서, GITR 작용제는 작용성 GITR 항체이다. 일부 양태에서, GITR 항체는 BMS-986153, BMS-986156, TRX-518(WO 006/105021, WO 009/009116) 또는 MK-4166(WO 11/028683)이다.
- [0263] 일부 양태에서, 종양-면역 제제는 IDO 길항제이다. 일부 양태에서, IDO 길항제는 INCB-024360(WO 2006/122150, WO 07/75598, WO 08/36653, WO 08/36642), 인독시모드, 또는 NLG-919(WO 09/73620, WO 009/1156652, WO 11/56652, WO 12/142237)이다.
- [0264] 일부 양태에서, 종양-면역 제제는 OX40 작용제이다. 일부 양태에서, OX40 작용제는 작용성 OX40 항체이다. 일부 양태에서, OX40 항체는 MEDI-6383 또는 MEDI-6469이다.

- [0265] 일부 양태에서, 종양-면역 제제는 OX40L 길항제이다. 일부 양태에서, OX40L 길항제는 길항성 OX40 항체이다. 일부 양태에서, OX40L 길항제는 RG-7888(WO 06/029879)이다.
- [0266] 일부 양태에서, 종양-면역 제제는 CD40 작용제이다. 일부 양태에서, CD40 작용제는 작용성 CD40 항체이다. 일부 양태에서, 종양-면역 제제는 CD40 길항제이다. 일부 양태에서, CD40 길항제는 길항성 CD40 항체이다. 일부 양태에서, CD40 항체는 루카투무맙 또는 다세투주맙이다.
- [0267] 일부 양태에서, 종양-면역 제제는 CD27 작용제이다. 일부 양태에서, CD27 작용제는 작용성 CD27 항체이다. 일부 양태에서, CD27 항체는 바르틸루맙이다.
- [0268] 일부 양태에서, 종양-면역 제제는 (B7H3에 대한) MGA271(WO 11/109400)이다.
- [0269] 일부 양태에서, 종양-면역 제제는 아바고보맙, 아테카투무맙, 아푸 투주맙, 알렘투주맙, 아나투모맙, 마페나톡스, 아폴리주맙, 아테졸리맙, 아벨루맙, 블리나투모맙, BMS-936559, 카투막소맙, 두르발루맙, 에파카도스텍, 에프라투주맙, 인독시모드, 이노투주맙, 오조가미신, 인텔루무맙, 이필리무맙, 이사톡시맙, 람브롤리주맙, MED14736, MPDL3280A, 니볼루맙, 오비누투주맙, 오카라투주맙, 오파투무맙, 올라타투맙, 펌브롤리주맙, 피딜리주맙, 리톡시맙, 티실리무맙, 사말리주맙, 또는 트레멜리무맙이다.
- [0270] 일부 양태에서, 종양-면역 제제는 면역자극제이다. 예를 들면, PD-1 및 PD-L1 억제 축을 차단하는 항체는 활성화된 종양-반응성 T 세포를 촉발시킬 수 있고, 임상 실험에서 종래에는 면역 요법에 민감한 것으로 간주되지 않았던 일부 종양 유형을 포함하여 증가하는 수의 종양 조직학에서 지속하는 항-종양 반응을 유도하는 것으로 나타났다. 예를 들면 문헌[Okazaki, T. *et al.* (2013) *Nat. Immunol.* 14, 1212-1218; Zou *et al.* (2016) *Sci. Transl. Med.* 8]을 참조한다. 항-PD-1 항체 니볼루맙(Opdivo[®], Bristol-Myers Squibb, ONO-4538, MDX1106 및 BMS-936558로도 알려짐)은 이전의 혈관신생 치료 과정에서 또는 치료 후에 질병 진행을 경험한 RCC 환자의 전체 생존율을 향상시킬 가능성을 보여주었다.
- [0271] 일부 양태에서, 면역조절 치료제(immunomodulatory therapeutic)는 구체적으로 종양 세포의 아포토시스를 유도한다. 본 발명에 사용될 수 있는 승인된 면역조절 치료제는 포말리도마이드(Pomalyst[®], Celgene); 레날리도마이드(Revlimid[®], Celgene); 이케놀 메부테이트(Picato[®], LEO Pharma)를 포함한다.
- [0272] 일부 양태에서, 종양-면역 제제는 암 백신이다. 일부 양태에서, 암 백신은 무증상 또는 최소 증상 전이성 거세 내성(호르몬 내화성) 전립선 암의 치료를 위해 승인된 시폴루셀-T(Provenge[®], Dendreon/Valeant Pharmaceuticals); 및 흑색종에서 절제 불가능한 피부, 피하 및 결절 병변의 치료를 위해 승인된 유전자 변형 종양용해성 바이러스 요법인 탈리모겐 라허파레프백(Imlygic[®], BioVex/Angen, 이전에는 T-VEC로 알려짐)로부터 선택된다. 일부 양태에서, 종양-면역 제제는, 간세포암(NCT02562755) 및 흑색종(NCT00429312)의 경우, 펙사스티모겐 데박시레프백(PexaVec/JX-594, SillaJen/이전에는 Jennerex Biotherapeutics), GM-CSF를 발현하도록 조작된 티미딘 키나아제- (TK-) 결핍 백시니아 바이러스와 같은 종양 용해성 바이러스 치료법; 결장직장암(NCT01622543), 전립선암(NCT01619813), 두경부 편평상피세포암(NCT01166542), 췌장 선암(NCT00998322) 및 비소세포 폐암(NSCLC)(NCT 00861627)을 포함하는 다수의 암에서, RAS-활성화되지 않은 세포에서 복제되지 않는 호흡기 장 고아바이러스(레오바이러스)의 변형인 펠라레오렘(Reolysin[®], Oncolytics Biotech); 난소암(NCT02028117)에서, 및 결장직장암, 방광암, 두경부 편평상피세포 암종 및 침샘암(NCT02636036)에서와 같은 전이성 또는 진행된 상피 종양에서, 전장 CD80을 발현하도록 조작된 아데노 바이러스 및 T-세포 수용체 CD3 단백질에 특이적인 항체 단편인 엔아데노투시레브(NG-348, psiOxus, 이전에는 ColoAd1로 알려짐); 흑색종(NCT03003676)에서, 그리고 복막 질환, 결장직장암 또는 난소암(NCT02963831)에서, GM-CSF를 발현하도록 조작된 아데노바이러스인 ONCOS-102(Targovax/이전에는 Oncos); 각각 복막 암종(NCT01443260), 난관암, 난소암(NCT 02759588)에서 연구되는, 베타-갈락토시다제(베타-갈)/베타-글루코로니다제 또는 베타-갈/사람 요오드화나트륨 동향수송체(hNIS)를 발현하도록 조작된 백시니아 바이러스인 GL-ONC1(GLV-1h68/GLV-1h153, Genelux GmbH); 또는 방광암(NCT02365818)에서 GM-CSF를 발현하도록 조작된 아데노바이러스인 CG0070(Cold Genesys)로부터 선택된다.
- [0273] 일부 양태에서, 종양-면역 제제는, 프로프로그 5-플로오로사이토신을 세포독성 약물 5-플루오로우라실로 전환시킬 수 있는, 사이토신 데아미나제를 발현하도록 조작된 TK- 및 백시니아 성장 인자-결핍 백시니아 바이러스인 JX-929(SillaJen/이전에는 Jennerex Biotherapeutics); 난치성 RAS 돌연변이를 표적으로 하는 펩티드계 면역요법제인 TG01 및 TG02(Targovax/이전에는 Oncos); 및 Ad5/3-E2F-델타24-hTNF α-IRES-hIL20으로 지정되는 조작된 아데노바이러스인 TILT-123(TILT Biotherapeutics); 및 림프구성 맥락수막염 바이러스(LCMV)의 당단백질(GP)을

발현하도록 조작되고 항원-특이적 CD8⁺ T 세포 반응을 일으키도록 설계된 항원을 발현하도록 추가로 조작될 수 있는 수포성 구내염 바이러스(VSV)인 VSV-GP(ViraTherapeutics)로부터 선택된다.

[0274] 일부 양태에서, 종양-면역 제제는 키메라 항원 수용체 또는 CAR을 발현하도록 조작된 T-세포이다. 이러한 키메라 항원 수용체를 발현하도록 조작된 T-세포는 CAR-T 세포로 지칭된다.

[0275] 천연 리간드, T-세포 수용체(TCR)의 기능성 말단인 엔도도메인에 융합된, 세포-표면 항원에 특이적인 단일클론 항체로부터 유래된 단일쇄 가변 단편(single chain variable fragment)(scFv)으로부터 유도될 수 있는 결합 도메인, 예를 들면, T 림프구에서 활성화 신호를 생성할 수 있는 TCR로부터의 CD3-제타 신호 전달 도메인으로 이루어진 CAR이 구성된다. 항원 결합시, 이러한 CAR은 이펙터 세포에서 내인성 신호 경로에 연결되고 TCR 복합체에 의해 개시되는 것과 유사한 활성화 신호를 생성한다.

[0276] 예를 들면, 일부 양태에서, CAR-T 세포는 미국 특허 8,906,682(June; 이의 전문이 본원에 참조로 포함된다)에 기재된 것들 중의 하나이며, 상기 특허에는 T 세포 항원 수용체 복합체 제타 쇠(예를 들면, CD3 제타)의 세포 내 신호 전달 도메인에 융합된 항원 결합 도메인(예를 들면, CD19에 결합하는 도메인)을 갖는 세포 외 도메인을 포함하도록 조작된 CAR-T 세포가 개시되어 있다. T 세포에서 발현될 때, CAR은 항원 결합 특이성에 기초하여 항원 인식을 리디렉션할 수 있다. CD19의 경우 항원은 악성 B 세포에서 발현된다. CAR-T를 광범위한 표지로 사용하는 200건 이상의 임상 시험이 현재 진행 중이다 [https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=chimeric+antigen+receptors&pg=1].

[0277] 일부 양태에서, 면역자극제는 레티노산 수용체-관련 고아 수용체 γ (ROR γ t)의 활성제이다. ROR γ t는 CD4+(Th17) 및 CD8+(Tc17) T 세포의 17형 이펙터 서브세트의 분화 및 유지 뿐만 아니라, NK 세포와 같은 IL-17 발현 선천성 면역 세포 하위 집단의 분화에서 주요 역할을 하는 전사 인자이다. 일부 양태에서, ROR γ t의 활성제는 LYC-55716(Lycera)이며, 현재 고형 종양(NCT02929862)의 치료를 위한 임상 시험에서 평가되고 있다.

[0278] 일부 양태에서, 면역자극제는 톨-유사 수용체(TLR)의 작용제 또는 활성제이다. TLR의 적합한 활성제는 SD-101(Dynavax)과 같은 TLR9의 작용제 또는 활성제를 포함한다. SD-101은 B-세포, 여포성 림프종 및 기타 림프종(NCT02254772)에 대해 연구되고 있는 면역자극성 CpG이다. 본 발명에서 사용될 수 있는 TLR8의 작용제 또는 활성제는 두경부 편평상피세포암(NCT02124850) 및 난소암(NCT02431559)에 대해 연구되고 있는 모톨리모드(VTX-2337, VentiRx Pharmaceuticals)를 포함한다.

[0279] 본 발명에서 사용될 수 있는 다른 종양-면역 제제는 우렐루맵(BMS-663513, Bristol-Myers Squibb), 항-CD137 단일클론 항체; 발리루맵(CDX-1127, Celldex Therapeutics), 항-CD27 단일클론 항체; BMS-986178(Bristol-Myers Squibb), 항-OX40 단일클론 항체; 리리루맵(IPH2102/BMS-986015, Innate Pharma, Bristol-Myers Squibb), 항-KIR 단일클론 항체; 모날리주맵(IPH2201, Innate Pharma, AstraZeneca) 항-NKG2A 단일클론 항체; 안데칼릭시맵(GS-5745, Gilead Sciences), 항-MMP9 항체; MK-4166(Merck & Co.), 항-GITR 단일클론 항체를 포함한다.

[0280] 일부 양태에서, 면역자극제는 엘로투주맵, 미파무르타이드, 톨-유사 수용체의 작용제 또는 활성제, 및 ROR γ t의 활성제로부터 선택된다.

[0281] 일부 양태에서, 면역자극 치료제는 재조합 사람 인터류킨 15(rhIL-15)이다. rhIL-15는 임상에서 흑색종 및 신장 세포 암종(NCT01021059 및 NCT01369888) 및 백혈병(NCT02689453)에 대한 치료제로서 시험되어 왔다. 일부 양태에서, 면역자극제는 재조합 사람 인터류킨 12(rhIL-12)이다. 일부 양태에서, IL-15 기반 면역치료제는 이중이량체 IL-15(hetIL-15, Novartis/Admune), 가용성 IL-15 결합 단백질 IL-15 수용체 알파 쇠(IL15: sIL-15RA)에 착화된 내생 IL-15의 합성 형태로 구성된 융합 복합체이며, 이는 흑색종, 신장세포 암종, 비-소세포 폐암 및 두경부 편평상피세포 암종(NCT02452268)에 대한 1기 임상 시험에서 시험되었다. 일부 양태에서, 재조합 사람 인터류킨 12(rhIL-12)는 NM-IL-12(Neumedicines, Inc.), NCT02544724 또는 NCT02542124이다.

[0282] 일부 양태에서, 종양-면역 제제는 전문이 본원에 참조로 포함되는 문헌[Jerry L. Adams et. al., "Big opportunities for small molecules in immuno-oncology", Cancer Therapy 2015, Vol. 14, pages 603-622]에 기재된 것들로부터 선택된다. 일부 양태에서, 종양-면역 제제는 문헌[Jerry L. Adams et. al.]의 표 1에 기재된 예로부터 선택된다. 일부 양태에서, 종양-면역 제제는 문헌[Jerry L. Adams et. al.]의 표 2에 열거된 것들로부터 선택되는 종양-면역 표적을 표적으로 하는 소분자이다. 일부 양태에서, 종양-면역 제제는 문헌[Jerry L. Adams et. al.]의 표 2에 열거된 것들로부터 선택되는 소분자 제제이다.

- [0283] 일부 양태에서, 종양-면역 제제는 전문이 본원에 참조로 포함되는 문헌[Peter L. Toogood, "Small molecule immuno-oncology therapeutic agents", Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2018, Vol. 28, pages 319-329]에 기재된 소분자 종양-면역 제제로부터 선택된다. 일부 양태에서, 종양-면역 제제는 문헌[Peter L. Toogood]에 기재된 경로를 표적으로 하는 제제이다.
- [0284] 일부 양태에서, 종양-면역 제제는 전문이 본원에 참조로 포함되는 문헌[Sandra L. Ross et al., "Bispecific T cell engager (BiTE®) antibody constructs can mediate bystander tumor cell killing", PLoS ONE 12(8): e0183390]에 개시된 것들로부터 선택된다. 일부 양태에서, 종양-면역 제제는 이중특이적 T 세포 인게이지(BiTE®) 항체 구조체(construction)이다. 일부 양태에서, 이중특이적 T 세포 인게이지(BiTE®) 항체 구조체는 CD19/CD3 이중특이적 항체 구조체이다. 일부 양태에서, 이중특이적 T 세포 인게이지(BiTE®) 항체 구조체는 EGFR/CD3 이중특이적 항체 구조체이다. 일부 양태에서, 이중특이적 T 세포 인게이지(BiTE®) 항체 구조체는 T 세포를 활성화한다. 일부 양태에서, 이중특이적 T 세포 인게이지(BiTE®) 항체 구조체는 T 세포를 활성화하고, 이는 방관자 세포에서 세포 간 접착 분자 1(ICAM-1) 및 FAS의 상향 조절을 유도하는 사이토카인을 방출한다. 일부 양태에서, 이중특이적 T 세포 인게이지(BiTE®) 항체 구조체는 방관자 세포 용해를 유도하는 T 세포를 활성화시킨다. 일부 양태에서, 방관자 세포는 고형 종양 내에 있다. 일부 양태에서, 용해되는 방관자 세포는 BiTE® 활성화 T 세포에 근접해 있다. 일부 양태에서, 방관자 세포는 종양-관련 항원(TAA) 음성 암 세포를 포함한다. 일부 양태에서, 방관자 세포는 EGFR-음성 암 세포를 포함한다. 일부 양태에서, 종양-면역 제제는 PD-L1/PD1 축 및/또는 CTLA4를 차단하는 항체이다. 일부 양태에서, 종양-면역 제제는 생체의 확장된 종양-침윤성 T 세포이다. 일부 양태에서, 종양-면역 제제는 T 세포를 종양-관련 표면 항원(TAA)과 직접 연결하는 이중특이적 항체 구조체 또는 키메라 항원 수용체(CAR)이다.
- [0285] 특정 양태에서, 2종 이상의 치료제의 조합이 본 발명의 화합물과 함께 투여될 수 있다. 특정 양태에서, 3종 이상의 치료제의 조합이 본 발명의 화합물과 함께 투여될 수 있다.
- [0286] 본 발명의 저해제와 조합될 수 있는 제제의 다른 예는 또한 하기 제제를 비제한적으로 포함한다: 비타민 및 영양 보충제, 암 백신, 호중구 감소증 치료제(예를 들면, G-CSF, 필그라스티姆, 레노그라스티姆), 혈소판 감소증 치료제(예를 들면, 수혈, 에리트로포이에틴), PI3 키나아제(PI3K) 저해제, MEK 저해제, mTOR 저해제, CPT1 저해제, AMPK 활성화제, PCSK9 저해제, SREBP 부위 1 프로테아제 저해제, HMG CoA 리덕타제 저해제, 구토방지제(예를 들면, 5-HT₃ 수용체 길항제, 도파민 길항제, NK1 수용체 길항제, 히스타민 수용체 길항제, 칸나비노이드, 벤조디아제핀, 또는 항콜린제), 알츠하이머 질환 치료제, 예를 들면, 아리셉트® 및 엑셀론®; 파킨슨 질환 치료제, 예를 들면, L-DOPA/카르비도파, 엔타카폰, 로핀롤, 프라미펙솔, 브로모크립틴, 피골라이드, 트리헥세펜딜, 및 아만타딘; 다발성 경화증(MS) 치료제, 예를 들면, 베타 인터페론(예를 들면, 아보넥스® 및 레비프®), 코팍손® 및 미톡산트론; 천식 치료제, 예를 들면, 알부테롤 및 싱클레어®; 정신 분열증 치료제, 예를 들면, 자프렉사, 리스페리달, 세로쿠엘 및 할로페리돌; 소염제, 예를 들면, 코르티코스테로이드, TNF 차단제, IL-1 RA, 아자티오프린, 사이클로포스파미드, 및 설파살라진; 면역조절제 및 면역억제제, 예를 들면, 사이클로스포린, 타크롤리무스, 라파마이신, 마이코페놀레이트 모페틸, 인터페론, 코르티코스테로이드, 사이클로포스파미드, 아자티오프린 및 설파살라진; 신경 영양 인자, 예를 들면, 아세틸콜린에스테라제 저해제, MAO 저해제, 인터페론, 항-경련제, 이온 채널 차단제, 틸루졸 및 항-파킨슨증 제제; 심혈관 질환 치료제, 예를 들면, 베타-차단제, ACE 억제제, 이노제, 질산염, 칼슘 채널 차단제 및 스타틴, 섬유소, 콜레스테롤 흡수 억제제, 담즙산 격리제 및 니아신; 간 질환 치료제, 예를 들면, 코르티코스테로이드, 콜레스타민, 인터페론 및 항 바이러스제; 혈액 장애 치료제, 예를 들면, 코르티코스테로이드, 항-백혈병 제제 및 성장 인자; 면역결핍 장애 치료제, 예를 들면, 감마 글로불린; 및 항-당뇨병 제제, 예를 들면, 비구아나이드(메트포르민, 펜포르민, 부포르민), 티아졸리딘디온(로시글리타존, 피오글리타존, 트로글리타존), 설폰닐우레아(톨부타미드, 아세트헥사미드, 톨라자미드, 클로르프로파미드, 글리피자이드, 글리부라이드, 글리메피라이드, 글리클라자이드), 메글리타나이드(레파글리나이드, 나테글리나이드), 알파-글루코시다제 저해제, (미글리톨, 아카르보스), 인크레틴 모방제(엑세나타나이드, 리라글루타이드, 타스포글루타이드), 위 저해성 펩티드 동족체, DPP-4 저해제(빌다글립틴, 시타글립틴, 삭사글립틴, 리나글립틴, 알로글립틴), 아밀린 동족체(프람린타이드), 및 인슐린 및 인슐린 동족체.
- [0287] 특정 양태에서, 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 조성물은 항감작제, 단일클론 또는 다중클론 항체 또는 siRNA 치료제와 병용 투여된다.
- [0288] 또 다른 양태에서, 본 발명은, 염증성 질환, 장애 또는 병태의 치료를 필요로 하는 환자에게, 본 발명의 화합물

및 하나 이상의 추가의 치료 제제를 투여함으로써, 염증성 질환, 장애 또는 병태를 치료하는 방법을 제공한다. 이러한 추가의 치료 제제는 소분자 또는 재조합 생물학적 제제일 수 있으며, 예를 들면 아세트아미노펜, 비-스테로이드성 소염제(NSAIDs), 예를 들면 아스피린, 이부프로펜, 나트록센, 에토돌락(로딘®) 및 셀레콕싯, 콜키신(콜크리스®), 코르티코스테로이드, 예를 들면 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 하이드로코르티손 등, 프로베네시드, 알로푸리놀, 페복소스맷(울로릭®), 설파살라진(아줄피딘®), 항말라리아제, 예를 들면 하이드록시클로로퀸(플라케닐®) 및 클로로퀸(아랄렌®), 메토틱세이트(레우마트렉스®), 금 염, 예를 들면 금 티오글루코오스(솔가날®), 금 티오말레이트(미오크리신®) 및 오라노핀(리다우라®), D-페니실라민(데펜® 또는 쿠프리민®), 아자티오프린(이무란®), 사이클로포스파미드(사이톡산®), 클로르암부실(류케란®), 사이클로스포린(산디문®), 레플루노마이드(아라바®) 및 "항-TNF" 제제, 예를 들면 에타네르셉트(엔브렐®), 인플릭시맵(레미카데®), 골리무맵(심포니®), 세르틀리주맵 페골(심지아®) 및 아달리무맵(후미라®), "항-IL-1" 제제, 예를 들면 아나킨라(키네레트®) 및 릴로나셉트(아르칼리스트®), 카나키누맵(일라리스®), 항-Jak 저해제, 예를 들면 토파시티닙, 항체, 예를 들면 리툭시맵(리툭산®), "항-T-세포" 제제, 예를 들면 아바타셉트(오렌시아®), "항-IL-6" 제제, 예를 들면 토실리주맵(악템라®), 디클로페낙, 코르티손, 하이알루론산(신비스크® 또는 하이알간®), 단일클론 항체, 예를 들면 타네주맵, 항응고제, 예를 들면 헤파린(칼신과린® 또는 리쿠아에민®) 및 와르파린(쿠마딘®), 설사약, 예를 들면 디페녹실레이트(로모틸®) 및 로페라미드(이모디움®), 담즙산 결합제, 예를 들면 콜레스티라민, 알로세트론(로트록스®), 루비프로스톤(아미티자®), 완하제, 예를 들면 마그네시아유(Milk of Magnesia), 폴리에틸렌 글리콜(미라락스®), 둘코락스®, 코렉톨® 및 세노코트®, 항콜린제 또는 진경제, 예를 들면 디사이클로민(벤틸®), 싱글레어®, 베타-2 작용제, 예를 들면 알부테롤(벤톨린® HFA, 프로벤틸® HFA), 레발부테롤(속페넥스®), 메타프로테레놀(알루펜트®), 피르부테롤 아세테이트(막사이크®), 테르부탈린 설페이트(브레타이레®), 살메테롤 시나포에이트(세레벤투®) 및 포르모테롤(포라딜®), 항콜린제, 예를 들면 이프라트로퓸 브로마이드(아트로벤투®) 및 티오토로퓸(스피리바®), 흡입 코르티코스테로이드, 예를 들면 베클로메타손 디프로피오네이트(베클로벤트®, Qvar®, 및 반세틸®), 트리암시놀론 아세트나이드(아즈마코르트®), 모메타손(아스트마넥스®), 부데소나이드(풀모코르트®), 및 플루니솔라이드(에어로비드®), 아프비아르®, 심비코르트®, 둘레라®, 크로몰린 나트륨(인탈®), 메틸크산틴, 예를 들면 테오필린(테오-두르®, 테올레어®, 슬로-비드®, 유니필®, 테오-24®) 및 아미노필린, IgE 항체, 예를 들면 오말리주맵(졸레어®), 뉴클레오사이드 역전사 효소 저해제, 예를 들면 지도부딘(레트로비르®), 아바카비르(지아젠®), 아바카비르/라미부딘(에프지콤®), 아바카비르/라미부딘/지도부딘(트리지비르®), 디다노신(비텍스®), 엠트리시타빈(엠트리바®), 라미부딘(엠피비르®), 라미부딘/지도부딘(콤비비르®), 스타부딘(제리트®), 및 잘시타빈(히비드®), 비-뉴클레오사이드 역전사 효소 저해제, 예를 들면 델라비르딘(레스크립트르®), 에파비렌즈(수스티바®), 네바이라핀(비라문®) 및 에트라비린(인텔렌스®), 뉴클레오티드 역전사 효소 저해제, 예를 들면 테노포비르(비레드®), 프로테아제 저해제, 예를 들면 암프레나비르(아게네라제®), 아타자나비르(레아타즈®), 다루나비르(프레지스타®), 포삼프레나비르(렉시바®), 인디나비르(크릭시반®), 로피나비르 및 리토나비르(칼레트라®), 빌피나비르(비라셉트®), 리토나비르(노르비르®), 사퀴나비르(포르토바세® 또는 인비라세®), 및 티프라나비르(압티부르®), 진입 저해제, 예를 들면 엔푸비르티드(푸제온®) 및 마라비록(셀젠트리®), 인테그라제 저해제, 예를 들면 락테그라비르(이센트레스®), 도소루비신(하이드로다우노루비신®), 빈크리스틴(온코빈®), 보르테조밋(벨카데®), 및 레날리도마이드(레블리미드®)와 조합된 텍사메타손(데카드론®), 또는 이들의 임의의 조합물(들)을 포함한다.

[0289] 일부 양태에서, 제공된 화합물은, 예를 들면, 아시클로비르, 펜시클로비르, 시도포비르, 이독수리딘, 지도부딘, 리바바린, 아만타딘, 포스카르넷, 디다노신, 아시클로비르, 간시클로비르, 시도포비르, 잘시타빈, 리만타딘, 칼라시클로비르, 파미시클로비르, 아바카비르, 디다노신, 엠트리시타빈, 라미부딘, 스타부딘, 테노포비르, 잘시타빈, 지도부딘, 지도부딘-라미부딘, TRIZIVIR(지도부딘, 라미부딘, 아바카비르), EPZICOM(아바-카비르-라미부딘), TRUVADA(테노포비르-엠트리시타빈), 에파비렌즈, 네비라핀, 및 델라비르딘, 암프레나비르, 아타자나비르, 포삼프레나비르, 인디나비르, 로피나비르-리토나비르, 벨피나비르, 리토나비르, 사퀴나비르, 및 티프라나비르를 포함하는 항바이러스제와 병용 투여된다. 일부 양태에서, 항바이러스제는, 예를 들면, 리만타딘, 아만타딘, 오셀타미비르, 및 자나미비르를 포함하는 항-인플레인지 제제이다.

[0290] 이들 추가의 제제는 다중 투여 요법의 일부로서 본 발명의 화합물을 함유하는 조성물과 별도로 투여될 수 있다. 그렇지 않으면, 이들 제제는 단일 조성물에서 본 발명의 화합물과 함께 혼합된 단일 투여형의 일부일 수 있다. 다중 투여 요법의 일부로서 투여되는 경우, 2개의 활성제는 동시에, 순차적으로 또는 서로로부터 일정 시간 기간 내에, 일반적으로 서로로부터 5시간 이내에 제공될 수 있다.

[0291] 본원에서 사용되는 용어 "병용", "병용된" 및 관련 용어는 본 발명에 따른 치료제의 동시 또는 순차적 투여를

지칭한다. 예를 들면, 본 발명의 화합물은 다른 치료제와 별도의 단위 투여형으로 동시에 또는 순차적으로 또는 단일 단위 투여형으로 함께 투여될 수 있다. 따라서, 본 발명은 본 발명의 화합물, 추가의 치료 제제 및 약제학적으로 허용되는 담체, 보조제 또는 비히클을 포함하는 단일 단위 투여형을 제공한다.

- [0292] 단일 투여형을 생성하기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 제공된 화합물 및 추가의 치료 제제(전술된 바와 같은 추가의 치료 제제를 포함하는 조성물에서) 둘 다의 양은 치료되는 대상 및 특정 투여 방식에 따라 달라질 것이다. 바람직하게는, 본 발명의 조성물은 체중 1kg당 본 발명의 화합물 0.01 내지 100mg/day의 용량이 투여될 수 있도록 제형화되어야 한다.
- [0293] 추가의 치료 제제를 포함하는 조성물에서 추가의 치료 제제 및 본 발명의 화합물은 상승적으로 작용할 수 있다. 따라서, 이러한 조성물에서 추가의 치료 제제의 양은 상기 치료제만을 이용하는 단일 요법에서 요구되는 것보다 적을 것이다. 이러한 조성물에서 체중 1kg당 추가의 치료 제제 0.01 내지 100 μ g/day의 용량이 투여될 수 있다.
- [0294] 본 발명의 조성물에 존재하는 추가의 치료 제제의 양은 유일한 활성제로서 상기 치료 제제를 포함하는 조성물에 통상적으로 투여되는 양 이하일 것이다. 바람직하게는, 본원에 개시된 조성물에서 추가의 치료 제제의 양은, 유일한 치료적 활성 제제로서 상기 제제를 포함하는 조성물에 통상적으로 존재하는 양의 약 50% 내지 100%의 범위 일 것이다.
- [0295] 일양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 및 하나 이상의 추가의 치료 제제를 포함하는 조성물을 제공한다. 치료 제제는 본 발명의 화합물과 함께 투여될 수 있거나, 본 발명의 화합물을 투여하기 전에 또는 투여한 후에 투여될 수 있다. 적합한 치료 제제는 이후 추가로 상세하게 기술된다. 특정 양태에서, 본 발명의 화합물은 치료 제제보다 최대 5분, 10분, 15분, 30분, 1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 5,시간, 6시간, 7시간, 8시간, 9시간, 10시간, 11시간, 12시간, 13시간, 14시간, 15시간, 16시간, 17시간, 또는 18시간 전에 투여될 수 있다. 다른 양태에서, 화학식 I의 화합물은 치료 제제보다 최대 5분, 10분, 15분, 30분, 1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 5,시간, 6시간, 7시간, 8시간, 9시간, 10시간, 11시간, 12시간, 13시간, 14시간, 15시간, 16시간, 17시간, 또는 18시간 후에 투여될 수 있다.
- [0296] 일부 양태에서 본 발명은 적어도 하나의 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제를 제공한다.
- [0297] **예시**
- [0298] 하기 실시예에 설명된 바와 같이, 특정 예시적인 양태에서, 화합물은 하기 일반 절차에 따라 제조된다. 일반적인 방법은 본 발명의 특정 화합물의 합성을 설명하지만, 하기의 일반적인 방법 및 당업자에게 공지된 다른 방법은 본원에 기재된 바와 같은 모든 화합물 및 이들 화합물 각각의 서브클래스 및 화학종에 적용될 수 있는 것으로 이해될 것이다.
- [0299] **실시예 1A**
- [0300] **DRE-루시퍼라제 리포터 검정**
- [0301] AHR은 이를 활성화시키는 유전자들의 업스트림에 있는 다이옥신 반응성 요소(Dioxin Responsive Element)(DRE)에 결합한다. AHR 활성의 하나의 척도는, 하나 또는 다수의 DRE 요소의 다운스트림에 있는 루시퍼라제(luciferase)와 같은 리포터 유전자의 활성화이다. 루시퍼라제 활성은 AHR의 리포터를 발현하는 세포에서의 AHR의 활성화 및 저해를 반영할 것이다.
- [0302] 안정적으로 또는 일시적으로 형질감염된 DRE-루시퍼라제 리포터를 갖는 쥐과(murine) Hepa1-6 또는 Hepa-1c1c7 또는 다른 쥐과 세포주를 플레이트(96-웰, 384-웰 또는 다른 플레이트)에서 배지에 플레이트팅하고, CO₂ 항온배양기에서 37°C에서 밤새 항온배양하였다. 마찬가지로, 안정적으로 또는 일시적으로 형질감염된 DRE-루시퍼라제 리포터를 갖는 사람 HepG2 또는 다른 사람 세포주를 플레이트(96-웰, 384-웰 또는 다른 플레이트)에서 배지에 플레이트팅하고, CO₂ 항온배양기에서 37°C에서 밤새 항온배양하였다.
- [0303] 다음날, TCDD, 키누레닌, ITE (2-(1H-인돌-3-일카보닐)-4-티아졸카복실산 메틸 에스테르), VAF347, BNF (베타-나프토폴라본), FICZ (6-포밀인돌로(3,2-b) 카바졸 또는 다른 AHR 리간드와 같은 AHR 활성화 리간드를 AHR 길항제와 함께 또는 AHR 길항제 없이 첨가하였다.
- [0304] 4시간, 15시간 또는 24시간 또는 다른 시간 지점 동안 세포를 항온배양한 다음, 루시퍼라제 활성을 AHR 활성화 또는 저해의 판독치로서 측정하기 위해 용해시켰다. 루시퍼라제는, 프로메가 루시퍼라제 키트와 같은 상업용 키

트 또는 루시페라제 활성을 측정하기 위한 루시페린 기질을 제공하는 임의의 키트 또는 시약에 의해 측정하였다. 활성화 리간드만이 첨가된 루시페라제의 수준이 최대 신호였고, 리간드가 없는 루시페라제가 최소 신호였다. IC₅₀ 값은 루시페라제 활성의 절반을 저해하는 농도로서 측정되었다.

[0305] 일부 양태에서, 화합물은 IC₅₀ = 5 내지 20 μM이다. 일부 양태에서, 화합물은 IC₅₀ ≤ 5 μM이다. 일부 양태에서, 화합물은 IC₅₀ ≤ 1 μM이다. 일부 양태에서, 화합물은 IC₅₀ ≤ 0.1 μM이다. 일부 양태에서, 화합물은 IC₅₀ ≤ 0.01 μM이다. 일부 양태에서, 화합물은 IC₅₀ ≤ 0.001 μM이다.

[0306] 실시예 1B

[0307] DRE-루시페라제 리포터 검정 (또 다른 방법)

[0308] AHR은 이를 활성화시키는 유전자들의 업스트림에 있는 다이옥신 반응성 요소(DRE)에 결합한다. AHR 활성의 하나의 척도는, 하나 또는 다수의 DRE 요소의 다운스트림에 있는 루시페라제와 같은 리포터 유전자의 활성화이다. 루시페라제 활성은 AHR의 리포터를 발현하는 세포에서의 AHR의 활성화 및 저해를 반영할 것이다.

[0309] 안정적으로 또는 일시적으로 형질감염된 DRE-루시페라제 리포터를 갖는 쥐과 Hepa1-6 또는 Hepa-1c1c7 또는 다른 쥐과 세포주를 플레이트(96-웰, 384-웰 또는 다른 플레이트)에서 배지에 플레이팅하고, CO₂ 항온배양기에서 37°C에서 밤새 항온배양하거나, 화합물 및 작용제를 플레이팅 시점에서 첨가하였다. 마찬가지로, 안정적으로 또는 일시적으로 형질감염된 DRE-루시페라제 리포터를 갖는 사람 HepG2 또는 다른 사람 세포주를 플레이트(96-웰, 384-웰 또는 다른 플레이트)에서 배지에 플레이팅하고, CO₂ 항온배양기에서 37°C에서 밤새 항온배양하거나, 화합물 및 작용제를 플레이팅 시점에서 첨가하였다.

[0310] 세포를 플레이팅한 시점에 또는 밤새 항온배양한 후에, TCDD, 키누레닌, ITE (2-(1H-인돌-3-일카보닐)-4-티아졸 카복실산 메틸 에스테르), VAF347, BNF (베타-나프토폴라본), FICZ (6-포밀인돌로(3,2-b)카바졸 또는 다른 AHR 리간드와 같은 AHR 활성화 리간드를 AHR 길항제와 함께 또는 AHR 길항제 없이 첨가하였다.

[0311] 4시간, 15시간 또는 24시간 또는 다른 시간 지점 동안 세포를 항온배양한 다음, 루시페라제 활성을 AHR 활성화 또는 저해의 판독치로서 측정하기 위해 용해시켰다. 루시페라제는, 프로메가 루시페라제 키트와 같은 상업용 키트 또는 루시페라제 활성을 측정하기 위한 루시페린 기질을 제공하는 임의의 키트 또는 시약에 의해 측정하였다. 활성화 리간드만이 첨가된 루시페라제의 수준이 최대 신호였고, 리간드가 없는 루시페라제가 최소 신호였다. IC₅₀ 값은 루시페라제 활성의 절반을 저해하는 농도로서 측정되었다. 분석된 화합물 및 이의 IC₅₀ 값은 하기 표 2에 열거되어 있다.

[0312] 일부 양태에서, 화합물은 IC₅₀ = 5 내지 20 μM이다. 일부 양태에서, 화합물은 IC₅₀ ≤ 5 μM이다. 일부 양태에서, 화합물은 IC₅₀ ≤ 1 μM이다. 일부 양태에서, 화합물은 IC₅₀ ≤ 0.1 μM이다. 일부 양태에서, 화합물은 IC₅₀ ≤ 0.01 μM이다. 일부 양태에서, 화합물은 IC₅₀ ≤ 0.001 μM이다.

[0313] 상기 검정에 의해 수득된 본 발명의 특정 화합물의 활성은 하기 표 2에 열거되어 있다.

[0314] 표 2에서, IC₅₀ 값은 A, B, C 및 D로 보고되며, A는 IC₅₀ ≤ 0.5 μM을 나타내고 B는 IC₅₀ = 0.5 내지 1.0 μM을 나타내고 C는 IC₅₀ = 1.0 내지 1.5 μM을 나타내고 D는 IC₅₀ ≥ 1.5 μM을 나타낸다.

표 2

표2. 실시예 1B에 따라 분석된 선별 화합물의 IC₅₀ 값

화합물	IC ₅₀	화합물	IC ₅₀
I-1	D	I-2	D
I-3	D	I-4	A
I-5	D	I-6	D
I-7a	D	I-7b	C
I-8a	C	I-8b	C
I-9	A	I-10	A
I-11	A	I-12	C
I-13a	D	I-13b	D
I-14	C	I-15a	D
I-15b	D	I-16	D
I-17	B	I-18	A
I-19	D	I-20a	C
I-20b	A	I-21	D
I-22	A	I-23	A
I-24a	D	I-24b	D
I-25a	A	I-25b	A
I-26a	D	I-26b	D
I-27a	D	I-27b	D
I-29a	D	I-29b	D
I-30	B	I-31	A
I-32a	A	I-32b	A
I-33	A	I-34a	D
I-34b	D	I-35a	C
I-35b	B	I-36a	D
I-36b	D	I-37a	B
I-37b	A	I-38	A
I-39	D	I-40	D
I-41a	A	I-41b	A
I-42a	A	I-42b	A
I-43	D	I-44a	D
I-45	C	I-44b	D
I-47	A	I-48a	D
I-48b	D	I-49	D
I-50	D	I-51	A
I-52	B	I-53	B
I-54	D	I-55a	D
I-55b	D	I-56a	A
I-56b	A	I-58	A
I-59	A	I-60a	D
I-60b	A	I-61a	A
I-61b	B	I-62a	D
I-62b	D	I-63a	D
I-63b	D	I-64a	A
I-64b	A	I-65a	A
I-65b	A	I-66a	D
I-66b	D		

[0315]

[0316] 실시예 1C

[0317] 마우스 약물동력학 연구

[0318] AHR 저해제의 제형을 CD-1 마우스에 정맥내 또는 경구 투여하였다. 통상적으로, 투여 후 0.167시간, 0.5시간, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 12시간, 및 24시간에, 혈액을 수집하고 원심분리에 의해 혈장으로 처리하고 분석할 때까지 -80°C에서 보관하였다.

[0319] 아세트니트릴로 단백질 침전시키기 전에 내부 표준물을 각 샘플에 첨가 하였다. 침전물을 Phree 인지질 제거 필터 플레이트를 통해 여과하고 샘플을 LC/MS/MS로 분석하였다. 표준 곡선을 통상 1.0ng/mL 내지 3000ng/mL의 혈장에서 제조하고 샘플과 동일한 방식으로 가공하였다. 샘플 분석은 통상적으로 분석용 UPLC 컬럼이 장착된 적합한 LC/MS/MS 시스템 상에서 수행하였으며, 화합물을, ACN 중의 0.1% 포름산(v/v):물 중의 0.1% 포름산(v/v)의

30 내지 95%의 구배를 갖는 분석 컬럼으로부터 용출하였다. 시험 화합물 및 내부 표준물의 질량 분석 검측을 양성 모드(positive mode)에서 MRM에 의해 수행하였다. 각각의 화합물의 약물동력학을 Phoenix WinNonlin 소프트웨어(Pharsight, 미국 미주리주 세인트루이스 소재)에 의해 비-구획 분석으로 분석하였다.

[0320] **실시예 1D**

[0321] **시험관내 마우스 간 S9 대사 안정성 검정**

[0322] CD-1 마우스 간 S9는 Corning 또는 Xenotech LLC 또는 BioreclamationIVT, LLC 또는 WuXi로부터 구입하여 제조하였다. 세포는 사용 전에 -80℃ 냉동고에서 보관하였다. β-니코틴아미드 아데닌 디뉴클레오티드 포스페이트(NADP), 글루코오스 6-포스페이트(G6P), 효모로부터의 글루코오스 6-포스페이트 데하이드로게나제(G6PDH), 우리딘 5'-디포스포글루쿠론산 삼나트륨염(UDPGA) 및 아데노신 3'-포스페이트 5'-포스포실페이트 리튬 염 수화물(PAPS)은 Sigma로부터 상업적으로 입수 가능하였다.

[0323] 화합물을 DMSO에 희석하여 10mM 스톡 용액을 제조하였다. 5μl의 상기 스톡 용액(10mM, DMSO)을 45μl DMSO 및 450μl 50% 메탄올/물로 희석하여 중간 스톡 용액(100 μM, 45% MeOH, 10% DMSO)을 제조하였다. 50μl의 중간 스톡 용액을 450μl의 100mM 포스페이트 완충제로 희석하여 최종 스톡 용액(10 μM, 4.5% MeOH, 1% DMSO)을 제조하였다. 10uL의 최종 스톡 용액을 90uL의 간 S9 시스템에 첨가하였다 (최종 농도 1 μM, 0.45% MeOH, 0.1% DMSO).

[0324] 시험 화합물을 1mg/mL S9 단백질에서 NADPH 재생 시스템, UDPGA 및 PAPS의 존재하에 1 μM의 간 S9(다수의 공여자로부터 풀링됨)와 함께 37℃에서 항온배양하였다. 시간 샘플(0분 및 60분)을 제거하고 내부 표준물(IS)을 함유하는 냉 아세토니트릴과 즉시 혼합하였다. LC/MS/MS에 의해 샘플을 분석하고, 분석물/IS의 피크 면적 비(표준곡선 없음)에 근거하여 시험 화합물의 소멸을 평가하였다. 모든 샘플을 주입하고 LC-MS/MS를 사용하여 분석하였다. 분석물/내부 표준 피크 면적 비는 다음의 식을 사용하여 잔류 백분율(잔류%)로 변환하였다: 60분에서의 잔류물 (%) = (60분에서의 분석물 대 IS의 피크 면적 비/t = 0에서의 분석물 대 IS의 피크 면적비) × 100%.

[0325] **실시예 1E**

[0326] **생체내 마우스 간 및 비장 Cyp1a1 조절 검정**

[0327] 체중이 대략 18 내지 20g인 6주 내지 8주령 암컷 C57BL/6 마우스를 Shanghai Lingchang Biological Technology Co., Ltd 또는 다른 인증된 공급업체로부터 구입하여 연구에 사용하였다. 축산, 수유 및 건강 상태는 동물 복지 지침에 따른다. VAG539(30mg/kg, 경구 투여)를 AHR 작용제로서 사용하고, 시험 화합물을 적합한 비히클, 통상적으로 0.5% 메틸셀룰로오스 중에서 제형화하였다.

[0328] C57BL/6 마우스(1개 군당 n=3)를 AHR 작용제 단독으로 치료하거나 AHR 작용제와 시험 화합물로 처리하였다. 처리한 지 4시간 또는 10시간 후 동물을 희생시켜 간 및 비장을 수집한 후 qPCR에 의해 분석하였다. cyp1a1의 정규화된 폴드 유도(fold induction)는 정규화된 폴드 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 에 따라 mCYP1A1 및 mGAPDH 카운트(ct)를 비교함으로써 판정되었다. 저해율(%)은 다음과 같이 계산하였다.

[0329]
$$\left[1 - \frac{\text{처리된 AHR 작용제 및 화합물에 대한 평균 정규화된 폴드}}{\text{처리된 AHR 작용제에 대한 대한 평균 정규화된 폴드}} \right] \times 100 = \text{저해율 (\%)}$$

[0330] **실시예 1F**

[0331] **T-세포 연구**

[0332] 피콜(ficoll) 밀도 구배 원심분리를 통해 사람 공여자의 혈액으로부터 PBMC를 단리한 후, 사람 T 세포를 CD3 음성 선별에 의해 단리하였다. 24시간 동안 화합물의 존재 또는 부재하에 25uL의 CD3/CD28 4량체(Stemcell)에 의해 100만개의 T 세포를 활성화시킨 후, 이후의 사이토카인 분석을 위해 배지를 제거하고 -80℃에서 저장하였다. 이어서, RNeasy 미니 키트(Qiagen)에 대한 제조업체의 지침에 따라, RNA를 단리하기 전에 세포를 PBS로 2회 세척하였다.

[0333] VIL0-IV RT 마스터믹스(Thermofisher)를 사용하여 RNA를 cDNA로 전환시키고, q-RT-PCR을 수행하여 IL-22(Hs01574154_m1), Cyp1a1(Hs01054797_g1), 및 GAPDH(Hs00266705_g1)의 수준을 측정하였다. ddCT 방법을 사용하여 데이터를 분석하여, 각각의 샘플을 우선 GAPDH 세포유지 유전자(housekeeping gene)로 정규화한 후, 대조군 처리로 정규화하였다.

[0334] 사이토카인 수준은 제조업체의 지침에 따라 메소스케일 디스커버리(MSD) 플랫폼 (K15067L-2) 및 MSD 분석 소프

트웨어를 사용하여 측정하였다.

[0335] 유전자 발현 및 사이토카인 생성에 의해 측정되는 바와 같이, CD3/CD28 활성화 T 세포는 AHR 활성화된다. AHR 저해제로 처리하면, cyp1a1 및 IL22 유전자 발현 및 사이토카인 IL-22 생성이 저해된다. AHR 저해는 또한 친-염증성 사이토카인 IL-2의 생성을 증가시킨다.

[0336] **실시예 1G**

[0337] **Balb/c 마우스의 마우스 결장직장암 모델 CT26에서의 AHR 길항제 및 체크포인트 저해제 항-PD-1의 효능 연구**

[0338] CT26은 ATCC에서 수득한 쥐과 결장 암종 세포주이다. CT26 세포를 10% FBS가 보충된 RPMI에서 배양하였다. 100 μ l PBS 중의 5×10^5 CT26 세포를 6 내지 8주령 암컷 Balb/c 마우스에 피하 이식하였다. 효능 연구를 위한 투약은 이식 후 4일에 시작한다: AHR 길항제를 3주 동안 매일(QD) 10mg/kg로 경구 투여하였다. 항-PD-1(BioXcell RMP1-14)을 1주당 2회, 총 5회 용량에 대해 10mg/kg로 복강내(IP) 투여하였다. 2일 또는 3일마다 캘리퍼 측정에 의해 종양을 모니터링하고 1주당 3회 체중을 측정하였다.

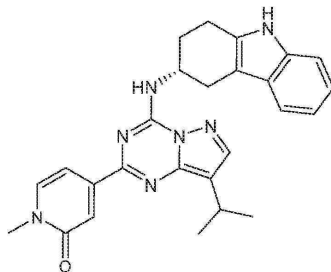
[0339] **실시예 1H**

[0340] **C57BL/6 마우스에서 마우스 흑색종 모델 B16-IDO에서의 AHR 길항제 및 체크포인트 저해제 항-PD-1의 효능 연구**

[0341] B16-IDO은 IDO1을 과발현하도록 조작된 쥐과 흑색종 암종 세포주이다 (Holmgaard, 2015 Cell Reports). B16-IDO 세포를 10% FBS가 보충된 DMEM에서 배양하였다. 50 μ l PBS 중의 2×10^5 B16-IDO 세포를 6 내지 8주령 암컷 C57BL/6 마우스에 피부내 이식하였다. 효능 연구를 위한 투약은 이식 후 7일에 시작한다: AHR 길항제 I-70을 2주 동안 매일(QD) 10mg/kg로 경구 투여하였다. 항-PD-1(BioXcell RMP1-14)을 3일마다 총 5회 용량에 대해 250 μ g/마우스로 복강내(IP) 투여하였다. 2일 또는 3일마다 캘리퍼 측정에 의해 종양을 모니터링하고 1주당 3회 체중을 측정하였다.

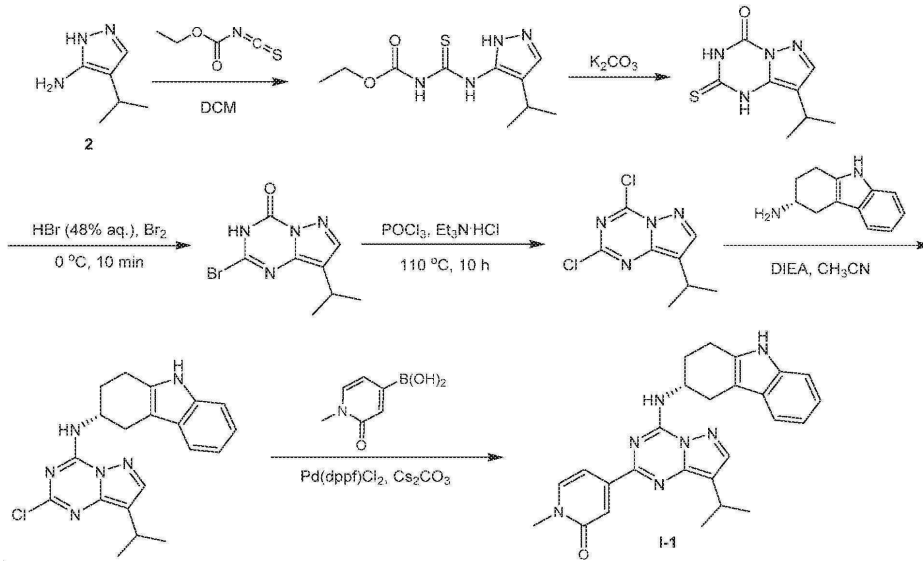
[0342] **실시예 2**

[0343] **화합물 I-1의 합성**



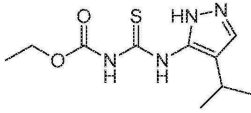
[0344] **I-1**

[0345] 합성 반응식:



[0346]

[0347] 1단계: 에틸 *N*-[(4-이소프로필-1*H*-피라졸-5-일)카바모티오일]카바메이트



[0348]

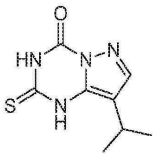
[0349] DCM(100mL) 중의 4-이소프로필-3*H*-피라졸-3-아민(9g, 71.90mmol, 1eq)의 용액에 에틸 *N*-(트리옥소메틸렌)카바메이트(7.54g, 57.52mmol, 6.80mL, 0.8eq)를 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 2시간 동안 교반하였다. 농축 후, 잔여물에 PE/EtOAc(10/1, 150mL)를 첨가하고 20°C에서 2시간 동안 교반하였다. 현탁액을 여과하고 필터 케이크를 PE/EtOAc(10/1, 30mL×2)로 세척하고, 진공하에 건조시켜 에틸 *N*-[(4-이소프로필-1*H*-피라졸-5-일)카바모티오일]카바메이트(12g, 42.13mmol, 58.6% 수율, 90% 순도)를 황색 고형물로 수득하였다.

¹H

NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7.47 (s, 1H), 4.28 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.92-2.78 (m, 1H), 1.34 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.20 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 257.2 [M+H]⁺.

[0350]

[0351] 2단계: 8-이소프로필-2-트리옥소-1*H*-피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진-4-온



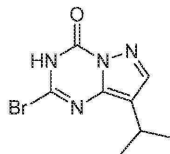
[0352]

[0353] MeCN(300mL) 중의 에틸 *N*-[(4-이소프로필-1*H*-피라졸-5-일)카바모티오일]카바메이트(12g, 42.13mmol, 1eq)의 현탁액에 K₂CO₃(17.47g, 126.40mmol, 3eq)을 첨가하였다. 혼합물을 85°C에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(200mL)로 희석하고 AcOH에 의해 pH 7 내지 8로 조정하였다. 용매를 증발시키고 잔여물을 물(500mL)에 희석하였다. 고형물을 여과 제거하고, 물(30mL×2)로 세척하고 건조시켜 8-이소프로필-2-트리옥소-1*H*-피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진-4-온(8.5g, 38.41mmol, 91.2% 수율, 95% 순도)을 백색 고형물로 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7.83 (s, 1H), 3.04 (td, *J* = 6.9, 13.9 Hz, 1H), 1.25 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 211.1 [M+H]⁺.

[0354]

[0355] 3단계: 2-브로모-8-이소프로필-3H-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-온

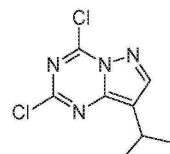


[0356]

[0357] 0°C로 냉각된 48% 수성 HBr(100mL) 중의 8-이소프로필-2-트리옥소-1H-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-온 (0.9g, 4.07mmol, 1eq)의 용액에 48% 수성 HBr(20mL) 중의 Br₂(1.30g, 8.13mmol, 419.26μL, 2eq)의 용액을 적 가하였다. 혼합물을 0°C에서 10분 동안 교반하였다. 혼합물을 빙냉 H₂O(200mL)로 붓고, Na₂CO₃ 포화 수용액에 의해 pH 7 내지 8로 중화시켰다. 혼합물을 EtOAc(150mL×3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(50mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 농축하여 2-브로모-8-이소프로필-3H-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-온(1g, 2.76mmol, 67.9% 수율, 71% 순도)을 황색 고형물로 수득하였다.

[0358]

[0359] 4단계: 2,4-디클로로-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진

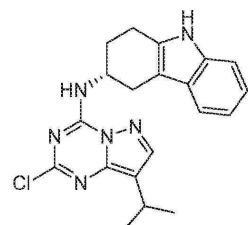


[0360]

[0361] 2-브로모-8-이소프로필-3H-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-온(900mg, 2.49mmol, 1eq), Et₃N·HCl(1.03g, 7.46mmol, 3eq) 및 POCl₃(141.5g, 922.83mmol, 85.76mL, 371.28eq)의 용액을 110°C에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하였다. 잔여물을 DCM(20mL)으로 첨가한 다음 빙냉수(50mL)로 부었다. 혼합물을 DCM(50mL×2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(50mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 잔여물을 섬광 실리카 겔 크로마토그래피(ISCO®; 20g SepaFlash® 실리카 섬광 컬럼, 용리액: 0 내지 20% 에틸 아세테이트/석유 에테르 구배 30mL/min, TLC: (PE/EtOAc = 5/1, R_f = 0.5))에 의해 정제하여 2,4-디클로로-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진(650mg, 2.25mmol, 90.5% 수율, 80% 순도)을 황색 오일로 수득하였다.

[0362]

[0363] 5단계: (3R)-N-(2-클로로-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-아민



[0364]

[0365] CH₃CN(20mL) 중의 2,4-디클로로-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진(650mg, 2.25mmol, 1eq)의 용액에 DIEA(872.48mg, 6.75mmol, 1.18mL, 3eq) 및 (3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-아민(419.12mg, 2.25mmol, 1eq)을 첨가하였다. 혼합물을 70°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하였다. 조약한 재료를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 10/1에서부터 2/1까지, TLC: PE/EtOAc = 5/1, R_f = 0.5) 상에서 정

제하여 (3R)-N-(2-클로로-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-아민(700mg, 1.81mmol, 80.5% 수율, 98.6% 순도)을 황색 고형물로 수득하였다

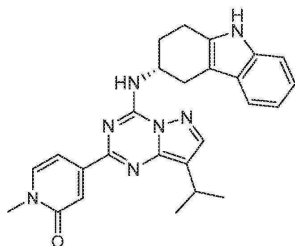
¹H NMR

(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.84 (br s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.20-7.14 (m, 1H), 7.13-7.07 (m, 1H), 6.76 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.83 (br s, 1H), 3.29 (dd, J = 4.9, 15.4 Hz, 1H), 3.20 (td, J = 6.9, 13.8 Hz, 1H), 3.04-2.83 (m, 3H), 2.33-2.19 (m, 2H), 1.30 (d, J = 7.1 Hz, 6H); ES-LCMS m/z 381.2 [M+H]⁺.

[0366]

[0367]

6단계: 4-[8-이소프로필-4-[[[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-일]아미노]피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-2-일]-1-메틸-피리딘-2-온 (I-1)



[0368]

[0369]

N₂ 분위기하에 1,4-디옥산(2mL) 및 H₂O(0.5mL) 중의 (3R)-N-(2-클로로-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-아민(80mg, 207.10 μmol, 1eq), (1-메틸-2-옥소-4-피리딘)보론산(158.38mg, 1.04mmol, 5eq)의 혼합물에 Cs₂CO₃(202.43mg, 621.31 μmol, 3eq) 및 Pd(dppf)Cl₂·DCM(16.91mg, 20.71 μmol, 0.1eq)을 첨가하였다. 혼합물을 조사시키고, 110℃에서 0.5시간 동안 마이크로파 하에서 교반하였다. 혼합물을 농축하였다. 조악한 재료를 분취용 TLC(preparative TLC)(DCM/MeOH = 15/1, R_f = 0.3)에 의해 정제하여 조악한 잔여물을 수득하고 이를 분취용 HPLC(컬럼: Agela ASB 150*25mm*5μm; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 65%-95%, 8min)에 의해 정제한 후 동결건조(lyophilization)시켜 4-[8-이소프로필-4-[[[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-일]아미노]피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-2-일]-1-메틸-피리딘-2-온(17.55mg, 35.67 μmol, 17.2% 수율, 99.6% 순도, HCl, 광회전(optical rotation): [α]^{22.1}_D = +11.553 (MeOH, c = 0.034g/100mL))을 황색 고형물로 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD+Na₂CO₃) δ ppm 7.97 (s, 1H), 7.69 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.36 (dt, J = 2.7, 4.8 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 6.97-6.92 (m, 1H), 4.81-4.77 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.29-3.20 (m, 2H), 3.14-2.83 (m, 3H), 2.36 (br s, 1H), 2.31-2.15 (m, 1H), 1.40 (d, J = 7.1 Hz, 6H); ES-LCMS m/z 454.2 [M+H]⁺.

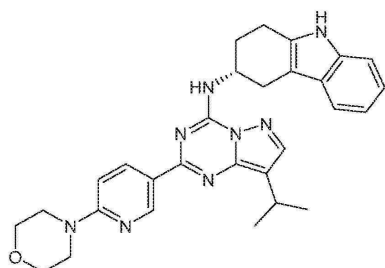
[0370]

[0371]

실시예 3

[0372]

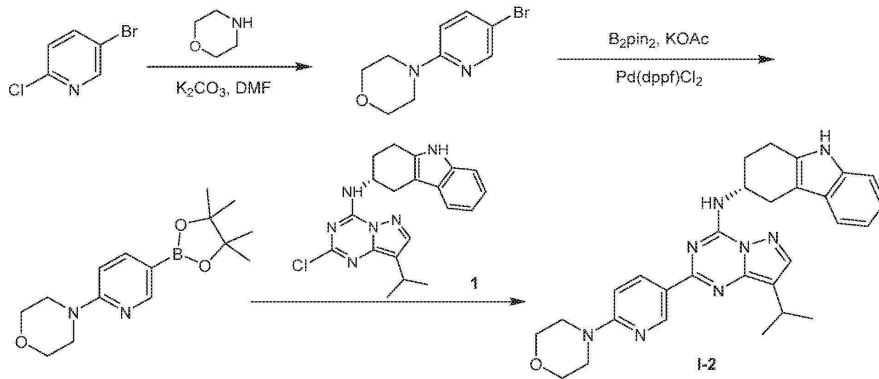
화합물 I-2의 합성



I-2

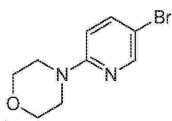
[0373]

[0374] 합성 반응식:



[0375]

[0376] 1단계: 4-(5-브로모-2-피리딜)모르폴린

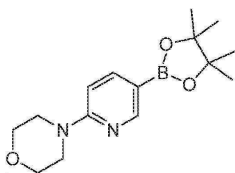


[0377]

[0378] DMF(10mL) 중의 5-브로모-2-클로로-피리딘(850mg, 4.42mmol, 1eq), 모르폴린(577.21mg, 6.63mmol, 583.04 μ l, 1.5eq) 및 Cs₂CO₃(4.32g, 13.25mmol, 3eq)의 혼합물을 120°C에서 12시간 동안 N₂ 분위기하에 교반하였다. 혼합물을 여과하고 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/0에서부터 3/1까지, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.5) 상에서 정제하여 4-(5-브로모-2-피리딜)모르폴린(420mg, 1.64mmol, 37.2% 수율, 95% 순도)을 백색 고형물로 수득하였다.

[0379]

[0380] 2단계: 4-[5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2-피리딜]모르폴린

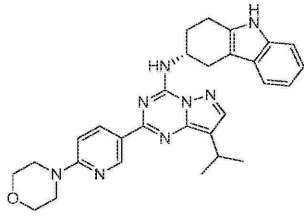


[0381]

[0382] 1,4-디옥산(6mL) 중의 4-(5-브로모-2-피리딜)모르폴린(370mg, 1.45mmol, 1eq), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란(403.89mg, 1.59mmol, 1.1eq), KOAc(425.70mg, 4.34mmol, 3eq) 및 Pd(dppf)Cl₂·DCM(118.08mg, 144.59 μ mol, 0.1eq)의 혼합물을 100°C에서 2시간 동안 N₂ 분위기하에 교반하였다. 혼합물을 여과하고 농축하였다. 잔여물을 섬광 실리카 겔 크로마토그래피(ISCO®; 12g SepaFlash® 실리카 섬광 컬럼, 용리액: 0 내지 30% 에틸 아세테이트/석유 에테르 구배 @ 40mL/min, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.4)로 정제하여 4-[5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2-피리딜]모르폴린(380mg, 1.18mmol, 81.5% 수율, 90% 순도)을 황색 고형물로 수득하였다.

[0383]

[0384] 3단계: (3R)-N-[8-이소프로필-2-(6-모르폴리노-3-피리딜)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-아민 (I-2)



[0385]

[0386]

(3R)-N-(2-클로로-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-아민(100mg, 258.88 μmol , 1eq), 4-[5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2-피리딜]모르폴린(250.39mg, 776.64 μmol , 3eq), Cs_2CO_3 (253.04mg, 776.64 μmol , 3eq) 및 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (18.94mg, 25.89 μmol , 0.1eq)의 혼합물을 N_2 분위기하에 마이크로파 튜브 내의 1,4-디옥산(4mL) 및 H_2O (1mL)로 취하였다. 밀봉된 튜브를 110°C에서 1시간 동안 마이크로파 하에서 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 분취용 TLC(PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.6)로 정제하여 황색 고형물로 수득하였다. 고형물을 분취용 HPLC(컬럼: Agela ASB 150*25mm*5 μm ; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 50%-80%, 8min)에 의해 정제한 후 동결건조시켜 (3R)-N-[8-이소프로필-2-(6-모르폴리노-3-피리딜)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-아민(50.7mg, 87.18 μmol , 33.7% 수율, 100% 순도, 2HCl)을 황색 고형물로 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.95 (dd, J = 2.1, 9.7 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.48 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.01-6.95 (m, 1H), 4.86-4.78 (m, 1H), 3.92-3.86 (m, 4H), 3.79-3.73 (m, 4H), 3.32-3.24 (m, 2H), 3.08-2.88 (m, 3H), 2.44-2.36 (m, 1H), 2.35-2.23 (m, 1H), 1.42 (d, J = 7.0 Hz, 6H); ES-LCMS m/z 509.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

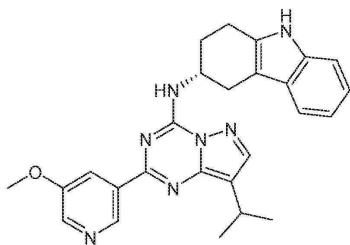
[0387]

[0388]

실시예 4

[0389]

화합물 I-3의 합성

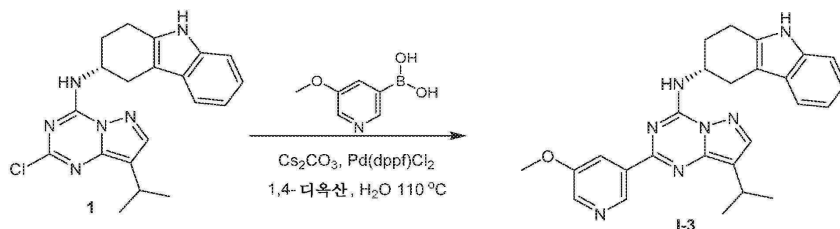


I-3

[0390]

[0391]

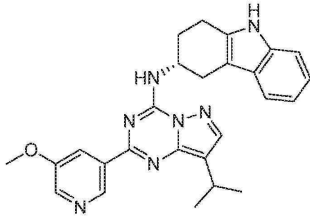
합성 반응식:



[0392]

[0393]

1단계: (3R)-N-[8-이소프로필-2-(5-메톡시-3-피리딜)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-아민 (I-3)



[0394]

[0395]

(3R)-N-(2-클로로-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-아민(70mg, 181.22 μmol, 1eq), (5-메톡시-3-피리딜)보론산(83.15mg, 543.65 μmol, 3eq), Cs₂CO₃(177.13mg, 543.65 μmol, 3eq) 및 Pd(dppf)Cl₂(13.26mg, 18.12 μmol, 0.1eq)의 혼합물을 N₂ 분위기하에 마이크로파 튜브 내의 1,4-디옥산(4mL) 및 H₂O(1mL)로 취하였다. 밀봉된 튜브를 110°C에서 30분 동안 마이크로파 하에서 가열하였다. 혼합물을 여과하고 농축하였다. 잔여물을 분취용 TLC(PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.6)로 정제하여 잔여물을 수득하고 이를 분취용 HPLC(컬럼: Agela ASB 150*25mm*5μm; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 55%-85%, 8min)에 의해 정제한 후 동결건조시켜 (3R)-N-[8-이소프로필-2-(5-메톡시-3-피리딜)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-아민(25.42mg, 48.28 μmol, 26.6% 수율, 100% 순도, 2HCl, 광회전 ([α]_D^{23.2} = +35.783, (MeOH, c=0.059g/100mL)))을 황색 고형물로 수득하였다.

[0396]

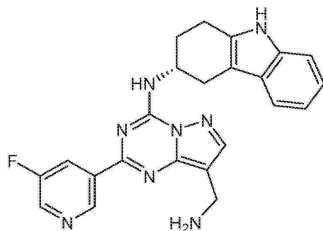
[0397]

[0398]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.28 (s, 1H), 8.95 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.38 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.00-6.95 (m, 1H), 4.88 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.32 (m, 2H), 3.08-2.89 (m, 3H), 2.39 (m, 1H), 2.35-2.23 (m, 1H), 1.44 (d, J = 7.0 Hz, 6H); ES-LCMS m/z 454.3 [M+H]⁺.

실시예 5

화합물 I-4의 합성

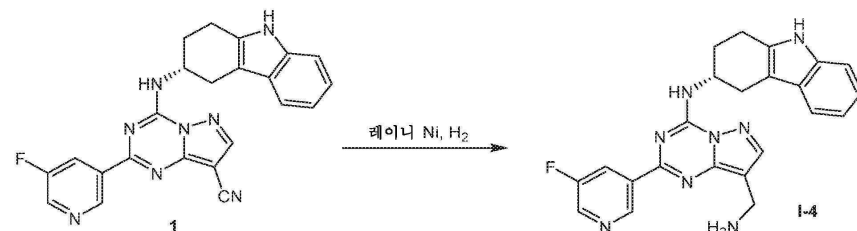


I-4

[0399]

[0400]

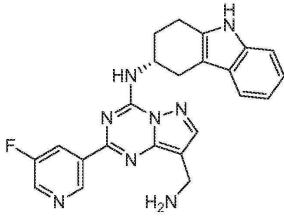
합성 반응식:



[0401]

[0402]

1단계: (3R)-N-[8-(아미노메틸)-2-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-아민 (I-4)



[0403]

[0404]

MeOH(10mL) 중의 2-(5-플루오로-3-피리딜)-4-[[*(3R)*-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-일]아미노]피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진-8-카보니트릴(100mg, 218.17mmol, 1eq)의 용액에 레이니(Raney)-Ni 및 NH₃·H₂O(27.31mg, 218.17mmol, 30.01mL, 28% 순도, 1eq)을 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 H₂ 분위기에 (15psi) 교반하였다. 혼합물을 여과하고, MeOH(10mL)로 세척하였다. 여액을 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 분취용 HPLC(컬럼: Xtimate C18 150*25mm*5mm; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 25%-55%, 7min)에 의해 정제한 후 동결건조시켜 (*3R*)-*N*-[8-(아미노메틸)-2-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(25mg, 46.48mmol, 21.3% 수율, 100% 순도, 3HCl, 광회전 ([α]_D^{23.9} = +30.552, (MeOH, c=0.040g/100mL)))을 황색 고형물로 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm

9.52 (s, 1H), 8.82-8.74 (m, 1H), 8.72 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.08-7.02 (m, 1H), 7.00-6.94 (m, 1H), 4.87-4.82 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.30-3.26 (m, 1H), 3.18-2.91 (m, 3H), 2.40 (m, 1H), 2.35-2.22 (m, 1H); ES-LCM S *m/z* 412.2 [M-NH₃+H]⁺.

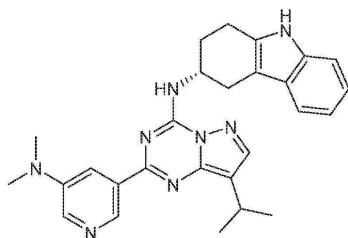
[0405]

[0406]

실시예 6

[0407]

화합물 I-5의 합성

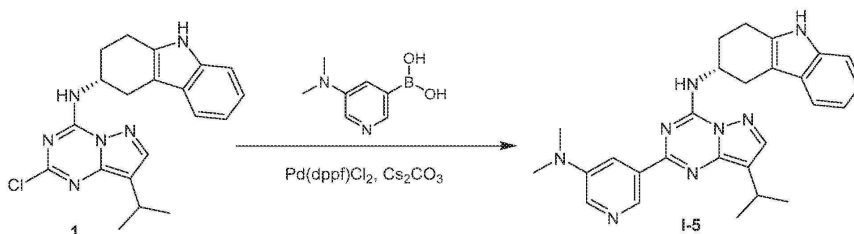


I-5

[0408]

[0409]

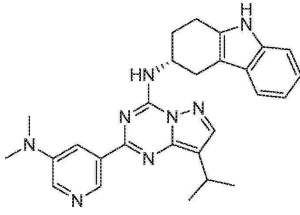
합성 반응식:



[0410]

[0411]

1단계: (*3R*)-*N*-[2-[5-(디메틸아미노)-3-피리딜]-8-이소프로필-피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민 (I-5)



[0412]

[0413]

1,4-디옥산(2mL) 및 H₂O(0.5mL) 중의 (3R)-N-(2-클로로-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-아민(60mg, 155.33mmol, 1eq) 및 [5-(디메틸아미노)-3-피리딜]보론산(51.56mg, 310.65mmol, 2.0eq)의 용액에 Pd(dppf)Cl₂(11.37mg, 15.53mmol, 0.1eq) 및 Cs₂CO₃(151.83mg, 465.98mmol, 3.0eq)을 첨가하였다. 혼합물을 N₂로 1분 동안 퍼징하고 110℃에서 0.5시간 동안 마이크로파 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 감압하에 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 분취용 TLC(TLC: PE/EtOAc = 1/2, R_f = 0.29)에 의해 정제한 후 분취용 HPLC(컬럼: Xtimate C18 150*25mm*5um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 40%-70%, 8min)에 의해 정제한 후 동결건조시켜 (3R)-N-[2-[5-(디메틸아미노)-3-피리딜]-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-아민(49.05mg, 85.08mmol, 54.8% 수율, 99.9% 순도, 3HCl, 광회절 ([α]_D^{23.0} = +58.214, (MeOH, c=0.099g/100mL)))을 황색 고형물로 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD)

δ ppm 8.77 (s, 1H), 8.58 (br s, 1H), 8.10 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.33 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.04-6.97 (m, 1H), 6.96-6.88 (m, 1H), 4.77 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.27-3.20 (m, 1H), 3.12 (s, 6H), 3.03-2.83 (m, 3H), 2.41-2.31 (m, 1H), 2.30-2.17 (m, 1H), 1.38 (d, J=7.0 Hz, 6H); ES-LCMS m/z 467.3 [M+H]⁺.

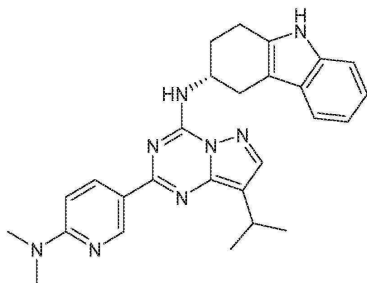
[0414]

[0415]

실시예 7

[0416]

화합물 I-6의 합성

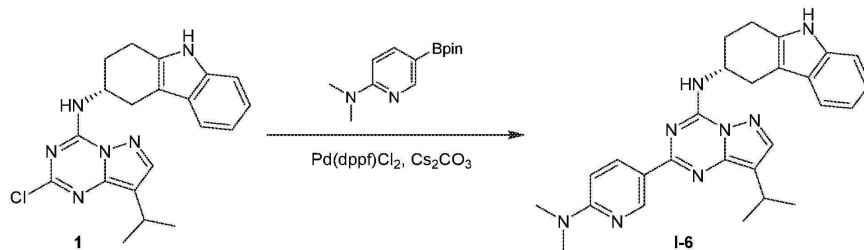


I-6

[0417]

[0418]

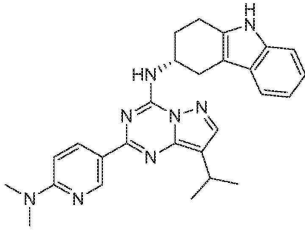
합성 반응식:



[0419]

[0420]

1단계: (3R)-N-[2-[6-(디메틸아미노)-3-피리딜]-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-아민 (I-6)



[0421]

[0422]

1,4-디옥산(1.2mL) 및 H₂O(0.3mL) 중의 (3R)-N-(2-클로로-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-아민(80mg, 207.10mmol, 1eq)의 혼합물에 N,N-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-아민(51.39mg, 207.10mmol, 1eq), Cs₂CO₃(202.43mg, 621.30mmol, 3eq), Pd(dppf)Cl₂(15.15mg, 20.71mmol, 0.1eq)을 첨가하였다. 혼합물을 110℃에서 0.5시간 동안 마이크로파 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 감압하에 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 분취용 HPLC(HCl 조건; 컬럼: Xtimate C18 150*25mm*5um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 45%-75%, 8min)에 의해 정제하여 (3R)-N-[2-[6-(디메틸아미노)-3-피리딜]-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-아민(50.43mg, 92.63mmol, 44.7% 수율, 99.1% 순도, 2HCl, [α]^{23.2}_D = +117.135 (MeOH, c = 0.100g/100mL))을 황색 고형물로 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm

8.82 (dd, J = 2.0, 9.5 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.28-7.21 (m, 2H), 7.07-6.98 (m, 1H), 6.97-6.89 (m, 1H), 4.76 (s, 1H), 3.30 (s, 6H), 3.28-3.19 (m, 2H), 3.06-2.82 (m, 3H), 2.42-2.13 (m, 2H), 1.38 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS m/z 467.3 [M+H]⁺.

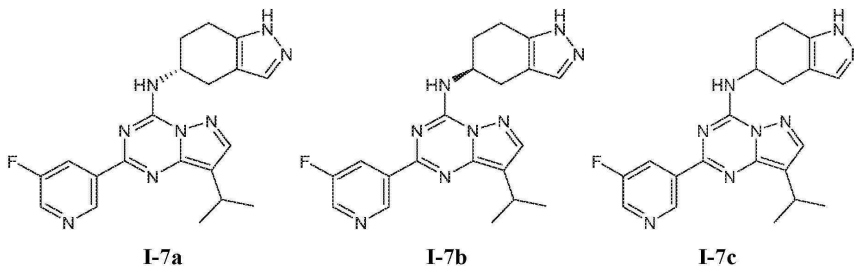
[0423]

[0424]

실시예 8

[0425]

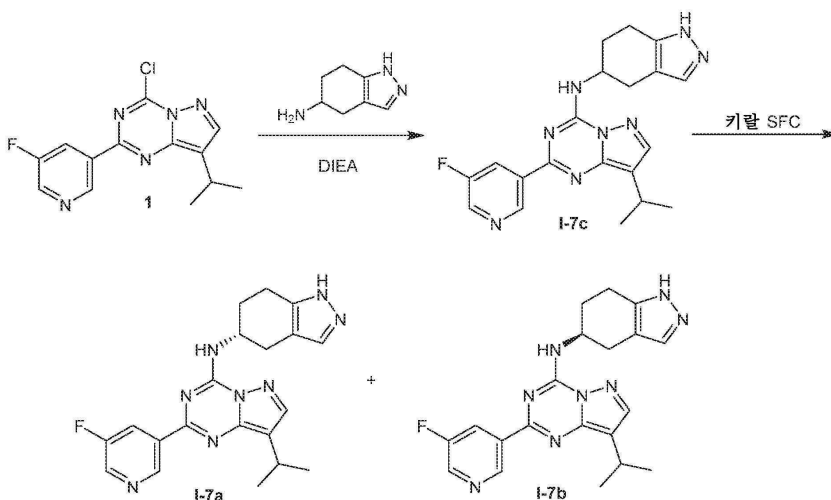
화합물 I-7a, I-7b 및 I-7c의 합성



[0426]

[0427]

합성 반응식:

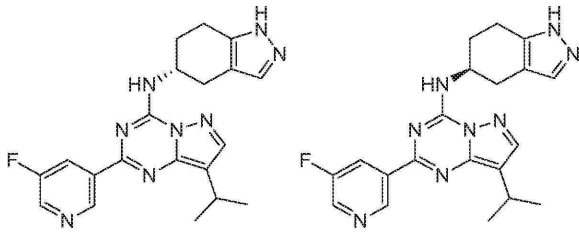


[0428]

[0429]

1단계: 2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-N-[(5R)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-인다졸-5-일]피라졸로[1,5-

a)[1,3,5]트리아진-4-아민 (I-7a) 및 2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-N-[(5S)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-인다졸-5-일]피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-아민 (I-7b)



[0430]

[0431]

i-PrOH(5mL) 중의 4-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진(150mg, 500.84 μ mol, 1eq)의 용액에 DIEA(323.64mg, 2.50mmol, 436.17 μ l, 5eq) 및 4,5,6,7-테트라하이드로-1H-인다졸-5-아민(110.49mg, 525.88 μ mol, 1.05eq, 2HCl)을 첨가하였다. 혼합물을 60 $^{\circ}$ C에서 2시간 동안 교반하였다. TLC(PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.20)는 출발 재료가 완전히 소비되었으며 하나의 신규 지점이 검출되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 섬광 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 100/1에서부터 4/3까지, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.20)에 의해 정제하여 목표 화합물을 수득하고 이를 SFC(컬럼: DAICEL CHIRALPAK IC(250mm*30mm, 5 μ m); 이동상: [0.1% NH₃H₂O EtOH]; B%: 50%-50%)에 의해 분리한 후 동결건조시켜 에난티오머(86.21mg, 218.14 μ mol, 43.6% 수율, 99.3% 순도, SFC: R_t = 3.953min, ee = 100.0% 및 $[\alpha]_D^{22.7}$ = +2.795, CHCl₃, c = 0.103g/100mL)를 백색 고형물로 수득하였고

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.50 (s, 1H), 8.56 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.48-8.39 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.64 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.88-4.75 (m, 1H), 3.35-3.16 (m, 2H), 2.98-2.92 (m, 2H), 2.78 (dd, *J* = 7.5, 15.3 Hz, 1H), 2.36-2.28 (m, 1H), 2.27-2.16 (m, 1H), 1.41 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 393.2 [M+H]⁺

[0432]

[0433]

나머지 에난티오머(85.9mg, 218.89 μ mol, 43.7% 수율, 100.0% 순도, SFC: R_t = 4.485min, ee = 97.18% 및 $[\alpha]_D^{22.8}$ = -5.324, CHCl₃, c = 0.113g/100mL)를 백색 고형물로 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.50 (s, 1H), 8.56 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.44 (td, *J* = 2.2, 9.6 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.64 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.81 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.36-3.16 (m, 2H), 2.95 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.78 (dd, *J* = 7.7, 15.2 Hz, 1H), 2.38-2.16 (m, 2H), 1.41 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 393.2 [M+H]⁺.

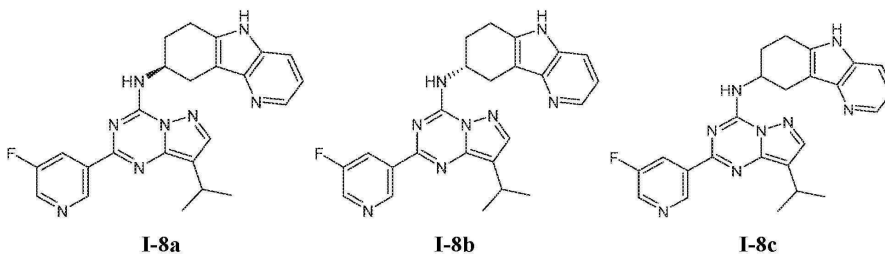
[0434]

[0435]

실시예 9

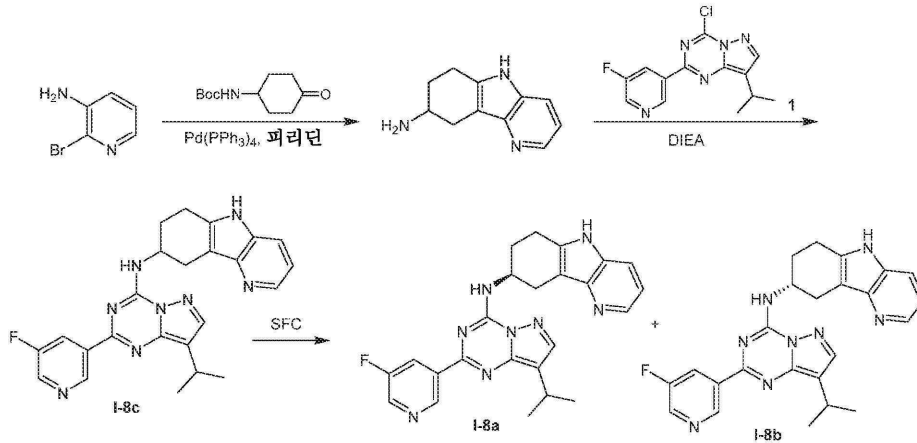
[0436]

화합물 I-8a, I-8b 및 I-8c의 합성



[0437]

[0438] 합성 반응식:

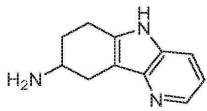


[0439]

[0440] 1단계: 6,7,8,9-테트라하이드로-5H-피리도[3,2-b]인돌-8-아민

[0441]

[0442]



피리딘 (3.5mL) 중의 2-브로모피리딘-3-아민 (1g, 5.78mmol, 1eq)의 용액을 Pd(PPh₃)₄(333.96mg, 289.00 μmol, 0.05eq)에 첨가하고 *tert*-부틸 *N*-(4-옥소사이클로헥실)카바메이트(1.48g, 6.94mmol, 1.48mL, 1.2eq)를 마이크로로파 튜브 내에서 취하고 이어서 N₂로 1분 동안 퍼징하였다. 밀봉된 튜브를 160°C에서 2.5시간 동안 마이크로파 하에서(12bar) 가열하였다. 혼합물을 농축한 후 물(80mL)을 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc(50mL×3)로 추출하였다. 합한 물 층을 농축하고, EtOH(50mL)에 용해시켰다. 반응 혼합물을 여과하고 여액을 가압하에 농축하여 6,7,8,9-테트라하이드로-5H-피리도[3,2-b]인돌-8-아민 (1g, 4.27mmol, 73.9% 수율, 80.0% 순도)을 흑색 고형물로 수득하였으며 이는 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD)

δ ppm 8.12 (dd, *J* = 1.2, 4.9 Hz, 1H), 7.62 (dd, *J* = 1.0, 8.1 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 4.9, 8.1 Hz, 1H), 4.81-4.78 (m, 1H), 3.24-3.06 (m, 2H), 2.91-2.80 (m, 2H), 2.12-2.03 (m, 1H), 1.83-1.69 (m, 1H); ES-LCM S *m/z* 188.1 [M+H]⁺.

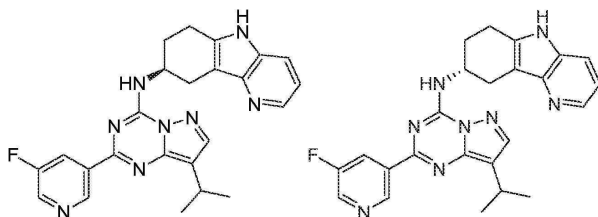
[0443]

[0444]

2단계: (8*S*)-*N*-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진-4-일]-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-피리도[3,2-b]인돌-8-아민 (I-8a) 및 (8*R*)-*N*-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진-4-일]-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-피리도[3,2-b]인돌-8-아민 (I-8b)

[0445]

[0446]



i-PrOH(15mL) 중의 4-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진(150mg, 501.35 μmol, 1eq)의 용액에 DIEA(194.38mg, 1.50mmol, 261.97 μL, 3eq) 및 6,7,8,9-테트라하이드로-5H-피리도[3,2-b]인돌-8-아민(140.81mg, 601.62 μmol, 1.2eq)을 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 2시간 동안 N₂ 분위기하에 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 1/0에서부터 1/1까지, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.2) 상에서 정제하여 생성물을 수득하였으며 키랄 SFC(컬럼: YMC 키랄 Amylose-C(250mm×30mm, 5μm; 이동상: [0.1% NH₃H₂O MeOH]; B%: 55%-55%)에 의해 정제한 후 동결건조시켜 에난티오머(30mg, 66.65 μmol, 13.2% 수율, 98.3% 순도, SFC: R_t = 1.536min, ee = 97.2% 및

[α]_D^{22.7} = -37.469, MeOH, c = 0.050g/100mL))를 백색 고형물로 수득하였고

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.40 (s, 1H), 8.56-8.47 (m, 2H), 8.24 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.19 (dd, *J* = 5.1, 8.1 Hz, 1H), 4.86-4.79 (m, 1H), 3.48 (dd, *J* = 5.3, 15.3 Hz, 1H), 3.30-3.24 (m, 1H), 3.18-2.95 (m, 3H), 2.42 (m, 1H), 2.38-2.23 (m, 1H), 1.42 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ES-LCM S *m/z* 443.2 [M+H]⁺;

[0447]

[0448] 나머지 에난티오머(30mg, 67.80 μ mol, 13.5% 수율, 100% 순도, SFC: R_t = 1.724min, ee = 98.2% 및 [α]_D^{22.7} = +41.698, MeOH, c = 0.051g/100mL)를 백색 고형물로 수득하였다.

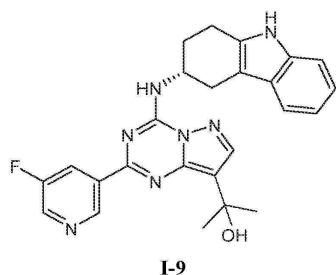
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD)

δ ppm 9.40 (s, 1H), 8.56-8.46 (m, 2H), 8.24 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.19 (dd, *J* = 5.0, 8.2 Hz, 1H), 4.85-4.81 (m, 1H), 3.48 (dd, *J* = 5.4, 15.2 Hz, 1H), 3.29-3.24 (m, 1H), 3.18-2.95 (m, 3H), 2.44 (m, 1H), 2.38-2.23 (m, 1H), 1.42 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ES-LCM S *m/z* 443.2 [M+H]⁺.

[0449]

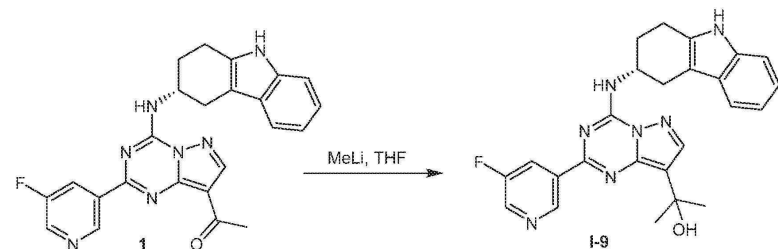
[0450] 실시예 10

[0451] 화합물 I-9의 합성



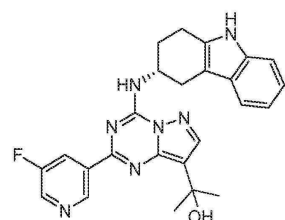
[0452]

[0453] 합성 반응식:



[0454]

[0455] 1단계: 2-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-4-[(3*R*)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-일]아미노]피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진-8-일]프로판-2-올 (I-9)



[0456]

[0457] N₂ 분위기하에 -30°C에서 THF(10mL) 중의 1-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-4-[(3*R*)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-일]아미노]피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진-8-일]에탄올(150mg, 339.78 μ mol, 1eq)의 용액을 MeLi(1.4M, 10mL, 41.20eq)에 적가하였다. 이어서, 혼합물을 -5°C 내지 -30°C에서 10분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(10mL)로 급랭(quenching)시키고 EtOAc(15mL×3)로 추출하였다. 유기 층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여

과하고 감압하에 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Gemini 150*25mm*10um; 이동상: [물(0.04% NH₃·H₂O + 10mM NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 55%-85%, 8min)에 의해 정제하였다. 목적하는 분획을 동결건조시켜 2-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-4-[[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-일]아미노]피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-8-일]프로판-2-올(25.34mg, 51.51 μmol, 15.2% 수율, 93.0% 순도, [α]_D^{23.6} = +36.238 (MeOH, c = 0.100g/100mL))을 백색 고형물로 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.50

(s, 1H), 8.58 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.43-8.38 (m, 1H), 7.94-7.89 (m, 2H), 7.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.15-7.10 (m, 1H), 6.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.02-4.94 (m, 1H), 3.41-3.34 (m, 2H), 3.02-2.92 (m, 3H), 2.40-2.32 (m, 2H), 1.76 (s, 6H); ES-LCMS m/z 458.3 [M+H]⁺.

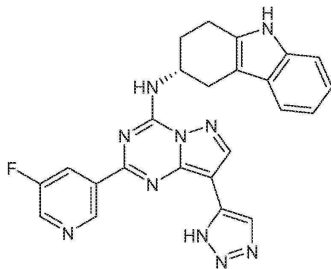
[0458]

[0459]

실시예 11

[0460]

화합물 I-10의 합성

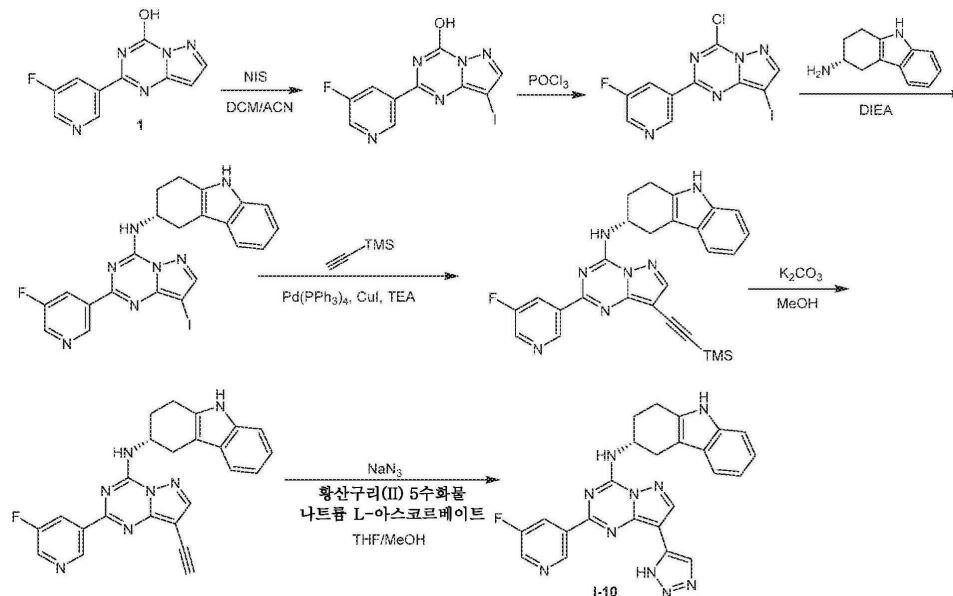


I-10

[0461]

[0462]

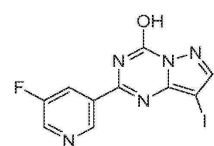
합성 반응식:



[0463]

[0464]

1단계: 2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-요오도-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-올



[0465]

[0466]

ACN(30mL) 및 DCM(30mL) 중의 2-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-올(4.50g, 19.46mmol, 1eq)의 용액에 NIS(6.57g, 29.20mmol, 1.5eq)를 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 3시간 동안 N₂ 분위기

기하에 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 케이크를 감압하에 건조시켜 2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-요오도-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-올(6g, 15.96mmol, 82.0% 수율, 95.0% 순도)을 황색 고형물로 수득하였으며 이는 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

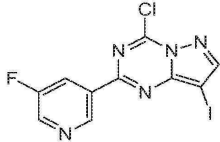
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ

ppm 9.13 (s, 1H), 8.85 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.33 (br d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H); ES-LCMS *m/z* 358.0 [M+H]⁺.

[0467]

[0468]

2단계: 4-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-요오도-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진



[0469]

[0470]

POCl₃(173mL) 중의 2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-요오도-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-올(5.9g, 15.70mmol, 1eq)의 용액을 130°C에서 3시간 동안 N₂ 분위기하에 교반하였다. LC-MS는 출발 재료의 40%가 남아 있고 목적하는 화합물의 42%가 검출되었음을 보여주었다. 용액을 130°C에서 9시간 동안 N₂ 분위기하에 교반하였다. 혼합물을 농축한 다음 얼음물(100mL)을 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc(100mL×3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/0에서부터 10/3까지, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.70) 상에서 정제하여 4-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-요오도-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진(5g, 9.99mmol, 63.6% 수율, 75.0% 순도)을 황색 고형물로 수득하였다.

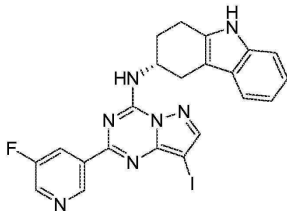
¹H NMR (400

MHz, CD₃OD) δ ppm 9.52 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.29 (s, 1H); ES-LCMS *m/z* 375.9 [M+H]⁺.

[0471]

[0472]

3단계: (3*R*)-*N*-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-요오도-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민



[0473]

[0474]

i-PrOH(10mL) 중의 4-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-요오도-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진(1g, 2.00mmol, 1eq), (3*R*)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(446.38mg, 2.40mmol, 1.2eq) 및 DIEA(774.37mg, 5.99mmol, 1.04mL, 3eq)의 혼합물을 탈기하고 N₂로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 60°C에서 3시간 동안 N₂ 분위기하에 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/(EtOAc:DCM = 4:1) = 1/0에서부터 10/3까지, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.60) 상에서 정제하여 (3*R*)-*N*-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-요오도-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(900mg, 1.59mmol, 79.8% 수율, 93.0% 순도)을 황색 고형물로 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.54 (s, 1H), 8.60 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 8.54-8.49

(m, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.23-7.17

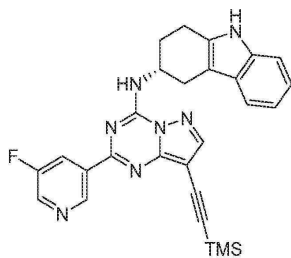
(m, 1H), 7.16-7.10 (m, 1H), 6.83 (*J* = 8.1 Hz, 1H), 4.98 (m, 1H), 3.42-3.35 (m, 1H), 3.07-2.94 (m,

3H), 2.42-2.31 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* 526.1 [M+H]⁺.

[0475]

[0476]

4단계: (3*R*)-*N*-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-(2-트리메틸실릴에틸닐)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민



[0477]

[0478]

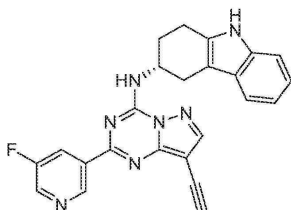
TEA(5mL) 중의 (3R)-N-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-요오도-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-아민(150mg, 265.55 μmol , 1eq), CuI(10.11mg, 53.11 μmol , 0.2eq), Pd(PPh₃)₄(30.69mg, 26.56 μmol , 0.1eq) 및 에티닐(트리메틸)실란(521.65mg, 5.31mmol, 735.76 μl , 20eq)의 혼합물을 탈기하고 N₂로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 70°C에서 5시간 동안 N₂ 분위기하에 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 감압하에 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/0에서부터 10/3까지, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.25) 상에서 정제하여 (3R)-N-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-(2-트리메틸실릴에티닐)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-아민(120mg, 205.80 μmol , 77.5% 수율, 85.0% 순도)을 황색 고형물로 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.53 (br s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.48 (*J* = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21-7.18 (m, 1H), 7.13 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.96 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 3.00 (m, 3H), 2.38 (m, 2H), 0.31 (s, 9H); ES-LCMS *m/z* 496.2 [M+H]⁺.

[0479]

[0480]

5단계: (3R)-N-[8-에티닐-2-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-아민



[0481]

[0482]

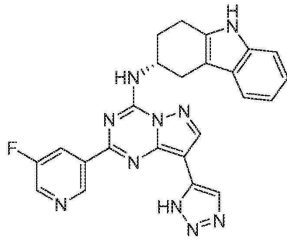
MeOH(5mL) 중의 (3R)-N-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-(2-트리메틸실릴에티닐)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-아민(100mg, 171.50 μmol , 1eq)의 용액에 K₂CO₃(71.11mg, 514.50 μmol , 3eq)을 첨가하였다. 혼합물을 15°C에서 2시간 동안 N₂ 분위기하에 교반하였다. TLC(PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.25)는 하나의 주요 신규 지점이 검출되었음을 나타내었다. 혼합물을 농축한 다음 물(10mL)을 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc(10mL×3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 농축하여 잔여물을 수득하였으며 이를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/0에서부터 10/3까지, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.25) 상에서 정제하여 (3R)-N-[8-에티닐-2-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-아민(75mg, 164.72 μmol , 96.1% 수율, 93.0% 순도)을 황색 고형물로 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.54 (s, 1H), 8.59 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 8.52 (*J* = 7.8 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.16-7.10 (m, 1H), 6.82 (*J* = 8.1 Hz, 1H), 4.97 (m, 1H), 3.35 (m, 2H), 3.07-2.93 (m, 3H), 2.45-2.32 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* 424.2 [M+H]⁺.

[0483]

[0484]

6단계: (3R)-N-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-(1H-트리아졸-5-일)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-아민 (I-10)



[0485]

[0486]

THF(3mL) 및 MeOH(3mL) 중의 (3*R*)-*N*-[8-에틸닐-2-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(75mg, 164.72 μ mol, 1eq), 나트륨; (2*R*)-2-[(1*S*)-1,2-디하이드록시에틸]-4-하이드록시-5-옥소-2*H*-푸란-3-올레이트(39.16mg, 197.66 μ mol, 1.2eq), NaN₃(12.85mg, 197.66 μ mol, 1.2eq), CuSO₄(31.55mg, 197.66 μ mol, 1.2eq) 및 (2*R*)-2-[(1*S*)-1,2-디하이드록시에틸]-3,4-디하이드록시-2*H*-푸란-5-온(34.81mg, 197.66 μ mol, 1.2eq)의 혼합물을 탈기하고 N₂로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 20°C에서 12시간 동안 N₂ 분위기하에 교반하였다. 혼합물에 DMF(2mL)를 첨가하고, 감압하에 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 분취용 HPLC(컬럼: Agela ASB 150*25mm*5 μ m; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 45%-75%, 8min)에 의해 정제한 후 동결건조시켜 (3*R*)-*N*-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-(1*H*-트리아졸-5-일)피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(24.65mg, 42.81 μ mol, 26.0% 수율, 100.0% 순도, 3HCl, $[\alpha]_D^{22.3} = +24.965$ (CH₃OH, c = 0.050g/100mL))을 황색 고형물로 수득하였다.

[0487]

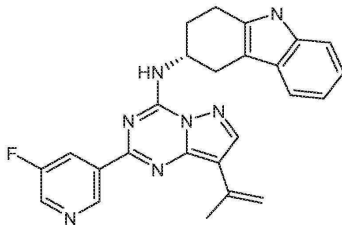
[0488]

[0489]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.66 (s, 1H), 9.17-9.76 (m, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.26 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.04-7.00 (m, 1H), 6.96-6.92 (m, 1H), 4.98 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.07-2.91 (m, 3H), 2.44-2.38 (m, 1H), 2.31-2.27 (m, 1H); ES-LCMS *m/z* 424.1 [M+H]⁺.

실시예 12

화합물 I-11의 합성

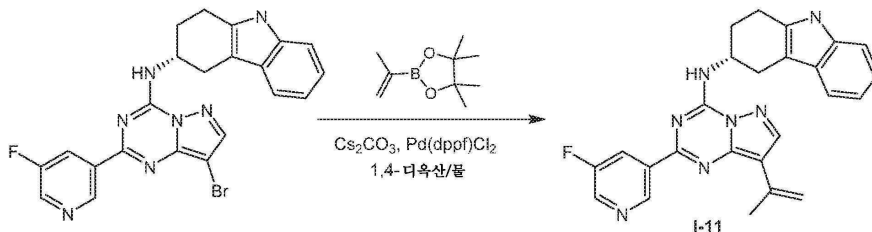


I-11

[0490]

[0491]

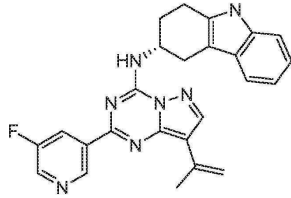
합성 반응식:



[0492]

[0493]

1단계: (3*R*)-*N*-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로페닐-피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민 (I-11)



[0494]

[0495]

N_2 분위기하에 1,4-디옥산(6mL) 및 물(2mL) 중의 (3R)-N-[8-브로모-2-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-아민(320mg, 669.01 μmol , 1eq)의 용액에 Cs_2CO_3 (653.93mg, 2.01mmol, 3eq), 2-이소프로페닐-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(168.63mg, 1.00mmol, 1.5eq) 및 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (48.95mg, 66.90 μmol , 0.1eq)를 첨가하였다. 혼합물을 탈기하고 N_2 로 3회 퍼징하고 110°C에서 30분 동안 마이크로파 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(50mL)로 희석하고, 셀라이트 패드를 통해 여과하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여액을 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 섬광 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 100/1에서부터 3/1까지, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.35)에 의해 정제하여 (3R)-N-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로페닐-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-아민(130mg, 286.33 μmol , 42.8% 수율, 96.8% 순도, $[\alpha]_D^{24.7} = +6.152$, MeOH, c = 0.100g/100mL)을 황색 고형물로 수득하였다.

[0496]

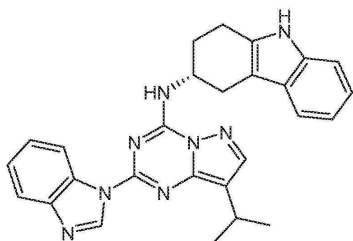
[0497]

[0498]

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.80 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 9.18 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.71 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 8.50-8.43 (m, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.39-7.24 (m, 2H), 7.07-6.89 (m, 2H), 5.98 (s, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.86 (m, 1H), 3.15-2.85 (m, 4H), 2.31-2.12 (m, 5H); ES-LCMS m/z 440.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

실시예 13

화합물 I-12의 합성

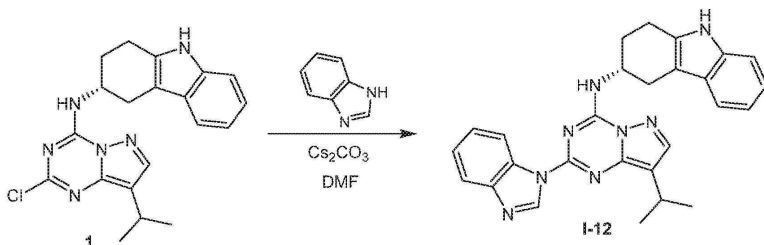


I-12

[0499]

[0500]

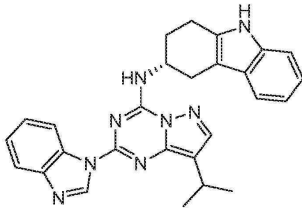
합성 반응식:



[0501]

[0502]

1단계: (3R)-N-[2-(벤즈이미다졸-1-일)-8-이소프로페닐-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-아민 (I-12)



[0503]

[0504]

DMF(3mL) 중의 (3R)-N-(2-클로로-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-아민(70mg, 182.69 μmol, 1eq)의 용액에 벤즈이미다졸(215.82mg, 1.83mmol, 10eq) 및 Cs₂CO₃(178.57mg, 548.06 μmol, 3eq)을 첨가하였다. 혼합물을 130℃에서 1시간 동안 마이크로파 하에서 (1bar) 교반하였다. 혼합물을 농축한 다음 EtOAc(30mL)를 첨가하였다. 혼합물을 물(20mL×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 5% 수성 LiCl(20mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 분취용 HPLC(컬럼: Agela ASB 150*25mm*5μm; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 65%-95%, 8min)에 의해 정제한 후 동결건조시켜 (3R)-N-[2-(벤즈이미다졸-1-일)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-아민(30mg, 60.12 μmol, 32.9% 수율, 100% 순도, HCl, [α]_D^{22.3} = +31.274 (MeOH, c = 0.047g/100mL))을 백색 고형물로 수득하였다.

¹H NMR

(400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.81 (s, 1H), 8.90-8.81 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.86-7.79 (m, 1H), 7.64-7.54 (m, 2H), 7.38 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.00-6.91 (m, 1H), 4.84-4.80 (m, 1H), 3.35 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.29-3.22 (m, 1H), 3.15-2.89 (m, 3H), 2.40 (s, 1H), 2.34-2.22 (m, 1H), 1.46 (d, J = 7.1 Hz, 6H); ES-LCM S m/z 463.2 [M+H]⁺.

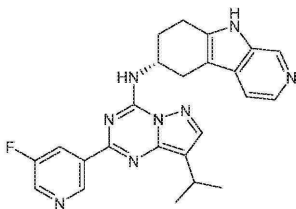
[0505]

[0506]

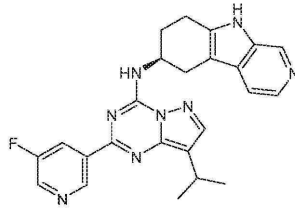
실시예 14

[0507]

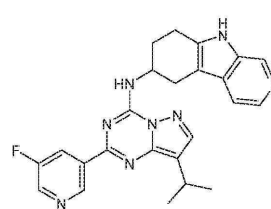
화합물 I-13a, I-13b 및 I-13c의 합성



I-13a



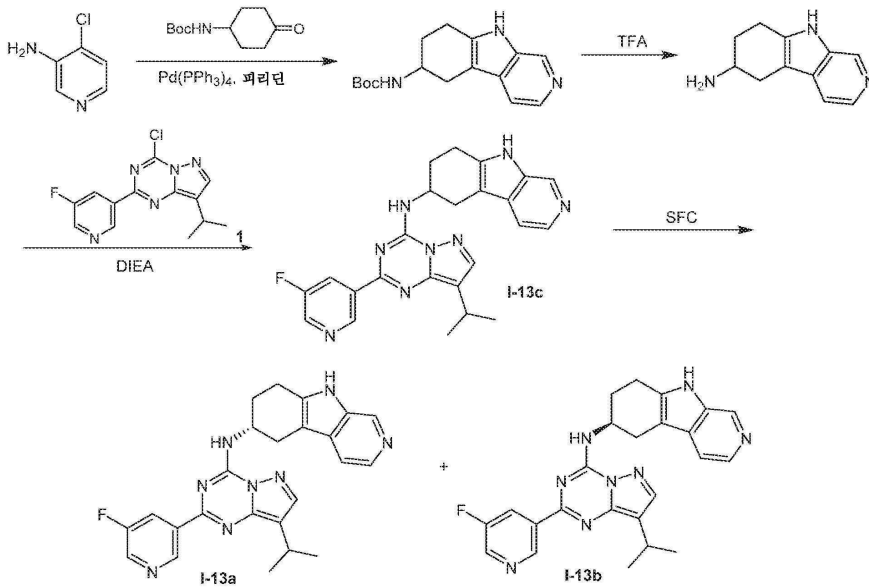
I-13b



I-13c

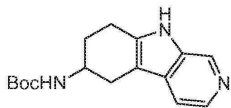
[0508]

[0509] 합성 반응식:



[0510]

[0511] 1단계: *tert*-부틸 *N*-(6,7,8,9-테트라하이드로-5*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-6-일)카바메이트



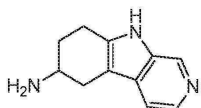
[0512]

[0513] N₂ 분위기하에 피리딘(5mL) 중의 4-클로로피리딘-3-아민(1g, 7.78mmol, 1eq)의 혼합물에 *tert*-부틸 *N*-(4-옥소사이클로헥실)카바메이트(1.99g, 9.33mmol, 1.99mL, 1.2eq) 및 Pd(PPh₃)₄(179.77mg, 155.57 μmol, 0.02eq)를 첨가하였다. 혼합물을 마이크로파 내에서 160℃에서 2시간 동안 N₂ 분위기하에 교반하였다. 혼합물을 감압하에 농축하여 용매를 제거하였다. 혼합물을 H₂O(20mL)로 희석하고, EtOAc(20mL×3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(30mL)로 세척하고 Na₂SO₄로 건조시키고 여과하고 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(CH₂Cl₂/MeOH = 100/0에서부터 10/1까지, TLC: CH₂Cl₂/MeOH = 10/1, R_f = 0.1) 상에서 정제하여 *tert*-부틸 *N*-(6,7,8,9-테트라하이드로-5*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-6-일)카바메이트(250mg, 600.3 μmol, 7.7% 수율, 69.0% 순도)를 황색 고형물로 수득하였다.

[0514] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.64 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.03 (s, 1H), 2.90-2.82 (m, 2H), 2.39-2.22 (m, 2H), 1.97-1.85 (m, 2H), 1.40 (s, 9H); ES-LCMS *m/z* 288.3 [M+H]⁺.

[0515]

[0515] 2단계: 6,7,8,9-테트라하이드로-5*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-6-아민



[0516]

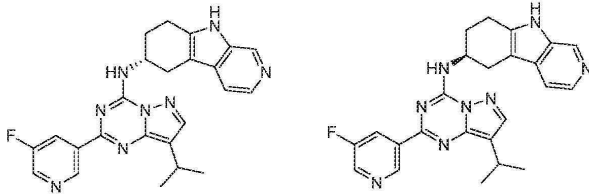
[0517] DCM(6mL) 중의 *tert*-부틸 *N*-(6,7,8,9-테트라하이드로-5*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-6-일)카바메이트(200mg, 480.24 μmol, 1eq)의 혼합물에 TFA(3.08g, 27.01mmol, 2mL, 56.25eq)를 첨가하였다. 혼합물을 16℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하여 6,7,8,9-테트라하이드로-5*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-6-아민(200mg, 464.71 μmol, 96.8% 수율, 70.0% 순도, TFA)을 황색 고형물로 수득하였으며 이는 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.88 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.78-3.70 (m, 1H), 3.19-3.13 (m, 2H), 2.86 (dd, *J* = 9.0, 15.4 Hz, 1H), 2.41-2.35 (m, 1H), 2.17-2.06 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* 188.0 [M+H]⁺.

[0518]

[0519]

3단계: (6*R*)-*N*-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진-4-일]-6,7,8,9-테트라하이드로-5*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-6-아민 (I-13a) 및 (6*S*)-*N*-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진-4-일]-6,7,8,9-테트라하이드로-5*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-6-아민 (I-13b)



[0520]

[0521]

i-PrOH(10mL) 중의 6,7,8,9-테트라하이드로-5*H*-피리도[3,4-*b*]인돌-6-아민(200mg, 747.70 μmol, 1eq)의 혼합물에 4-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진(197.16mg, 598.16 μmol, 0.8eq) 및 DIEA(483.18mg, 3.74mmol, 651.18 μL, 5eq)를 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 감압하에 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 분취용 HPLC(HCl 조건; 컬럼: Xtimate C18 150*25mm*5um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 45%-75%, 8min 및 SFC 컬럼: DAICEL CHIRALPAK AD-H(250mm*30mm, 5um); 이동상: [0.1% NH₃H₂O IPA]; B%: 30%-30%)에 의해 정제하였다. 목적하는 분획을 감압하에 농축시키고 동결건조시켜 에난티오머(12.89mg, 28.43 μmol, 3.8% 수율, 97.6% 순도, SFC: Rt = 6.022, ee = 99.400%, [α]_D^{23.2} = +20.575 (MeOH, c = 0.020g/100mL))를 백색 고형물로 수득하였고

[0522]

[0523]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.37 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.51 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.49-8.45 (m, 1H), 8.00 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.86-4.86 (m, 1H), 3.37-3.31 (m, 1H), 3.27-3.17 (m, 1H), 3.14-2.89 (m, 3H), 2.42 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 2.32-2.21 (m, 1H), 1.39 (d, *J* = 7.1 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 443.3 [M+H]⁺;

나머지 에난티오머(16.05mg, 35.35 μmol, 4.7% 수율, 97.5% 순도, SFC: Rt = 6.671, ee = 98.746%, [α]_D^{23.2} = -25.506 (MeOH, c = 0.020g/100mL))를 백색 고형물로 수득하였다.

[0524]

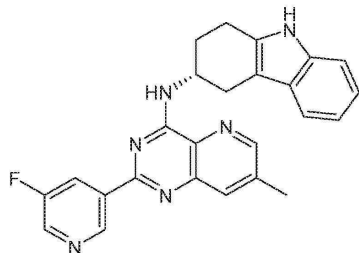
[0525]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.36 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.50 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.45 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.45 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.87-4.87 (m, 1H), 3.34 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.28-3.21 (m, 1H), 3.15-2.88 (m, 3H), 2.41 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 2.33-2.19 (m, 1H), 1.39 (d, *J* = 7.1 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 443.3 [M+H]⁺.

[0526]

실시예 15

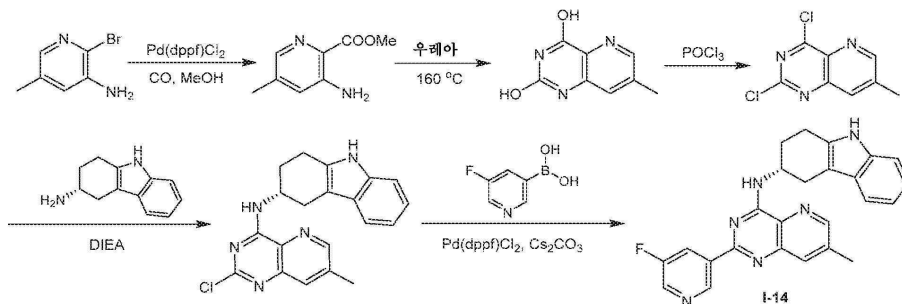
화합물 I-14의 합성



I-14

[0527]

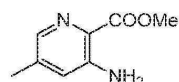
[0528] 합성 반응식:



[0529]

[0530] 1단계: 메틸 3-아미노-5-메틸-피리딘-2-카복실레이트

[0531]



[0532]

MeOH(10mL) 중의 2-브로모-5-메틸-피리딘-3-아민(3g, 16.04mmol, 1eq)의 용액에 Pd(dppf)Cl₂(1.17g, 1.60mmol, 0.1eq) 및 TEA(1.62g, 16.04mmol, 2.23mL, 1eq)를 첨가하였다. 혼합물을 진공하에 탈기하고 CO로 여러 번 퍼징하였다. 혼합물을 CO 하에서 (50psi) 50°C에서 48시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 감압하에 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, PE/EtOAc = 10/1에서부터 1/1까지, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.53)에 의해 정제하여 메틸 3-아미노-5-메틸-피리딘-2-카복실레이트(1.5g, 조약함)를 갈색 고형물로 수득하였다.

[0533]

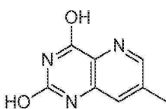
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm

7.90 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.29 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 167.1 [M+H]⁺.

[0534]

2단계: 7-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2,4-디올

[0535]



[0536]

메틸 3-아미노-5-메틸-피리딘-2-카복실레이트(1.5g, 9.03mmol, 1eq) 및 우레아(2.71g, 45.13mmol, 2.42mL, 5eq)의 혼합물을 160°C에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(20mL) 및 EtOH(30mL)로 희석하고, 20°C에서 30분 동안 교반한 다음 여과하고 물(20mL) 및 EtOH(30mL×3)로 세척하여 7-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2,4-디올(381mg, 1.94mmol, 21.44% 수율, 90% 순도)을 회색 고형물로 수득하였으며 이는 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

[0537]

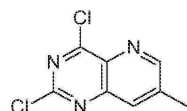
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.18 (br s, 2H), 8.31 (s, 1H), 7.33 (s,

1H), 2.38 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 178.0 [M+H]⁺.

[0538]

3단계: 2,4-디클로로-7-메틸-피리도[3,2-d]피리미딘

[0539]



[0540]

톨루엔(10mL) 중의 7-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2,4-디올(150mg, 762.02 μmol, 1eq), DIEA(984.86mg, 7.62mmol, 1.33mL, 10eq) 및 POCl₃(1.17g, 7.62mmol, 708.14 μL, 10eq)의 혼합물을 10°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압하에 농축하여 2,4-디클로로-7-메틸-피리도[3,2-d]피리미딘(170mg, 조약함)을 흑색 고형물로 수득하였으며 이는 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

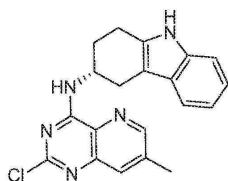
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm

8.98 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 2.70 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 213.9 [M+H]⁺.

[0541]

4단계: (3*R*)-*N*-(2-클로로-7-메틸-피리도[3,2-*d*]피리미딘-4-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민

[0542]



[0543]

MeCN(10mL) 중의 2,4-디클로로-7-메틸-피리도[3,2-*d*]피리미딘(90mg, 420.46 μmol, 1eq), (3*R*)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(86.14mg, 462.51 μmol, 1.1eq), 및 DIEA(54.34mg, 420.46 μmol, 73.24 μl, 1eq)의 혼합물을 70°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압하에 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, PE/EtOAc = 10/1에서부터 1/1까지, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.68)에 의해 정제하여 (3*R*)-*N*-(2-클로로-7-메틸-피리도[3,2-*d*]피리미딘-4-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(74mg, 183.05 μmol, 43.53% 수율, 90% 순도)을 황색 고형물로 수득하였다.

[0544]

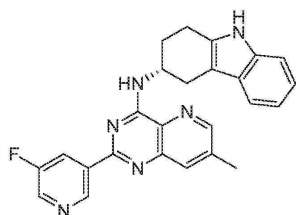
¹H NMR (400 MHz,

CDCl₃) δ ppm 8.45 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.22-7.08 (m, 2H), 4.94-4.83 (m, 1H), 3.34-3.28 (m, 1H), 3.04-2.83 (m, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.33-2.24 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* 364.1 [M+H]⁺.

[0545]

5단계: (3*R*)-*N*-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-7-메틸-피리도[3,2-*d*]피리미딘-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민 (I-14)

[0546]



[0547]

1,4-디옥산(2mL) 및 H₂O(0.5mL) 중의 (3*R*)-*N*-(2-클로로-7-메틸-피리도[3,2-*d*]피리미딘-4-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(74mg, 183.05 μmol, 1eq), (5-플루오로-3-피리딜)보론산(30.95mg, 219.66 μmol, 1.2eq), Pd(dppf)Cl₂ (13.39mg, 18.30 μmol, 0.1eq) 및 Cs₂CO₃(119.28mg, 366.09 μmol, 2eq)의 혼합물을 100°C에서 0.5시간 동안 마이크로파 하에서 (1bar) 교반하였다. 혼합물을 감압하에 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 분취용 HPLC(컬럼: Xtimate C18 150*25mm*5um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN];B%: 50%-80%, 8min)에 의해 정제하여 (3*R*)-*N*-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-7-메틸-피리도[3,2-*d*]피리미딘-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(17.82mg, 41.41 μmol, 22.6% 수율, 98.6% 순도, [α]_D^{23.3} = +13.629 (MeOH, c = 0.071g/100mL))을 갈색 고형물로 수득하였다.

[0548]

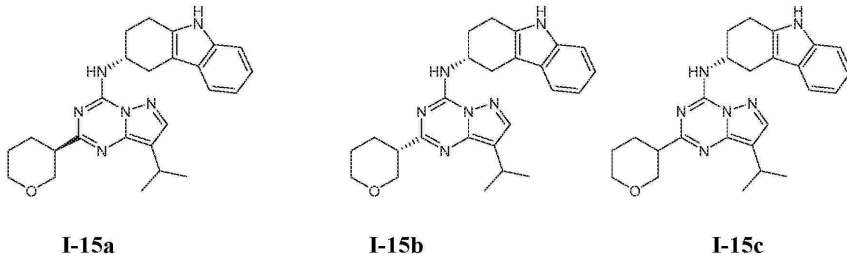
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.34 (s, 1H), 8.83 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.77 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.57-8.48 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.38 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.01-6.92 (m, 1H), 5.18-5.03 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.04-2.95 (m, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.45-2.29 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* 425.2 [M+H]⁺.

[0549]

실시예 16

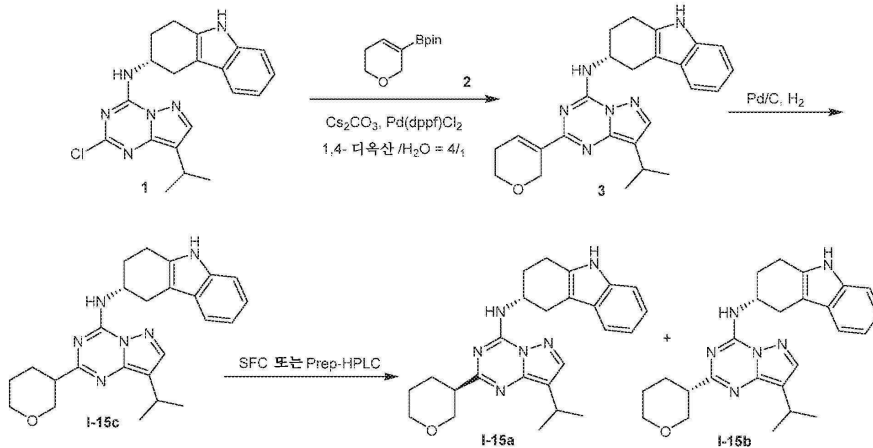
[0550]

[0551] 화합물 I-15a, I-15b 및 I-15c의 합성



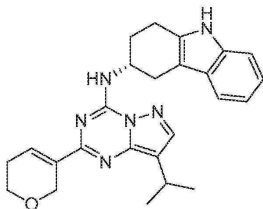
[0552]

[0553] 합성 반응식:



[0554]

[0555] 1단계: (3R)-N-[2-(3,6-디하이드로-2H-피란-5-일)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-아민



[0556]

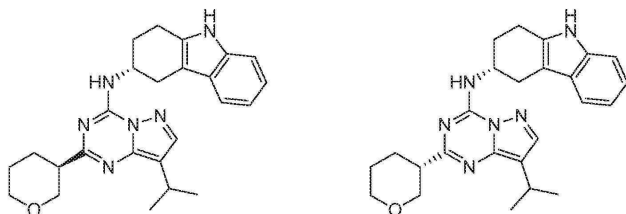
[0557] 1,4-디옥산(2mL) 및 H₂O(0.5mL) 중의 (3R)-N-[2-(3,6-디하이드로-2H-피란-5-일)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-아민(100mg, 258.88 μmol, 1eq), Pd(dppf)Cl₂(18.94mg, 25.89 μmol, 0.1eq) 및 Cs₂CO₃(253.04mg, 776.64 μmol, 3eq)의 현탁액에 2-(5,6-디하이드로-2H-피란-3-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(108.77mg, 517.76 μmol, 2eq)을 첨가하였다. 혼합물을 마이크로파 하에서 110°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고 물(10mL)을 첨가하고, EtOAc(30mL×2)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(20mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(순수한 PE에서부터 PE/EtOAc = 3/1까지, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.45)에 의해 정제하여 (3R)-N-[2-(3,6-디하이드로-2H-피란-5-일)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-아민(90mg, 189.02 μmol, 73.0% 수율, 90.0% 순도)을 황색 고형물로 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz,

CDCl₃) δ ppm 7.83 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.46 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.36-7.30 (m, 2H), 7.19-7.14 (m, 1H), 7.13-7.07 (m, 1H), 6.51 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 3.84 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.32 (dd, J = 5.3, 15.5 Hz, 1H), 3.18 (td, J = 7.0, 13.9 Hz, 1H), 2.99-2.91 (m, 2H), 2.86 (dd, J = 7.3, 15.7 Hz, 1H), 2.39 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 2.35-2.22 (m, 2H), 1.34 (d, J = 7.1 Hz, 6H); ES-LCMS m/z 429.2 [M+H]⁺.

[0558]

[0559] 2단계: (3R)-N-(8-이소프로필-2-테트라하이드로피란-3-일)-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-아민 (I-15a) 및 (3R)-N-[8-이소프로필-2-((3R)-테트라하이드로피란-3-일)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-아민 (I-15b)



[0560]

[0561] MeOH(3mL) 및 EtOAc(3mL) 중의 (3R)-N-[2-(3,6-디하이드로-2H-피란-5-일)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-아민(70mg, 147.01 μmol, 1eq)의 용액에 Pd/C(40mg, 147.01 μmol, 10% 순도, 1.00eq)를 첨가하였다. 현탁액을 진공하에 탈기하고 H₂로 여러 번 퍼징하였다. 혼합물을 H₂ 하에 (15psi) 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하였다. 여액을 농축하였다. 잔여물을 SFC(컬럼: DAICEL CHIRALPAK AD (250mm*30mm, 10μm); 이동상: [0.1% NH₃·H₂O EtOH]; B%: 45%-45%)에 의해 추가로 분리하여 피크 1 및 피크 2를 수득하였다. 이들 피크 중 하나를 감압하에 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 MeCN(30mL) 및 H₂O(10mL)에 용해시키고 동결건조시켜 에난티오머(20.33mg, 45.85 μmol, 18.3% 수율, 97.1% 순도. SFC: R_t = 1.734min, ee = 100%. [α]^{24.5}_D = -7.141, THF, c = 0.080g/100mL)를 백색 고형물로 수득하였다.

[0562]

[0563] 이들 피크의 나머지를 감압하에 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 MeCN(30mL) 및 H₂O(10mL)에 용해시키고 동결건조시켜 나머지 에난티오머(22.05mg, 51.05 μmol, 20.4% 수율, 99.7% 순도. SFC: R_t = 2.283min, ee = 100%. [α]^{24.6}_D = -22.626, THF, c = 0.082g/100mL)를 백색 고형물로 수득하였다.

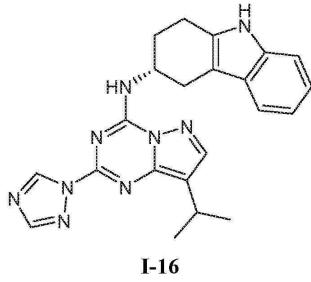
[0564]

[0565] 실시예 17

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.82 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.19-7.14 (m, 1H), 7.13-7.07 (m, 1H), 6.51 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.23 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.73 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 3.55-3.43 (m, 1H), 3.30 (dd, J = 5.1, 15.2 Hz, 1H), 3.20 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.05-2.82 (m, 4H), 2.35-2.18 (m, 3H), 1.99-1.87 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.33 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS m/z 431.3 [M+H]⁺.

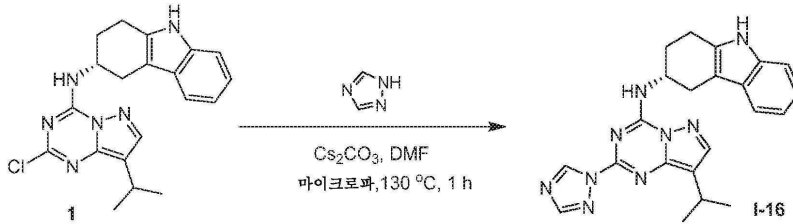
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.83 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.45 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.19-7.14 (m, 1H), 7.14-7.07 (m, 1H), 6.51 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.28-4.20 (m, 1H), 3.97 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.73 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 3.48 (dt, J = 3.5, 10.8 Hz, 1H), 3.30 (dd, J = 5.3, 15.3 Hz, 1H), 3.20 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.04-2.84 (m, 4H), 2.32-2.17 (m, 3H), 1.98-1.86 (m, 1H), 1.82-1.71 (m, 2H), 1.33 (d, J = 7.1 Hz, 6H); ES-LCMS m/z 431.3 [M+H]⁺.

[0566] 화합물 I-16의 합성



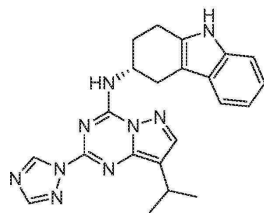
[0567]

[0568] 합성 반응식:



[0569]

[0570] 1단계: (3R)-N-[8-이소프로필-2-(1,2,4-트리아졸-1-일)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-아민 (I-16)



[0571]

[0572] DMF(3mL) 중의 (3R)-N-(2-클로로-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-아민(70mg, 182.69 μmol, 1eq)의 교반된 용액에 Cs₂CO₃(178.57mg, 548.06 μmol, 3eq) 및 1H-1,2,4-트리아졸(126.17mg, 1.83mmol, 10eq)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 130°C에서 1시간 동안 마이크로파 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 여액을 1N HCl 수용액에 의해 pH 7 내지 8로 조정하고 MeOH(2mL)로 희석하여 분취용 HPLC(HCl 조건; 컬럼: Agela ASB 150*25mm*5um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 58%-78%, 8min)에 의해 정제하여 잔여물을 수득하고 이를 분취용 HPLC(HCl 조건; 컬럼: Agela ASB 150*25mm*5um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 58%-78%, 8min)에 의해 다시 정제하여 잔여 DMSO를 제거하였다. 목적하는 분획을 동결건조시켜 (3R)-N-[8-이소프로필-2-(1,2,4-트리아졸-1-일)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-아민(24.31mg, 52.79 μmol, 28.9% 수율, 97.7% 순도, HCl, [α]_D^{25.9} = +15.468, MeOH, c = 0.053g/100mL)을 백색 고형물로 수득하였다.

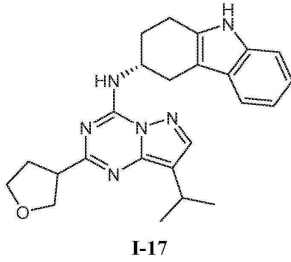
¹H

NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.42 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.37 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.98-6.92 (m, 1H), 4.84 (s, 1H), 3.30-3.23 (m, 2H), 3.13-3.01 (m, 1H), 2.99-2.87 (m, 2H), 2.40-2.17 (m, 2H), 1.37 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS m/z 414.2 [M+H]⁺.

[0573]

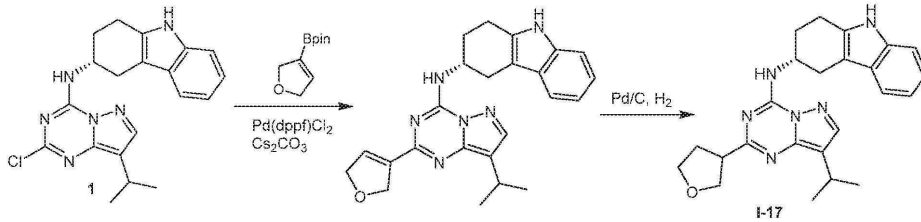
[0574] 실시예 18

[0575] 화합물 I-17의 합성



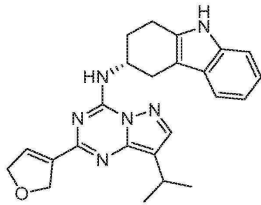
[0576]

[0577] 합성 반응식:



[0578]

[0579] 1단계: (3R)-N-[2-(2,5-디하이드로푸란-3-일)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-아민



[0580]

[0581] 1,4-디옥산(3mL) 및 H₂O(1mL) 중의 (3R)-N-[2-(2,5-디하이드로푸란-3-일)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-아민(200mg, 517.76 μmol, 1eq), 2-(2,5-디하이드로푸란-3-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(203.01mg, 1.04mmol, 2eq), Pd(dppf)Cl₂(37.88mg, 51.78 μmol, 0.1eq) 및 Cs₂CO₃(506.09mg, 1.55mmol, 3eq)을 마이크로파 튜브 내에서 취하고 이어서 N₂로 1분 동안 퍼징하였다. 밀봉된 튜브를 110℃에서 1시간 동안 마이크로파 하에서 (1bar) 가열하였다. 반응 혼합물을 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 섬광 실리카 겔 크로마토그래피(순수한 PE에서부터 PE/EtOAc = 3/1까지, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.40)에 의해 정제하여 (3R)-N-[2-(2,5-디하이드로푸란-3-일)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-아민(90mg, 214.31 μmol, 41.4% 수율, 98.7% 순도)을 황색 고형물로 수득하였다.

[0581]

[0582]

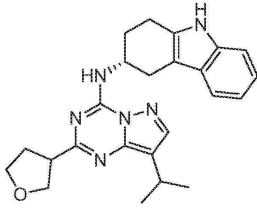
[0583] 2단계: (3R)-N-(8-이소프로필-2-테트라하이드로푸란-3-일-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-아민 (I-17)

[0582]

[0583]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.84 (s, 1H), 7.78 (s, 1H),

7.46 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.20-7.15 (m, 1H), 7.14-7.08 (m, 1H), 6.93 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.54 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.10 (dt, *J* = 2.1, 5.0 Hz, 2H), 4.91 (dt, *J* = 1.9, 5.0 Hz, 2H), 4.85-4.76 (m, 1H), 3.33 (dd, *J* = 5.0, 15.6 Hz, 1H), 3.20 (td, *J* = 7.0, 13.9 Hz, 1H), 2.99-2.84 (m, 3H), 2.37-2.21 (m, 2H), 1.34 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 415.2 [M+H]⁺.



[0584]

[0585]

MeOH(10mL) 및 EtOAc(10mL) 중의 (3R)-N-[2-(2,5-디하이드로푸란-3-일)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-아민(80mg, 190.49 μmol, 1eq) 및 NH₃·H₂O(23.85mg, 190.49 μmol, 26.20 μl, 28% 순도, 1eq)의 혼합물에 Pd/C(120mg, 10% 순도)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25°C에서 H₂ 분위기하에 (15psi) 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 농축하였다. 잔여물을 분취용 HPLC(컬럼: Agela ASB 150*25mm*5 μm; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 55%-85%, 8min)에 의해 정제한 후 동결건조시켜 (3R)-N-(8-이소프로필-2-테트라하이드로푸란-3-일-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-아민(29.14mg, 63.50 μmol, 33.3% 수율, 98.7% 순도, HCl, [α]_D^{27.0} = +14.485 (MeOH, c = 0.095g/100mL))을 백색 고형물로 수득하였다.

[0586]

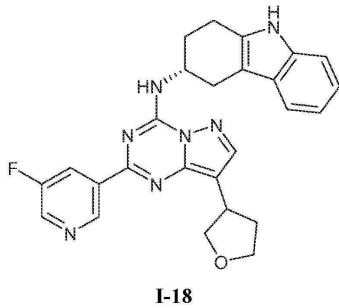
[0587]

[0588]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.79 (s, 1H), 8.97 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.34 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.04-6.99 (m, 1H), 6.97-6.90 (m, 1H), 4.58 (dd, *J* = 4.9, 8.7 Hz, 1H), 4.07-4.02 (m, 1H), 3.94-3.73 (m, 3H), 3.49-3.45 (m, 1H), 3.19-3.01 (m, 2H), 2.95-2.82 (m, 3H), 2.35-2.25 (m, 1H), 2.24-2.12 (m, 3H), 1.30 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 417.2 [M+H]⁺.

실시예 19

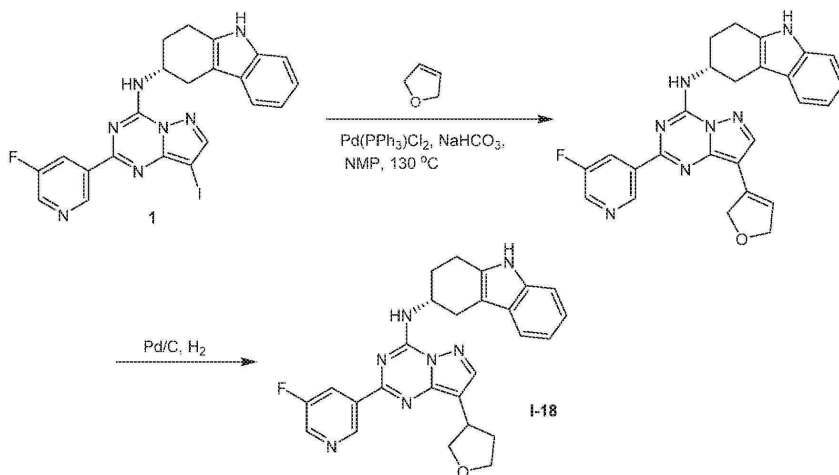
화합물 I-18의 합성



[0589]

[0590]

합성 반응식:

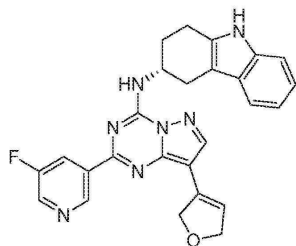


[0591]

[0592]

1단계: (3R)-N-[8-(2,5-디하이드로푸란-3-일)-2-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-

2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-아민



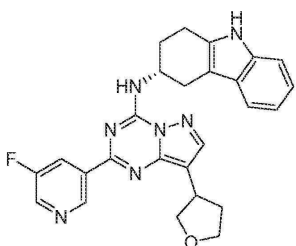
[0593]

[0594]

NMP(1mL) 중의 (3R)-N-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-요오도-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-아민(150mg, 265.55 μ mol, 1eq), 2,5-디하이드로푸란(18.61mg, 265.55 μ mol, 20.08 μ L, 1eq), Pd(PPh₃)₂Cl₂(18.64mg, 26.56 μ mol, 0.1eq), NaHCO₃(37.93mg, 451.44 μ mol, 17.56 μ L, 1.7eq)의 혼합물을 130°C에서 2시간 동안 N₂ 하에 (1bar) 교반하였다. 혼합물을 여과하고 감압하에 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 물(50mL)로 희석하고, EtOAc(50mL×3)로 추출하였다, 염수(50mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, PE/EtOAc = 10/1)에서부터 1/1까지, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.46)에 의해 정제하여 (3R)-N-[8-(2,5-디하이드로푸란-3-일)-2-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-아민(50mg, 조약함)을 황색 고형물로 수득하였다. ES-LCMS m/z 468.2 [M+H]⁺.

[0595]

2단계: (3R)-N-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-테트라하이드로푸란-3-일-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-아민 (I-18)



[0596]

[0597]

THF(10mL) 중의 (3R)-N-[8-(2,5-디하이드로푸란-3-일)-2-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-아민(22.50mg, 48.13 μ mol, 1eq) 및 Pd/C(0.05mg, 10% 순도)의 혼합물을 25°C에서 0.5시간 동안 H₂ 하에 (15psi) 교반하였다. 혼합물을 여과하고 여액을 감압하에 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 분취용 HPLC(컬럼: Agela ASB 150*25mm*5 μ m; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 60%-90%, 8min)에 의해 정제하여 (3R)-N-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-테트라하이드로푸란-3-일-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-아민(15.53mg, 33.08 μ mol, 68.73% 수율, 100% 순도, [α]_D^{26.7} = +12.889 (MeOH, c = 0.104g/100mL))을 백색 고형물로 수득하였다.

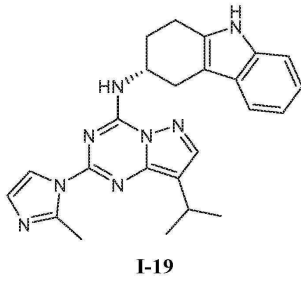
[0598]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.42 (br s, 1H), 8.62-8.53 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.07-7.00 (m, 1H), 6.98-6.94 (m, 1H), 4.83-4.80 (m, 1H), 4.21 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.12-4.10 (m, 1H), 4.03-3.95 (m, 1H), 3.89 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.75-3.74 (m, 1H), 3.29-3.27 (m, 1H), 3.11-2.88 (m, 3H), 2.50-2.36 (m, 2H), 2.32-2.19 (m, 2H); ES-LCMS m/z 470.3 [M+H]⁺.

[0599]

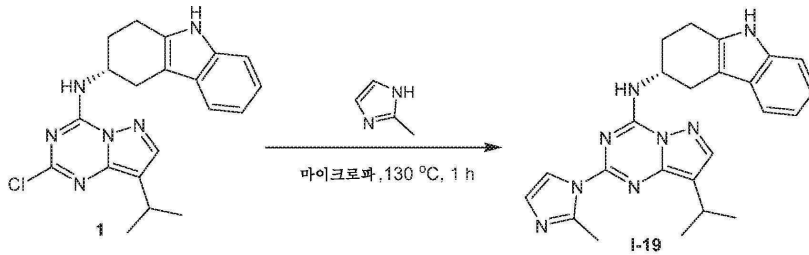
실시예 20

[0600] 화합물 I-19의 합성



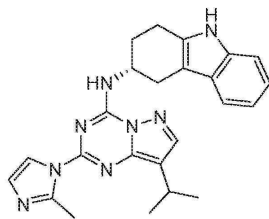
[0601]

[0602] 합성 반응식:



[0603]

[0604] 1단계: (3R)-N-[8-이소프로필-2-(2-메틸이미다졸-1-일)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-아민 (I-19)



[0605]

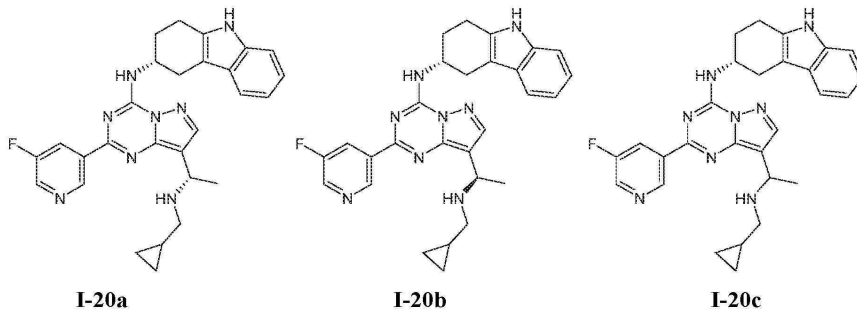
[0606] N₂ 분위기하에 DMF(3mL) 중의 (3R)-N-(2-클로로-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-아민(90mg, 234.88 μmol, 1eq) 및 2-메틸-1H-이미다졸(192.85mg, 2.35mmol, 10eq)의 용액에 Cs₂CO₃(229.59mg, 704.64 μmol, 3eq)을 첨가하였다. 혼합물을 탈기하고 N₂로 3회 퍼징하고 130°C에서 1시간 동안 마이크로파 하에서 교반하였다. 혼합물을 여과하고, MeOH(5mL)로 세척하였다. 여액을 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 분취용 HPLC(HCl 조건; 컬럼: YMC-Actus Triart C18 100*30mm*5um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 20%-84%, 7min)에 의해 정제하였다. 목적하는 분획을 동결건조시켜 (3R)-N-[8-이소프로필-2-(2-메틸이미다졸-1-일)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-아민(54mg, 116.64 μmol, 49.6% 수율, 100.0% 순도, HCl, [α]_D^{24.2} = +19.276, (MeOH, c = 0.101g/100mL))을 백색 고형물로 수득하였다.

[0607]

[0608] 실시예 21

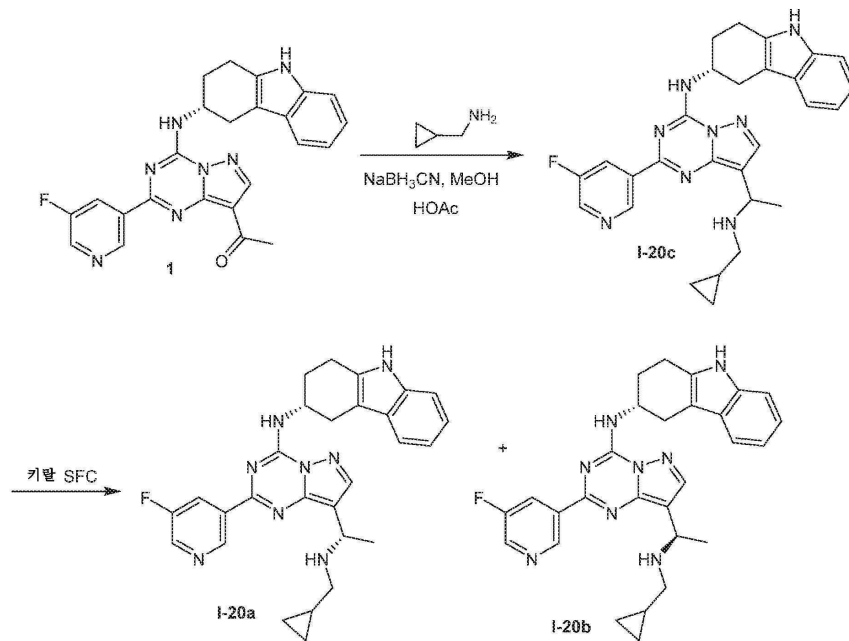
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.31 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.53 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.07-7.01 (m, 1H), 6.99-6.92 (m, 1H), 4.74 (m, 1H), 3.30-3.14 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.06-2.88 (m, 3H), 2.43-2.19 (m, 2H), 1.41 (d, J = 7.1 Hz, 6H); ES-LCMS m/z 427.2 [M+H]⁺.

[0609] 화합물 I-20a, I-20b 및 I-20c의 합성



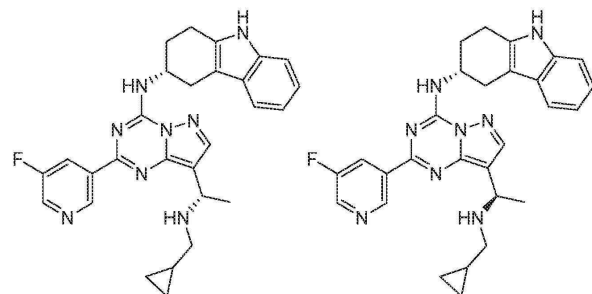
[0610]

[0611] 합성 반응식:



[0612]

[0613] 1단계: (3R)-N-[8-[(1S)-1-(사이클로프로필메틸아미노)에틸]-2-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-아민 (I-20a) 및 (3R)-N-[8-[(1R)-1-(사이클로프로필메틸아미노)에틸]-2-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-아민 (I-20b)



[0614]

[0615] THF(20mL) 중의 1-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-4-[[3R]-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-일]아미노]피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-8-일]에탄론(200mg, 453.04 μmol, 1eq), 사이클로프로필메탄아민(161.10mg, 2.27mmol, 5eq) 및 Ti(*i*-PrO)₄(386.28mg, 1.36mmol, 401.13 μL, 3eq)의 혼합물을 탈기하고 N₂로 3회 퍼징한 다음 혼합물을 90℃에서 12시간 동안 N₂ 분위기하에 교반하였다. NaBH₄(68.56mg, 1.81mmol, 4eq)를 상기 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고 여액을 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 분취용 TLC(EtOAc/MeOH = 5/2, TLC: EtOAc/MeOH = 5/1, R_f = 0.40)에 의해

정제하여 잔여물을 수득하였으며 이를 SFC(컬럼: DAICEL CHIRALCEL OJ-H (250mm*30mm, 5 μ m); 이동상: [0.1% NH₃H₂O EtOH]; B%: 40%-40%)에 의해 분리하였다. 분리 후의 용액을 농축하여 조약한 생성물을 수득하였으며 이를 분취용 HPLC(HCl 조건; 컬럼: YMC-Actus Triart C18 100*30mm*5 μ m; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 35%-65%, 10min)에 의해 2회 정제한 후 동결건조시켜 에난티오머(31.88mg, 55.98 μ mol, 12.3% 수율, 100.0% 순도, 2HCl, SFC: R_t = 4.583min, ee = 99.4% 및 [α]_D^{25.5} = +11.005, MeOH, c = 0.049g/100mL)를 백색 고형물로 수득하였고

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.49 (s, 1H), 8.77-8.66 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 7.37 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.00-6.93 (m, 1H), 4.84 (m, 2H), 3.28 (m, 1H), 3.14-2.89 (m, 4H), 2.78 (dd, J = 7.9, 13.1 Hz, 1H), 2.47-2.23 (m, 2H), 1.86 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.20-1.08 (m, 1H), 0.69 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 0.42-0.28 (m, 2H); ES-LCMS m/z 426.2 [M-C₄H₈NH]⁺;

[0616]

[0617]

나머지 에난티오머(29.55mg, 51.89 μ mol, 11.4% 수율, 100.0% 순도, 2HCl, SFC: R_t = 4.980min, ee = 96.9% 및 [α]_D^{25.6} = +39.076, MeOH, c = 0.050g/100mL)를 백색 고형물로 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.49 (s, 1H), 8.73 (td, J = 2.1, 9.5 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.38 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 6.99-6.93 (m, 1H), 4.86-4.82 (m, 2H), 3.28 (m, 1H), 3.14-2.92 (m, 4H), 2.78 (dd, J = 7.9, 12.8 Hz, 1H), 2.39 (s, 1H), 2.34-2.24 (m, 1H), 1.86 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.19-1.08 (m, 1H), 0.69 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 0.42-0.28 (m, 2H); ES-LCMS m/z 426.2 [M-C₄H₈NH]⁺.

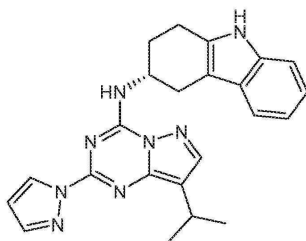
[0618]

[0619]

실시예 22

[0620]

화합물 I-21의 합성

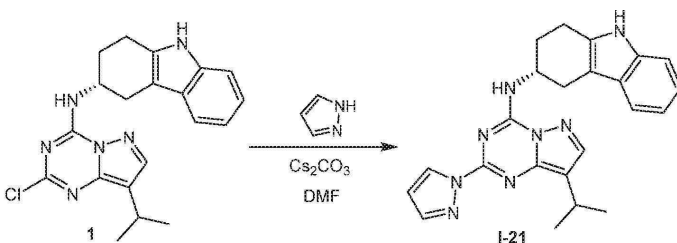


I-21

[0621]

[0622]

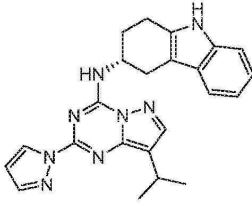
합성 반응식:



[0623]

[0624]

1단계: (3R)-N-(8-이소프로필-2-피라졸-1-일-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-아민 (I-21)



[0625]

[0626]

DMF(3mL) 중의 (3*R*)-*N*-(2-클로로-8-이소프로필-피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진-4-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(70mg, 182.69 μ mol, 1eq)의 용액에 1*H*-피라졸(124.37mg, 1.83mmol, 10eq) 및 Cs₂CO₃(178.57mg, 548.06 μ mol, 3eq)을 첨가하였다. 혼합물을 130°C에서 1시간 동안 마이크로파 하에서 (1bar) 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 여액을 감압하에 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 분취용 HPLC(컬럼: Agela ASB 150*25mm*5 μ m; 이동상: [물(0.05%*HCl*)-*ACN*]; B%: 60%-90%, 8min)에 의해 정제한 후 동결건조시켜 (3*R*)-*N*-(8-이소프로필-2-피라졸-1-일-피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진-4-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(30mg, 66.82 μ mol, 36.6% 수율, 100% 순도, *HCl*, [α]_D^{25.6} = +15.272, MeOH, c = 0.056g/100mL)을 백색 고형물로 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.78 (s, 1H), 9.18 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.64 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.34 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.03-6.97 (m, 1H), 6.95-6.90 (m, 1H), 6.50 (dd, *J* = 1.6, 2.6 Hz, 1H), 4.72 (s, 1H), 3.18-3.07 (m, 2H), 2.99-2.82 (m, 3H), 2.26-2.14 (m, 2H), 1.33 (s, 3H), 1.32 (s, 3H); ES-LCM S *m/z* 413.2 [M+H]⁺.

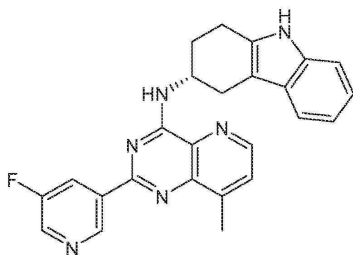
[0627]

[0628]

실시예 23

[0629]

화합물 I-22의 합성

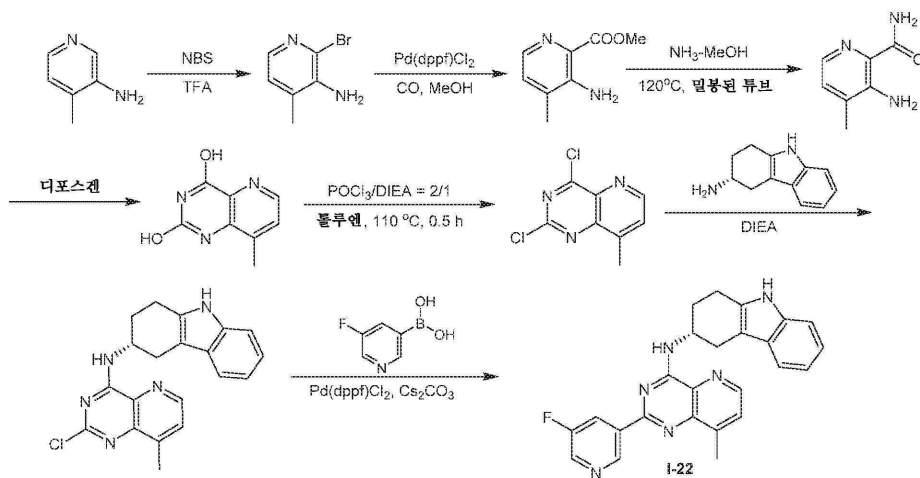


I-22

[0630]

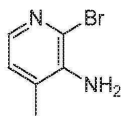
[0631]

합성 반응식:



[0632]

[0633] 1단계: 2-브로모-4-메틸-피리딘-3-아민

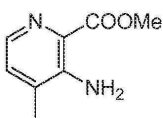


[0634]

[0635] TFA(40mL) 중의 4-메틸피리딘-3-아민(3g, 27.74mmol, 1eq)의 교반된 용액에 NBS(5.43g, 30.52mmol, 1.1eq)를 얼음-물 수조(bath)하에 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(150mL)로 희석하고, 10% NaOH 용액에 의해 pH 9로 조정하고 EtOAc(100mL×3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄로 건조시키고 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 섬광 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 100/1에서부터 1/1까지, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.45)에 의해 정제하여 2-브로모-4-메틸-피리딘-3-아민(2.65g, 14.05mmol, 50.7% 수율, 99.2% 순도)을 갈색 고형물로 수득하였다.

[0636]

[0637] 2단계: 메틸 3-아미노-4-메틸-피리딘-2-카복실레이트

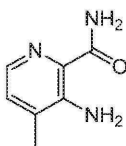


[0638]

[0639] MeOH(50mL) 중의 2-브로모-4-메틸-피리딘-3-아민(2.67g, 14.17mmol, 1eq)의 교반된 용액에 Pd(dppf)Cl₂(1.04g, 1.42mmol, 0.1eq) 및 Et₃N(7.17g, 70.84mmol, 9.86mL, 5eq)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 탈기하고 CO로 3회 퍼징하고 60℃에서 48시간 동안 CO 분위기하에 (50psi) 교반하였다. TLC(PE/EtOAc = 10/1, R_f = 0.30)는 출발 재료가 완전히 소비되었으며 하나의 새로운 지점이 검출되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 섬광 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 100/1에서부터 1/1까지, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.30)에 의해 정제하여 메틸 3-아미노-4-메틸-피리딘-2-카복실레이트(2.25g, 13.54mmol, 95.6% 수율, 100.0% 순도)를 갈색 고형물로 수득하였다.

[0640]

[0641] 3단계: 3-아미노-4-메틸-피리딘-2-카복사미드



[0642]

[0643] 메틸 3-아미노-4-메틸-피리딘-2-카복실레이트(500mg, 3.01mmol, 1eq) 및 NH₃(MeOH 중의 7M, 20mL, 46.53eq)의 혼합물을 125℃에서 12시간 동안 100mL 밀봉 튜브 내에서 교반하였다. 혼합물을 농축하여 3-아미노-4-메틸-피리딘-2-카복사미드(450mg, 2.98mmol, 98.9% 수율, 100.0% 순도)를 갈색 고형물로 수득하였으며 이는 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

[0644]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7.52 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 187.0, 189.0 [M+H]⁺.

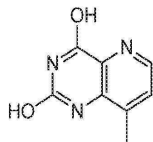
¹H

NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7.75 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.22 (s, 3H).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.99 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H),

7.31 (s, 1H), 7.14 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 6.76 (s, 2H), 2.13 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 152.1 [M+H]⁺.

[0645] 4단계: 8-메틸피리도[3,2-*d*]피리미딘-2,4-디올



[0646]

[0647] 1,4-디옥산(6mL) 및 THF(3mL) 중의 3-아미노-4-메틸-피리딘-2-카복사미드(400mg, 2.65mmol, 1eq)의 교반된 용액에 트리클로로메틸 카보노클로리데이트(628.18mg, 3.18mmol, 383.04 μ l, 1.2eq)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80 $^{\circ}$ C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOH(30mL \times 3)로 세척하였다. 고형물을 여과하고 농축하여 8-메틸피리도[3,2-*d*]피리미딘-2,4-디올(450mg, 2.54mmol, 96.0% 수율, 100.0% 순도)을 회색 고형물로 수득하였으며 이는 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

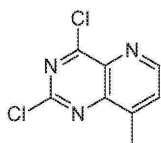
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 11.77 (s, 1H), 10.90 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H),

2.44 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 178.1 [M+H]⁺.

[0648]

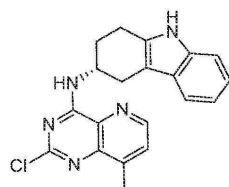
[0649] 5단계: 2,4-디클로로-8-메틸-피리도[3,2-*d*]피리미딘



[0650]

[0651] 톨루엔(5mL) 중의 8-메틸피리도[3,2-*d*]피리미딘-2,4-디올(200mg, 1.13mmol, 1eq)의 교반된 용액에 POCl₃(3.70g, 24.13mmol, 2.24mL, 21.37eq) 및 DIEA(742.00mg, 5.74mmol, 1.00mL, 5.09eq)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 110 $^{\circ}$ C에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하여 2,4-디클로로-8-메틸-피리도[3,2-*d*]피리미딘(240mg, 조약함)을 갈색 오일로 수득하였으며 이는 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다. ES-LCMS *m/z* 214.1, 216.1 [M+H]⁺.

[0652] 6단계: (3*R*)-*N*-(2-클로로-8-메틸-피리도[3,2-*d*]피리미딘-4-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민



[0653]

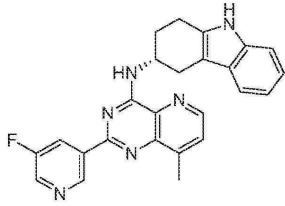
[0654] MeCN(10mL) 중의 2,4-디클로로-8-메틸-피리도[3,2-*d*]피리미딘(240mg, 1.12mmol, 1eq)의 교반된 용액에 DIEA(2.70g, 20.88mmol, 3.64mL, 18.62eq) 및 (3*R*)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(120mg, 644.29 μ mol, 0.58eq)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 60 $^{\circ}$ C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 섬광 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 100/1에서부터 2/1까지, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.35)에 의해 정제하여 (3*R*)-*N*-(2-클로로-8-메틸-피리도[3,2-*d*]피리미딘-4-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(150mg, 318.68 μ mol, 28.4% 수율, 77.3% 순도)을 황색 오일로 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.52 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 0.9, 4.5 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.06-7.00 (m, 1H), 6.99-6.92 (m, 1H), 4.75-4.67 (m, 1H), 3.21 (dd, *J* = 5.1, 14.7 Hz, 1H), 3.02-2.81 (m, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.32-2.14 (m, 2H);

ES-LCMS *m/z* 364.1, 366.1 [M+H]⁺.

[0655]

[0656] 7단계: 2,4-디클로로-8-메틸-피리도[3,2-*d*]피리미딘 (I-22)



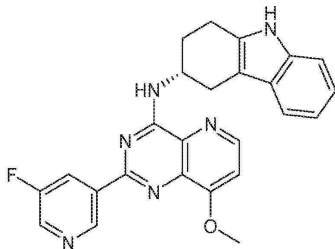
[0657]

[0658] 1,4-디옥산(3mL) 및 물(1mL) 중의 (3R)-*N*-(2-클로로-8-메틸-피리도[3,2-*d*]피리미딘-4-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(75mg, 159.34 μ mol, 1eq)의 용액에 Cs₂CO₃(155.75mg, 478.02 μ mol, 3eq), Pd(dppf)Cl₂(11.66mg, 15.93 μ mol, 0.1eq) 및 (5-플루오로-3-피리딜)보론산(56.13mg, 398.35 μ mol, 2.5eq)을 첨가하였다. 혼합물을 3분 동안 N₂로 버블링하고 110°C에서 0.5시간 동안 마이크로파 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 분취용 HPLC(컬럼: Xtimate C18 150*25mm*5 μ m; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 65%-95%, 8min)에 의해 정제하였다. 목적하는 분획을 동결건조시켜 (3R)-*N*-(2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-메틸-피리도[3,2-*d*]피리미딘-4-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(47.77mg, 96.04 μ mol, 60.3% 수율, 100.0% 순도, 2HCl, [α]^{25.2}_D = +15.251, MeOH, c = 0.113g/100mL)을 황색 고형물로 수득하였다.

[0659]

[0660] 실시예 24

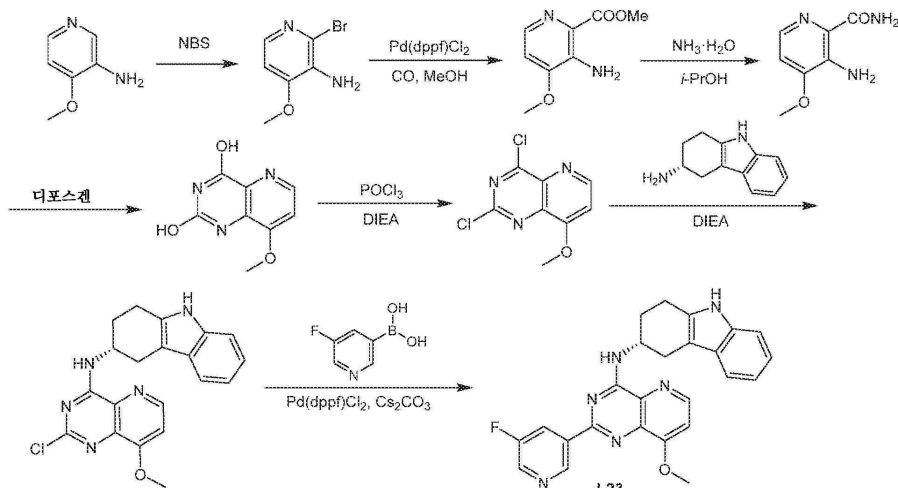
[0661] 화합물 I-23의 합성



I-23

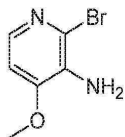
[0662]

[0663] 합성 반응식:



[0664]

[0665] 1단계: 2-브로모-4-메톡시-피리딘-3-아민



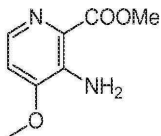
[0666]

[0667] 얼음 수조 온도에서 교반하면서 TFA(100mL) 중의 4-메톡시피리딘-3-아민(9g, 72.50mmol, 1eq)의 용액에 NBS(14.19g, 79.75mmol, 1.1eq)를 여러 배치(batch)로 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 얼음으로 희석한 다음 pH가 8이 될 때까지 수성 NaHCO₃을 상기 용액에 첨가하고, EtOAc(50mL×3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 섬광 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 100/1에서부터 1/1까지, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.4)에 의해 정제하여 2-브로모-4-메톡시-피리딘-3-아민(12g, 59.10mmol, 81.5% 수율, 100.0% 순도)을 백색 고형물로 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.73 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.09 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H); ES-LCMS m/z 203.0, 205.0 [M+H]⁺.

[0668]

[0669] 2단계: 메틸 3-아미노-4-메톡시-피리딘-2-카복실레이트



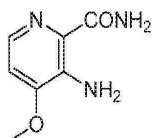
[0670]

[0671] N₂ 분위기하에 MeOH(15mL) 중의 2-브로모-4-메톡시-피리딘-3-아민(6g, 29.55mmol, 1eq)의 용액에 Pd(dppf)Cl₂(2.16g, 2.96mmol, 0.1eq) 및 Et₃N(14.95g, 147.76mmol, 20.57mL, 5eq)을 첨가하였다. 혼합물을 탈기하고 CO로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 CO 하에서 (50psi) 60℃에서 48시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 섬광 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 100/1에서부터 1/1까지, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.2)에 의해 정제하여 메틸 3-아미노-4-메톡시-피리딘-2-카복실레이트(4.5g, 24.48mmol, 82.8% 수율, 99.1% 순도)를 갈색 고형물로 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7.80 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.93-3.89 (m, 3H); ES-LCMS m/z 183.1 [M+H]⁺.

[0672]

[0673] 3단계: 3-아미노-4-메톡시-피리딘-2-카복스아미드



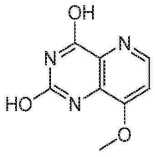
[0674]

[0675] NH₃/MeOH(7M, 30mL) 중의 메틸 3-아미노-4-메톡시-피리딘-2-카복실레이트(1g, 5.49mmol, 1eq)의 용액을 밀봉된 튜브 내에서 120℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 감압하에 농축하여 3-아미노-4-메톡시-피리딘-2-카복스아미드(800mg, 4.76mmol, 86.8% 수율, 99.5% 순도)를 갈색 고형물로 수득하였으며 이는 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.92 (s, 1H), 7.74 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.95 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 6.49 (s, 2H), 3.87 (s, 3H); ES-LCMS m/z 168.1 [M+H]⁺.

[0676]

[0677] 4단계: *N'*-(4-이소프로필-1*H*-피라졸-5-일)피리다진-4-카복사미딘



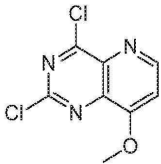
[0678]

[0679] 1,4-디옥산(10mL) 및 THF(5mL) 중의 3-아미노-4-메톡시-피리딘-2-카복사아미드(500mg, 2.98mmol, 1eq)의 용액에 디포스겐(647.65mg, 3.27mmol, 394.91 μ l, 1.1eq)을 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 감압하에 농축하여 8-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-2,4-디올(200mg, 783.90 μ mol, 26.3% 수율, 90.0% 순도, HCl)을 회색 고형물로 수득하였으며 이는 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.02 (s, 1H), 11.46 (s, 1H),

[0680] 8.54 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 194.1 [M+H]⁺.

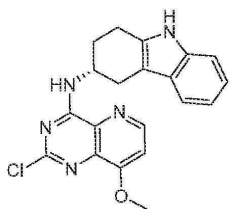
[0681] 5단계: 2,4-디클로로-8-메톡시-피리도[3,2-d]피리미딘



[0682]

[0683] 톨루엔(3mL) 중의 8-메톡시피리도[3,2-d]피리미딘-2,4-디올(160mg, 745.50 μ mol, 1eq)의 용액에 POCl₃(1.65g, 10.76mmol, 1mL, 14.43eq) 및 DIEA(289.05mg, 2.24mmol, 389.56 μ l, 3eq)를 첨가하였다. 혼합물을 110℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하여 2,4-디클로로-8-메톡시-피리도[3,2-d]피리미딘(171.5mg, 조약함)을 갈색 고형물로 수득하였으며 이는 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다. ES-LCMS *m/z* 230.0, 232.1 [M+H]⁺.

[0684] 6단계: (3*R*)-*N'*-(2-클로로-8-메톡시-피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민



[0685]

[0686] CH₃CN(4mL) 중의 2,4-디클로로-8-메톡시-피리도[3,2-d]피리미딘(171.5mg, 745.49 μ mol, 1eq), (3*R*)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(145.79mg, 782.76 μ mol, 1.05eq) 및 DIEA(289.05mg, 2.24mmol, 389.55 μ l, 3eq)의 혼합물을 탈기하고 N₂로 3회 퍼징하고, 혼합물을 60℃에서 3시간 동안 N₂ 분위기하에 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 심광 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 100/1에서부터 1/1까지, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.3)에 의해 정제하여 (3*R*)-*N'*-(2-클로로-8-메톡시-피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(120mg, 291.91 μ mol, 39.2% 수율, 92.4% 순도)을 황색 고형물로 수득하였다.

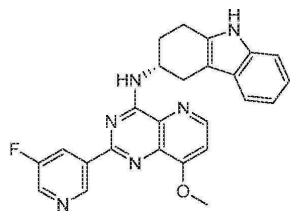
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ

ppm 8.46 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.52-7.42 (m, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.22-7.09 (m, 2H), 6.99 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 5.02-4.74 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.30 (dd, *J* = 5.0, 15.5 Hz, 1H), 3.02-2.85 (m, 3H), 2.33-2.23 (m, 2H) ES-LCMS *m/z* 380.2, 381.2[M+H]⁺.

[0687]

[0688] 7단계: (3*R*)-*N'*-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-메톡시-피리도[3,2-d]피리미딘-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-

1H-카바졸-3-아민 (I-23)



[0689]

[0690]

(3R)-N-(2-클로로-8-메톡시-피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-아민(50mg, 121.10 μ mol, 1eq), (5-플루오로-3-피리딜)보론산(20.48mg, 145.32 μ mol, 1.2eq), Cs₂CO₃(118.37mg, 363.31 μ mol, 3eq) 및 Pd(dppf)Cl₂(8.86mg, 12.11 μ mol, 0.1eq)를 마이크로파 튜브 내의 1,4-디옥산(2mL) 및 H₂O(0.5mL)로 취하였다. 밀봉된 튜브를 110°C에서 0.5시간 동안 마이크로파 하에서 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고 감압하에 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 분취용 HPLC(컬럼: Agela ASB 150*25mm*5 μ m; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 55%-85%, 8min;)에 의해 정제한 후 동결건조시켜 (3R)-N-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-메톡시-피리도[3,2-d]피리미딘-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-아민(25.66mg, 49.98 μ mol, 41.3% 수율, 2HCl, [α]^{25.2}_D = +23.669, MeOH, c = 0.113g/100mL)을 황색 고형물로 수득하였다.

¹H NMR

(400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.31 (s, 1H), 8.72 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.70 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.55-8.50 (m, 1H), 7.45 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.07-7.01 (m, 1H), 6.99-6.89 (m, 1H), 5.03-4.96 (m, 1H), 4.19 (s, 3H), 3.28 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.08-2.91 (m, 3H), 2.43-2.25 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* 441.2 [M+H]⁺.

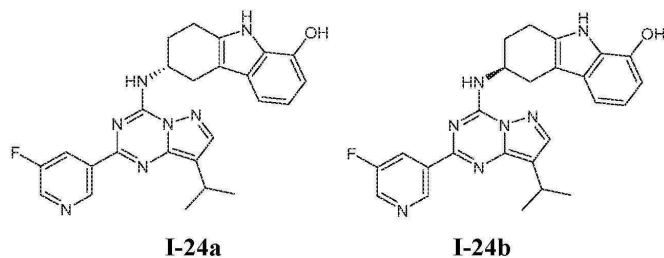
[0691]

[0692]

실시예 25

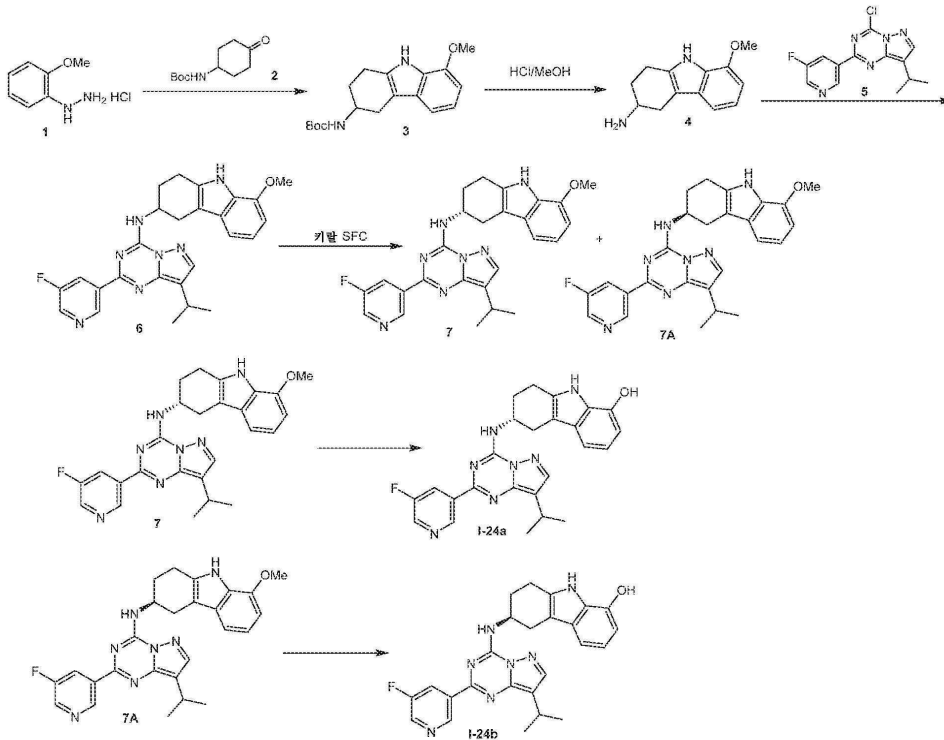
[0693]

화합물 I-24a 및 I-24b의 합성



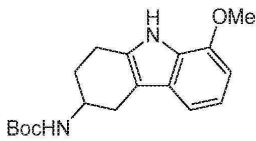
[0694]

[0695] 합성 반응식:



[0696]

[0697] 1단계: *tert*-부틸 *N*-(8-메톡시-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-일)카바메이트



[0698]

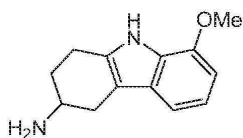
[0699] EtOH(30mL) 중의 (2-메톡시페닐)하이드라진(1.64g, 9.38mmol, 1eq, HCl)의 용액에 *tert*-부틸 *N*-(4-옥소사이클로헥실)카바메이트(2g, 9.38mmol, 2.00mL, 1eq)를 첨가하였다. 혼합물을 70°C에서 1시간 동안 N₂ 분위기하에 교반하였다. 혼합물을 농축하고 물(20mL)을 첨가하고, EtOAc(50mL×3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(20mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 조악한 재료를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(순수한 PE에서부터 PE/EtOAc = 2/1까지, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.5) 상에서 정제하여 *tert*-부틸 *N*-(8-메톡시-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-일)카바메이트(0.6g, 1.71mmol, 18.2% 수율, 90.0% 순도)를 황색 고형물로 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ

ppm 7.98 (s, 1H), 7.08-6.98 (m, 2H), 6.62 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.07 (dd, *J* = 5.1, 15.4 Hz, 1H), 2.83 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.59 (dd, *J* = 5.7, 14.8 Hz, 1H), 2.17-2.06 (m, 1H), 1.98 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 1.45 (s, 9H); ES-LCMS *m/z* 317.2 [M+H]⁺.

[0700]

[0701] 2단계: 8-메톡시-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민



[0702]

[0703] HCl (MeOH 중의 4M, 5mL) 중의 *tert*-부틸 *N*-(8-메톡시-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-일)카바메이트 (300mg, 853.37 μmol, 1eq)의 용액을 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 8-메톡시-

2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(250mg, 778.01 μ mol, 91.2% 수율, 90.0% 순도, 2HCl)을 갈색 고형물로 수득하였다.

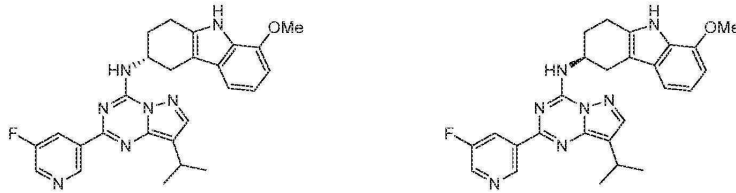
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm

7.01-6.96 (m, 1H), 6.94-6.88 (m, 1H), 6.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.65 (s, 1H), 3.17 (dd, *J* = 5.0, 14.8 Hz, 1H), 2.94 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.75 (dd, *J* = 8.6, 14.9 Hz, 1H), 2.27 (dd, *J* = 3.4, 8.3 Hz, 1H), 2.11-1.99 (m, 1H); ES-LCMS *m/z* 217.1 [M+H]⁺.

[0704]

[0705]

3단계: (3*R*)-*N*-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진-4-일]-8-메톡시-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민 및 (3*S*)-*N*-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진-4-일]-8-메톡시-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민



[0706]

[0707]

ACN(8mL) 중의 4-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진(200mg, 667.78 μ mol, 1eq)의 용액에 DIEA(401.50mg, 3.11mmol, 541.11 μ l, 4.65eq) 및 8-메톡시-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(214.58mg, 667.78 μ mol, 1eq, 2HCl)을 첨가하였다. 혼합물을 50 $^{\circ}$ C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고 물(20mL)을 첨가하고, EtOAc(40mL \times 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(15mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 잔여물을 SFC(컬럼: DAICEL CHIRALCEL OD (250mm \times 30mm, 10 μ m); 이동상: [0.1% NH₃ H₂O MeOH]; B%: 35%-35%)에 의해 추가로 분리하여 피크 1 및 피크 2를 수득하였다. 이들 피크 중 하나를 농축하여 중간 에난티오머(110mg, 233.28 μ mol, 34.9% 수율, 100.0% 순도. SFC: *R*_t = 5.628min, ee = 100%)를 백색 고형물로 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm

9.51 (s, 1H), 8.55 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.44 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.11-6.98 (m, 2H), 6.75-6.61 (m, 2H), 4.93 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.39-3.21 (m, 2H), 3.05-2.89 (m, 3H), 2.42-2.25 (m, 2H), 1.40 (d, *J* = 7.1 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 472.2 [M+H]⁺.

[0708]

[0709]

이들 피크의 나머지를 농축하여 나머지 중간 에난티오머(100mg, 208.23 μ mol, 31.2% 수율, 98.2% 순도. SFC: *R*_t = 4.728min, ee = 98.698%)를 백색 고형물로 수득하였다.

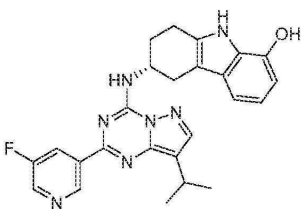
¹H NMR (400 MHz,

CDCl₃) δ ppm 9.51 (s, 1H), 8.55 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.44 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.11-6.97 (m, 2H), 6.74-6.58 (m, 2H), 4.93 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.38-3.20 (m, 2H), 3.04-2.87 (m, 3H), 2.42-2.27 (m, 2H), 1.40 (d, *J* = 7.1 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 472.2 [M+H]⁺.

[0710]

[0711]

4단계: (6*R*)-6-[[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진-4-일]아미노]-6,7,8,9-테트라하이드로-5*H*-카바졸-1-올 (I-24a)



[0712]

[0713]

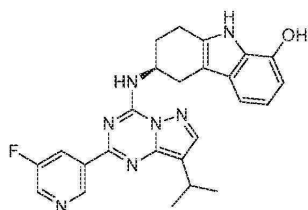
N₂ 분위기하에 DCM(12mL) 중의 중간 에난티오머들 중 하나(105.00mg, 222.68 μ mol, 1eq)의 용액에 AlCl₃(890.77mg, 6.68mmol, 365.07 μ l, 30eq)을 첨가하였다. 혼합물을 40 $^{\circ}$ C에서 12시간 동안 N₂ 분위기하에 교반

하였다. 혼합물에 물(40mL)을 첨가하고, EtOAc(60mL×2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(50mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 잔여물을 분취용 HPLC(컬럼: Agela ASB 150*25mm*5μm; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 70%-100%, 8min)에 의해 정제하고 동결건조시켜 에난티오머(22.22mg, 41.15 μmol, 18.5% 수율, 98.2% 순도, 2HCl, SFC: Rt = 3.727min, ee = 99.69%. [α]_D^{24.7} = +8.932, MeOH, c = 0.054g/100mL)를 백색 고형물로 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.56 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 9.00 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.70 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.49-8.35 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 6.90-6.75 (m, 1H), 6.72 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.45 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 3.23 (td, *J* = 7.0, 13.9 Hz, 1H), 3.11-2.81 (m, 4H), 2.18 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H), 1.37 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 458.3 [M+H]⁺.

[0714]

[0715] 5단계: (6S)-6-[[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]아미노]-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-카바졸-1-올 (I-24b)



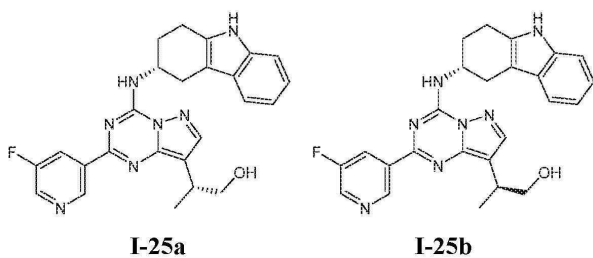
[0716]

[0717] N₂ 분위기하에 DCM(12mL) 중의 나머지 중간 에난티오머(95mg, 197.82 μmol, 1eq)의 용액에 AlCl₃(791.30mg, 5.93mmol, 324.30 μL, 30eq)를 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 12시간 동안 N₂ 분위기하에 교반하였다. 혼합물에 물(40mL)을 첨가하고, EtOAc(60mL×2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(50mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 잔여물을 분취용 HPLC(컬럼: Agela ASB 150*25mm*5μm; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 70%-100%, 8min)에 의해 정제하고 동결건조시켜 나머지 에난티오머(21.35mg, 40.25 μmol, 20.4% 수율, 100.0% 순도, 2HCl, SFC: Rt = 4.584min, ee = 98.126%. [α]_D^{24.7} = -56.292, MeOH, c = 0.056g/100mL)를 백색 고형물로 수득하였다.

[0718]

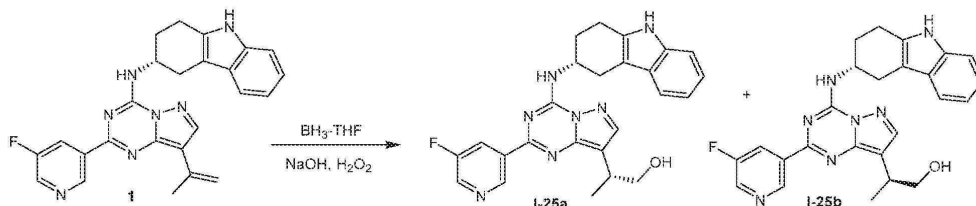
[0719] 실시예 26

[0720] 화합물 I-25a 및 I-25b의 합성



[0721]

[0722] 합성 반응식:



[0723]

[0724] 1단계: (2R)-2-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-4-[[3R]-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-일]아미노]피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-8-일]프로판-1-올 (I-25a) 및 (2S)-2-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-4-[[3R]-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-일]아미노]피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-8-일]프로판-1-올 (I-25b)

[0725]

[0726] 0℃에서 THF(6mL) 중의 (3R)-N-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로페닐-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-아민(280mg, 637.11 μmol, 1eq)의 용액에 BH₃·THF(1M, 1.91mL, 3eq)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, NaOH(1M, 3.65mL, 5.73eq) 및 H₂O₂(4.31g, 38.01mmol, 3.65mL, 30.0% 순도, 59.66eq)를 상기 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. Na₂S₂O₃ 수용액(50mL)을 첨가하여 반응 혼합물을 급랭시키고, EtOAc(20mL×3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 섬광 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 100/1에서부터 1/1까지, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.35)에 의해 정제하여 잔여물을 수득하였으며 이를 SFC(컬럼: DAICEL CHIRALPAK AD(250mm×30mm,10um); 이동상: [0.1% NH₃H₂O MeOH];B%: 50%-50%)에 의해 분리한 후 동결건조시켜 에난티오머(38.56mg, 83.95umol, 13.18% 수율, 99.6% 순도, SFC: R_t = 1.105min, ee = 99.0%, [α]_D^{23.9} = -49.248, CHCl₃, c = 0.052g/100mL)를 백색 고형물로 수득하였고

[0727]

[0728] 나머지 에난티오머(28.99mg, 63.37umol, 9.95% 수율, 100% 순도, SFC: R_t 1.388min, ee = 99.8%, [α]_D^{24.0} = -61.368, CHCl₃, c = 0.052g/100mL)를 백색 고형물로 수득하였다.

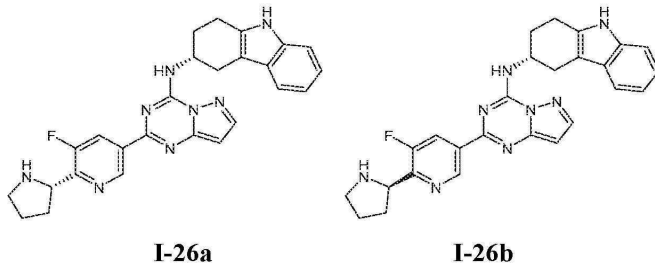
[0729]

[0730] 실시예 27

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.40 (s, 1H), 8.57-8.46 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.38 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.08-7.00 (m, 1H), 6.99-6.92 (m, 1H), 4.89 (m, 1H), 3.92-3.83 (m, 1H), 3.76 (dd, J = 6.7, 10.6 Hz, 1H), 3.30-3.25 (m, 2H), 3.07-2.88 (m, 3H), 2.45-2.33 (m, 1H), 2.32-2.19 (m, 1H), 1.43 (d, J = 7.1 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 458.2 [M+H]⁺;

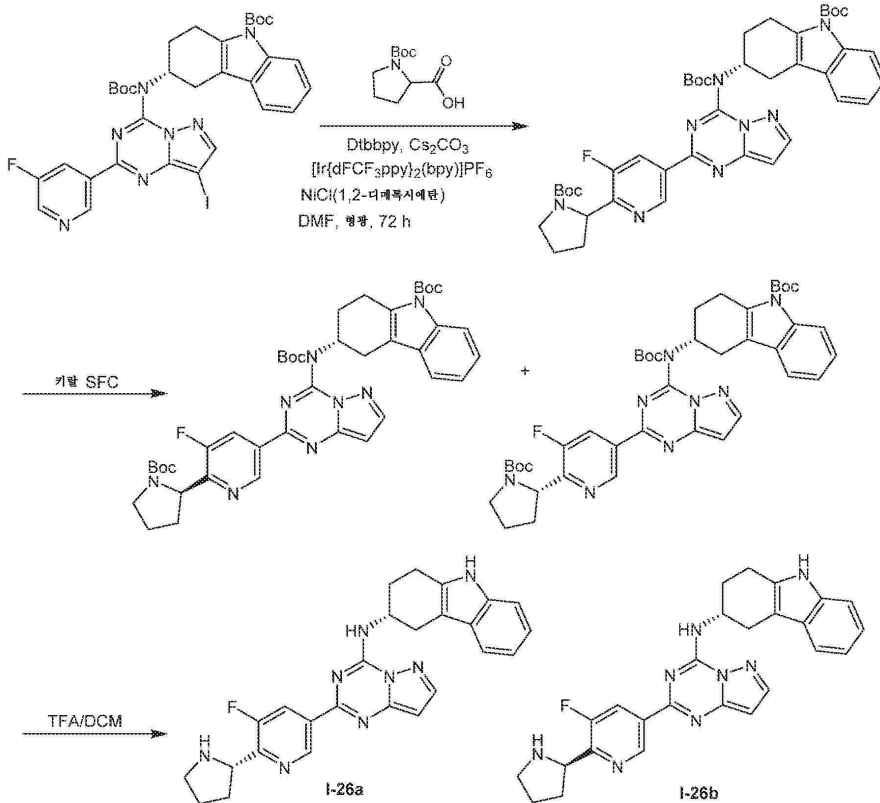
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.40 (s, 1H), 8.56-8.46 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.38 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.08-7.00 (m, 1H), 6.99-6.92 (m, 1H), 4.89 (m, 1H), 3.88 (dd, J = 6.4, 10.5 Hz, 1H), 3.76 (dd, J = 6.6, 10.5 Hz, 1H), 3.30-3.25 (m, 2H), 3.08-2.88 (m, 3H), 2.44-2.34 (m, 1H), 2.32-2.19 (m, 1H), 1.43 (d, J = 7.1 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 458.2 [M+H]⁺.

[0731] 화합물 I-26a 및 I-26b의 합성



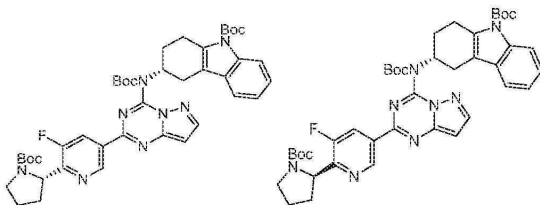
[0732]

[0733] 합성 반응식:



[0734]

[0735] 1단계: *tert*-부틸 (3*R*)-3-[*tert*-부톡시카보닐-[2-[6-[(2*S*)-1-*tert*-부톡시카보닐피롤리딘-2-일]-5-플루오로-3-피리딜]피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진-4-일]아미노]-1,2,3,4-테트라하이드로카바졸-9-카복실레이트 및 *tert*-부틸 (3*R*)-3-[*tert*-부톡시카보닐-[2-[6-[(2*R*)-1-*tert*-부톡시카보닐피롤리딘-2-일]-5-플루오로-3-피리딜]피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진-4-일]아미노]-1,2,3,4-테트라하이드로카바졸-9-카복실레이트



[0736]

[0737] 디클로로니켈; 1,2-디메톡시에탄(11.74mg, 53.42 μmol, 0.1eq) 및 4-*tert*-부틸-2-(4-*tert*-부틸-2-피리딜)피리딘(14.34mg, 53.42 μmol, 0.1eq)을 DMF(3mL)에 첨가하였다. 녹색 용액이 수득될 때까지, 혼합물을 50°C에서 N₂ 분위기하에 교반하였다. [Ir{dFCF₃ppy}₂(bpy)]PF₆(5.99mg, 5.34 μmol, 0.01eq), Cs₂CO₃(348.12mg, 1.07mmol, 2eq), 1-*tert*-부톡시카보닐피롤리딘-2-카복실산(1.47g, 6.81mmol, 12.74eq), 및 DMF(3mL) 중의 *tert*-부틸 (3*R*)-3-[*tert*-부톡시카보닐-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-요오도-피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진-4-일]아미노]

-1,2,3,4-테트라하이드로카바졸-9-카복실레이트(400mg, 534.22 μmol , 1eq)의 용액을 N_2 분위기 하에 상기 혼합물에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 교반하고, 표준 72W LED 스트립 전구로 25°C에서 48시간 동안 조사하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(50mL)로 희석하고 5% LiOH 용액(30mL×3)으로 세척하였다. 유기 층을 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 섬광 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 100/1에서부터 3/1까지, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.45)에 의해 정제하고 SFC(컬럼: DAICEL CHIRALPAK IC (250mm×30mm, 5 μm); 이동상: [0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ EtOH]; B%: 45%-45%)에 의해 분리하여 중간 에난티오머(75mg, 86.62 μmol , 16.2% 수율, 88.8% 순도, SFC: R_t = 4.012min)를 백색 고형물로 수득하였고

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ

ppm 9.44-9.33 (m, 1H), 8.31 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 8.26-8.22 (m, 1H), 8.11 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.40-7.31 (m, 1H), 7.24 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.22-7.16 (m, 1H), 6.76-6.69 (m, 1H), 5.32-5.13 (m, 1H), 4.99-4.85 (m, 1H), 3.78-3.51 (m, 3H), 3.37-3.12 (m, 3H), 2.50 (td, J = 6.2, 12.0 Hz, 1H), 2.45-2.27 (m, 2H), 2.10 (dd, J = 6.1, 11.7 Hz, 1H), 2.03-1.86 (m, 2H), 1.67 (s, 9H), 1.38 (t, J = 9.0 Hz, 9H), 1.35-1.13 (m, 9H); ES-LCMS m/z 769.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0738]

나머지 중간 에난티오머(65mg, 69.66 μmol , 13.04% 수율, 82.4% 순도, SFC: R_t = 4.590min)를 백색 고형물로 수득하였다.

[0739]

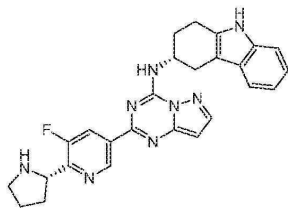
$^1\text{H NMR}$

(400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.45-9.33 (m, 1H), 8.31 (dd, J = 1.5, 10.8 Hz, 1H), 8.27-8.15 (m, 1H), 8.14-8.08 (m, 1H), 7.39-7.31 (m, 1H), 7.26-7.22 (m, 1H), 7.21-7.15 (m, 1H), 6.76-6.62 (m, 1H), 5.31-5.13 (m, 1H), 4.99-4.87 (m, 1H), 3.76-3.66 (m, 3H), 3.38-3.10 (m, 3H), 2.62-2.49 (m, 1H), 2.36 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.10 (dd, J = 6.2, 11.1 Hz, 1H), 2.03-1.86 (m, 2H), 1.68 (s, 9H), 1.38 (t, J = 8.6 Hz, 9H), 1.27-1.23 (m, 4H), 1.21-1.16 (m, 5H); ES-LCMS m/z 769.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0740]

2단계: (3R)-N-[2-[5-플루오로-6-[(2S)-피롤리딘-2-일]-3-피리딜]-8-[(2R)-피롤리딘-2-일]피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-아민 (I-26a)

[0741]



[0742]

중간 에난티오머들 중 하나(75mg, 70.99 μmol , 1eq)를 TFA(2mL) 및 DCM(6mL)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 분취용 HPLC(HCl 조건; 컬럼: YMC-Actus Triart C18 100×30mm×5 μm ; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 25%-55%, 10min)에 의해 정제하였다. 목적하는 분획을 동결건조시켜 에난티오머(31.27mg, 48.33 μmol , 68.1% 수율, 100.0% 순도, 3HCl, SFC: R_t = 1.230min, ee = 99.6%, $[\alpha]_D^{25.6}$ = +96.138, MeOH, c = 0.050g/100mL)를 백색 고형물로 수득하였다.

[0743]

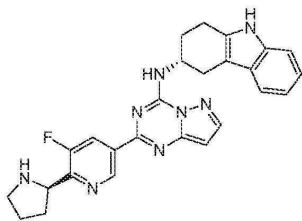
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ

ppm 9.43 (s, 1H), 8.57 (dd, J = 1.5, 10.8 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.99-6.94 (m, 1H), 6.53 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.13 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.84 (m, 1H), 3.62-3.53 (m, 1H), 3.51-3.45 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.15-2.90 (m, 3H), 2.68-2.57 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.36-2.26 (m, 1H), 2.25-2.07 (m, 3H); ES-LCMS m/z 469.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0744]

3단계: (3R)-N-[2-[5-플루오로-6-[(2R)-피롤리딘-2-일]-3-피리딜]피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-아민 (I-26b)

[0745]



[0746]

[0747]

나머지 중간 에난티오머(65mg, 69.66 μmol , 1eq)를 TFA(2mL) 및 DCM(6mL)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 분취용 HPLC(HCl 조건; 컬럼: YMC-Actus Triart C18 100*30mm*5 μm ; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 25%-55%, 10min)에 의해 정제하였다. 목적하는 분획을 동결건조시켜 나머지 에난티오머(26.79mg, 46.36 μmol , 66.6% 수율, 100.0% 순도, 3HCl, SFC: R_t = 0.655min, ee = 100.0%, $[\alpha]_D^{25.6} = +23.602$, MeOH, c = 0.050g/100mL)를 백색 고형물로 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.43

(s, 1H), 8.57 (dd, $J = 1.5, 10.8$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.09-7.01 (m, 1H), 7.00-6.93 (m, 1H), 6.53 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 5.14 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.83 (m, 1H), 3.61-3.54 (m, 1H), 3.51-3.45 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.16-2.90 (m, 3H), 2.69-2.56 (m, 1H), 2.38 (s, 1H), 2.36-2.25 (m, 1H), 2.25-2.07 (m, 3H); ES-LCMS m/z 469.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

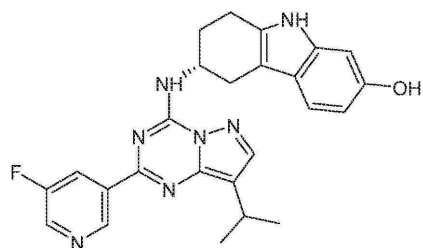
[0748]

[0749]

실시예 28

[0750]

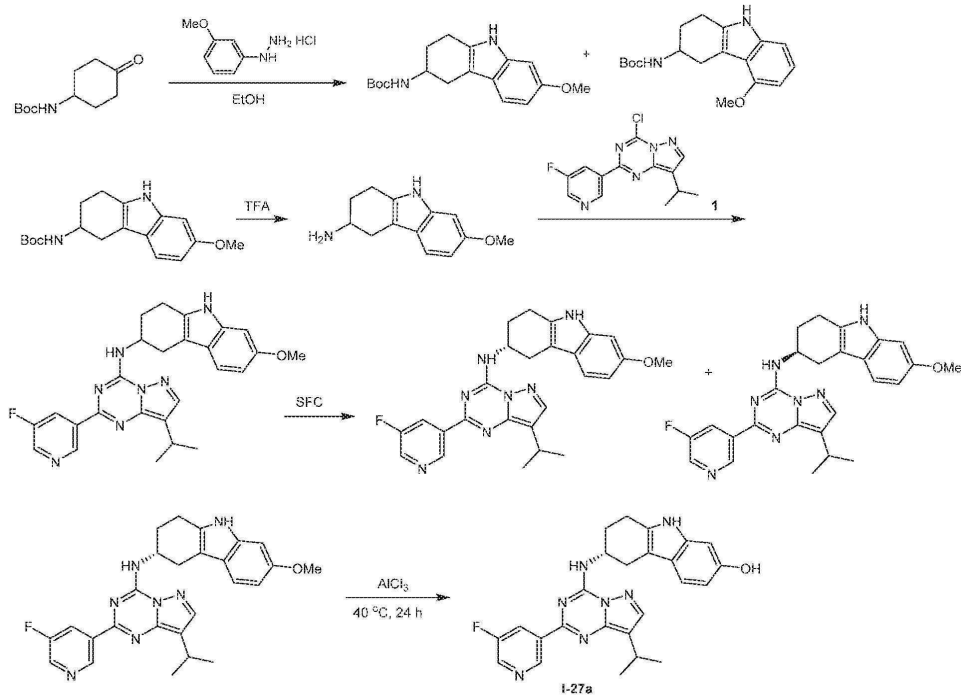
화합물 I-27a의 합성



I-27a

[0751]

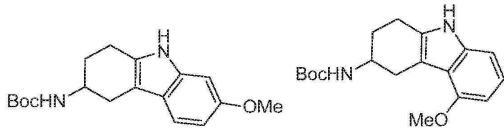
[0752] 합성 반응식:



[0753]

[0754] 1단계: *tert*-부틸 *N*-(5-메톡시-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-일)카바메이트 및 *tert*-부틸 *N*-(7-메톡시-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-일)카바메이트

[0755]



[0756]

EtOH(40mL) 중의 *tert*-부틸 *N*-(4-옥소사이클로헥실)카바메이트(2g, 9.38mmol, 2.00mL, 1eq) 및 (3-메톡시페닐)하이드라진;하이드로클로라이드(1.64g, 9.38mmol, 1eq)의 혼합물을 70°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(순수한 PE에서부터 PE/EtOAc = 3/1까지)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 *N*-(5-메톡시-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-일)카바메이트(360mg, 1.10mmol, 11.7% 수율, 96.5% 순도)를 황색 고형물로 수득하였다 (TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.40).

[0757]

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.72 (s, 1H), 7.05-6.99 (m, 1H), 6.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.31 (dd, J = 5.3, 16.1 Hz, 1H), 2.88-2.74 (m, 3H), 2.14-2.04 (m, 1H), 1.98-1.89 (m, 1H), 1.47-1.43 (m, 9H); ES-LCMS m/z 261.1 [M-*t*-Bu+H] $^+$.

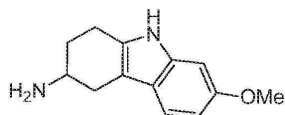
[0758]

그리고 *tert*-부틸 *N*-(7-메톡시-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-일)카바메이트(1.1g, 3.37mmol, 35.9% 수율, 96.9% 순도)를 황색 고형물로 수득하였다.

[0759]

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.61 (s, 1H), 7.28 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 2.3, 8.7 Hz, 1H), 4.68 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.03 (dd, J = 5.0, 15.3 Hz, 1H), 2.82-2.72 (m, 2H), 2.54 (dd, J = 6.8, 15.2 Hz, 1H), 2.07 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 1.95 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 1.44 (s, 9H); ES-LCMS m/z 261.2 [M-*t*-Bu+H] $^+$.

[0760] 2단계: 7-메톡시-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-아민

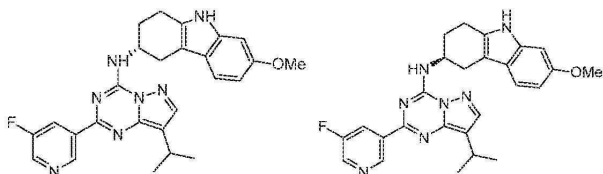


[0761]

[0762] DCM(8mL) 중의 *tert*-부틸 *N*-(7-메톡시-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-일)카바메이트(250mg, 765.66 μmol, 1eq)의 용액에 TFA(3.08g, 27.01mmol, 2mL, 35.28eq)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하여 7-메톡시-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-아민(270mg, 735.69μmol, 96.1% 수율, 90.0% 순도, TFA)을 황색 오일로 수득하였으며 이는 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

[0763]

[0764] 3단계: (3R)-*N*-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-7-메톡시-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-아민 및 (3S)-*N*-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-7-메톡시-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-아민



[0765]

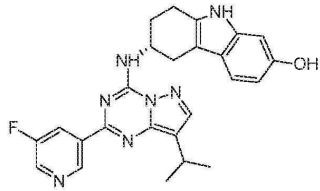
[0766] CH₃CN(20mL) 중의 4-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진(170mg, 513.42 μmol, 1eq), 7-메톡시-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-아민(230.65mg, 628.48 μmol, 1.22eq, TFA) 및 DIEA(265.42mg, 2.05mmol, 357.71μL, 4eq)의 혼합물을 70℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 5/1에서부터 2/1까지, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.2)에 의해 정제한 다음 키랄 SFC(컬럼: DAICEL CHIRALPAK AD-H (250mm*30mm, 5μm); 이동상: [0.1% NH₃H₂O IPA]; B%: 40%-40%)에 의해 분리하여 피크 1 (3R)-*N*-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-7-메톡시-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-아민(70mg, 139.55 μmol, 27.2% 수율, 94.0% 순도, SFC: R_t = 2.566min)을 황색 고형물로 수득하였고

[0767]

[0768] 피크 2 (3S)-*N*-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-7-메톡시-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-아민(110mg, 228.62 μmol, 44.5% 수율, 98.0% 순도, R_t = 3.445min)을 황색 고형물로 수득하였다.

[0769]

[0770] 4단계: (6R)-6-[[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]아미노]-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-카바졸-2-올 (I-27a)



[0771]

[0772]

DCM(15mL) 중의 (3R)-N-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-7-메톡시-2,3,4,9-테트라하이드로-5H-카바졸-3-아민(70mg, 139.55 μmol, 1eq)의 용액에 AlCl₃(1g, 7.50mmol, 409.84 μl, 53.74eq)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 40°C에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM(50mL×3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(50mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 잔여물을 분취용 HPLC(컬럼: Xtimate C18 150*25mm*5um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 55%-85%, 8min)에 의해 정제한 후 동결건조시켜 (6R)-6-[[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]아미노]-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-카바졸-2-올(19.20mg, 36.20 μmol, 25.9% 수율, 100.0% 순도, 2HCl, SFC: R_t = 1.170min, ee = 97.588%, [α]_D^{25.6} = +5.799 (MeOH, c = 0.051g/100mL))을 황색 고형물로 수득하였다.

[0773]

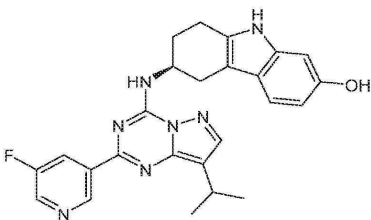
[0774]

[0775]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.44 (s, 1H), 8.72-8.65 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.19 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 2.3, 8.3 Hz, 1H), 4.78 (m, 1H), 3.30-3.22 (m, 2H), 3.01-2.85 (m, 3H), 2.41-2.33 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 1H), 1.42 (d, J = 7.0 Hz, 6H); ES-LCMS m/z 458.3 [M+H]⁺.

실시예 29

화합물 I-27b의 합성

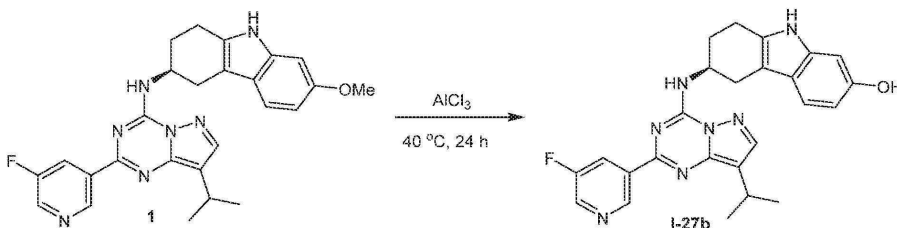


I-27b

[0776]

[0777]

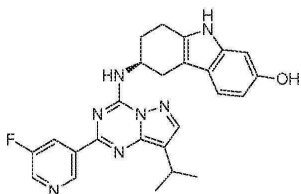
합성 반응식:



[0778]

[0779]

1단계: (6S)-6-[[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]아미노]-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-카바졸-2-올 (I-27b)



[0780]

[0781]

DCM(15mL) 중의 (3S)-N-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-7-메톡시-2,3,4,9-테트라하이드로-5H-카바졸-3-아민(90mg, 187.05 μmol, 1eq)을 AlCl₃(1g, 7.50mmol, 409.84 μl,

40.09eq)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 40℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM(50mL×3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(50mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 잔여물을 분취용 HPLC (컬럼: Xtimate C18 150*25mm*5um; 이동상: [물(0.05%HC1)-ACN]; B%: 55%-85%, 8min)에 의해 정제한 후 동결건조시켜 (6S)-6-[[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]아미노]-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-카바졸-2-올(17.76mg, 33.48 μmol, 17.9% 수율, 100.0% 순도, 2HCl, SFC: R_t = 0.861min, [α]_D^{25.6} = -19.229 (MeOH, c = 0.051g/100mL))을 황색 고형물로 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.45 (s, 1H), 8.73-8.66 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.19 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 2.1, 8.4 Hz, 1H), 4.82 (m, 1H), 3.30-3.22 (m, 2H), 3.03-2.85 (m, 3H), 2.36 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 2.30-2.21 (m, 1H), 1.43 (d, J = 7.0 Hz, 6H); ES-LCMS m/z 458.3 [M+H]⁺.

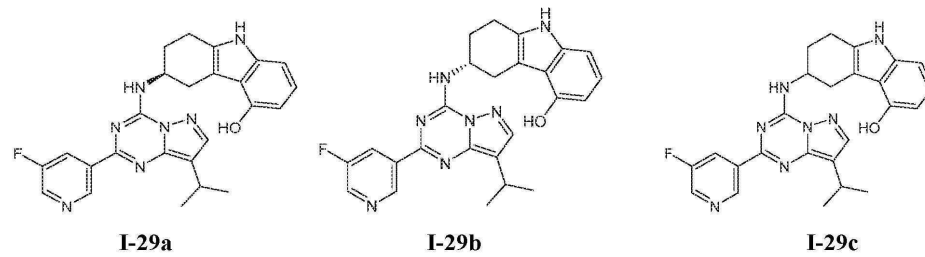
[0782]

[0783]

실시예 30

[0784]

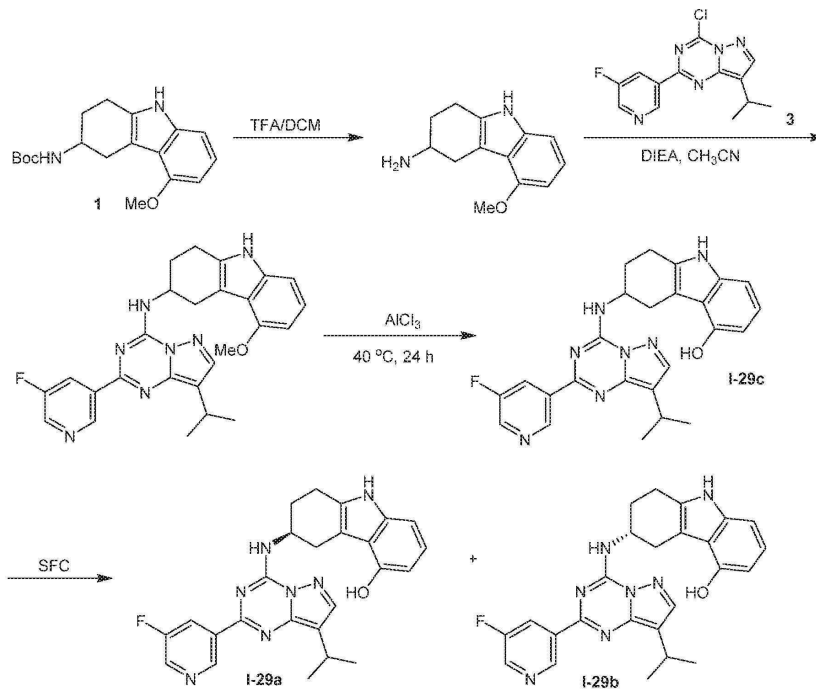
화합물 I-29a, I-29b 및 I-29c의 합성



[0785]

[0786]

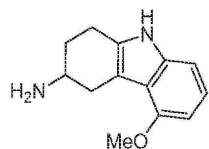
합성 반응식:



[0787]

[0788]

1단계: 5-메톡시-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-아민



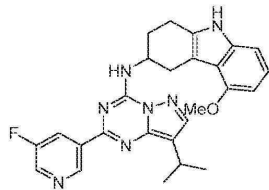
[0789]

[0790] DCM(8mL) 중의 *tert*-부틸 *N*-(5-메톡시-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-일)카바메이트(170mg, 526.56 μ mol, 1eq)의 용액에 TFA(3.08g, 27.01mmol, 2mL, 51.30eq)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 20°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하여 5-메톡시-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(180mg, 511.17 μ mol, 97.1% 수율, 93.8% 순도, TFA)을 갈색 오일로 수득하였다. 생성물은 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 6.99-6.93 (m, 1H), 6.90-6.87 (m, 1H), 6.46 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.64-3.59 (m, 1H), 3.49 (dd, J = 5.1, 15.7 Hz, 1H), 3.01-2.90 (m, 3H), 2.30-2.23 (m, 1H), 2.06-2.01 (m, 1H); ES-LCMS m/z 217.3 [M+H]⁺.

[0791]

[0792] 2단계: *N*-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진-4-일]-5-메톡시-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민



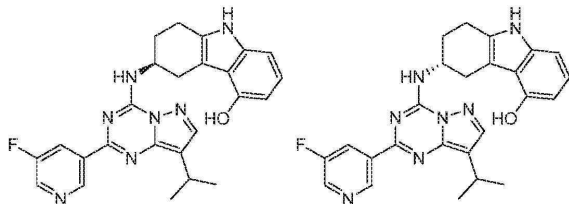
[0793]

[0794] CH₃CN(10mL) 중의 4-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진(120mg, 362.41 μ mol, 1eq), 5-메톡시-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(153.14mg, 434.90 μ mol, 1.2eq, TFA) 및 DIEA(187.35mg, 1.45mmol, 252.50 μ l, 4eq)의 혼합물을 70°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하였다. 갈색 고형물(200mg)을 PE/EtOAc(1/1, 20mL)에 첨가하고 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 현탁액을 여과하고 고형물을 수집하고, PE/EtOAc(2/1, 5mL \times 2)로 세척하고, 진공하에 처리하여 *N*-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진-4-일]-5-메톡시-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(180mg, 335.93 μ mol, 92.7% 수율, 88.0% 순도)을 황색 고형물로 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.78 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.99 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.82 (s, 2H), 8.70 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.47-8.40 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 6.40 (dd, J = 1.8, 6.8 Hz, 1H), 4.78 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.61 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 3.13 (d, J = 3.0 Hz, 2H), 2.83 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 2.16 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 1.38 (d, J = 7.0 Hz, 6H); ES-LCMS m/z 472.3 [M+H]⁺.

[0795]

[0796] 3단계: (6*S*)-6-[[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진-4-일]아미노]-6,7,8,9-테트라하이드로-5*H*-카바졸-4-올 (I-29a) 및 (6*R*)-6-[[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진-4-일]아미노]-6,7,8,9-테트라하이드로-5*H*-카바졸-4-올 (I-29b)



[0797]

[0798] DCM(20mL) 중의 *N*-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진-4-일]-5-메톡시-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(170mg, 317.27 μ mol, 1eq)의 용액에 AlCl₃(2g, 15.00mmol, 819.67 μ l, 47.28eq)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 40°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM(50mL \times 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(50mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 분취용 HPLC(컬럼: Xtimate C18 150 \times 25mm \times 5 μ m; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 55%-85%, 8min)에 의해 정제한 다음 키랄 SFC(컬럼: DAICEL CHIRALPAK AD(250mm \times 30mm, 10 μ m); 이동상: [0.1% NH₃·H₂O EtOH]; B%: 50%-50%)에 의해 분리하여 에난티오머(15.72mg, 34.36 μ mol, 10.8% 수율, 100.0% 순도, SFC: R_t =

1.284min, $[\alpha]_D^{26.1} = -19.164$ (MeOH, $c = 0.022\text{g}/100\text{mL}$))를 황색 고형물로 수득하였고

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.42 (s, 1H), 8.56-8.49 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 6.85-6.78 (m, 2H), 6.33 (dd, $J = 1.8, 6.8$ Hz, 1H), 4.80 (m, 1H), 3.62 (dd, $J = 5.3, 15.8$ Hz, 1H), 3.30-3.26 (m, 1H), 3.16 (dd, $J = 8.7, 15.4$ Hz, 1H), 3.03-2.90 (m, 2H), 2.36 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 2.28-2.19 (m, 1H), 1.42 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H); ES-LCMS m/z 458.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[0799]

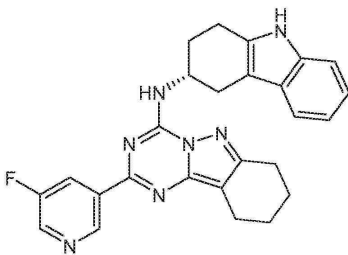
[0800] 나머지 에난티오머(15.15mg, 33.11 μmol , 10.4% 수율, 100.0% 순도, SFC: $R_t = 1.853\text{min}$, $[\alpha]_D^{25.8} = +16.454$ (MeOH, $c = 0.007\text{g}/100\text{mL}$))를 황색 고형물로 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.42 (s, 1H), 8.56-8.49 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 6.86-6.78 (m, 2H), 6.33 (dd, $J = 1.6, 6.7$ Hz, 1H), 4.80 (m, 1H), 3.62 (dd, $J = 5.0, 15.3$ Hz, 1H), 3.30-3.25 (m, 1H), 3.16 (dd, $J = 8.5, 15.8$ Hz, 1H), 3.06-2.89 (m, 2H), 2.36 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 2.29-2.18 (m, 1H), 1.42 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H); ES-LCMS m/z 458.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0801]

[0802] 실시예 31

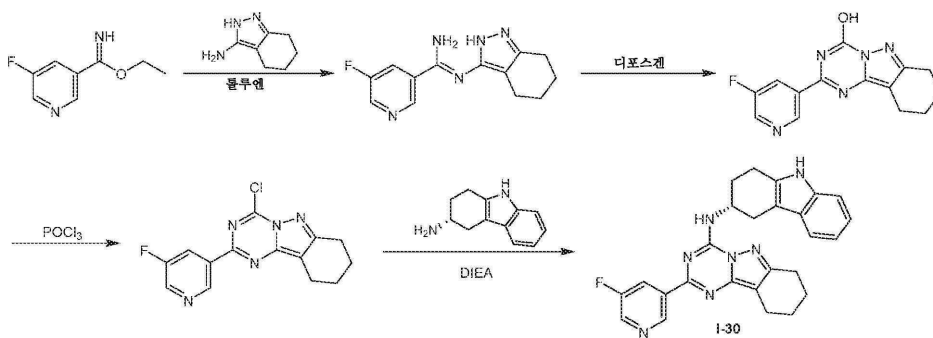
[0803] 화합물 I-30의 합성



I-30

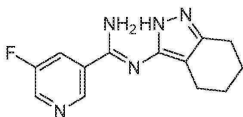
[0804]

[0805] 합성 반응식:



[0806]

[0807] 1단계: 5-플루오로-N'-(4,5,6,7-테트라하이드로-2H-인다졸-3-일)피리딘-3-카복사미딘



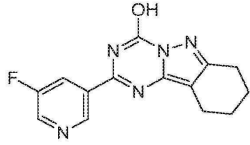
[0808]

[0809] 톨루엔(5mL) 중의 에틸 5-플루오로피리딘-3-카복사이미데이트(100mg, 564.91 μmol , 1eq)의 교반된 용액에 4,5,6,7-테트라하이드로-2H-인다졸-3-아민(98.09mg, 564.91 μmol , 1eq, HCl)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 120 $^{\circ}\text{C}$ 에서 12시간 동안 N_2 분위기하에 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음-물 수조하에 0 $^{\circ}\text{C}$ 로 냉각시키고 여과하였다. 필터 케이크를 농축하여 5-플루오로-N'-(4,5,6,7-테트라하이드로-2H-인다졸-3-일)피리딘-3-카복사미딘(139mg, 482.49 μmol , 85.4% 수율, 90.0% 순도)을 황색 고형물로 수득하였으며 이는 추가로 정제하지 않고 다음 단계에

서 사용하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.08 (s, 1H), 10.62 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 8.97-8.84 (m, 2H), 8.31 (td, *J* = 2.3, 9.0 Hz, 1H), 2.60 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.49 (m, 2H), 1.70 (dd, *J* = 6.7, 13.6 Hz, 4H); ES-LCMS *m/z* 260.1 [M+H]⁺.

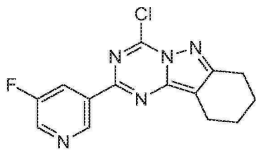
[0810]
[0811] 2단계: 2-(5-플루오로-3-피리딜)-7,8,9,10-테트라하이드로-[1,3,5]트리아지노[1,2-*b*]인다졸-4-올



[0812]
[0813] 1,4-디옥산(2.5mL) 및 THF(2.5mL) 중의 5-플루오로-*N'*-(4,5,6,7-테트라하이드로-2*H*-인다졸-3-일)피리딘-3-카복사미딘(139mg, 482.49 μmol, 1eq)의 교반된 용액에 트리포스겐(114.54mg, 578.98 μmol, 69.84 μL, 1.2eq)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하여 2-(5-플루오로-3-피리딜)-7,8,9,10-테트라하이드로-[1,3,5]트리아지노[1,2-*b*]인다졸-4-올(135mg, 조약함)을 황색 오일로 수득하였으며 이는 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

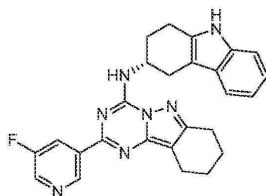
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.14 (s, 1H), 8.79 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.41 (td, *J* = 2.1, 9.3 Hz, 1H), 2.82 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.76 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 1.87 (dd, *J* = 8.7, 15.2 Hz, 4H); ES-LCMS *m/z* 286.1 [M+H]⁺.

[0814]
[0815] 3단계: 4-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)-7,8,9,10-테트라하이드로-[1,3,5]트리아지노[1,2-*b*]인다졸



[0816]
[0817] 톨루엔(6mL) 중의 2-(5-플루오로-3-피리딜)-7,8,9,10-테트라하이드로-[1,3,5]트리아지노[1,2-*b*]인다졸-4-올(135mg, 473.23 μmol, 1eq)의 교반된 용액에 DIEA(183.48mg, 1.42mmol, 247.28 μL, 3eq) 및 POC₁₃(742.50mg, 4.84mmol, 450.00 μL, 10.23eq)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 120°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하여 4-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)-7,8,9,10-테트라하이드로-[1,3,5]트리아지노[1,2-*b*]인다졸(150mg, 조약함, 2HCl)을 갈색 오일로 수득하였으며 이는 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다. ES-LCMS *m/z* 304.0, 306.1 [M+H]⁺.

[0818] 4단계: (3*R*)-*N*-[8-이소프로필-2-(1,2,4-트리아졸-1-일)피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민 (I-30)



[0819]
[0820] ACN(10mL) 중의 4-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)-7,8,9,10-테트라하이드로-[1,3,5]트리아지노[1,2-*b*]인다졸(150mg, 398.25 μmol, 1eq, 2HCl)의 용액에 DIEA (257.35mg, 1.99mmol, 346.84 μL, 5eq) 및 (3*R*)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(74.18mg, 398.25 μmol, 1eq)을 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 분취용 HPLC(HCl 조건; 컬럼: DuraShell 150*25mm*5um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 59%-89%, 8min)로 정제하였다. 목적하는 분획을 동결건조시켜 2-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[(3*R*)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-일]-7,8,9,10-테트라하이드로-[1,3,5]트리아지노[1,2-*b*]인다졸-4-아민(60.53mg, 114.98 μmol, 28.9% 수율, 100.0% 순도, 2HCl, [α]_D^{30.4} = +8.157 (DMSO, c =

0.108g/100mL)을 황색 고형물로 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.40 (s, 1H), 8.61-8.54 (m, 2H), 7.38 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.04 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.99-6.93 (m, 1H), 4.84 (m, 1H), 3.28 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 3.11-2.88 (m, 3H), 2.81 (td, *J* = 5.9, 11.7 Hz, 4H), 2.43-2.20 (m, 2H), 1.91 (dd, *J* = 7.1, 13.9 Hz, 4H); ES-LCMS *m/z* 454.2 [M+H]⁺.

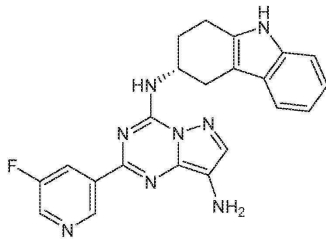
[0821]

[0822]

실시예 32

[0823]

화합물 I-31의 합성

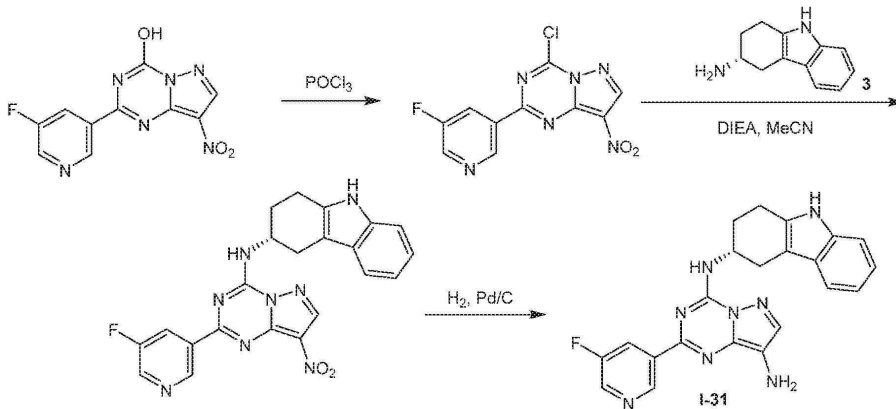


I-31

[0824]

[0825]

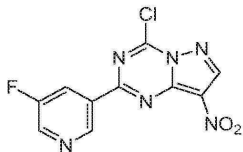
합성 반응식:



[0826]

[0827]

1단계: 4-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-니트로-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진



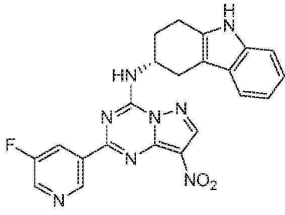
[0828]

[0829]

톨루엔(10mL) 중의 2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-니트로-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-올(500mg, 1.81mmol, 1eq)의 용액에 POCl₃(33.00g, 215.22mmol, 20mL, 118.88eq) 및 DIEA(701.94mg, 5.43mmol, 946.01μL, 3eq)를 첨가하였다. 혼합물을 120°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하여 4-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-니트로-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진(533.39mg, 조약함)을 갈색 고형물로 수득하였으며 이는 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다. ES-LCMS *m/z* 295.0, 297.0 [M+H]⁺.

[0830]

2단계: (3*R*)-*N*-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-니트로-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민)



[0831]

[0832]

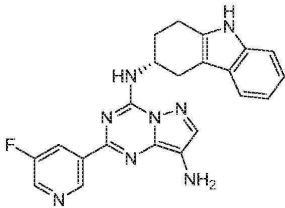
CH₃CN(30mL) 중의 4-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-니트로-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진(300mg, 1.02mmol, 1eq)의 용액에 DIEA(526.40mg, 4.07mmol, 709.43 μ l, 4eq) 및 (3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-아민(189.65mg, 1.02mmol, 1eq)을 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 섬광 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 100/1에서부터 1/1까지, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.3)에 의해 정제하여 (3R)-N-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-니트로-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-아민(100mg, 225.01 μ mol, 22.1% 수율, 100.0% 순도)을 황색 고형물로 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.59 (s, 1H), 8.66 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.60-8.53 (m, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.16-7.10 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.03 (m, 1H), 3.40 (dd, *J* = 4.9, 15.7 Hz, 1H), 3.11-2.93 (m, 3H), 2.44-2.33 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* 445.1 [M+H]⁺.

[0833]

[0834]

3단계: 2-(5-플루오로-3-피리딜)-N4-[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-일]피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4,8-디아민 (I-31)



[0835]

[0836]

H₂O(5mL) 및 EtOH(20mL) 중의 (3R)-N-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-니트로-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-아민(60mg, 135.01 μ mol, 1eq), Zn(353.13mg, 5.40mmol, 40eq) 및 NH₄Cl(288.87mg, 5.40mmol, 40eq)의 혼합물을 탈기하고 N₂로 3회 퍼징하고, 혼합물을 25°C에서 12시간 동안 N₂ 분위기하에 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 여액을 감압하에 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 분취용 HPLC(컬럼: YMC-Actus Triart C18 100*30mm*5 μ m; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 30%-58%, 9min)로 정제한 후 동결건조시켜 2-(5-플루오로-3-피리딜)-N4-[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-일]피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4,8-디아민(17.03mg, 39.37 μ mol, 29.2% 수율, 95.8% 순도, [α]_D^{29.6} = +20.592 (DMSO, c = 0.038g/100mL)을 갈색 고형물로 수득하였다.

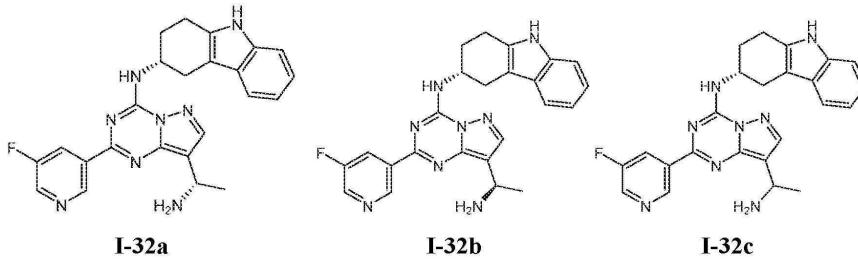
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.48 (s, 1H), 8.70-8.61 (m, 2H), 8.24 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.04 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.99-6.92 (m, 1H), 4.95 (m, 1H), 3.28 (s, 1H), 3.16-2.90 (m, 3H), 2.40 (s, 1H), 2.35-2.21 (m, 1H); ES-LCMS *m/z* 415.2 [M+H]⁺.

[0837]

[0838]

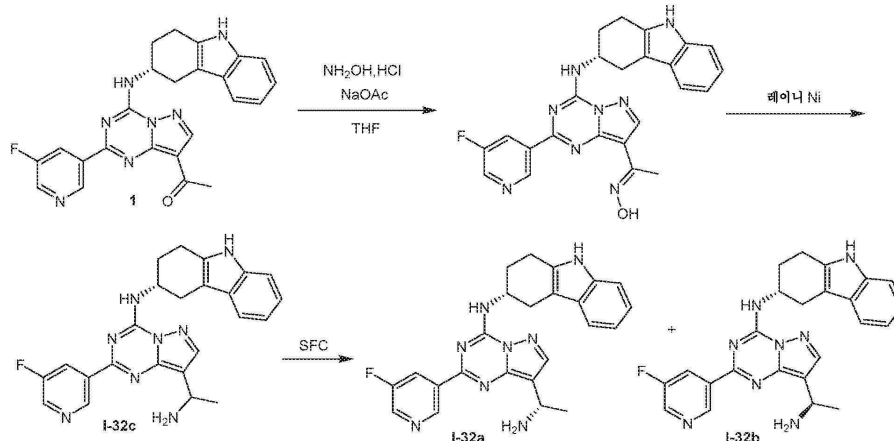
실시예 33

[0839] 화합물 I-32a, I-32b 및 I-32c의 합성



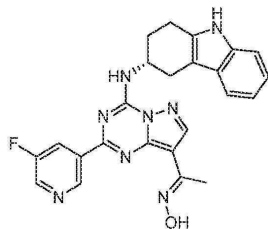
[0840]

[0841] 합성 반응식:



[0842]

[0843] 1단계: 1-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-4-[[*(3R)*-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-일]아미노]피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-8-일]에탄논 옥심



[0844]

[0845] THF(20mL) 중의 1-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-4-[[*(3R)*-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-일]아미노]피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-8-일]에탄논(200mg, 453.04 μmol , 1eq)의 용액에 $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ (37.78mg, 543.65 μmol , 1.2eq) 및 NaOAc (55.75mg, 679.56 μmol , 1.5eq)를 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 12시간 동안 N_2 분위기하에 교반하였다. 혼합물을 농축하고 물(20mL)을 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc (30mL×3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(20mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 농축하여 1-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-4-[[*(3R)*-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-일]아미노]피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-8-일]에탄논 옥심 (200mg, 413.17 μmol , 91.2% 수율, 94.3% 순도)을 황색 고형물로 수득하였으며 이는 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

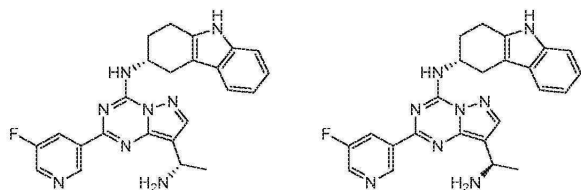
¹H

NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.38 (s, 1H), 8.56-8.52 (m, 1H), 8.51-8.41 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.37 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.06-6.99 (m, 1H), 6.97-6.89 (m, 1H), 4.84-4.81 (m, 1H), 3.28 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 3.09-2.88 (m, 3H), 2.59-2.51 (m, 3H), 2.42-2.20 (m, 2H); ES-LCMS m/z 457.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0846]

[0847] 2단계: (*3R*)-*N*-[8-[(1*S*)-1-아미노에틸]-2-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민 (I-32a) 및

(3R)-N-[8-[(1R)-1-아미노에틸]-2-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-아민 (I-32b)



[0848]

[0849]

MeOH(30mL) 중의 1-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-4-[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-일]아미노]피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-8-일]에탄올 옥심 (80mg, 165.27 μmol , 1eq), 레이니-Ni(100mg, 물을 제거하는데 필요함) 및 NH_3/MeOH (7M, 2.40mL)의 혼합물을 H_2 하에 (15psi) 25°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하였다. 여액을 감압하에 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 키랄 SFC(컬럼: Phenomenex-Amylose-1 (250mm*30mm, 5 μm); 이동상: [0.1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ EtOH]; B%: 40%-40%)에 의해 분리하여 피크 1 및 피크 2를 수득하였다. 피크들 중 하나를 감압하에 농축하였다. 잔여물을 분취용 HPLC(컬럼: Boston Prime C18 150*30mm 5 μm ; 이동상: [물(0.05% 암모니아 수산화물 v/v)-ACN]; B%: 43%-73%, 9min)에 의해 정제하였다. 목적하는 분획을 동결건조시켜 잔여물을 수득하였으며 이를 분취용 TLC(DCM/MeOH = 8/1, R_f = 0.30)에 의해 정제하여 에난티오머 (14.53mg, 32.84 μmol , 19.9% 수율, 100.0% 순도, SFC: R_t = 2.832, ee = 98.162%, $[\alpha]_D^{28.9}$ = -32.128 (MeOH, c = 0.020g/100mL))를 황색 고형물로 수득하였다.

¹H

NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.41 (s, 1H), 8.53 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.36 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.97-6.92 (m, 1H), 4.80-4.68 (m, 1H), 4.48 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.28-3.18 (m, 1H), 3.09-2.87 (m, 3H), 2.37 (s, 1H), 2.26 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 1.59 (d, J = 6.4 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 426.2 $[\text{M}-\text{NH}_2]^+$.

[0850]

[0851]

이들 피크의 나머지를 감압하에 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 키랄 SFC(컬럼: Phenomenex-Amylose-1 (250mm*30mm, 5 μm); 이동상: [0.1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ EtOH]; B%: 40%-40%)에 의해 분리하였다. 목적하는 분획을 감압하에 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 분취용 TLC(DCM/MeOH = 8/1, R_f = 0.30)에 의해 정제하여 나머지 에난티오머 (4.48mg, 9.70 μmol , 5.9% 수율, 95.8% 순도, SFC: R_t = 3.640, ee = 96.138%, $[\alpha]_D^{29.4}$ = -24.575 (MeOH, c = 0.006g/100mL))를 황색 고형물로 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm

9.40 (s, 1H), 8.53 (s, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.36 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.05-6.99 (m, 1H), 6.97-6.91 (m, 1H), 4.79-4.70 (m, 1H), 4.50-4.40 (m, 1H), 3.28-3.20 (m, 1H), 3.13-2.84 (m, 3H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 1H), 1.57 (d, J = 6.4 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 426.2 $[\text{M}-\text{NH}_2]^+$.

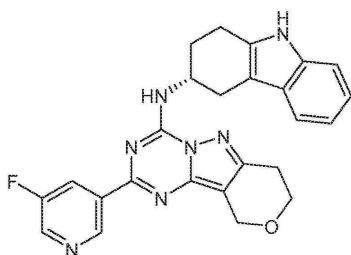
[0852]

[0853]

실시예 34

[0854]

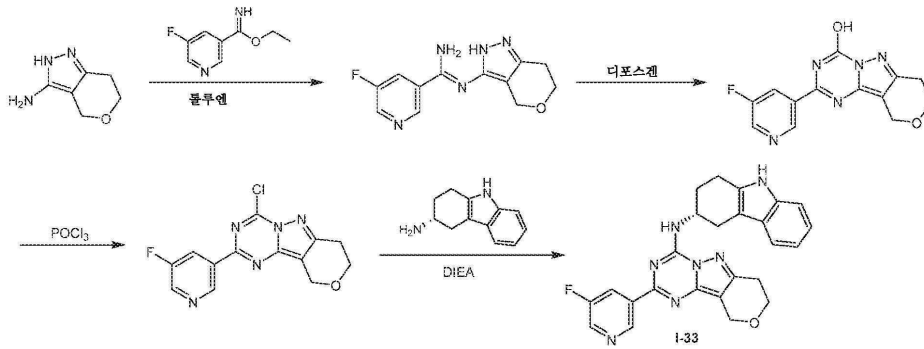
화합물 I-33의 합성



I-33

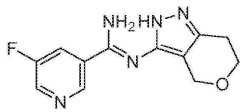
[0855]

[0856] 합성 반응식:



[0857]

[0858] 1단계: 5-플루오로-N'-(2,4,6,7-테트라하이드로피라노[4,3-c]피라졸-3-일)피리딘-3-카복사미딘



[0859]

[0860] 툴루엔(8mL) 중의 에틸 5-플루오로피리딘-3-카복사이미데이트(381.63mg, 2.16mmol, 1eq)의 교반된 용액에 2,4,6,7-테트라하이드로피라노[4,3-c]피라졸-3-아민(300mg, 2.16mmol, 1eq)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 120 °C에서 12시간 동안 N₂ 분위기하에 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음-물 수조하에 0°C로 냉각시키고 여과하였다. 필터 케이크를 농축하여 5-플루오로-N'-(2,4,6,7-테트라하이드로피라노[4,3-c]피라졸-3-일)피리딘-3-카복사미딘(415mg, 1.54mmol, 71.3% 수율, 96.8% 순도)을 황색 고형물로 수득하였으며 이는 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

[0861]

[0862] 2단계: 2-(5-플루오로-3-피리딜)-8,10-디하이드로-7H-피라노[2,3]피라졸로[2,4-c][1,3,5]트리아진-4-올

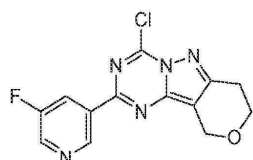


[0863]

[0864] 1,4-디옥산(2.5mL) 및 THF(2.5mL) 중의 5-플루오로-N'-(2,4,6,7-테트라하이드로피라노[4,3-c]피라졸-3-일)피리딘-3-카복사미딘(415mg, 1.54mmol, 1eq)의 교반된 용액에 디포스젠(760.49mg, 3.84mmol, 463.71μL, 2.5eq)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80°C에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 28°C로 냉각시키고 여과하였다. 필터 케이크를 농축하여 2-(5-플루오로-3-피리딜)-8,10-디하이드로-7H-피라노[2,3]피라졸로[2,4-c][1,3,5]트리아진-4-올(450mg, 조약함, HCl)을 갈색 고형물로 수득하였으며 이는 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

[0865]

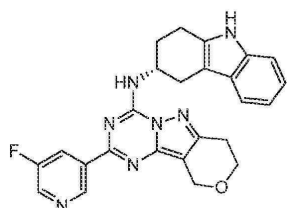
[0866] 3단계: 4-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)-8,10-디하이드로-7H-피라노[2,3]피라졸로[2,4-c][1,3,5]트리아진



[0867]

[0868] 톨루엔(5mL) 중의 2-(5-플루오로-3-피리딜)-8,10-디하이드로-7H-피라노[2,3]피라졸로[2,4-c][1,3,5]트리아진-4-올(150mg, 463.38 μmol , 1eq, HCl)의 교반된 용액에 DIEA(179.66mg, 1.39mmol, 242.13 μl , 3eq) 및 POCl₃(726.84mg, 4.74mmol, 440.51 μl , 10.23eq)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 120℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하여 4-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)-8,10-디하이드로-7H-피라노[2,3]피라졸로[2,4-c][1,3,5]트리아진(160mg, 조약함, 2HCl)을 갈색 고형물로 수득하였으며 이는 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다. ES-LCMS m/z 306.1, 308.0 [M+H]⁺.

[0869] 4단계: (3R)-N-[8-이소프로필-2-(1,2,4-트리아졸-1-일)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-아민 (I-33)



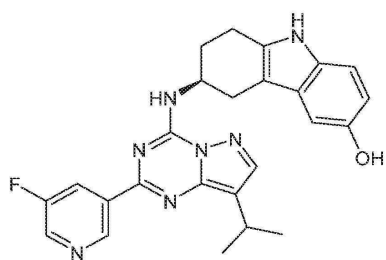
[0870]

[0871] ACN(10mL) 중의 4-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)-8,10-디하이드로-7H-피라노[2,3]피라졸로[2,4-c][1,3,5]트리아진(160mg, 422.59 μmol , 1eq, 2HCl)의 용액에 DIEA(273.08mg, 2.11mmol, 368.03 μl , 5eq) 및 (3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-아민(82.64mg, 443.72 μmol , 1.05eq)을 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 분취용 HPLC(HCl 조건; 컬럼: DuraShell 150*25mm*5 μm ; 이동상: [물(0.04% HCl)-ACN]; B%: 52%-82%, 8min)에 의해 정제하였다. 목적하는 분획을 동결건조시켜 2-(5-플루오로-3-피리딜)-N-[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-일]-8,10-디하이드로-7H-피라노[2,3]피라졸로[2,4-c][1,3,5]트리아진-4-아민(34.1mg, 64.53 μmol , 15.3% 수율, 100.0% 순도, 2HCl, $[\alpha]_D^{28.6} = +17.400$ (DMSO, $c = 0.050\text{g}/100\text{mL}$)을 황색 고형물로 수득하였다.

[0872]

[0873] 실시예 35

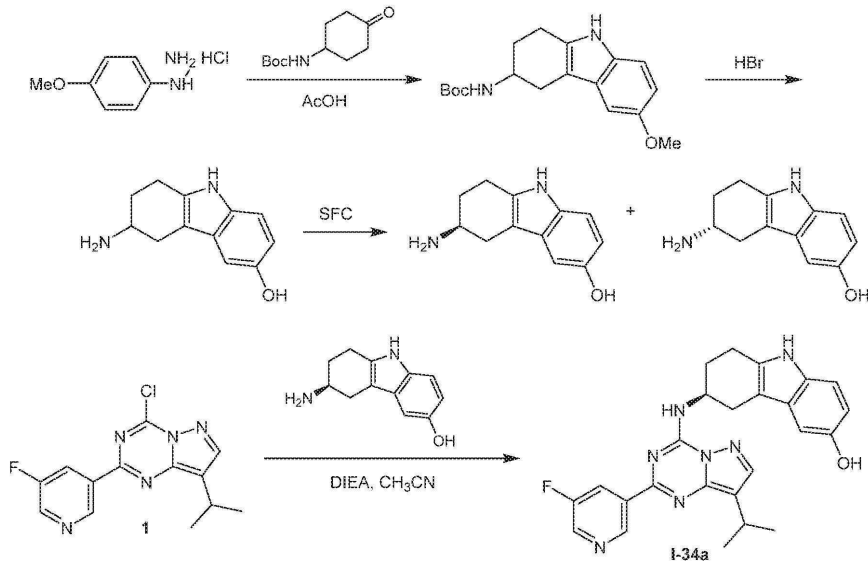
[0874] 화합물 I-34a의 합성



I-34a

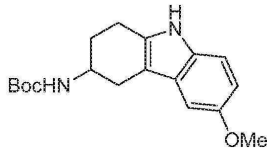
[0875]

[0876] 합성 반응식:



[0877]

[0878] 1단계: *tert*-부틸 *N*-(6-메톡시-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-일)카바메이트



[0879]

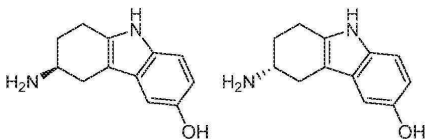
[0880] EtOH(40mL) 중의 (4-메톡시페닐)하이드라진(2g, 11.45mmol, 1eq, HCl)의 용액에 *tert*-부틸 *N*-(4-옥소사이클로헥실)카바메이트(2.44g, 11.45mmol, 2.44mL, 1eq)를 첨가한 다음 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 100/1에서부터 3/1까지, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.4) 상에서 정제하여 *tert*-부틸 *N*-(6-메톡시-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-일)카바메이트(2.9g, 8.71mmol, 76.1% 수율, 95.0% 순도)를 황색 고형물로 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz,

CD_3OD) δ ppm 7.11 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 3.88-3.81 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.97 (dd, J = 5.3, 14.8 Hz, 1H), 2.86-2.75 (m, 2H), 2.48 (dd, J = 9.2, 14.8 Hz, 1H), 2.11 (dd, J = 3.3, 8.2 Hz, 1H), 1.88-1.75 (m, 1H), 1.46 (s, 9H); ES-LCMS m/z 317.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0881]

[0882] 2단계: (6*S*)-6-아미노-6,7,8,9-테트라하이드로-5*H*-카바졸-3-올 및 (6*R*)-6-아미노-6,7,8,9-테트라하이드로-5*H*-카바졸-3-올



[0883]

[0884] HBr(10mL) 중의 *tert*-부틸 *N*-(6-메톡시-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-일)카바메이트(500mg, 1.50mmol, 1eq)의 용액을 120℃에서 2시간 동안 교반하였다. TLC(PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.40)는 출발 재료가 보이지 않았으며 다공도가 더 큰 하나의 주요 신규 지점이 검출되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 키랄 SFC(컬럼: DAICEL CHIRALPAK AD(250mm*30mm, 10um); 이동상: [0.1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ EtOH]; B: 50%-50%)에 의해 분리하여 (6*S*)-6-아미노-6,7,8,9-테트라하이드로-5*H*-카바졸-3-올(90mg, 432.98 μmol , 28.9% 수율, 97.3% 순도, SFC: R_t = 3.057)을 회색 고형물로 수득하였다.

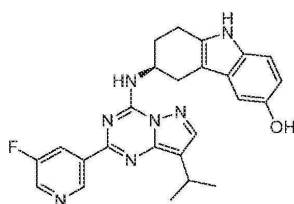
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7.04 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.56 (dd, *J* = 2.4, 8.6 Hz, 1H), 3.23-3.11 (m, 1H), 2.92 (dd, *J* = 4.6, 14.7 Hz, 1H), 2.85-2.75 (m, 2H), 2.37 (dd, *J* = 8.8, 14.7 Hz, 1H), 2.11-2.02 (m, 1H), 1.75 (tdd, *J* = 7.9, 10.2, 12.6 Hz, 1H); ES-LCMS *m/z* 203.2 [M+H]⁺.

[0885]

[0886] 또한 (6*R*)-6-아미노-6,7,8,9-테트라하이드로-5*H*-카바졸-3-올(90mg, 435.20 μmol, 29.0% 수율, 97.8% 순도, SFC: *R*_t = 3.863)을 회색 고형물로 수득하였다.

[0887]

[0888] 3단계: (6*S*)-6-[[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진-4-일]아미노]-6,7,8,9-테트라하이드로-5*H*-카바졸-3-올 (I-34a)



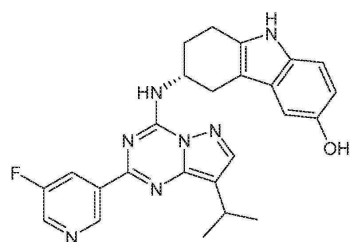
[0889]

[0890] ACN(10mL) 중의 4-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진(100mg, 336.29 μmol, 1eq), (6*S*)-6-아미노-6,7,8,9-테트라하이드로-5*H*-카바졸-3-올(69.90mg, 336.29 μmol, 1eq) 및 DIEA(173.85mg, 1.35mmol, 234.30 μl, 4eq)의 혼합물을 80℃에서 10시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 분취용 HPLC(컬럼: Agela ASB 150*25mm*5um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 55%-85%, 8min)에 의해 정제한 후 동결건조시켜 (6*S*)-6-[[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진-4-일]아미노]-6,7,8,9-테트라하이드로-5*H*-카바졸-3-올(16.09mg, 28.70 μmol, 8.5% 수율, 94.6% 순도, 2HCl, SFC: *R*_t = 2.082, ee = 97.2%, [α]_D^{31.0} = -54.724, DMSO, c = 0.040g/100mL)을 황색 고형물로 수득하였다.

[0891]

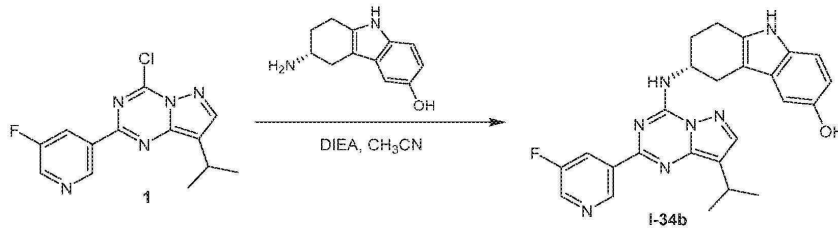
[0892] 실시예 36

[0893] 화합물 I-34b의 합성



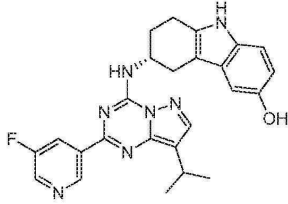
[0894]

[0895] 합성 반응식:



[0896]

[0897] 1단계: (6R)-6-[[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]아미노]-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-카바졸-3-올 (I-34b)



[0898]

[0899] ACN(10mL) 중의 4-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진(100mg, 336.29 μmol , 1eq), (6R)-6-아미노-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-카바졸-3-올(69.55mg, 336.29 μmol , 1eq) 및 DIEA(173.85mg, 1.35mmol, 234.30 μl , 4eq)의 혼합물을 80°C에서 10시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하였다. 잔여물을 분취용 HPLC(컬럼: Agela ASB 150*25mm*5 μm ; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 55%-85%, 8min)에 의해 정제한 후 동결건조시켜 (6R)-6-[[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]아미노]-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-카바졸-3-올(15.02mg, 27.13 μmol , 8.1% 수율, 95.8% 순도, 2HCl, SFC: $R_t = 3.105$, $[\alpha]_D^{30.9} = +14.611$, DMSO, $c = 0.022\text{g}/100\text{mL}$)을 황색 고형물로 수득하였다.

[0899]

[0900]

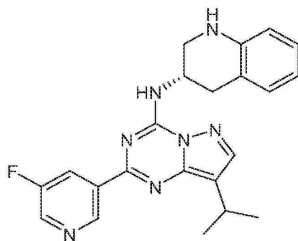
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 10.45 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.98 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.71 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.44 (dd, $J = 1.6, 9.9$ Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.09-7.04 (m, 1H), 6.66 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.53 (dd, $J = 2.3, 8.5$ Hz, 1H), 4.80 (m, 1H), 3.24 (td, $J = 7.0, 13.9$ Hz, 1H), 3.04-2.95 (m, 2H), 2.91-2.81 (m, 2H), 2.18 (s, 2H), 1.38 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H); ES-LCMS m/z 458.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0901]

실시예 37

[0902]

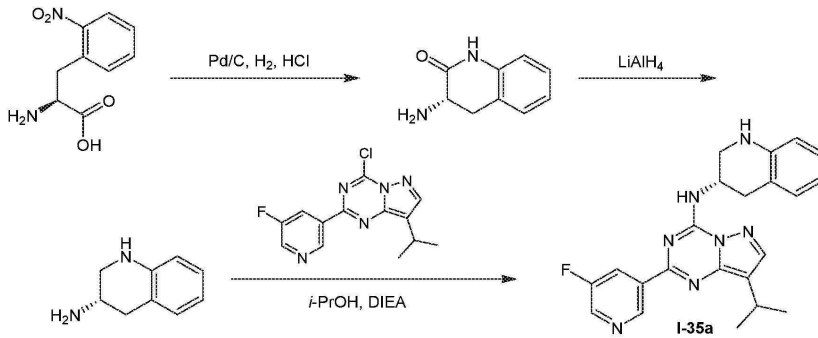
화합물 I-35a의 합성



I-35a

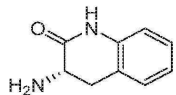
[0903]

[0904] 합성 반응식:



[0905]

[0906] 1단계: (3S)-3-아미노-3,4-디하이드로-1H-퀴놀린-2-온

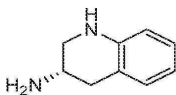


[0907]

[0908] MeOH(20mL) 중의 (2S)-2-아미노-3-(2-니트로페닐)프로판산(500mg, 2.38mmol, 1eq)의 용액에 HCl(12M, 198.24 μ l, 1eq) 및 Pd/C(1g, 10% 순도)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 40℃에서 H₂ 분위기하에 (50psi) 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 농축하여 (3S)-3-아미노-3,4-디하이드로-1H-퀴놀린-2-온(420mg, 2.33mmol, 98.0% 수율, 90.0% 순도)을 황색 고형물로 수득하였으며 이는 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

[0909]

[0910] 2단계: (3S)-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-3-아민

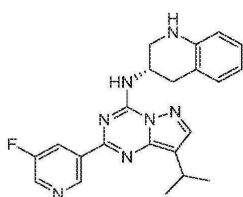


[0911]

[0912] THF(15mL) 중의 (3S)-3-아미노-3,4-디하이드로-1H-퀴놀린-2-온(120mg, 665.89 μ mol, 1eq)의 용액에 LAH(126.35mg, 3.33mmol, 5eq)를 0℃에서 분획별로 첨가하였다. 반응 혼합물을 40℃에서 2시간 동안 교반하였다. H₂O(1mL), 10% NaOH 용액(1mL) 및 H₂O(3mL)을 천천히 첨가하여 반응을 급랭시켰다. 이어서, MgSO₄를 첨가하고 여과하였다. 여액을 농축하여 (3S)-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-3-아민(120mg, 603.22 μ mol, 90.6% 수율, 74.5% 순도)을 황색 고형물로 수득하였으며 이는 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

[0913]

[0914] 3단계: (3S)-N-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-3-아민 (I-35a)



[0915]

[0916] ACN(10mL) 중의 4-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진(100mg,

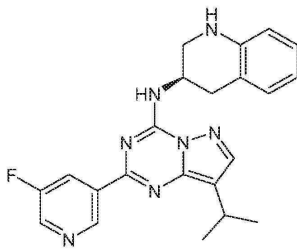
336.29 μmol , 1eq), (3S)-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-3-아민(66.90mg, 336.29 μmol , 1eq) 및 DIEA(173.85mg, 1.35mmol, 234.30 μl , 4eq)의 혼합물을 80 $^{\circ}\text{C}$ 에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 분취용 HPLC(컬럼: Agela ASB 150*25mm*5 μm ; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 65%-95%, 8min)에 의해 정제한 후 동결건조시켜 (3S)-N-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-3-아민(69.33mg, 132.86 μmol , 39.5% 수율, 98.3% 순도, 3HCl, SFC: Rt = 4.759, ee = 99%, $[\alpha]_D^{29.2} = 5.265$, DMSO, c = 0.032g/100mL)을 황색 고형물로 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.47 (s, 1H), 8.67-8.59 (m, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.33-7.26 (m, 2H), 7.21-7.13 (m, 1H), 7.10 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.06 (s, 1H), 3.83 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 3.68-3.59 (m, 1H), 3.47-3.38 (m, 1H), 3.32-3.21 (m, 2H), 1.43 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H); ES-LCMS m/z 404.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0917]

[0918] 실시예 38

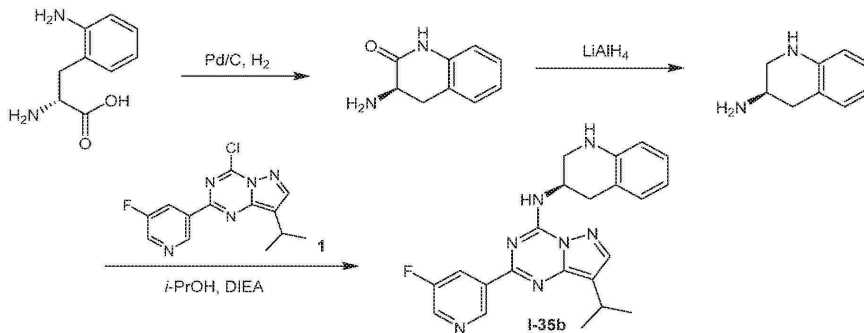
[0919] 화합물 I-35b의 합성



I-35b

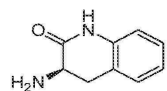
[0920]

[0921] 합성 반응식:



[0922]

[0923] 1단계: (3R)-3-아미노-3,4-디하이드로-1H-퀴놀린-2-온



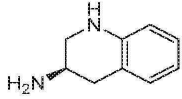
[0924]

[0925] N_2 분위기하에 MeOH(20mL) 및 농축 HCl(12M, 0.1mL, 36% 순도, 0.5eq) 중의 (2R)-2-아미노-3-(2-니트로페닐)프로판산(500.00mg, 2.38mmol, 1eq)의 용액에 Pd/C(50mg, 2.38mmol, 10% 순도)를 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 40 $^{\circ}\text{C}$ 에서 H_2 분위기하에 교반하였다. 혼합물을 여과하고 여액을 농축하여 (3R)-3-아미노-3,4-디하이드로-1H-퀴놀린-2-온(500mg, 2.27mmol, 95.2% 수율, 90.0% 순도, HCl)을 오프화이트색 고형물로 수득하였으며 이는 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

[0926]

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.31-7.24 (m, 2H), 7.11-7.03 (m, 1H), 6.95 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.22 (dd, $J = 6.7$, 14.7 Hz, 1H), 3.31-3.25 (m, 1H), 3.21-3.12 (m, 1H); ES-LCMS m/z 163.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0927] 2단계: (R)-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-3-아민



[0928]

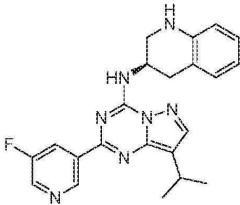
[0929] N₂ 분위기하에 0°C에서 THF(20mL) 중의 (3R)-3-아미노-3,4-디하이드로-1H-퀴놀린-2-온(150mg, 832.36 μmol, 1eq, HCl)의 용액에 LAH(157.94mg, 4.16mmol, 5eq)를 첨가하였다. 혼합물을 40°C에서 3시간 동안 교반하였다. H₂O(0.5mL), 10% NaOH 용액(0.5mL) 및 H₂O(1.5mL)를 차례로 천천히 첨가하여 반응을 급랭시켰다. 이어서, Na₂SO₄를 첨가하고 여과하였다. 여액을 농축하여 (3R)-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-3-아민(100mg, 조약함)을 갈색 오일로 수득하였으며 이는 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

¹H NMR (400 MHz,

CD₃OD) δ ppm 6.93-6.86 (m, 2H), 6.57-6.48 (m, 2H), 3.29-3.26 (m, 1H), 3.17 (s, 1H), 2.99-2.91 (m, 2H), 2.55 (dd, *J* = 7.6, 16.4 Hz, 1H); ES-LCMS *m/z* 149.1 [M+H]⁺.

[0930]

[0931] 3단계: (R)-N-(2-(5-플루오로피리딘-3-일)-8-이소프로필피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일)-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-3-아민 (I-35b)



[0932]

[0933] CH₃CN(15mL) 중의 (3R)-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-3-아민(100mg, 674.74 μmol, 1eq)의 용액에 4-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진(200.64mg, 674.74 μmol, 1eq) 및 DIEA(261.62mg, 2.02mmol, 352.58 μl, 3eq)를 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 SFC(컬럼: DAICEL CHIRALPAK AD-H (250mm*30mm, 5 μm); 이동상: [0.1% NH₃ · H₂O EtOH]; B%: 35%-35%, 8min)에 의해 분리하였다. 목적하는 분획을 농축하여 (3R)-N-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-3-아민(21.48mg, 53.24 μmol, 7.8% 수율, 100% 순도, SFC: Rt = 5.123min, ee = 99.58%, [α]_D^{30.2} = -37.52 (MeOH, c = 0.045g/100mL))을 황색 고형물로 수득하였다.

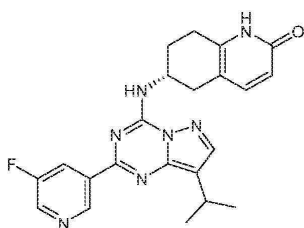
¹H

NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.43 (s, 1H), 8.60-8.49 (m, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.03-6.92 (m, 2H), 6.66-6.58 (m, 2H), 4.94 (m, 1H), 3.59 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.41 (dd, *J* = 6.6, 11.2 Hz, 1H), 3.30-3.20 (m, 2H), 3.14-3.01 (m, 1H), 1.40 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 404.2 [M+H]⁺.

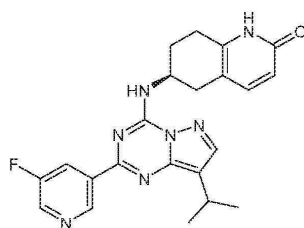
[0934]

[0935] 실시예 39

[0936] 화합물 I-36a 및 I-36b의 합성



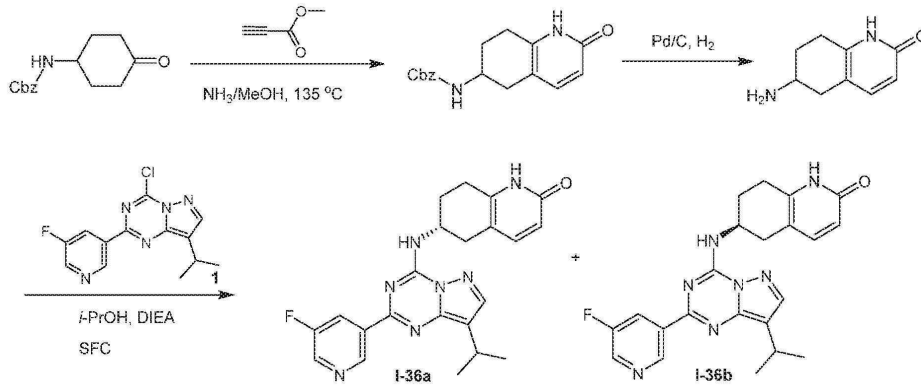
I-36a



I-36b

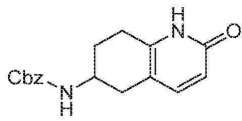
[0937]

[0938] 합성 반응식:



[0939]

[0940] 1단계: 벤질 *N*-(2-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로-1*H*-퀴놀린-6-일)카바메이트



[0941]

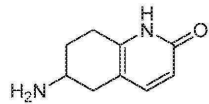
[0942] *i*-PrOH(15mL) 중의 벤질 *N*-(4-옥소사이클로헥실)카바메이트(2g, 8.09mmol, 1eq), 메틸 프로프-2-이노에이트(1.43g, 16.98mmol, 1.41mL, 2.1eq), NH₃/MeOH(7M, 20mL, 17.31eq)의 혼합물을 135°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하여 잔여물을 수득하였으며 이를 MeOH(10mL)에 첨가하고, 0.5시간 동안 교반하였다. 슬러리를 여과하고, MeOH(5mL×2)로 세정하고, 수집하고 진공하에 건조시켜 벤질 *N*-(2-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로-1*H*-퀴놀린-6-일)카바메이트(900mg, 3.02mmol, 37.3% 수율, 100% 순도)를 담황색 고형물로 수득하였다.

[0943]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.41-7.31 (m, 5H), 7.13 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.10 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.65 (m, 1H), 2.68-2.52 (m, 3H), 2.30 (dd, *J* = 8.8, 15.7 Hz, 1H), 1.88 (dd, *J* = 4.2, 8.3 Hz, 1H), 1.68-1.49 (m, 1H); ES-LCMS *m/z* 299.2 [M+H]⁺.

[0944]

2단계: 6-아미노-5,6,7,8-테트라하이드로-1*H*-퀴놀린-2-온



[0945]

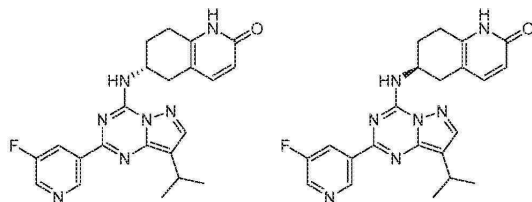
[0946] N₂ 분위기하에 THF(10mL) 및 MeOH(10mL) 중의 벤질 *N*-(2-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로-1*H*-퀴놀린-6-일)카바메이트(300mg, 1.01mmol, 1eq)의 용액에 Pd/C(80mg, 10%)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 12시간 동안 H₂ 하에 (50psi) 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 이 케이크를 MeOH(30mL×2)로 세정하였다. 여액을 감압하에 농축하여 6-아미노-5,6,7,8-테트라하이드로-1*H*-퀴놀린-2-온(165mg, 897.33 μmol, 89.2% 수율, 89.3% 순도)을 백색 고형물로 수득하였으며 이는 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

[0947]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7.34 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.34 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.09 (m, 1H), 2.80-2.67 (m, 3H), 2.32 (dd, *J* = 9.2, 15.7 Hz, 1H), 2.01 (br s, 1H), 1.73-1.53 (m, 1H); ES-LCMS *m/z* 165.2 [M+H]⁺.

[0948]

3단계: (*R*)-6-((2-(5-플루오로피리딘-3-일)-8-이소프로필피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진-4-일)아미노)-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2(1*H*)-온 (I-36a) 및 (*S*)-6-((2-(5-플루오로피리딘-3-일)-8-이소프로필피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진-4-일)아미노)-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2(1*H*)-온 (I-36b)



[0949]

[0950] *i*-PrOH(10mL) 중의 4-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진 (266.83mg, 897.33 μ mol, 1eq)의 용액에 DIEA(347.91mg, 2.69mmol, 468.88 μ l, 3eq) 및 6-아미노-5,6,7,8-테트라하이드로-1*H*-퀴놀린-2-온(165mg, 897.33 μ mol, 1eq)을 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 섬광 실리카 겔 크로마토그래피(EtOAc 에서부터 EtOAc/MeOH = 10/1까지, TLC: DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.54)에 의해 정제하여 조약한 생성물을 수득하였으며 이를 SFC(컬럼: DAICEL CHIRALPAK AD-H (250mm*30mm, 5 μ m); 이동상: [0.1% NH₃·H₂O IPA]; B%: 40%-40%)에 의해 분리하였다. 목적하는 분획을 농축하여 2가지 조약한 생성물을 수득하였다. 조약한 생성물 중 하나를 분취용 HPLC(HCl 조건; 컬럼: DuraShell 150*25mm*5 μ m; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 57%-87%, 8min)에 의해 정제한 후 동결건조시켜 에난티오머(64.26mg, 126.33 μ mol, 21.5% 수율, 96.8% 순도, 2HCl, SFC: R_t = 1.870min, ee = 96.48%, $[\alpha]_D^{29.7}$ = +11.184 (MeOH, c = 0.048g/100mL))를 황색 고형물로 수득하였다.

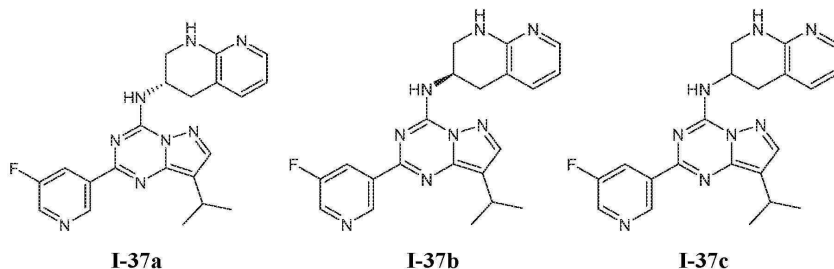
[0951]

[0952] 이러한 생성물 중 나머지를 분취용 HPLC(HCl 조건; 컬럼: DuraShell 150*25mm*5 μ m; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 57%-87%, 8min)에 의해 정제한 후 동결건조시켜 나머지 에난티오머(38.10mg, 77.38 μ mol, 13.2% 수율, 100.0% 순도, 2HCl, SFC: R_t = 2.055min, ee = 95.44%, $[\alpha]_D^{29.8}$ = -13.070 (MeOH, c = 0.044g/100mL))를 황색 고형물로 수득하였다.

[0953]

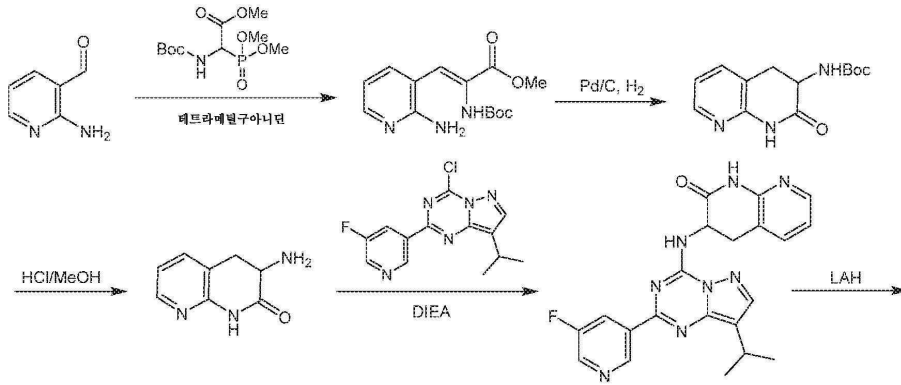
[0954] 실시예 40

[0955] 화합물 I-37a, I-37b 및 I-37c의 합성

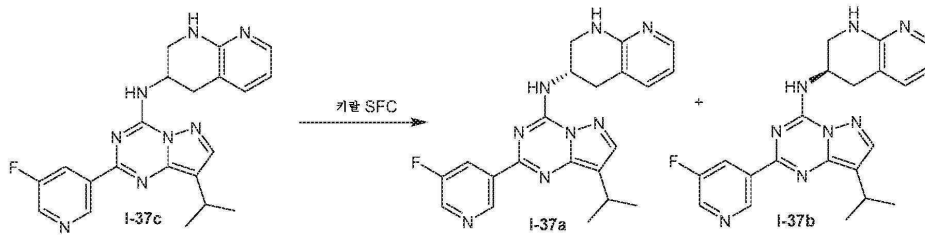


[0956]

[0957] 합성 반응식:

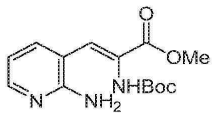


[0958]



[0959] 1단계: 메틸 (Z)-3-(2-아미노-3-피리딜)-2-(tert-부톡시카보닐아미노)프로프-2-에노에이트

[0960]



[0961]

THF(135mL) 중의 메틸 2-(tert-부톡시카보닐아미노)-2-디메톡시포스포릴-아세테이트(5.48g, 18.42mmol, 1eq)의 용액에 테트라메틸구아니딘(2.23g, 19.34mmol, 2.42mL, 1.05eq)을 -70℃에서 N₂ 하에 천천히 첨가하였다. 15분 동안 교반한 후, THF(50mL) 중의 2-아미노피리딘-3-카보알데히드(2.25g, 18.42mmol, 1eq)의 용액을 -70℃에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 12시간 동안 25℃에서 교반하였다. 물(100mL)을 첨가하여 반응 혼합물을 급랭시키고, EtOAc(100mL×3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(50mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축하여 잔여물을 수득하였으며 이를 섬광 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/0에서부터 0/1까지, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.24)에 의해 정제하여 메틸 (Z)-3-(2-아미노-3-피리딜)-2-(tert-부톡시카보닐아미노)프로프-2-에노에이트(3.1g, 10.04mmol, 54.5% 수율, 95.0% 순도)을 황색 고형물로 수득하였다.

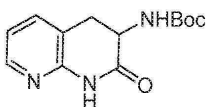
[0962]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.75-8.35 (m, 1H), 7.93 (dd, *J* = 1.7, 4.9 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 1.5, 7.6 Hz, 1H), 7.02 (br s, 1H), 6.58 (dd, *J* = 4.9, 7.6 Hz, 1H), 6.10 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 1.39 (s, 9H); ES-LCMS *m/z* 294.1 [M+H]⁺.

[0963]

2단계: tert-부틸 N-(2-옥소-3,4-디하이드로-1H-1,8-나프티리딘-3-일)카바메이트

[0964]



[0965]

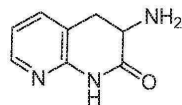
EtOH(60mL) 중의 메틸 (Z)-3-(2-아미노-3-피리딜)-2-(tert-부톡시카보닐아미노)프로프-2-에노에이트(2.1g, 6.80mmol, 1eq)의 용액에 Pd/C(400mg, 10% 순도)를 H₂ 하에 (30psi) 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 여액을 감압하에 농축하여 tert-부틸 N-(2-옥소-3,4-디하이드로-1H-1,8-나프티리딘-3-일)카바메이트(1.6g, 조약함)를 백색 고형물로 수득하였으며 이는 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.61 (br s, 1H), 8.11 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.11-6.89 (m, 2H), 4.31-4.15 (m, 1H), 3.08-2.84 (m, 2H), 1.41 (s, 9H); ES-LCMS *m/z* 264.2 [M+H]⁺.

[0966]

[0967]

3단계: 3-아미노-3,4-디하이드로-1*H*-1,8-나프티리딘-2-온



[0968]

[0969]

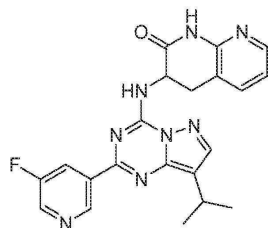
DCM(5mL) 중의 *tert*-부틸 *N*-(2-옥소-3,4-디하이드로-1*H*-1,8-나프티리딘-3-일)카바메이트(500mg, 1.90mmol, 1eq)의 용액에 HCl/1,4-디옥산(4M, 5mL)을 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하여 3-아미노-3,4-디하이드로-1*H*-1,8-나프티리딘-2-온(450mg, 조약함, 2HCl)을 백색 고형물로 수득하였으며 이는 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

[0970]

[0971]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.14 (s, 1H), 8.72-8.55 (m, 2H), 8.18 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 4.9, 7.4 Hz, 1H), 4.46-4.27 (m, 1H), 3.26-3.06 (m, 2H).

4단계: 3-[[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진-4-일]아미노]-3,4-디하이드로-1*H*-1,8-나프티리딘-2-온 (I-37c)



[0972]

[0973]

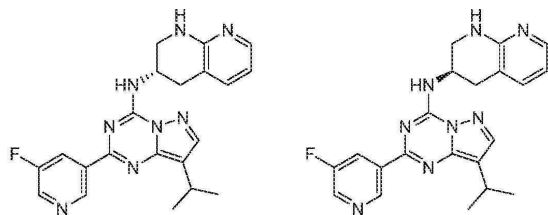
i-PrOH(20mL) 중의 4-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진(396.74mg, 1.33mmol, 0.7eq)의 용액에 DIEA(985.34mg, 7.62mmol, 1.33mL, 4eq) 및 3-아미노-3,4-디하이드로-1*H*-1,8-나프티리딘-2-온(450mg, 1.91mmol, 1eq, 2HCl)을 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 설팅 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/0)에서부터 0/1까지, TLC: PE/EtOAc = 1/1, *R*_f = 0.24)에 의해 정제하여 3-[[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진-4-일]아미노]-3,4-디하이드로-1*H*-1,8-나프티리딘-2-온(280mg, 659.14 μmol, 34.5% 수율, 98.5% 순도)을 백색 고형물로 수득하였다.

[0974]

[0975]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.36 (s, 1H), 8.54-8.41 (m, 2H), 8.21 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.08 (dd, *J* = 5.1, 7.6 Hz, 1H), 5.30 (dd, *J* = 7.0, 14.3 Hz, 1H), 3.57-3.49 (m, 1H), 3.47-3.34 (m, 2H), 1.42 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 419.2 [M+H]⁺.

5단계: (3*S*)-*N*-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진-4-일]-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-아민 (I-37a) 및 (3*R*)-*N*-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진-4-일]-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-아민 (I-37b)



[0976]

[0977]

0°C에서 THF(25mL) 중의 3-[[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진-4-일]아미노]-3,4-디하이드로-1*H*-1,8-나프티리딘-2-온(230mg, 541.43 μmol, 1eq)의 용액에 LAH(102.75mg, 2.71mmol,

5eq)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 THF(100mL)로 희석하고, 물(0.11mL), 10% 수성 NaOH(0.11mL), 물(0.33mL)을 0℃에서 차례로 첨가하여 반응 혼합물을 급랭시켰다. 30분 동안 교반한 후, 혼합물을 여과하고 여액을 감압하에 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 섬광 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/0에서부터 1/1까지, TLC: PE/EtOAc = 1/1, $R_f = 0.49$)에 의해 정제하여 생성물(150mg)를 수득하였다. 생성물을 SFC(Phenomenex-셀룰로오스-2 (250mm*30mm, 10 μ m); 이동상: [0.1% NH₃H₂O MeOH]; B%: 40%-40%)에 의해 분리하였다. 잔여물을 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Gemini 150*25mm*10 μ m; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 51%-81%, 10min)에 의해 정제한 후 동결건조시켜 에난티오머(17.52mg, 34.10 μ mol, 6.3% 수율, 100% 순도, 3HCl, SFC: $R_t = 1.914$, ee = 100%, $[\alpha]_D^{30.0} = +7.067$ (MeOH, c = 0.065g/100mL))를 황색 고형물로 수득하였으며

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.52 (s, 1H), 8.90-8.83 (m, 1H), 8.80 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.87-7.79 (m, 2H), 6.91 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 5.10-5.02 (m, 1H), 3.93 (dd, $J = 2.8, 12.6$ Hz, 1H), 3.75 (dd, $J = 6.7, 12.8$ Hz, 1H), 3.42-3.32 (m, 2H), 3.30-3.24 (m, 1H), 1.41 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H); ES-LCMS m/z 405.2 [M+H]⁺;

[0978]

나머지 에난티오머(18.38mg, 35.77 μ mol, 6.6% 수율, 100% 순도, 3HCl, SFC: $R_t = 1.560$, ee = 99.2%, $[\alpha]_D^{29.8} = -17.487$ (MeOH, c = 0.060g/100mL))를 황색 고형물로 수득하였다.

[0979]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.49 (s, 1H), 8.80-8.70 (m, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.88-7.77 (m, 2H), 6.91 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.09-5.00 (m, 1H), 3.97-3.88 (m, 1H), 3.75 (dd, $J = 7.0, 12.8$ Hz, 1H), 3.43-3.32 (m, 2H), 3.30-3.24 (m, 1H), 1.41 (d, $J = 7.1$ Hz, 6H); ES-LCMS m/z 405.2 [M+H]⁺.

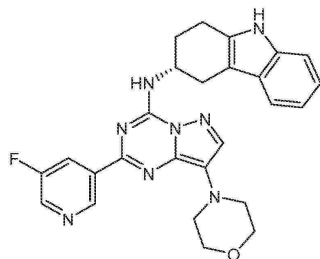
[0980]

실시예 41

[0981]

화합물 I-38의 합성

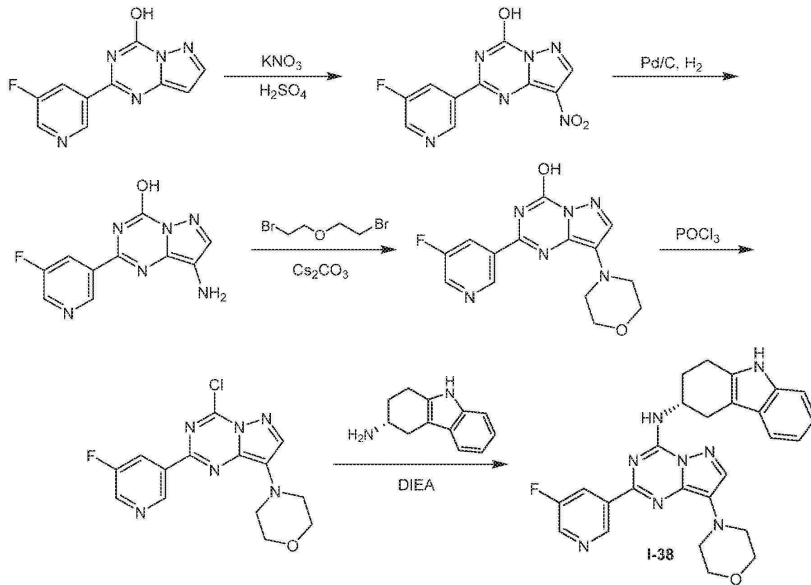
[0982]



I-38

[0983]

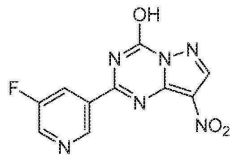
[0984] 합성 반응식:



[0985]

[0986] 1단계: 2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-니트로-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-올

[0987]



[0988]

0°C에서 H₂SO₄(90mL) 중의 2-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-올(9.2g, 32.95mmol, 1eq)의 혼합물에 KNO₃(9.99g, 98.85mmol, 3eq)를 분획별로 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. TLC(EtOAc, R_f = 0.05)는 출발 재료가 완전히 소비되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 얼음-물(500mL)로 붓고, NaOH 고형물에 의해 pH ~3으로 조정하고 여과하였다. 고형물을 물(100mL)로 세척하고, 감압하에 건조시켜 2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-니트로-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-올(8g, 21.38mmol, 64.9% 수율, 100.0% 순도, H₂SO₄)을 황색 고형물로 수득하였으며 이는 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

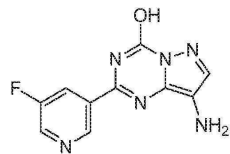
[0989]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.20 (s, 1H), 8.84 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.38-8.34 (m, 1H); ES-LCMS *m/z* 277.1 [M+H]⁺.

[0990]

2단계: 8-아미노-2-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-올

[0991]



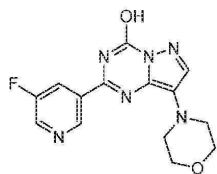
[0992]

MeOH(80mL) 및 THF(80mL) 중의 2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-니트로-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-올(8g, 28.97mmol, 1eq) 및 Pd/C(1g, 10% 순도)의 혼합물을 H₂ 하에 (30psi) 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물에 물(300mL)을 첨가하였다. 혼합물을 수성 HCl(2M)으로 pH 3까지 산성화시키고 여과하였다. 여액을 감압하에 농축하여 8-아미노-2-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-올(7.5g, 26.27mmol, 90.7% 수율, 99.0% 순도, HCl)을 오프 화이트색 고형물로 수득하였으며 이는 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

[0993]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.16 (s, 1H), 8.83 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.37 (td, *J* = 2.4, 9.6 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H); ES-LCMS *m/z* 247.2 [M+H]⁺.

[0994] 3단계: 2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-모르폴리노-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-올



[0995]

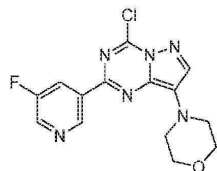
[0996] DMF(30mL) 중의 8-아미노-2-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-올(500mg, 1.75mmol, 1eq, HCl)의 교반된 용액에 Cs₂CO₃(2.85g, 8.76mmol, 5eq) 및 1-브로모-2-(2-브로모에톡시)에탄(446.74mg, 1.93mmol, 241.48μl, 1.1eq)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 섬광 실리카 겔 크로마토그래피(DCM/MeOH = 100/1에서부터 10/1까지, TLC: DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.15)에 의해 정제하여 2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-모르폴리노-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-올(400mg, 862.50 μmol, 49.3% 수율, 68.2% 순도)을 갈색 오일로 수득하였다.

¹H NMR

(400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.11 (s, 1H), 8.64 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.30-8.26 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 3.89-3.85 (m, 4H), 3.39-3.35 (m, 4H); ES-LCMS m/z 317.2 [M+H]⁺.

[0997]

[0998] 4단계: 4-[4-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-8-일]모르폴린

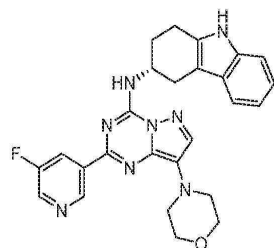


[0999]

[1000] 툴루엔(5mL) 중의 2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-모르폴리노-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-올(400mg, 862.50 μmol, 1eq)의 교반된 용액에 DIEA(334.41mg, 2.59mmol, 450.69μl, 3eq) 및 POCl₃(1.32g, 8.62mmol, 801.50μl, 10eq)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 120℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하여 4-[4-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-8-일]모르폴린(300mg, 390.77 μmol, 45.3% 수율, 53.1% 순도, 2HCl)을 갈색 오일로 수득하였으며 이는 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다. ES-LCMS m/z 335.1, 337.1 [M+H]⁺.

[1001]

5단계: (3R)-N-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-모르폴리노-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-아민 (I-38)



[1002]

[1003] ACN(5mL) 중의 4-[4-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-8-일]모르폴린(300mg, 390.77 μmol, 1eq, 2HCl)의 용액에 DIEA(252.52mg, 1.95mmol, 340.32μl, 5eq) 및 (3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-아민(72.78mg, 390.77 μmol, 1eq)을 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 분취용 HPLC(HCl 조건; 컬럼: Agela ASB 150*25mm*5μm; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 53%-83%, 8min)에 의해 정제하였다. 목적하는 분획을 동결건조시켜 (3R)-N-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-모르폴리노-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-아민(29.64mg, 49.91 μmol, 12.8% 수율, 100.0% 순도, 3HCl, [α]_D^{29.0} = +5.657 (DMSO, c = 0.045g/100mL))을 황색 고형물로 수득하였다.

¹H

NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.41 (s, 1H), 8.63 (s, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.38 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.07-7.01 (m, 1H), 6.99-6.93 (m, 1H), 4.92 (m, 1H), 3.99 (m, 4H), 3.72-3.45 (m, 4H), 3.28 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 3.11-2.91 (m, 3H), 2.39 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 2.32-2.21 (m, 1H); ES-LCMS *m/z* 485.3 [M+H]⁺.

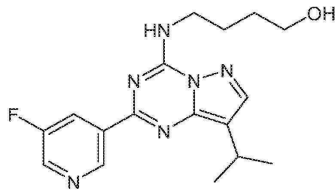
[1004]

[1005]

실시예 42

[1006]

화합물 I-39의 합성

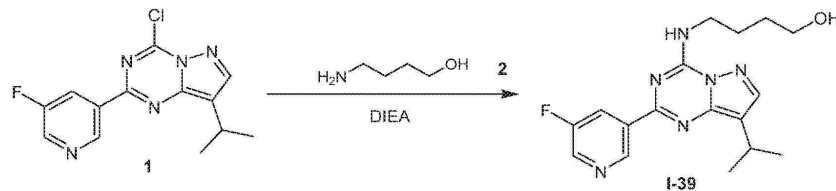


I-39

[1007]

[1008]

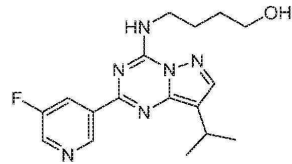
합성 반응식:



[1009]

[1010]

1단계: 4-[[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진-4-일]아미노]부탄-1-올 (I-39)



[1011]

[1012]

i-PrOH(3mL) 중의 4-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진(50mg, 168.15 μmol, 1eq)의 용액에 DIEA(65.19mg, 504.44 μmol, 87.86 μl, 3eq) 및 4-아미노부탄-1-올(29.98mg, 336.29 μmol, 31.22 μl, 2eq)을 첨가하였다. 혼합물을 90°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 분취용 HPLC(컬럼: Agela ASB 150*25mm*5 μm; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 45%-75%, 8min)에 의해 정제한 후 동결건조시켜 4-[[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진-4-일]아미노]부탄-1-올(38.4mg, 92.02 μmol, 54.7% 수율, 100% 순도, 2HCl)을 황색 고형물로 수득하였다.

¹H

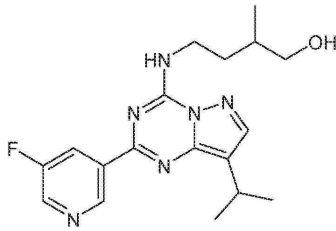
NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.42 (s, 1H), 8.61-8.43 (m, 2H), 7.96 (s, 1H), 3.80 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.64 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.29-3.23 (m, 1H), 1.94-1.82 (m, 2H), 1.75-1.64 (m, 2H), 1.41 (d, *J* = 7.1 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 345.2 [M+H]⁺.

[1013]

[1014]

실시예 43

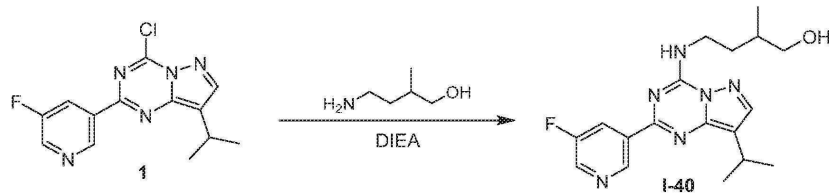
[1015] 화합물 I-40의 합성



I-40

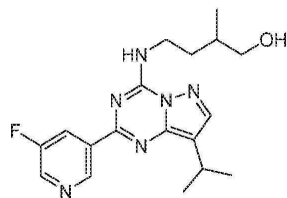
[1016]

[1017] 합성 반응식:



[1018]

[1019] 1단계: 4-[[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]아미노]-2-메틸-부탄-1-올 (I-40)



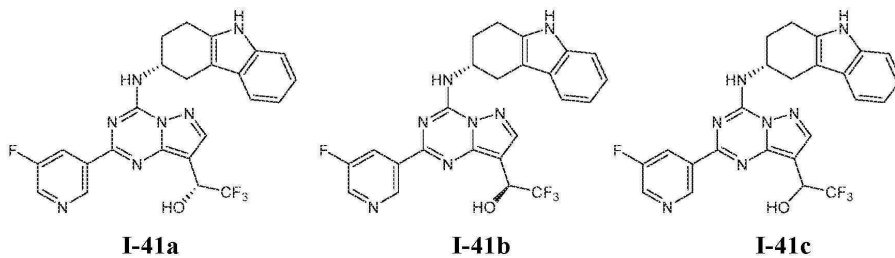
[1020]

[1021] ACN(5mL) 중의 4-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진(50.97mg, 171.40 μmol, 1eq)의 용액에 DIEA(110.76mg, 857.01 μmol, 149.27 μl, 5eq) 및 4-아미노-2-메틸-부탄-1-올(18.57mg, 179.97 μmol, 1.05eq)을 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 분취용 HPLC(HCl 조건; 컬럼: Agela ASB 150*25mm*5 μm; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 50%-80%, 8min)에 의해 정제하였다. 목적하는 분획을 동결건조시켜 4-[[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]아미노]-2-메틸-부탄-1-올(44.62mg, 103.45 μmol, 60.4% 수율, 100.0% 순도, 2HCl)을 황색 고형물로 수득하였다.

[1022]

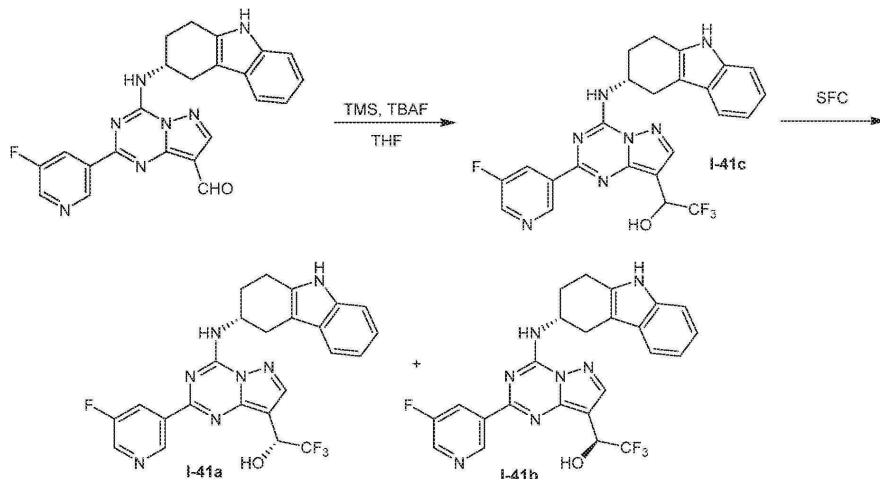
[1023] 실시예 44

[1024] 화합물 I-41a, I-41b 및 I-41c의 합성



[1025]

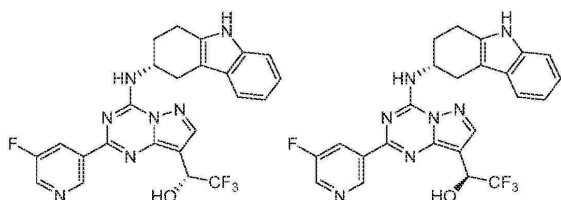
[1026] 합성 반응식:



[1027]

[1028] 1단계: (1*R*)-2,2,2-트리플루오로-1-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-4-[(3*R*)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-일]아미노]피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진-8-일]에탄올 (I-41a) 및 (1*S*)-2,2,2-트리플루오로-1-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-4-[(3*R*)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-일]아미노]피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진-8-일]에탄올 (I-41b)

[1029]



[1030]

THF(14mL) 중의 2-(5-플루오로-3-피리딜)-4-[(3*R*)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-일]아미노]피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진-8-카르보알데히드(700mg, 1.54mmol, 1eq)의 용액을 0℃로 냉각시키고 TBAF(1M, 11.81mL, 7.67eq)를 첨가하였다. 이어서, TMS-CF₃(3.79g, 26.62mmol, 3.94mL, 17.29eq)을 상기 혼합물에 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 28℃로 가온하고 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(50mL)에 첨가하고 EtOAc(50mL×3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(20mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 분취용 HPLC(염기성 조건; 컬럼: Boston Prime C18 150*30mm 5um; 이동상: [물(0.05% 암모니아 수산화물 v/v)-ACN]; B%: 50%-70%, 9min)에 의해 정제하여 순수한 에난티오머(24.44mg, 46.72 μmol, 3.0% 수율, 95.1% 순도, SFC: R_t = 5.190min, ee = 97.4%, [α]_D^{28.7} = +33.394, MeOH, c = 0.044g/100mL)를 백색 고형물로 수득하였으며

[1031]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.48 (s, 1H), 8.59 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 8.40 (td, *J* = 2.2, 9.4 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.16-7.10 (m, 1H), 6.88 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.42 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.99 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 3.38 (dd, *J* = 5.4, 15.2 Hz, 1H), 3.08-2.93 (m, 3H), 2.43-2.30 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* 498.2 [M+H]⁺

[1032]

조약한 나머지 에난티오머를 분취용 TLC(PE/EtOAc = 2/1, TLC: PE/EtOAc = 2/1, R_t = 0.50)에 의해 다시 정제하여 순수한 나머지 에난티오머(12.28mg, 23.75 μmol, 1.5% 수율, 96.2% 순도, SFC: R_t = 5.839min, ee = 100.0%, [α]_D^{28.6} = +23.768, MeOH, c = 0.042g/100mL)를 백색 고형물로 수득하였다.

¹H NMR

(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.48 (s, 1H), 8.60 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.43-8.37 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.22-7.17 (m, 1H), 7.16-7.11 (m, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.43 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.99 (m, 1H), 4.08 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.39 (dd, *J* = 4.9, 15.4 Hz, 1H), 3.09-2.93 (m, 3H), 2.43-2.33 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* 498.2 [M+H]⁺.

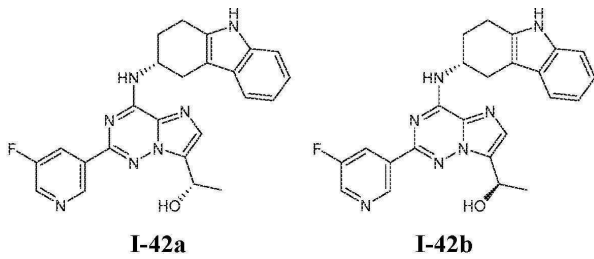
[1033]

[1034]

실시예 45

[1035]

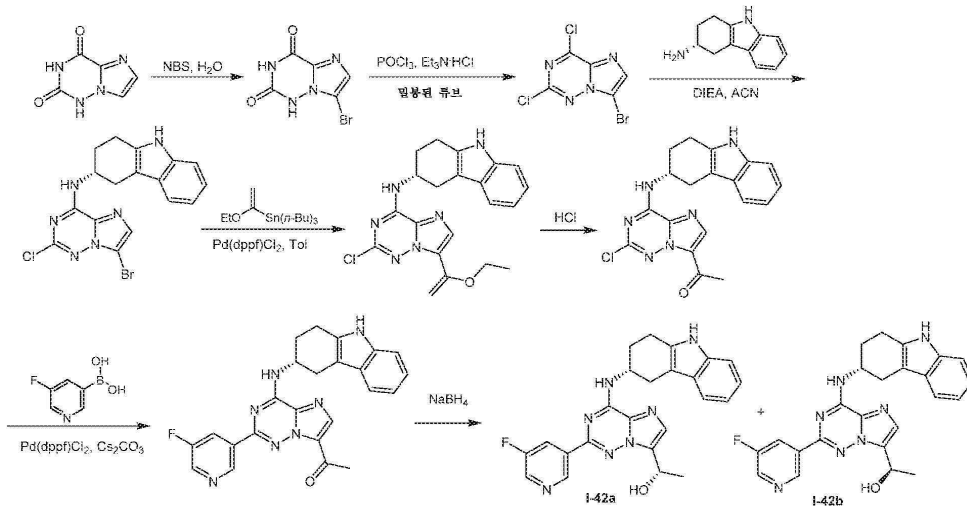
화합물 I-42a 및 I-42b의 합성



[1036]

[1037]

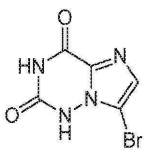
합성 반응식:



[1038]

[1039]

1단계: 7-브로모-1*H*-이미다조[2,1-*f*][1,2,4]트리아진-2,4-디온



[1040]

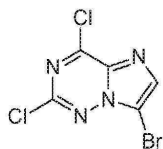
[1041]

0℃에서 H₂O(40mL) 중의 1*H*-이미다조[2,1-*f*][1,2,4]트리아진-2,4-디온(1.64g, 9.70mmol, 1eq)의 용액에 NBS(1.21g, 6.79mmol, 0.7eq)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하였다. MeOH(30mL)를 첨가하고 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 잔여물을 농축하여 7-브로모-1*H*-이미다조[2,1-*f*][1,2,4]트리아진-2,4-디온(2.3g, 8.96mmol, 92.4% 수율, 90.0% 순도)을 백색 고형물로 수득하였다.

[1042]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.20-7.06 (m, 1H); ES-LCMS *m/z* 231.1, 233.1 [M+H]⁺.

[1043] 2단계: 7-브로모-2,4-디클로로-이미다조[2,1-f][1,2,4]트리아진



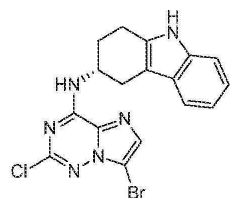
[1044]

[1045] 7-브로모-1H-이미다조[2,1-f][1,2,4]트리아진-2,4-디온(2.3g, 8.96mmol, 1eq), Et₃N·HCl(2.47g, 17.92mmol, 2eq) 및 POCl₃(132.00g, 860.89mmol, 80mL, 96.07eq)의 혼합물을 밀봉된 튜브 내에서 135℃에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고 잔여물에 DCM(60mL)을 첨가하였다. 혼합물을 빙냉수(20mL)로 붓고, DCM(60mL×2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(20mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 농축하여 7-브로모-2,4-디클로로-이미다조[2,1-f][1,2,4]트리아진(2.8g, 8.36mmol, 93.3% 수율, 80.0% 순도)을 갈색 고형물로 수득하였으며 이는 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.01 (s, 1H); ES-LCMS *m/z* 267.0, 269.0, 271.0

[1046] [M+H]⁺.

[1047] 3단계: (3R)-N-(7-브로모-2-클로로-이미다조[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-아민



[1048]

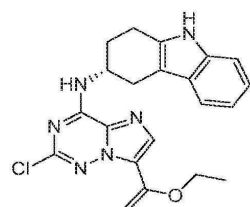
[1049] CH₃CN(40mL) 중의 7-브로모-2,4-디클로로-이미다조[2,1-f][1,2,4]트리아진(1.5g, 4.48mmol, 1eq), (3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-아민(834.28mg, 4.48mmol, 1eq) 및 DIEA(2.32g, 17.92mmol, 3.12mL, 4eq)의 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 5/1에서부터 3/1까지, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.30) 상에서 정제하여 (3R)-N-(7-브로모-2-클로로-이미다조[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-아민(1.3g, 2.72mmol, 60.8% 수율, 87.5% 순도)을 황색 고형물로 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.85 (s, 1H),

7.48-7.42 (m, 2H), 7.32 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.17 (dt, *J* = 1.1, 7.5 Hz, 1H), 7.14-7.09 (m, 1H), 6.79 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.94-4.85 (m, 1H), 3.29 (dd, *J* = 5.1, 15.4 Hz, 1H), 2.99-2.84 (m, 3H), 2.30-2.23 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* 417.0, 419.0 [M+H]⁺.

[1050]

[1051] 4단계: (3R)-N-[2-클로로-7-(1-에톡시비닐)이미다조[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-아민



[1052]

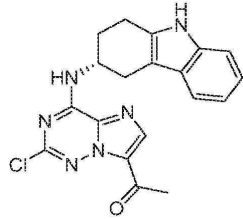
[1053] N₂ 분위기하에 톨루엔(20mL) 중의 (3R)-N-(7-브로모-2-클로로-이미다조[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-아민(500mg, 1.05mmol, 1eq) 및 트리부틸(1-에톡시비닐)스타나인(stannane) (945.69mg, 2.62mmol, 883.83μL, 2.5eq)의 혼합물에 Pd(dppf)Cl₂(153.28mg, 209.49μmol, 0.2eq)를 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 24시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 5/1에서부터 2/1까지, PE/EtOAc/DCM = 1/1/1까지, TLC: PE/EtOAc = 3/1,

$R_f = 0.36$) 상에서 정제하여 (3*R*)-*N*-[2-클로로-7-(1-에톡시비닐)이미다조[2,1-*f*][1,2,4]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(160mg, 313.05 μmol , 29.9% 수율, 80.0% 순도)을 황색 고형물로 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.99 (br s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.37 (dd, $J = 7.7, 14.6$ Hz, 2H), 7.25-7.14 (m, 2H), 7.13-6.96 (m, 3H), 4.77 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.88 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.52-3.42 (m, 1H), 3.30-3.09 (m, 2H), 2.86-2.71 (m, 3H), 1.33 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); ES-LCMS m/z 409.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1054]

[1055] 5단계: 1-[2-클로로-4-[[*(3R)*-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-일]아미노]이미다조[2,1-*f*][1,2,4]트리아진-7-일]에탄논



[1056]

[1057] DCM(15mL) 중의 (3*R*)-*N*-[2-클로로-7-(1-에톡시비닐)이미다조[2,1-*f*][1,2,4]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(300mg, 586.96 μmol , 1eq)의 용액에 HCl/MeOH(4M, 1mL, 6.81eq)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. TLC(PE/EtOAc = 2/1, $R_f = 0.35$)는 반응이 완결되었음을 보여주었다. 혼합물을 농축하였다. 조약한 재료에 EtOAc(20mL)를 첨가하고, 포화 수성 Na_2CO_3 용액으로 pH 7 내지 8로 중화하였다. 혼합물을 EtOAc(20mL×2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(50mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 농축하여 1-[2-클로로-4-[[*(3R)*-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-일]아미노]이미다조[2,1-*f*][1,2,4]트리아진-7-일]에탄논(250mg, 525.17 μmol , 89.5% 수율, 80.0% 순도)을 황색 고형물로 수득하였다.

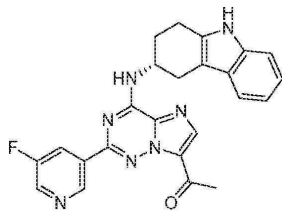
[1057]

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

δ ppm 8.00 (s, 1H), 7.80 (br s, 1H), 7.38 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.10 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.07-7.01 (m, 1H), 6.97 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.82 (br s, 1H), 3.23 (dd, $J = 4.9, 15.7$ Hz, 1H), 2.96-2.77 (m, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.24-2.16 (m, 2H); ES-LCMS m/z 381.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1058]

[1059] 6단계: 1-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-4-[[*(3R)*-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-일]아미노]이미다조[2,1-*f*][1,2,4]트리아진-7-일]에탄논



[1060]

[1061] N_2 분위기하에 1,4-디옥산(12mL) 및 H_2O (3mL) 중의 1-[2-클로로-4-[[*(3R)*-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-일]아미노]이미다조[2,1-*f*][1,2,4]트리아진-7-일]에탄논(230mg, 483.15 μmol , 1eq) 및 (5-플루오로-3-피리딜)보론산(204.24mg, 1.45mmol, 3eq)의 혼합물에 Cs_2CO_3 (472.26mg, 1.45mmol, 3eq) 및 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (17.68mg, 24.16 μmol , 0.05eq)를 첨가하였다. 혼합물을 조사하고 110°C에서 1시간 동안 마이크로파 하에서 교반하였다. TLC(PE/EtOAc = 1/1, $R_f = 0.35$)는 반응이 완결되었음을 보여주었다. 혼합물에 H_2O (5mL)를 첨가하고, EA(30mL×3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 분취용 TLC(PE/EtOAc = 1/1, $R_f = 0.35$)로 정제하여 1-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-4-[[*(3R)*-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-일]아미노]이미다조[2,1-*f*][1,2,4]트리아진-7-일]에탄논(130mg, 235.58 μmol , 48.8% 수율, 80% 순도)을 황색 고형물로 수득하였다.

[1061]

¹H NMR

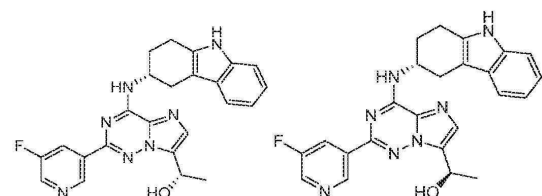
(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.36 (s, 1H), 8.53 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.30-8.22 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.89-7.79 (m, 1H), 7.40-7.38 (m, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.13-7.08 (m, 1H), 7.07-7.01 (m, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.96 (br s, 1H), 3.29 (dd, *J* = 4.4, 15.2 Hz, 1H), 2.97-2.84 (m, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.33-2.20 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* 442.2 [M+H]⁺.

[1062]

[1063]

7단계: (1*S*)-1-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-4-[[*(3R)*-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-일]아미노]이미다조[2,1-*f*][1,2,4]트리아진-7-일]에탄올 (I-42a) 및 (1*R*)-1-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-4-[[*(3R)*-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-일]아미노]이미다조[2,1-*f*][1,2,4]트리아진-7-일]에탄올 (I-42b)

[1064]



[1065]

MeOH(10mL) 중의 1-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-4-[[*(3R)*-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-일]아미노]이미다조[2,1-*f*][1,2,4]트리아진-7-일]에탄올(130mg, 235.58 μmol, 1eq)의 용액에 NaBH₄(71.30mg, 1.88mmol, 8eq)를 분획별로 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 15분 동안 교반하였다. TLC(PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.3)는 반응이 완결되었음을 보여주었다. H₂O(20mL)에 의해 혼합물을 급랭시키고, EtOAc(30mL×3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(50mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 분취용 HPLC(컬럼: Boston Prime C18 150*30mm 5μm; 이동상: [물(0.04% NH₃·H₂O+10mM NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 50%-80%, 8min)에 의해 정제한 후 동결건조시켜 에난티오머(18.53mg, 41.78 μmol, 17.8% 수율, 100% 순도, SFC: R_t = 4.780, ee = 99.96%, [α]^{30.1}_D = -88.261 (CHCl₃, c = 0.030g/100mL))를 백색 고형물로 수득하였으며

¹H NMR

(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.33 (s, 1H), 8.55 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.93 (br s, 1H), 7.49-7.40 (m, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.12-7.06 (m, 1H), 7.02 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.41 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.98-4.96 (m, 1H), 3.80 (br s, 1H), 3.30 (dd, *J* = 4.6, 15.2 Hz, 1H), 3.03-2.82 (m, 3H), 2.39-2.16 (m, 2H), 1.76 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 444.1 [M+H]⁺;

[1066]

[1067]

나머지 에난티오머를 분취용 HPLC(컬럼: Agela Durashell C18 150*25 5μ; 이동상: [물(10mM NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 42%-72%, 9min)에 의해 다시 정제한 후 동결건조시켜 나머지 에난티오머(19.20mg, 42.98 μmol, 18.3% 수율, 99.3% 순도, SFC: R_t = 4.509, ee = 100%, [α]^{30.1}_D = -1.514 (CHCl₃, c = 0.031g/100mL))를 백색 고형물로 수득하였다.

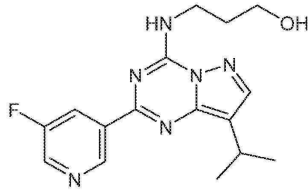
[1068]

[1069]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.29 (br s, 1H), 8.49 (br s, 1H), 8.21 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.84 (br s, 1H), 7.43-7.33 (m, 2H), 7.26 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.10 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.36-5.33 (m, 1H), 4.93-4.90 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.25 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 2.98-2.79 (m, 3H), 2.34-2.14 (m, 2H), 1.69 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 444.1 [M+H]⁺.

실시예 46

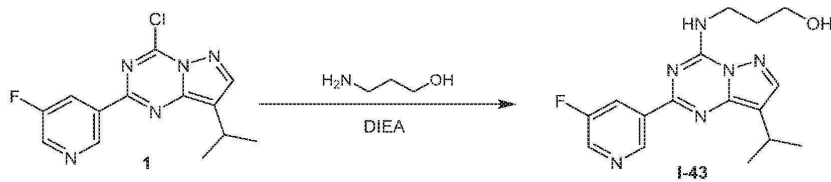
[1070] 화합물 I-43의 합성



I-43

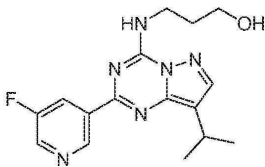
[1071]

[1072] 합성 반응식:



[1073]

[1074] 1단계: 3-[[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]아미노]프로판-1-올 (I-43)



[1075]

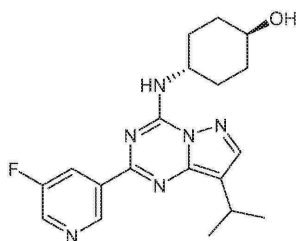
[1076] *i*-PrOH(10mL) 중의 4-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진(50mg, 161.46 μ mol, 1eq), DIEA(41.73mg, 322.92 μ mol, 56.25 μ l, 2eq) 및 3-아미노프로판-1-올(13.34mg, 177.61 μ mol, 13.70 μ l, 1.1eq)의 혼합물을 70°C에서 10시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 5/1에서부터 1/1까지 PE/EtOAc/DCM = 1/2/2까지, TLC: PE/EtOAc = 2/1, R_f = 0.25) 상에서 정제하여 3-[[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]아미노]프로판-1-올(27.46mg, 83.12 μ mol, 51.5% 수율, 100% 순도)을 백색 고형물로 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.48-9.42 (m, 1H), 8.53 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.42-8.35 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.04 (br s, 1H), 3.94 (q, J = 6.3 Hz, 2H), 3.83 (q, J = 5.5 Hz, 2H), 3.26 (td, J = 7.0, 13.9 Hz, 1H), 2.39 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 2.04-1.94 (m, 2H), 1.38 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS m/z 331.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1077]

[1078] 실시예 47

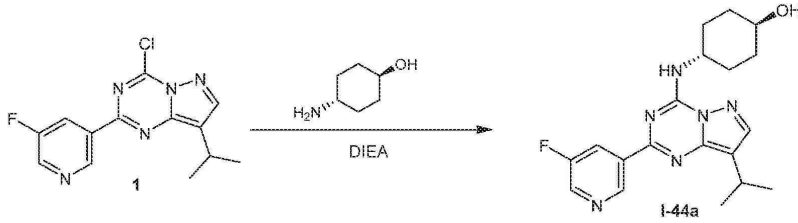
[1079] 화합물 I-44a의 합성



I-44a

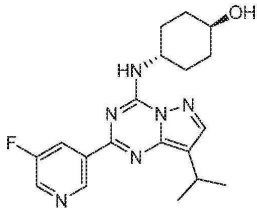
[1080]

[1081] 합성 반응식:



[1082]

[1083] 1단계: 4-[[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]아미노] 사이클로헥산올 (I-44a)



[1084]

[1085] *i*-PrOH(10mL) 중의 4-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진(70mg, 235.40 μ mol, 1eq)의 용액에 4-아미노사이클로헥산올(32.53mg, 282.49 μ mol, 1.2eq) 및 DIEA(152.12mg, 1.18mmol, 205.02 μ l, 5eq)를 첨가하였다. 혼합물을 70°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 분취용 HPLC(HCl 조건; 컬럼: Agela ASB 150*25mm*5 μ m; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 51%-81%, 8min)에 의해 정제한 후 동결건조시켜 4-[[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]아미노]사이클로헥산올(43.33mg, 97.73 μ mol, 41.5% 수율, 100% 순도, 2HCl)을 황색 고형물로 수득하였다.

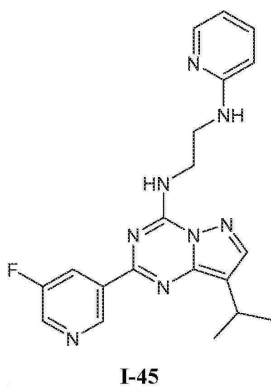
¹H NMR (400 MHz,

CD₃OD) δ ppm 9.46 (s, 1H), 8.80-8.74 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 4.35-4.26 (m, 1H), 3.71-3.62 (m, 1H), 3.30-3.23 (m, 1H), 2.17 (d, *J* = 11.0 Hz, 2H), 2.08 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H), 1.72-1.60 (m, 2H), 1.58-1.47 (m, 2H), 1.41 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 371.3 [M+H]⁺.

[1086]

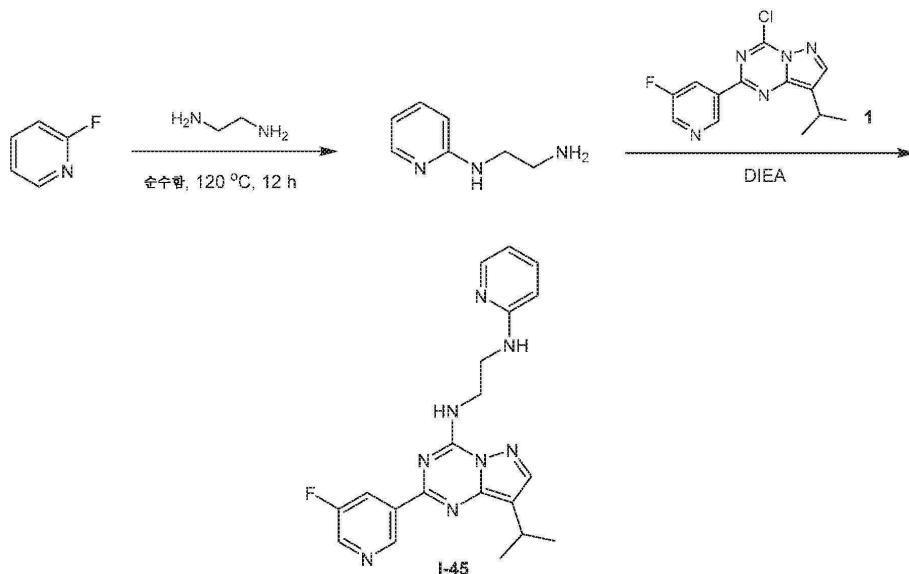
[1087] 실시예 48

[1088] 화합물 I-45의 합성



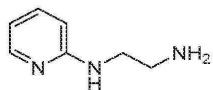
[1089]

[1090] 합성 반응식:



[1091]

[1092] 1단계: *N'*-(2-피리딜)에탄-1,2-디아민



[1093]

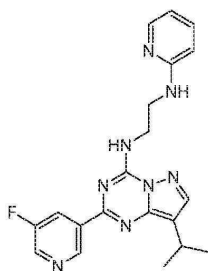
[1094] 2-플루오로피리딘(5g, 51.50mmol, 4.42mL, 1eq) 및 에탄-1,2-디아민(2.79g, 46.35mmol, 3.10mL, 0.9eq)의 혼합물을 120°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 EtOAc(50mL)를 첨가하고 25°C에서 4시간 동안 교반하였다. 현탁액을 여과하고 고형물을 수집하고, EtOAc(10mL×2)로 세척하고, 진공하에 처리하여 *N'*-(2-피리딜)에탄-1,2-디아민(3.7g, 2.70mmol, 5.2% 수율, 10% 순도)을 백색 고형물로 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 7.96 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.35 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 6.58 (br s, 1H), 6.46-6.43 (m, 1H), 3.34-3.30 (m, 2H), 2.53-2.51 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* 138.1 [M+H]⁺.

[1095]

[1096] 2단계: *N'*-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진-4-일]-*N'*-(2-피리딜)에탄-1,2-디아민 (I-45)



[1097]

[1098] *i*-PrOH(5mL) 중의 *N'*-(2-피리딜)에탄-1,2-디아민(483.51mg, 352.46 μmol, 1.2eq) 및 4-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진(90mg, 293.72 μmol, 1eq)의 용액에 DIEA(189.80mg, 1.47mmol, 255.80 μL, 5eq)를 첨가하였다. 혼합물을 70°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하였다. 잔여물을 분취용 HPLC(HCl 조건; 컬럼: Agela ASB 150*25mm*5 μm; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 25%-55%, 8min)에 의해 정제한 후 동결건조시켜 *N'*-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진-4-일]-*N'*-(2-피리딜)에탄-1,2-디아민(29.84mg, 57.87 μmol, 19.7% 수율, 97.3% 순도, 3 HC 1)을 황색 고형물로 수득하였다.

¹H NMR

(400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.42 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.83-8.78 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.86-7.77 (m, 2H), 7.04 (br s, 1H), 6.85 (t, *J*=6.7 Hz, 1H), 4.11 (t, *J*=5.6 Hz, 2H), 3.83 (t, *J*=5.6 Hz, 2H), 3.30-3.23 (m, 1H), 1.40 (d, *J*=6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 393.3 [M+H]⁺.

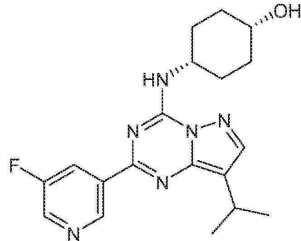
[1099]

[1100]

실시예 49

[1101]

화합물 I-44b의 합성

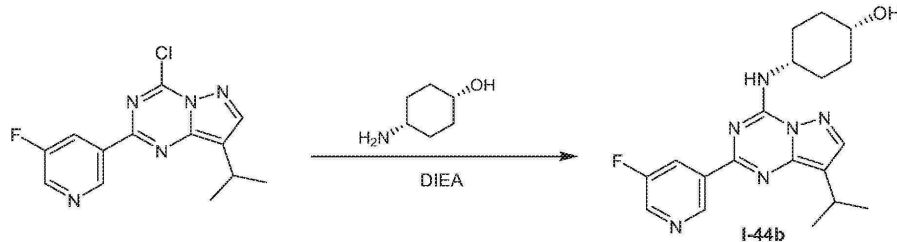


I-44b

[1102]

[1103]

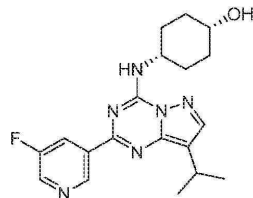
합성 반응식:



[1104]

[1105]

1단계: 4-[[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]아미노] 사이클로헥산올 (I-44b)



[1106]

[1107]

i-PrOH(2mL) 중의 4-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진(60mg, 195.81 μmol, 1eq), 4-아미노사이클로헥산올(22.55mg, 195.81 μmol, 1eq) 및 DIEA(75.92mg, 587.43 μmol, 102.32 μl, 3eq)의 혼합물을 60℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 분취용 HPLC(컬럼: Agela ASB 150*25mm*5um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 52%-82%, 8min)에 의해 정제하였다. 목적하는 분획을 동결건조시켜 4-[[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]아미노] 사이클로헥산올(38.92mg, 87.79 μmol, 44.8% 수율, 100.0% 순도, 2HCl)을 황색 고형물로 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz,

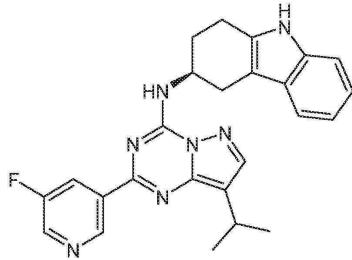
CD₃OD) δ 9.39 (s, 1H), 8.55 (d, *J*=2.7 Hz, 1H), 8.53-8.47 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 4.39-4.29 (m, 1H), 4.00-3.90 (m, 1H), 3.27-3.22 (m, 1H), 2.04-1.94 (m, 2H), 1.93-1.76 (m, 6H), 1.39 (d, *J*=7.1 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 371.2 [M+H]⁺.

[1108]

[1109]

실시예 50

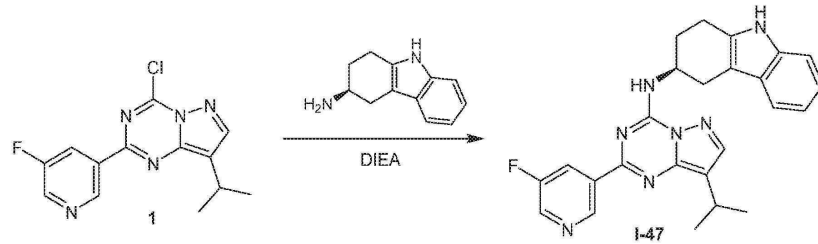
[1110] 화합물 I-47의 합성



I-47

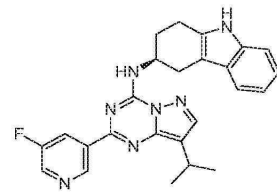
[1111]

[1112] 합성 반응식:



[1113]

[1114] 1단계: (3S)-N-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-아민 (I-47)



[1115]

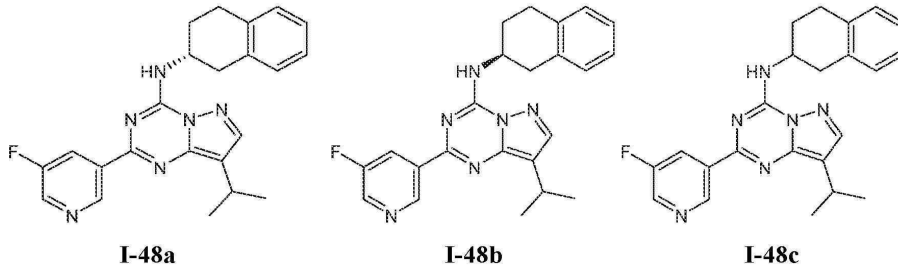
[1116] *i*-PrOH(10mL) 중의 4-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진(150mg, 484.38 μ mol, 1eq)의 용액에 DIEA(313.02mg, 2.42mmol, 421.85 μ l, 5eq) 및 (3S)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-아민(94.73mg, 508.60 μ mol, 1.05eq)을 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 MeOH(5mL)에 첨가하고 29℃에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 필터 케이크를 MeOH(100mL)에 용해시키고 70℃에서 15분 동안 교반하였다. 이어서, 용액을 진공하에 오일 펌프에 의해 60℃에서 1시간 동안 농축하여 (3S)-N-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-아민(111.58mg, 252.73 μ mol, 52.2% 수율, 100.0% 순도, $[\alpha]_D^{27.4} = -17.220$ (MeOH, c = 0.050g/100mL))을 백색 고형물로 수득하였다.

[1117]

[1118] 실시예 51

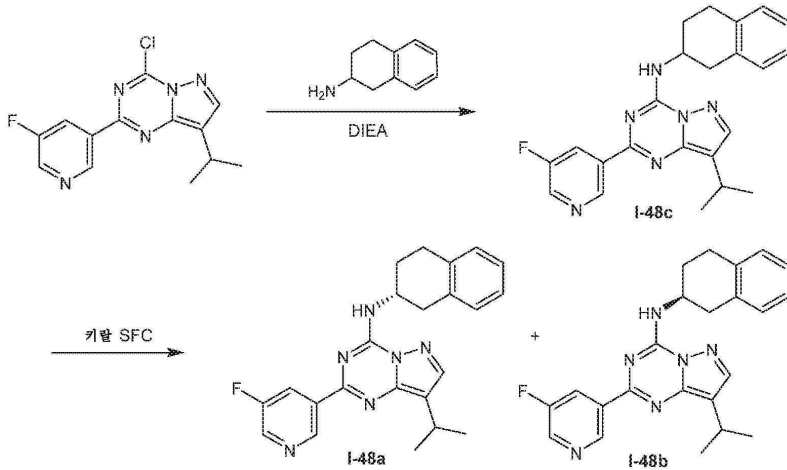
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.52 (s, 1H), 8.56 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.49-8.42 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.48 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.22-7.16 (m, 1H), 7.15-7.10 (m, 1H), 6.71 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.97 (m, 1H), 3.45-3.24 (m, 2H), 3.08-2.91 (m, 3H), 2.46-2.27 (m, 2H), 1.41 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H); ES-LCMS m/z 442.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1119] 화합물 I-48a, I-48b 및 I-48c의 합성



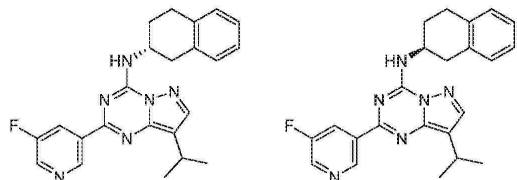
[1120]

[1121] 합성 반응식:



[1122]

[1123] 1단계: 2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-N-[(2R)-테트라린-2-일]피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-아민 (I-48a) 및 2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-N-[(2S)-테트라린-2-일]피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-아민 (I-48b)



[1124]

[1125] *i*-PrOH(10mL) 중의 4-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진(150mg, 484.38 μ mol, 1eq), 테트라린-2-아민(88.97mg, 484.38 μ mol, 1eq, HCl) 및 DIEA(187.81mg, 1.45mmol, 253.11 μ l, 3eq)의 혼합물을 60°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 25°C로 냉각하고 여과하였다. 고형물을 *i*-PrOH(10mL)로 세척하고 감압하에 건조시켰다. 잔여물을 키랄 SFC(컬럼: DAICEL CHIRALPAK AD-H (250mm*30mm, 5 μ m); 이동상: [0.1% NH₃H₂O IPA]; B%: 30%-30%)에 의해 분리하여 피크 1 및 피크 2를 수득하였다. 이들 피크 중 하나를 감압하에 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 동결건조시켜 에난티오머(49.73mg, 123.56 μ mol, 25.5% 수율, 100.0% 순도, SFC: R_t = 4.600, ee = 99.758%, [α]_D^{26.6} = +13.824 (CHCl₃, c = 0.106g/100mL))를 백색 고형물로 수득하였다.

[1126]

[1127] 이들 피크의 나머지를 감압하에 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 동결건조시켜 나머지 에난티오머(49.48mg,

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.50 (s, 1H), 8.55 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.47-8.39 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.21-7.12 (m, 4H), 6.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.85-4.73 (m, 1H), 3.40 (dd, *J* = 5.2, 16.4 Hz, 1H), 3.34-3.24 (m, 1H), 3.14-3.02 (m, 2H), 2.98 (dd, *J* = 8.4, 16.4 Hz, 1H), 2.40-2.31 (m, 1H), 2.08 (dtd, *J* = 6.4, 9.2, 12.8 Hz, 1H), 1.42 (d, *J* = 7.2 Hz, 6H); ES-LCMS

m/z 403.2 [M+H]⁺.

122.94 μmol , 25.4% 수율, 100.0% 순도, SFC: $R_t = 4.931$, $ee = 98.946\%$, $[\alpha]_D^{26.6} = -18.677$ (CHCl_3 , $c = 0.110\text{g}/100\text{mL}$))를 백색 고형물로 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.53-9.47 (m, 1H), 8.55 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.49-8.38 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.20-7.12 (m, 4H), 6.62 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.87-4.73 (m, 1H), 3.39 (dd, $J = 5.2, 16.0$ Hz, 1H), 3.30 (td, $J = 7.2, 13.6$ Hz, 1H), 3.13-3.02 (m, 2H), 2.98 (dd, $J = 8.4, 16.4$ Hz, 1H), 2.40-2.31 (m, 1H), 2.13-2.01 (m, 1H), 1.42 (d, $J = 7.2$ Hz, 6H); ES-LCMS m/z 403.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

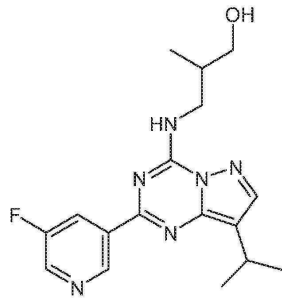
[1128]

실시예 52

[1129]

[1130]

화합물 I-49의 합성

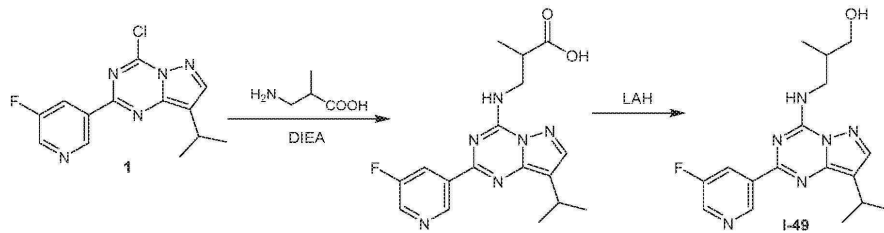


I-49

[1131]

[1132]

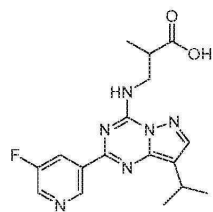
합성 반응식:



[1133]

[1134]

1단계: 3-[[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]아미노]-2-메틸-프로판산



[1135]

[1136]

i-PrOH(5mL) 중의 4-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진(200mg, 658.87 μmol , 1eq)의 용액에 DIEA(85.15mg, 658.87 μmol , 114.76 μl , 1eq) 및 3-아미노-2-메틸-프로판산(71.34mg, 691.82 μmol , 1.05eq)을 첨가하였다. 혼합물을 60 $^{\circ}\text{C}$ 에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하여 3-[[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]아미노]-2-메틸-프로판산(240mg, 470.80 μmol , 71.5% 수율, 70.3% 순도)을 황색 고형물로 수득하였으며 이는 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

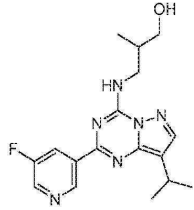
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.38 (t, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.72 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.45-8.39 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.08 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 2.96-2.90 (m, 1H), 1.35 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 1.15 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H); ES-LCMS m/z 444.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1137]

[1138]

2단계: 3-[[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]아미노]-2-메틸-프로

판-1-올 (I-49)



[1139]

[1140]

THF(10mL) 중의 3-[[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]아미노]-2-메틸-프로판산(240mg, 470.80 μmol , 1eq)의 용액을 0°C로 냉각시키고 LAH(89.33mg, 2.35mmol, 5eq)를 얼음-물 수조하에 첨가하였다. 혼합물을 얼음-물 수조하에 0°C에서 2시간 동안 교반하였다. 물(0.5mL) 및 10% NaOH 용액(0.5mL)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 이어서, 물(0.5mL)을 상기 혼합물에 첨가하고 15분 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 필터 케이크를 THF(10mL \times 2)로 세척하였다. 합한 유기 층을 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 분취용 HPLC(HCl 조건; 컬럼: Agela ASB 150 \times 25mm \times 5 μm ; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 52%-82%, 8min)에 의해 정제하였다. 목적하는 분획을 동결건조시켜 3-[[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]아미노]-2-메틸-프로판-1-올(61.3mg, 146.89 μmol , 31.2% 수율, 100.0% 순도, 2HCl)을 황색 고형물로 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD)

δ ppm 9.49-9.41 (m, 1H), 8.70-8.62 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 3.83-3.65 (m, 2H), 3.64-3.54 (m, 2H), 3.30-3.24 (m, 1H), 2.16 (d, $J = 6.4, 12.8$ Hz, 1H), 1.41 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H), 1.06 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H); ES-LCMS m/z 345.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

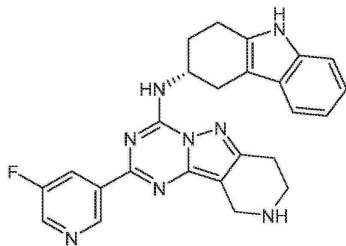
[1141]

[1142]

실시예 53

[1143]

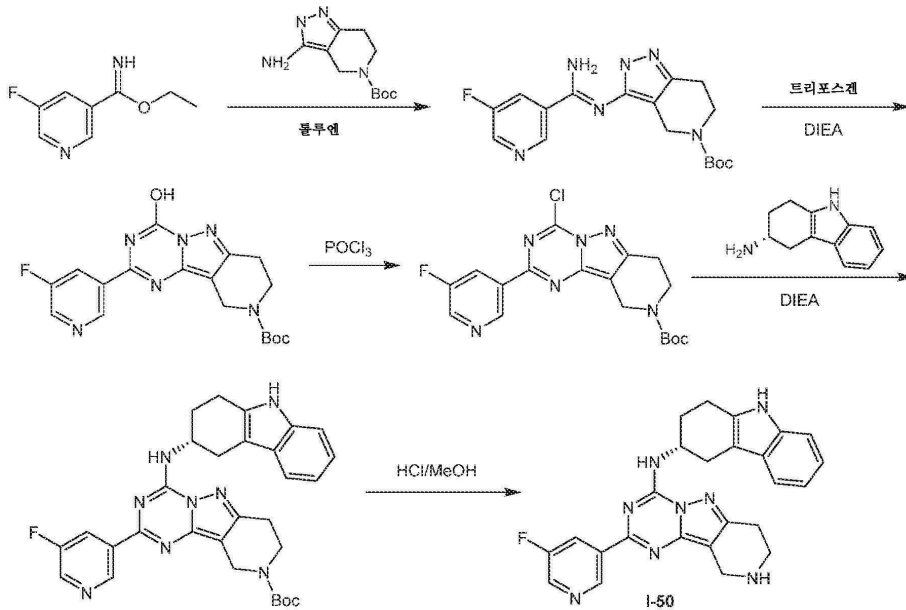
화합물 I-50의 합성



I-50

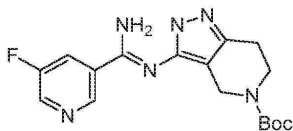
[1144]

[1145] 합성 반응식:



[1146]

[1147] 1단계: *tert*-부틸 3-[(*Z*)-[아미노-(5-플루오로-3-피리딜)메틸렌]아미노]-2,4,6,7-테트라하이드로피라졸로[4,3-*c*]피리딘-5-카복실레이트



[1148]

[1149] 톨루엔(20mL) 중의 에틸 5-플루오로피리딘-3-카복시미데이트(742.88mg, 4.20mmol, 1eq)의 용액에 *tert*-부틸 3-아미노-2,4,6,7-테트라하이드로피라졸로[4,3-*c*]피리딘-5-카복실레이트(1g, 4.20mmol, 1eq)를 첨가하였다. 혼합물을 110°C에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 잔여물을 수득하였다. 잔여물에 PE/EtOAc(5/1, 50mL)를 첨가하고, 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 슬러리를 여과하고, 케이크를 PE(30mL×2)로 세정하고, 수집하고 진공하에 건조시켜 *tert*-부틸 3-[(*Z*)-[아미노-(5-플루오로-3-피리딜)메틸렌]아미노]-2,4,6,7-테트라하이드로피라졸로[4,3-*c*]피리딘-5-카복실레이트(1.3g, 3.51mmol, 83.6% 수율, 97.3% 순도)를 백색 고형물로 수득하였으며 이는 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

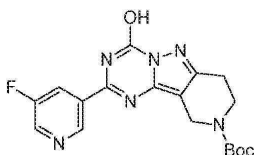
¹H NMR (400 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 12.20 (s, 1H), 9.04 (br s, 1H), 8.67 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.61 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.78-2.57 (m, 2H), 1.43 (s, 9H); ES-LCMS *m/z* 361.2

[M+H]⁺.

[1150]

[1151] 2단계: *tert*-부틸 2-(5-플루오로-3-피리딜)-4-하이드록시-8,10-디하이드로-7*H*-피리도[2,3]피라졸로[2,4-*c*][1,3,5]트리아진-9-카복실레이트



[1152]

[1153] THF(15mL) 및 1,4-디옥산(15mL) 중의 *tert*-부틸 3-[(*Z*)-[아미노-(5-플루오로-3-피리딜)메틸렌]아미노]-2,4,6,7-테트라하이드로피라졸로[4,3-*c*]피리딘-5-카복실레이트(600mg, 1.62mmol, 1eq)의 용액에 트리포스겐(480.71mg, 1.62mmol, 1eq) 및 DIEA(418.72mg, 3.24mmol, 564.31μL, 2eq)을 첨가하였다. 혼합물을 80°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 섬광 실리카 겔 크로마토그래피(DCM/MeOH = 10/1, DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.29)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 2-(5-플루오로-3-피리딜)-4-하이드록시-8,10-디하이드로-7*H*-피리도[2,3]피라졸로[2,4-*c*][1,3,5]트리아진-9-카복실레이트(180mg, 335.42 μ

mol, 20.7% 수율, 72% 순도)를 황색 고형물로 수득하였다.

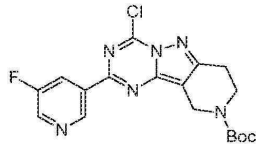
¹H NMR (400

MHz, CDCl₃) δ ppm 9.25 (br s, 1H), 8.66-8.43 (m, 1H), 8.33 (br s, 1H), 4.68 (m, 2H), 3.78 (m, 2H), 3.02-2.77 (m, 2H), 1.51 (br s, 9H); ES-LCMS *m/z* 387.2 [M+H]⁺.

[1154]

[1155]

3단계: 4-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)-8,10-디하이드로-7H-피리도[2,3]피라졸로[2,4-c][1,3,5]트리아진-9-카복실레이트



[1156]

[1157]

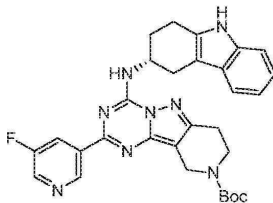
톨루엔(15mL) 중의 *tert*-부틸 2-(5-플루오로-3-피리딜)-4-하이드록시-8,10-디하이드로-7H-피리도[2,3]피라졸로[2,4-c][1,3,5]트리아진-9-카복실레이트(150mg, 279.52 μmol, 1eq)의 용액에 POC₃(428.58mg, 2.80mmol, 259.75 μL, 10eq) 및 DIEA(361.26mg, 2.80mmol, 486.87 μL, 10eq)를 첨가하였다. 혼합물을 130 °C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0 °C로 냉각시키고, EtOAc(100mL)로 희석하고, 차가운 18% 수성 K₂HPO₄ · 3H₂O(20mL)로 급랭시켰다. 용액을 분리하고 EtOAc(30mL × 3)로 추출하였다. 유기 층을 염수(50mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 *tert*-부틸 4-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)-8,10-디하이드로-7H-피리도[2,3]피라졸로[2,4-c][1,3,5]트리아진-9-카복실레이트(113mg, 조약함)를 황색 고형물로 수득하였으며 이는 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

[1158]

[1159]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.49 (s, 1H), 8.63 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.44 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.80 (m, 2H), 3.86 (m, 2H), 3.07-3.04 (m, 2H), 1.52 (s, 9H); ES-LCMS *m/z* 405.1, 407.1 [M+H]⁺.

4단계: 2-(5-플루오로-3-피리딜)-4-[[*(3R)*-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-일]아미노]-8,10-디하이드로-7H-피리도[2,3]피라졸로[2,4-c][1,3,5]트리아진-9-카복실레이트



[1160]

[1161]

i-PrOH(10mL) 중의 *tert*-부틸 4-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)-8,10-디하이드로-7H-피리도[2,3]피라졸로[2,4-c][1,3,5]트리아진-9-카복실레이트(113mg, 279.13 μmol, 1eq)의 용액에 DIEA(108.23mg, 837.40 μmol, 145.86 μL, 3eq) 및 *(3R)*-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-아민(51.99mg, 279.13 μmol, 1eq)을 첨가하였다. 혼합물을 60 °C에서 2시간 동안 교반하였다. TLC(PE/EtOAc = 2/1, R_f = 0.17)는 출발 재료가 소비되었으며 하나의 신규 지점이 형성되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 섬광 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/0에서부터 1/1까지, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.17)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 2-(5-플루오로-3-피리딜)-4-[[*(3R)*-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-일]아미노]-8,10-디하이드로-7H-피리도[2,3]피라졸로[2,4-c][1,3,5]트리아진-9-카복실레이트(80mg, 124.05 μmol, 44.4% 수율, 86% 순도)를 황색 고형물로 수득하였다.

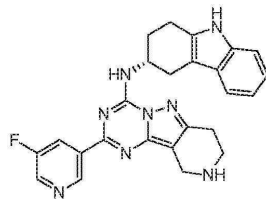
[1162]

[1163]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.49 (s, 1H), 8.57 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.44 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.22-7.09 (m, 2H), 6.67 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.04-4.85 (m, 1H), 4.73 (br s, 2H), 3.81 (br s, 2H), 3.37 (dd, *J* = 5.1, 15.4 Hz, 1H), 3.15-2.82 (m, 5H), 2.47-2.23 (m, 2H), 1.52 (s, 9H); ES-LCMS *m/z* 555.2 [M+H]⁺.

5단계: 2-(5-플루오로-3-피리딜)-N-[[*(3R)*-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-일]-7,8,9,10-테트라하이드로피

리도[2,3]피라졸로[2,4-c][1,3,5]트리아진-4-아민 (I-50)



[1164]

[1165]

DCM(10mL) 중의 *tert*-부틸 2-(5-플루오로-3-피리딜)-4-[[*(3R)*-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-일]아미노]-8,10-디하이드로-7*H*-피리도[2,3]피라졸로[2,4-*c*][1,3,5]트리아진-9-카복실레이트(75mg, 116.30 μ mol, 1eq)의 용액에 HCl/MeOH(4M, 3mL, 103.18eq)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하여 잔여물을 수득하였다. 잔여물에 DCM(10mL)을 첨가하고, 25°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 슬러리를 여과하고, 필터 케이크를 DCM(5mL×2)으로 세정하였다. 고형물을 MeCN(10mL) 및 H₂O(10mL)에 용해시킨 후 동결건조시켜 2-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[[*(3R)*-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-일]-7,8,9,10-테트라하이드로피리도[2,3]피라졸로[2,4-*c*][1,3,5]트리아진-4-아민(53.32mg, 94.56 μ mol, 81.3% 수율, 100% 순도, 3HCl, $[\alpha]_D^{22.1} = +15.441$ (DMSO, $c = 0.109\text{g}/100\text{mL}$)을 황색 고형물로 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.41

(s, 1H), 8.65-8.59 (m, 2H), 7.35 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.06-7.00 (m, 1H), 6.97-6.92 (m, 1H), 4.96-4.91 (m, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.66 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.28-3.20 (m, 3H), 3.13-2.87 (m, 3H), 2.42-2.20 (m, 2H); ES-LCMS m/z 455.2 [M+H]⁺.

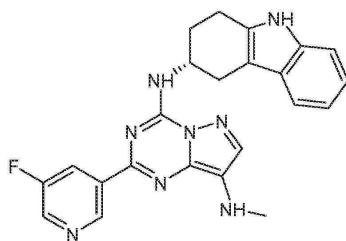
[1166]

[1167]

실시예 54

[1168]

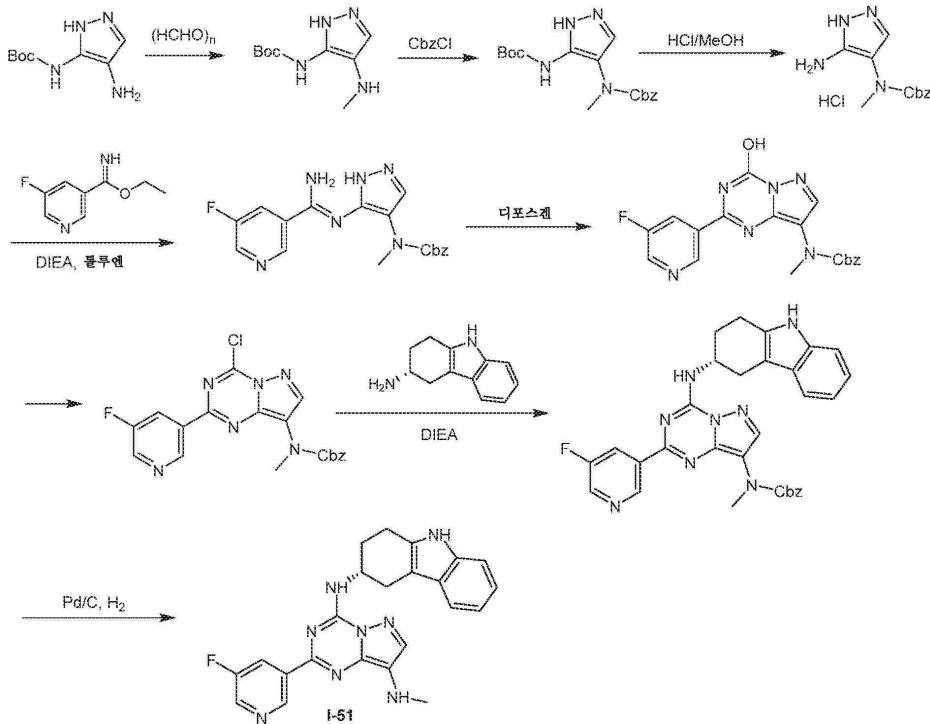
화합물 I-51의 합성



I-51

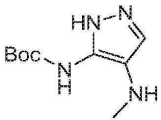
[1169]

[1170] 합성 반응식:



[1171]

[1172] 1단계: *tert*-부틸 *N*-[4-(메틸아미노)-1*H*-피라졸-5-일]카바메이트



[1173]

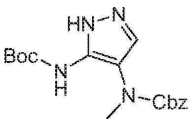
[1174] MeOH(60mL) 중의 *tert*-부틸 *N*-(4-아미노-1*H*-피라졸-5-일)카바메이트(6g, 28.76mmol, 1eq)의 용액에 HCHO(2.33g, 28.76mmol, 2.14mL, 37% 순도, 1eq)의 혼합물을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 50℃에서 11시간 동안 교반하였다. 이어서, NaBH₃CN(5.42g, 86.27mmol, 3eq)을 혼합물에 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 포화 수성 NaHCO₃(100mL) 및 EtOAc(100mL)에 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 EtOAc(100mL×3)로 추출하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(순수한 PE에서부터 PE/EtOAc = 1/1까지, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.2) 상에서 정제하여 *tert*-부틸 *N*-[4-(메틸아미노)-1*H*-피라졸-5-일]카바메이트(2.6g, 8.57mmol, 29.8% 수율, 70.0% 순도)를 황색 고형물로 수득하였다.

[1175]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.35 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 2.71 (s,

3H), 1.45 (s, 9H); ES-LCMS *m/z* 157.2 [M-*t*-Bu+H]⁺.

[1176] 2단계: 벤질 *N*-[5-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-1*H*-피라졸-4-일]-*N*-메틸-카바메이트



[1177]

[1178] DCM(70mL) 중의 *tert*-부틸 *N*-[4-(메틸아미노)-1*H*-피라졸-5-일]카바메이트(2.6g, 8.57mmol, 1eq)의 용액에 CbzCl(1.76g, 10.29mmol, 1.46mL, 1.2eq) 및 Et₃N(2.60g, 25.72mmol, 3.58mL, 3eq)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 30℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 포화 수성 NaHCO₃(30mL) 및 EtOAc(30mL)에 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 EtOAc(30mL×3)로 추출하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/0에서부터 1/1까지

지, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.5) 상에서 정제하여 벤질 *N*-[5-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-1*H*-피라졸-4-일]-*N*-메틸-카바메이트(1.6g, 4.16mmol, 48.5% 수율, 90.0% 순도)를 황색 오일로 수득하였다.

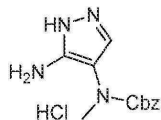
[1179]

[1180]

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.12-7.44 (m, 6H), 4.99-5.31 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 1.39-1.55 (m, 9H); ES-LCMS m/z 291.1 [*M-t*-Bu+H] $^+$.

3단계: 벤질 *N*-(5-아미노-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-메틸-카바메이트

[1181]



[1182]

DCM(27mL) 중의 벤질 *N*-[5-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-1*H*-피라졸-4-일]-*N*-메틸-카바메이트(1.6g, 4.16mmol, 1eq)의 용액에 HCl/MeOH(4M, 9mL, 8.66eq)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 30°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하여 벤질 *N*-(5-아미노-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-메틸-카바메이트(1.1g, 3.89mmol, 93.6% 수율, 조약함, HCl)를 황색 오일로 수득하였으며 이는 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

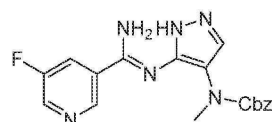
[1183]

[1184]

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.48 (s, 1H), 7.22-7.36 (m, 5H), 5.03-5.17 (m, 2H), 3.02-3.26 (m, 3H); ES-LCMS m/z 247.2 [*M*+H] $^+$.

4단계: 벤질 *N*-[5-[(*Z*)-[아미노-(5-플루오로-3-피리딜)메틸렌]아미노]-1*H*-피라졸-4-일]-*N*-메틸-카바메이트

[1185]



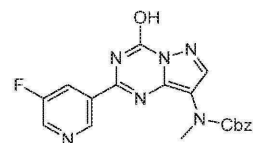
[1186]

톨루엔(20mL) 중의 벤질 *N*-(5-아미노-1*H*-피라졸-4-일)-*N*-메틸-카바메이트(1.1g, 4.47mmol, 1eq)의 용액에 에틸 5-플루오로피리딘-3-카복시미데이트(790.70mg, 4.47mmol, 1eq)를 첨가하였다. 혼합물을 120°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하여 잔여물을 수득하였으며 이를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(순수한 PE에서부터 PE/EtOAc = 10/1까지, TLC: PE/EtOAc = 1/10, R_f = 0.5) 상에서 정제하여 벤질 *N*-[5-[(*Z*)-[아미노-(5-플루오로-3-피리딜)메틸렌]아미노]-1*H*-피라졸-4-일]-*N*-메틸-카바메이트(730mg, 1.88mmol, 48.4% 수율, 95.0% 순도)를 황색 오일로 수득하였다. ES-LCMS m/z 369.2 [*M*+H] $^+$.

[1187]

5단계: 벤질 *N*-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-4-하이드록시-피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진-8-일]-*N*-메틸-카바메이트

[1188]



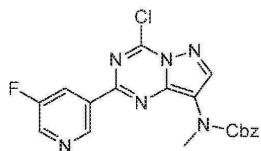
[1189]

1,4-디옥산(15mL) 및 THF(15mL) 중의 벤질 *N*-[5-[(*Z*)-[아미노-(5-플루오로-3-피리딜)메틸렌]아미노]-1*H*-피라졸-4-일]-*N*-메틸-카바메이트(300mg, 732.97 μmol , 1eq)의 용액에 디포스젠(435.02mg, 2.20mmol, 265.25 μL , 3eq)을 첨가하였다. 혼합물을 80°C에서 12시간 동안 교반하였다. 여과 후, 필터 케이크를 PE/EtOAc(2/1, 5mL \times 2)로 세척하고 진공하에 건조시켜 벤질 *N*-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-4-하이드록시-피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진-8-일]-*N*-메틸-카바메이트(200mg, 405.72 μmol , 55.4% 수율, 80% 순도)를 황색 고형물로 수득하였다.

[1190]

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 9.04 (s, 1H), 8.77 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.17 (br s, 1H), 7.24 (br s, 5H), 5.07 (br s, 2H), 3.45-3.38 (m, 3H); ES-LCMS m/z 395.2 [*M*+H] $^+$.

[1191] 6단계: **벤질 *N*-[4-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진-8-일]-*N*-메틸-카바메이트**



[1192]

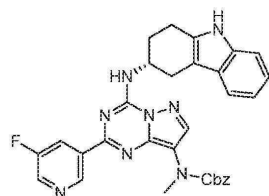
[1193] 톨루엔(6mL) 중의 벤질 *N*-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-4-하이드록시-피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진-8-일]-*N*-메틸-카바메이트(200mg, 405.72 μ mol, 1eq) 및 DIEA(262.18mg, 2.03mmol, 353.35 μ l, 5eq)의 혼합물에 POCl₃(3.6g, 23.48mmol, 2.18mL, 57.87eq)을 첨가하였다. 혼합물을 130°C에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 벤질 *N*-[4-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진-8-일]-*N*-메틸-카바메이트(150mg, 247.05 μ mol, 60.9% 수율, 80% 순도, 2HCl)를 황색 고형물로 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ ppm 9.49 (br s, 1H), 8.69 (m, 2H), 7.37-7.22 (m, 5H), 7.13-7.11 (m, 1H), 5.26-5.07 (m, 2H), 3.54-3.43 (m, 3H); ES-LCMS *m/z* 413.1 [M+H]⁺.

[1194]

[1195] 7단계: **벤질 *N*-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-4-[(3*R*)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-일]아미노]피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진-8-일]-*N*-메틸-카바메이트**



[1196]

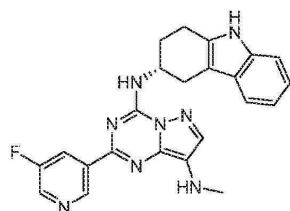
[1197] CH₃CN(10mL) 중의 벤질 *N*-[4-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진-8-일]-*N*-메틸-카바메이트(140mg, 230.58 μ mol, 1eq, 2HCl), DIEA(149.01mg, 1.15mmol, 200.82 μ l, 5eq) 및 (3*R*)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(42.95mg, 230.58 μ mol, 1eq)의 혼합물을 70°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 잔여물을 수득하였으며 이를 분취용 TLC(PE/EtOAc = 3/2, R_f = 0.5)로 정제하여 벤질 *N*-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-4-[(3*R*)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-일]아미노]피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진-8-일]-*N*-메틸-카바메이트(120mg, 202.63 μ mol, 87.88% 수율, 95% 순도)를 황색 고형물로 수득하였다.

¹H NMR

(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.41 (s, 1H), 8.50 (br s, 1H), 8.33 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.40 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H), 7.27 (d, *J* = 7.8 Hz, 3H), 7.14-7.01 (m, 2H), 6.72 (br s, 1H), 5.23-5.06 (m, 2H), 4.89 (m, 1H), 3.52-3.38 (m, 3H), 3.33-3.23 (m, 1H), 2.97-2.85 (m, 3H), 2.34-2.21 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* 563.3 [M+H]⁺.

[1198]

[1199] 8단계: **2-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*B-메틸-*N*M-[(3*R*)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-일]피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진-4,8-디아민 (I-51)**



[1200]

[1201] N₂ 분위기하에 MeOH(8mL) 및 THF(8mL) 중의 벤질 *N*-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-4-[(3*R*)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-일]아미노]피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진-8-일]-*N*-메틸-카바메이트(110mg, 185.75 μ mol, 1eq)의 용액에 Pd/C(50mg, 185.75 μ mol, 10% 순도, 1.00eq)를 첨가하였다. 혼합물을 H₂ 분위기하에 (15psi) 30°C에서 3시간 동안 교반하였다. 여과 후, 여액을 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 분취용 HPLC(컬럼: Agela ASB

150*25mm*5 μ m; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 36%-66%, 8min)에 의해 정제한 후 동결건조시켜 2-(5-플루오로-3-피리딜)-N8-메틸-N4-[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-일]피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4,8-디아민(6.44mg, 11.83 μ mol, 6.37% 수율, 98.81% 순도, 3HCl, $[\alpha]_D^{27.9} = +6.304$ (MeOH, c = 0.021g/100mL)을 황색 고형물로 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.49 (br s, 1H), 8.76-8.69 (m, 2H), 8.31 (s, 1H), 7.35 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.02 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.96-6.90 (m, 1H), 4.95-4.92 (m, 1H), 3.55-3.34 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.12-3.01 (m, 1H), 3.01-2.89 (m, 2H), 2.43-2.33 (m, 1H), 2.32-2.20 (m, 1H); ES-LCMS m/z 429.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

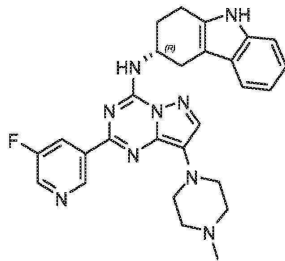
[1202]

[1203]

[1204]

실시예 55

화합물 I-52의 합성

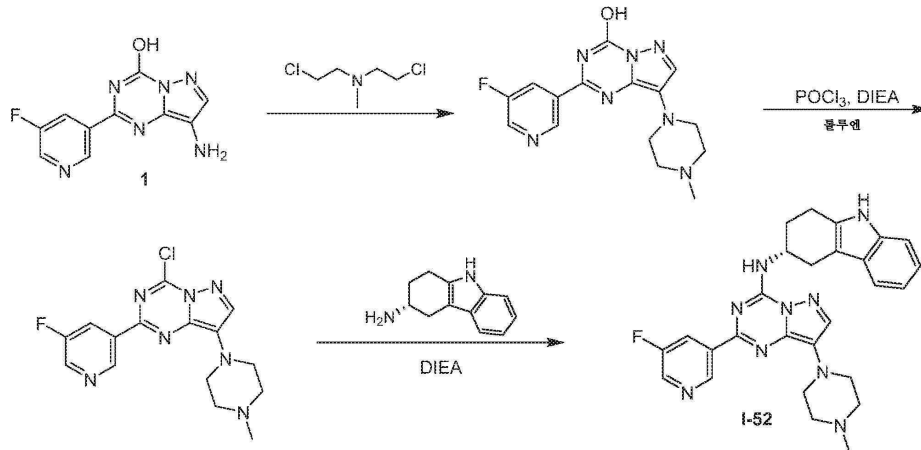


[1205]

[1206]

I-52

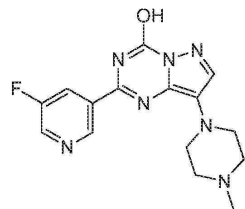
합성 반응식:



[1207]

[1208]

1단계: 2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-(4-메틸피페라진-1-일)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-올



[1209]

[1210]

DMF(30mL) 중의 8-아미노-2-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-올(800mg, 2.80mmol, 1eq, HCl)의 교반된 용액에 Cs_2CO_3 (4.56g, 14.01mmol, 5eq), NaI(1.26g, 8.41mmol, 3eq) 및 2-클로로-N-(2-클로로에틸)-N-메틸-에탄아민(1.08g, 5.60mmol, 2eq, HCl)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 90 $^\circ\text{C}$ 에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하여 진공하에 오일 펌프에 의해 잔여물을 수득하였다. 잔여물을 분취용 HPLC(염기성 조건; 컬럼: Xtimate C18 150*25mm*5 μ m; 이동상: [물(0.04% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ +10mM NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 0%-37%, 7.5min)에 의해 정제하고 동결건조시켜 2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-(4-메틸피페라진-1-일)피라졸로[1,5-

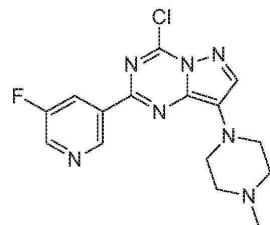
a)[1,3,5]트리아진-4-올(75mg, 182.19 μ mol, 6.5% 수율, 80.0% 순도)을 황색 고형물로 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.25

(s, 1H), 8.52 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 8.41-8.38 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 3.56-3.45 (m, 4H), 3.13 (s, 4H), 2.70 (s, 3H).

[1211]

[1212] 2단계: 4-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-(4-메틸피페라진-1-일)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진

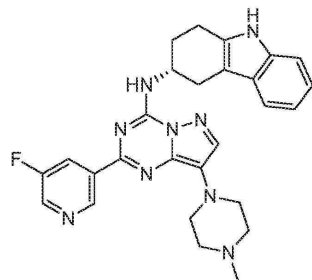


[1213]

POCl_3 (8.27g, 53.94mmol, 5.01mL, 296.04eq) 중의 2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-(4-메틸피페라진-1-일)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-올(75mg, 182.19 μ mol, 1eq)의 혼합물을 130 $^\circ\text{C}$ 에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 DCM(30mL)에 첨가하고 얼음-물(50mL)로 희석하였다. 혼합물을 DCM(30mL \times 2)으로 추출하고 KH_2PO_4 포화 용액(20mL \times 2)으로 세척하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 여액을 농축하여 4-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-(4-메틸피페라진-1-일)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진(25mg, 65.56 μ mol, 36.0% 수율, 91.2% 순도)을 갈색 고형물로 수득하였으며 이는 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다. ES-LCMS m/z 348.1, 350.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1214]

[1215] 3단계: (3R)-N-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-(4-메틸피페라진-1-일)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-아민 (I-52)



[1216]

i -PrOH(3mL) 중의 4-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-(4-메틸피페라진-1-일)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진(25mg, 65.56 μ mol, 1eq)의 용액에 DIEA(42.36mg, 327.80 μ mol, 57.09 μ l, 5eq) 및 (3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-아민(12.82mg, 68.84 μ mol, 1.05eq)을 첨가하였다. 혼합물을 60 $^\circ\text{C}$ 에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 분취용 HPLC(HCl 조건; 컬럼: Agela ASB 150*25mm*5 μ m; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 30%-60%, 8min)에 의해 정제하였다. 목적하는 분획을 동결건조시켜 (3R)-N-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-(4-메틸피페라진-1-일)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-아민(12.22mg, 18.99 μ mol, 29.0% 수율, 100.0% 순도, 4HCl, $[\alpha]_D^{24.8} = +4.55$ (MeOH, $c = 0.044\text{g}/100\text{mL}$))을 황색 고형물로 수득하였다.

[1217]

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.49 (s, 1H), 8.93 (d, $J=9.3$

Hz, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.37 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.08-7.01 (m, 1H), 6.99-6.93 (m, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.13 (d, $J=13.0$ Hz, 2H), 3.64 (d, $J=11.5$ Hz, 2H), 3.42-3.32 (m, 3H), 3.27 (s, 2H), 3.16-2.88 (m, 6H), 2.37 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 2.33-2.20 (m, 1H);

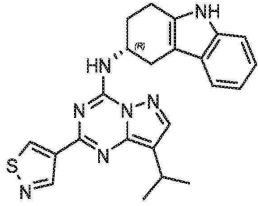
[1218]

ES-LCMS m/z 498.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1219]

실시예 56

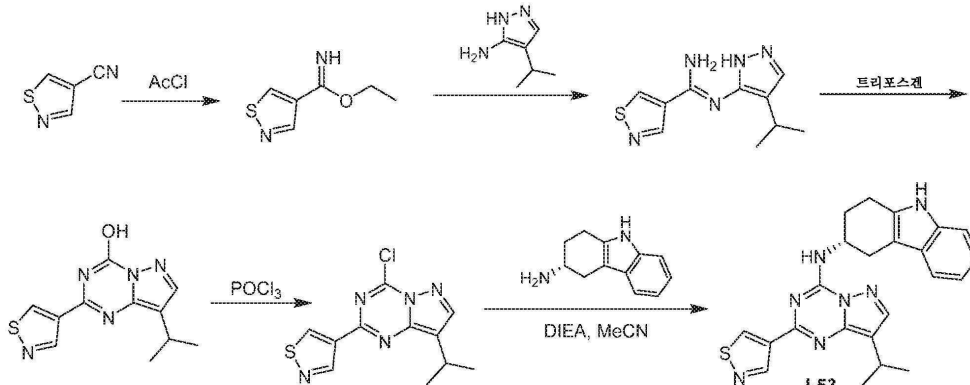
[1220] 화합물 I-53의 합성



I-53

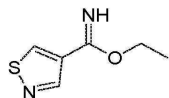
[1221]

[1222] 합성 반응식:



[1223]

[1224] 1단계: 에틸 이소티아졸-4-카복시미데이트



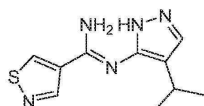
[1225]

[1226] N₂ 분위기하에 DCM(4mL) 및 EtOH(8mL)에 아세틸 클로라이드(4.56g, 58.11mmol, 4.15mL, 8eq)를 0°C에서 적가하였다. 혼합물을 N₂ 분위기하에 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. N₂ 분위기하에 0°C에서 DCM(8mL) 중의 이소티아졸-4-카보니트릴(800mg, 7.26mmol, 1eq)의 혼합물을 적가하였다. 혼합물을 N₂ 분위기하에 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. TLC(PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.16)는 출발 재료가 완전히 소비되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하였다. 잔여물을 EtOAc(50mL)에 희석하고 포화 수성 NaHCO₃(50mL)로 부었다. 혼합물을 EtOAc(50mL×3)로 추출하였다. 유기 층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축하여 에틸 이소티아졸-4-카복시미데이트(973mg, 5.62mmol, 77.4% 수율, 90.2% 순도)를 무색 오일로 수득하였으며, 이는 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

[1227]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.98 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 4.30 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.42 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 157.2 [M+H]⁺.

[1228] 2단계: N'-(4-이소프로필-1H-피라졸-5-일)이소티아졸-4-카복사미딘



[1229]

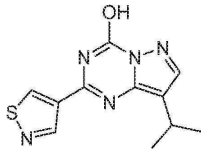
[1230] 톨루엔(15mL) 중의 에틸 이소티아졸-4-카복시미데이트(973mg, 5.62mmol, 1eq) 및 4-이소프로필-1H-피라졸-5-아민(703.28mg, 5.62mmol, 1eq)의 혼합물을 115°C에서 12시간 동안 교반하였다. TLC(PE/EtOAc = 2/3, R_f = 0.39)는 출발 재료가 완전히 소비되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 섬광 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 20/1에서부터 1/1까지, TLC: PE/EtOAc = 2/3, R_f = 0.39)에 의해 정제하여 N'-(4-이소프로필-1H-피라졸-5-일)이소티아졸-4-카복사미딘(1.16g, 4.76mmol, 84.8% 수율, 96.6% 순도)을 무색 검으로 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ ppm 9.02 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 3.21-3.08 (m, 1H), 1.29 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 236.2 [M+H]⁺.

[1231]

[1232] **3단계: 8-이소프로필-2-이소티아졸-4-일-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-올**



[1233]

[1234] 1,4-디옥산(10mL) 및 THF(10mL) 중의 *N'*-(4-이소프로필-1*H*-피라졸-5-일)이소티아졸-4-카복사미딘(1.16g, 4.76mmol, 1eq)의 용액에 디포스겐(984.00mg, 4.97mmol, 0.6mL, 1.04eq)을 25℃에서 적가하였다. 혼합물을 25℃에서 15분 동안 교반한 다음 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하였다. 잔여물에 EtOAc(10mL) 및 PE(50mL)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하고 여과하였다. 고형물을 PE/EtOAc(5/1, 10mL)로 세척하고 감압하에 건조시켜 8-이소프로필-2-이소티아졸-4-일-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-올 (1.15g, 3.75mmol, 78.6% 수율, 97.1% 순도, HCl)을 황색 고형물로 수득하였다.

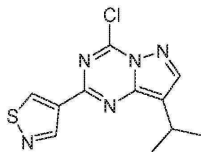
[1234]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.72 (br s,

1H), 9.85 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 3.10 (m, 1H), 1.27 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 262.1 [M+H]⁺.

[1235]

[1236] **4단계: 4-(4-클로로-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-2-일)이소티아졸**



[1237]

[1238] 톨루엔(10mL) 중의 8-이소프로필-2-이소티아졸-4-일-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-올(200mg, 743.20 μmol, 1eq) 및 DIEA(960.53mg, 7.43mmol, 1.29mL, 10eq)의 혼합물에 POCl₃(1.14g, 7.43mmol, 690.64 μL, 10eq)을 25℃에서 첨가하였다. 혼합물을 130℃에서 2시간 동안 교반하였다. 잔여물을 EtOAc(30mL)에 용해시키고, 포화 수성 KH₂PO₃(30mL)에 붓고 EtOAc(30mL×3)로 추출하였다. 유기 층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축하여 4-(4-클로로-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-2-일)이소티아졸(140mg, 472.42 μmol, 63.6% 수율, 94.4% 순도)을 갈색 고형물로 수득하였으며 이는 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

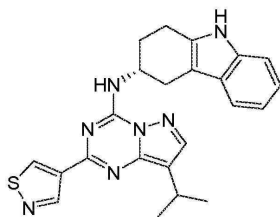
[1238]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ

ppm 9.50 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 3.40-3.28 (m, 1H), 1.43 (d, *J* = 7.2 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 280.1, 282.1 [M+H]⁺.

[1239]

[1240] **5단계: (3*R*)-*N'*-(8-이소프로필-2-이소티아졸-4-일-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민 (I-53)**



[1241]

[1242] MeCN(10mL) 중의 4-(4-클로로-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-2-일)이소티아졸(80mg, 269.96 μmol, 1eq), (3*R*)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(56mg, 300.67 μmol, 1.11eq) 및 DIEA(174.45mg, 1.35mmol, 235.11 μL, 5eq)의 혼합물을 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 분취용 HPLC(컬럼: Agela ASB 150*25mm*5um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 68%-

[1242]

98%, 8min)에 의해 정제하여 (3*R*)-*N*-(8-이소프로필-2-이소티아졸-4-일-피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진-4-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(42.45mg, 91.09 μmol, 33.7% 수율, 100.0% 순도, HCl, $[\alpha]_D^{24.6} = +33.96$ (DMSO, $c = 0.106\text{g}/100\text{mL}$))을 황색 고형물로 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.60 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.36 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.05-6.99 (m, 1H), 6.96-6.91 (m, 1H), 4.85-4.82 (m, 1H), 3.28-3.22 (m, 2H), 3.07-2.88 (m, 3H), 2.42-2.31 (m, 1H), 2.29-2.18 (m, 1H), 1.37 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H); ES-LCMS m/z 430.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

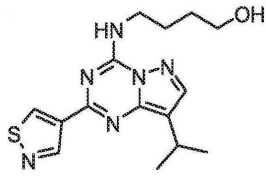
[1243]

실시예 57

[1244]

화합물 I-54의 합성

[1245]

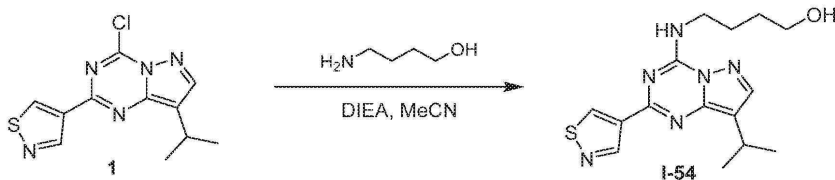


I-54

[1246]

합성 반응식:

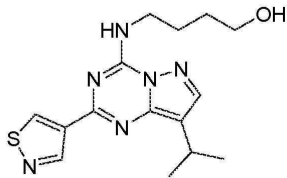
[1247]



[1248]

1단계: 4-[(8-이소프로필-2-이소티아졸-4-일-피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진-4-일)아미노]부탄-1-올 (I-54)

[1249]



[1250]

MeCN(10mL) 중의 4-(4-클로로-8-이소프로필-피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진-2-일)이소티아졸(60mg, 202.47 μmol, 1eq), 4-아미노부탄-1-올(20mg, 224.38 μmol, 20.83 μL, 1.11eq) 및 DIEA(130.84mg, 1.01mmol, 176.33 μL, 5eq)의 혼합물을 60°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 분취용 HPLC(컬럼: Agela ASB 150*25mm*5um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 45%-75%, 8min)에 의해 정제하여 4-[(8-이소프로필-2-이소티아졸-4-일-피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진-4-일)아미노]부탄-1-올(48.10mg, 130.39 μmol, 64.4% 수율, 100.0% 순도, HCl)을 백색 고형물로 수득하였다.

[1251]

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.82 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 3.83 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.62 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.34-3.30 (m, 1H), 1.90-1.83 (m, 2H), 1.71-1.63 (m, 2H), 1.36 (d, $J = 7.2$ Hz, 6H); ES-LCMS m/z 333.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1252]

실시예 58

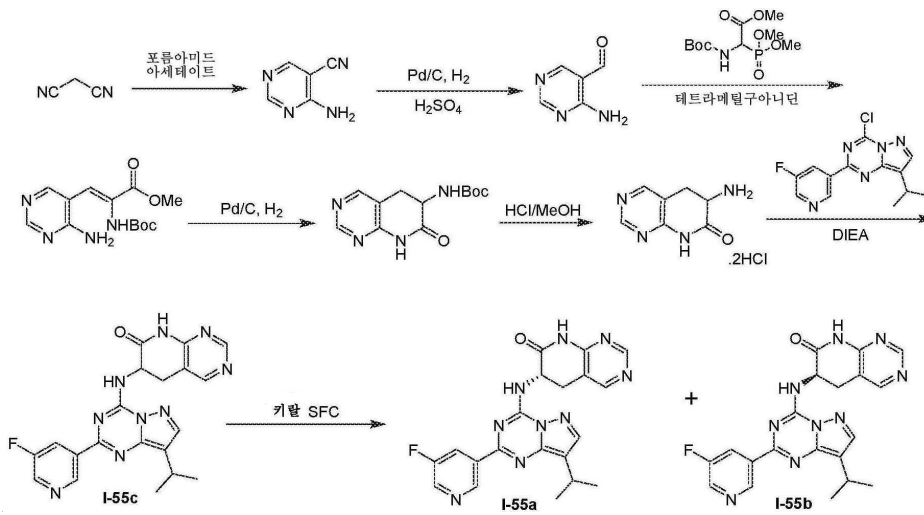
[1253]

[1254] 화합물 I-55a, I-55b 및 I-55c의 합성



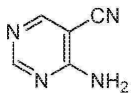
[1255]

[1256] 합성 반응식:



[1257]

[1258] 1단계: 4-아미노피리미딘-5-카보니트릴

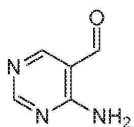


[1259]

[1260] 0℃에서 MeOH(900mL)에 Na(17.40g, 756.87mmol, 17.94mL, 2eq)를 분획별로 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 Na가 사라질 때까지 교반하여 NaOMe 용액을 수득하였다. 25℃에서 MeOH(100mL) 중의 프로판디니트릴(25g, 378.44mmol, 23.81mL, 1eq) 및 포름아미딘 아세테이트(78.80g, 756.87mmol, 2eq)의 혼합물에 상기 NaOMe 용액을 적가하였다. 혼합물을 25℃에서 15시간 동안 교반하였다. 감압하에 혼합물을 본래의 대략 절반으로 농축한 후 25℃에서 15시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하였다. 고형물을 MeOH(150mL)로 세척한 다음 감압하에 건조시켜 4-아미노피리미딘-5-카보니트릴(23.4g, 194.82mmol, 51.5% 수율)을 황색 고형물로 수득하였으며, 이는 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

[1261] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.60 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.95 (br s, 2H).

[1262] 2단계: 4-아미노피리미딘-5-카브알데히드



[1263]

[1264] 25℃에서 4-아미노피리미딘-5-카보니트릴(1g, 8.33mmol, 1eq)에 H₂O(10mL) 및 H₂SO₄(2mL)를 첨가하였다. 이어서, 25℃에서 N₂ 분위기하에 용액에 Pd/C(200mg, 10% 순도)를 첨가하였다. 혼합물을 H₂ 하에 (15psi) 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. TLC(PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.52)는 출발 재료가 완전히 소비되었음을 보여주었다. 혼합물을 셀라이트 층을 통해 여과하여 촉매를 제거하였다. 투명한 담황색 여액을 농축 수산화암모

냄으로 처리하여 산을 중화시켰다. 냉각 후, 고형물을 수집하고, 냉수(15mL)로 세척하고 감압하에 건조시켜 4-아미노피리미딘-5-카보알데히드(0.16g, 1.30mmol, 15.6% 수율)를 황색 고형물로 수득하였으며, 이는 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

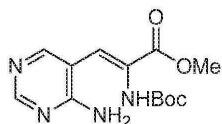
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.87 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.56

(s, 1H), 8.28 (br s, 1H), 7.98 (br s, 1H).

[1265]

[1266] 3단계: 메틸 (*Z*)-3-(4-아미노피리미딘-5-일)-2-(*tert*-부톡시카보닐아미노)프로프-2-에노에이트

[1267]



[1268]

-70°C에서 N₂ 하에 THF(80mL) 중의 메틸 2-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-2-디메톡시포스포릴-아세테이트(2.41g, 8.12mmol, 1eq)의 용액에 테트라메틸구아니딘(935.54mg, 8.12mmol, 1eq)을 천천히 첨가하였다. 15분 후, THF(60mL) 중의 4-아미노피리미딘-5-카보알데히드(1g, 8.12mmol, 1eq)의 혼합물을 -70°C에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 12시간 동안 25°C에서 교반하였다. 물(50mL)을 첨가하여 반응 혼합물을 급랭시키고, EtOAc(40mL×3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(40mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축하여 잔여물을 수득하였으며 이를 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/0에서부터 0/1까지, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.15)에 의해 정제하여 메틸 (*Z*)-3-(4-아미노피리미딘-5-일)-2-(*tert*-부톡시카보닐아미노)프로프-2-에노에이트(1.14g, 3.33mmol, 41.1% 수율, 86.0% 순도)를 황색 고형물로 수득하였다.

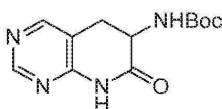
¹H NMR (400 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 8.73 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.07-6.91 (m, 3H), 3.74 (s, 3H), 1.37 (s, 9H); ES-LCMS *m/z* 295.2 [M+H]⁺.

[1269]

[1270] 4단계: *tert*-부틸 *N*-(7-옥소-6,8-디하이드로-5*H*-피리도[2,3-*d*]피리미딘-6-일)카바메이트

[1271]



[1272]

N₂ 분위기하에 EtOH(15mL) 중의 메틸 (*Z*)-3-(4-아미노피리미딘-5-일)-2-(*tert*-부톡시카보닐아미노)프로프-2-에노에이트(240mg, 815.48 μmol, 1eq)의 용액에 Pd/C(50mg, 2.38mmol, 10% 순도)를 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 25°C에서 H₂ 분위기하에 (30psi) 교반하였다. 혼합물을 여과하고 여액을 농축하여 *tert*-부틸 *N*-(7-옥소-6,8-디하이드로-5*H*-피리도[2,3-*d*]피리미딘-6-일)카바메이트(150mg, 539.20 μmol, 66.1% 수율, 95.0% 순도)를 오프화이트색 고형물로 수득하였으며, 이는 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

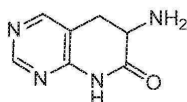
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.76 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 5.58-5.48 (m,

1H), 4.43-4.29 (m, 1H), 3.54 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 2.76 (t, *J* = 14.7 Hz, 1H), 1.42 (s, 9H); ES-LCMS *m/z* 265.1 [M+H]⁺.

[1273]

[1274] 5단계: 6-아미노-6,8-디하이드로-5*H*-피리도[2,3-*d*]피리미딘-7-온

[1275]



[1276]

CH₂Cl₂(6mL) 중의 *tert*-부틸 *N*-(7-옥소-6,8-디하이드로-5*H*-피리도[2,3-*d*]피리미딘-6-일)카바메이트(150mg, 539.20 μmol, 1eq)의 용액에 HCl/MeOH(4M, 3mL)를 첨가하고 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. TLC(PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.1)는 출발 재료가 완전히 소비되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하여 6-아미노-6,8-디하이드로-5*H*-피리도[2,3-*d*]피리미딘-7-온(83.7mg, 353.04 μmol, 65.5% 수율, N/A 순도,

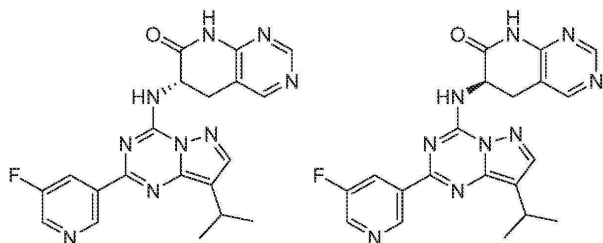
2HCl)을 백색 고형물로 수득하였으며, 이는 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.69 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.77 (br s, 2H), 8.63 (s, 1H), 4.49-4.36 (m, 1H), 3.33 (dd, *J* = 7.0, 15.6 Hz, 1H), 3.18-3.06 (m, 1H).

[1277]

[1278]

6단계: 6*S*-6-[[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진-4-일]아미노]-6,8-디하이드로-5*H*-피리도[2,3-*d*]피리미딘-7-온 (I-55a) 및 (6*R*)-6-[[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진-4-일]아미노]-6,8-디하이드로-5*H*-피리도[2,3-*d*]피리미딘-7-온 (I-55b)



[1279]

[1280]

i-PrOH(10mL) 중의 6-아미노-6,8-디하이드로-5*H*-피리도[2,3-*d*]피리미딘-7-온(80mg, 337.43 μmol, 1eq, 2HCl), 4-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진(103.39mg, 337.43 μmol, 1eq), DIEA(218.05mg, 1.69mmol, 293.86 μl, 5eq)의 혼합물을 60°C에서 2시간 동안 N₂ 분위기하에 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 섬광 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/0에서부터 1/1까지, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.12)에 의해 정제하였다. 생성물을 키랄 SFC(컬럼: DAICEL CHIRALPAK AD(250mm*30mm, 10um); 이동상: [0.1% NH₃·H₂O/EtOH]; B%: 50%-50%)에 의해 분리하여 피크 1 및 피크 2를 수득하였다. 이들 피크 중 하나를 감압하에 25°C에서 농축하여 에난티오머(34mg, 81.07 μmol, 24.1% 수율, 100.0% 순도, SFC: R_t = 4.176, ee = 75.726%, [α]_D^{25.1} = 6.67 (DMSO, c = 0.030g/100mL))를 백색 고형물로 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.23 (br s, 1H), 9.39 (s, 1H), 9.14 (br s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.67 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 8.54-8.47 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 5.76-5.66 (m, 1H), 3.43 (t, *J* = 14.1 Hz, 1H), 3.24-3.18 (m, 2H), 1.35 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 420.1 [M+H]⁺.

[1281]

[1282]

이들 피크의 나머지를 감압하에 25°C에서 농축하여 나머지 에난티오머(26mg, 61.99 μmol, 18.4% 수율, 100.0% 순도, SFC: R_t = 5.927, ee = 48.742%, [α]_D^{25.2} = -13.33 (DMSO, c = 0.030g/100mL))를 백색 고형물로 수득하였다.

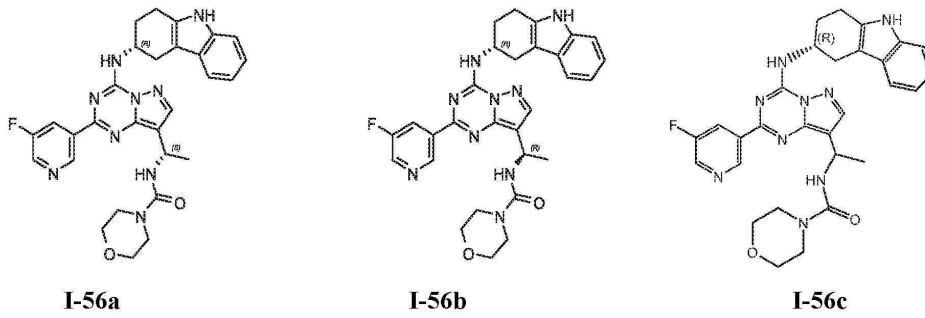
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.22 (br s, 1H), 9.39 (s, 1H), 9.14 (br s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.66 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.54-8.46 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 5.76-5.66 (m, 1H), 3.48-3.35 (m, 1H), 3.24-3.16 (m, 2H), 1.35 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 420.2 [M+H]⁺.

[1283]

[1284]

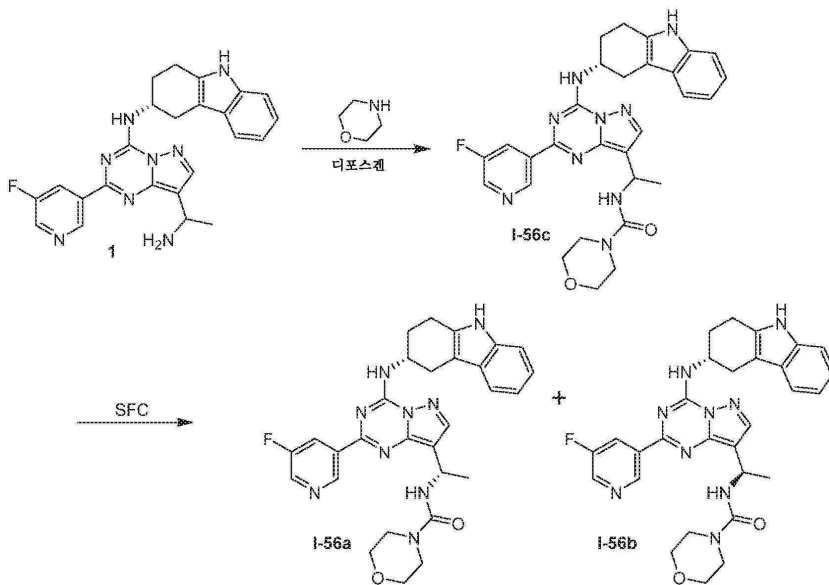
실시예 59

[1285] 화합물 I-56a, I-56b 및 I-56c의 합성



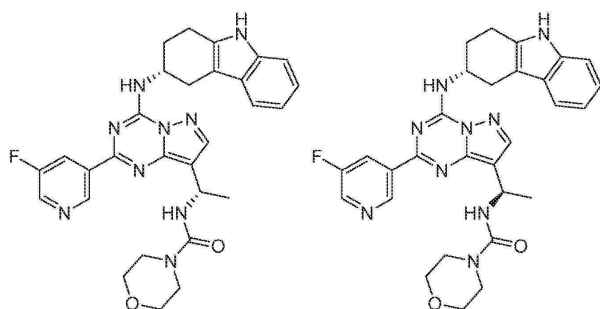
[1286]

[1287] 합성 반응식:



[1288]

[1289] 1단계: *N*-[(1*S*)-1-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-4-[[*(3R)*-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-일]아미노]피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진-8-일]에틸]모르폴린-4-카복사미드 (I-56a) 및 *N*-[(1*R*)-1-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-4-[[*(3R)*-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-일]아미노]피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진-8-일]에틸]모르폴린-4-카복사미드 (I-56b)



[1290]

[1291] THF(10mL) 중의 (*3R*)-*N*-[8-(1-아미노에틸)-2-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(210mg, 407.20 μmol, 1eq)의 교반된 용액에 트리클로로메틸 카보노클로리데이트(402.78mg, 2.04mmol, 245.60 μL, 5eq)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 55°C에서 3시간 동안 교반하였다. 모르폴린(2.72g, 31.26mmol, 2.75mL, 76.77eq)을 상기 반응 혼합물에 첨가하고 55°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하여 잔여물을 수득하였으며 이를 분취용 HPLC(염기성 조건; 컬럼: Boston Green ODS 150*30 5μ; 이동상: [물(0.04% NH₃H₂O+10mM NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 45%-75%, 8min)에 의해 정제하여 생성물을 수득하였으며 이를 SFC(컬럼: DAICEL CHIRALCEL OJ (250mm*30mm, 10μm); 이동상: [0.1% NH₃H₂O ETOH];

B%: 40%-40%, min)에 의해 분리하여 에난티오머(15.15mg, 26.72 μ mol, 6.6% 수율, 98.0% 순도, SFC : R_t = 2.759min, ee = 98.0%, $[\alpha]_D^{22.7} = +2.0$, MeOH, c = 0.100g/100mL)를 동결건조에 의해 백색 고형물로 수득하였
고

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.42 (s, 1H), 8.60-8.51 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.38 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.06-7.01 (m, 1H), 6.98-6.93 (m, 1H), 5.30 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 3.66-3.62 (m, 4H), 3.41 (q, $J = 4.6$ Hz, 4H), 3.28 (s, 1H), 3.15-2.89 (m, 3H), 2.37 (s, 1H), 2.32-2.21 (m, 1H), 1.66 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H); ES-LCMS m/z 556.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1292]

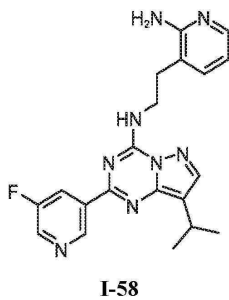
[1293] 나머지 에난티오머(42.97mg, 75.87 μ mol, 18.6% 수율, 98.1% 순도, SFC : R_t = 3.583min, ee = 100.0%, $[\alpha]_D^{22.7} = +16.5$, MeOH, c = 0.097g/100mL)를 동결건조에 의해 백색 고형물로 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.42 (s, 1H), 8.60-8.50 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.38 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.07-7.00 (m, 1H), 6.99-6.92 (m, 1H), 5.30 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.96-4.89 (m, 1H), 3.66-3.61 (m, 4H), 3.45-3.37 (m, 4H), 3.28 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 3.10-2.89 (m, 3H), 2.38 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 2.32-2.20 (m, 1H), 1.66 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H); ES-LCMS m/z 556.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1294]

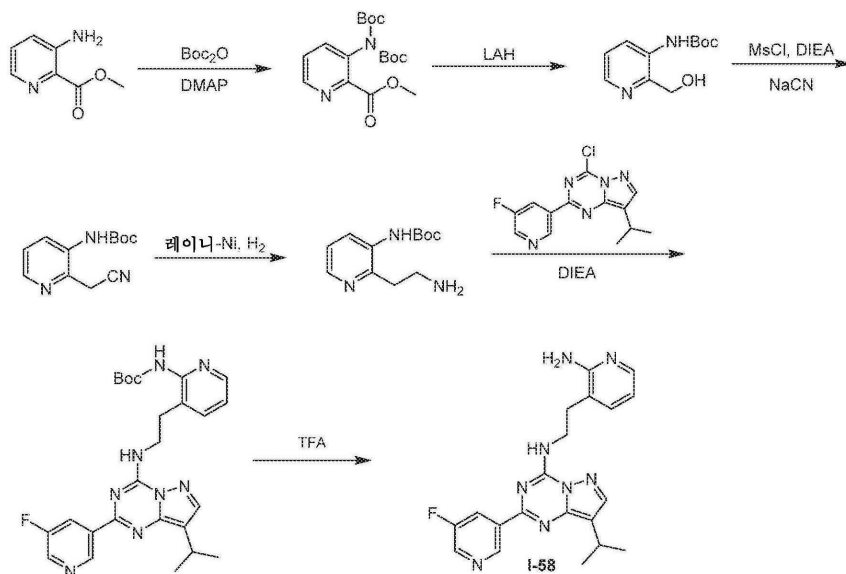
[1295] 실시예 60

[1296] 화합물 I-58의 합성



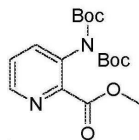
[1297]

[1298] 합성 반응식:



[1299]

[1300] 1단계: 메틸 3-[비스(tert-부톡시카보닐)아미노]피리딘-2-카복실레이트

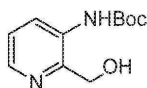


[1301]

[1302] DCM(100mL) 중의 메틸 3-아미노피리딘-2-카복실레이트(5g, 32.86mmol, 1eq)의 용액에 Boc₂O(21.52g, 98.59mmol, 22.65mL, 3eq) 및 DMAP(200.74mg, 1.64mmol, 0.05eq)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 36시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하였다. 잔여물을 물(50mL)로 희석하고 EtOAc(50mL×2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(30mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축하여 잔여물을 수득하였으며 이를 섬광 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/0에서부터 5/1까지)에 의해 정제하여 메틸 3-[비스(tert-부톡시카보닐)아미노]피리딘-2-카복실레이트(7.4g, 18.90mmol, 57.5% 수율, 90.0% 순도)를 백색 고형물로 수득하였다.

[1303]

[1304] 2단계: tert-부틸 (2-(하이드록시메틸)피리딘-3-일)카바메이트

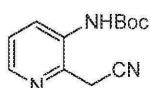


[1305]

[1306] THF(100mL) 중의 메틸 3-[비스(tert-부톡시카보닐)아미노]피리딘-2-카복실레이트(5.3g, 13.54mmol, 1eq)의 용액에 LiAlH₄(770.56mg, 20.30mmol, 1.5eq)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 0℃에서 물(30mL)을 첨가하여 반응 혼합물을 급랭시키고, 이어서 물(50mL)로 희석하고 EtOAc(50mL×3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(30mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축하여 tert-부틸 [2-(하이드록시메틸)-3-피리딘]카바메이트(3.1g, 12.44mmol, 91.9% 수율, 90.0% 순도)를 백색 고형물로 수득하였다.

[1307]

[1308] 3단계: tert-부틸 (2-(시아노메틸)피리딘-3-일)카바메이트



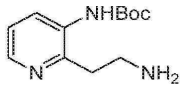
[1309]

[1310] DCM(20mL) 중의 tert-부틸 N-[2-(하이드록시메틸)-3-피리딘]카바메이트(1.9g, 7.63mmol, 1eq)의 용액에 DIEA(2.3g, 17.80mmol, 3.10mL, 2.33eq) 및 MsCl(1.72g, 15.02mmol, 1.16mL, 1.97eq)을 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 10분 동안 교반한 다음 혼합물을 감압하에 농축하였다. 잔여물을 DMF(20mL)에 용해시키고 NaCN(2.60g, 53.05mmol, 6.96eq)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃(~50mL)에 의해 pH ~8로 염기성화시키고, 물(100mL)로 희석하고 EtOAc(50mL×2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(30mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축하여 잔여물을 수득하였으며 이를 섬광 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/0에서부터 5/1까지)에 의해 정제하여 화합물 tert-부틸 N-[2-(시아노메틸)-3-피리딘]카바메이트(600mg, 2.31mmol, 30.4% 수율, 90.0% 순도)를 백색 고형물로 수득하였다.

[1311]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.36-8.30 (m, 1H), 7.90 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 7.7, 4.8 Hz, 1H), 3.93 (s, 2H), 1.51 (s, 9H).

[1312] 4단계: *tert*-부틸 *N*-[2-(2-아미노에틸)-3-피리딜]카바메이트



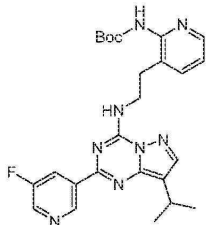
[1313]

[1314] MeOH(15mL) 중의 *tert*-부틸 *N*-[2-(시아노메틸)-3-피리딜]카바메이트(600mg, 2.31mmol, 1eq)의 용액에 레이니니켈(198.32mg, 2.31mmol, 1eq)을 Ar하에 첨가하였다. 현탁액을 진공하에 탈기하고 H₂로 여러 번 퍼징하였다. 혼합물을 H₂하에 (15psi) 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 페드를 통해 여과하였다. 여액을 감압하에 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 분취용 TLC(DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.10)에 의해 정제하여 화합물 *tert*-부틸 *N*-[2-(2-아미노에틸)-3-피리딜]카바메이트(75mg, 284.45 μmol, 12.3% 수율, 90.0% 순도)를 황색 고형물로 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.25 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.76-7.68 (m, 1H), 7.23 (dd, *J* = 7.5, 4.8 Hz, 1H), 2.91-2.98 (m, 2 H), 2.86-2.77 (m, 2H), 1.50 (s, 9H); ES-LCMS *m/z* 238.3 [M+H]⁺.

[1315]

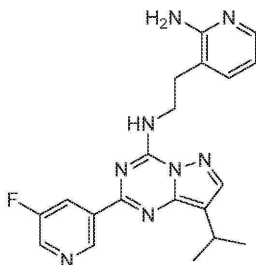
[1316] 5단계: *tert*-부틸 *N*-[3-[2-[[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]아미노]에틸]-2-피리딜]카바메이트



[1317]

[1318] *i*-PrOH(6mL) 중의 4-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진(130mg, 445.65 μmol, 1.57eq), *tert*-부틸 *N*-[2-(2-아미노에틸)-3-피리딜]카바메이트(75mg, 284.45 μmol, 1eq)의 용액에 DIEA(148.40mg, 1.15mmol, 200 μl, 4.04eq)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 분취용 TLC(PE/EtOAc = 1/1)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 *N*-[3-[2-[[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]아미노]에틸]-2-피리딜]카바메이트(75mg, 152.27 μmol)를 황색 고형물로 수득하였다. ES-LCMS *m/z* 493.3 [M+H]⁺.

[1319] 6단계: *N*-[2-(2-아미노-3-피리딜)에틸]-2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-아민 (I-58)



[1320]

[1321] DCM(6mL) 중의 *tert*-부틸 *N*-[3-[2-[[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]아미노]에틸]-2-피리딜]카바메이트(75mg, 152.27 μmol, 1eq)의 용액에 TFA(3.85g, 33.77mmol, 2.5mL, 221.75eq)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하여 잔여물을 수득하였으며 이를 분취용 HPLC(컬럼: Xtimate C18 150*25mm*5um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 28%-58%, 8min)에 의해 정제한 후 동결건조(freezed drying)시켜 *N*-[2-(2-아미노-3-피리딜)에틸]-2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-아민(15.66mg, 31.21 μmol, 20.5% 수율, 100.0% 순도, 3HC1)을 황색 고형물로 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.45 (s, 1H), 9.01-8.88 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.72 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.08 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.19-3.27 (m, 1H), 3.10 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.38 (d, *J* = 7.1 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 393.2 [M+H]⁺.

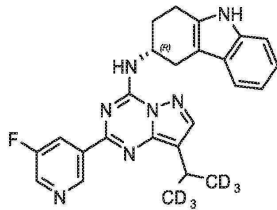
[1322]

[1323]

실시예 61

[1324]

화합물 I-59의 합성

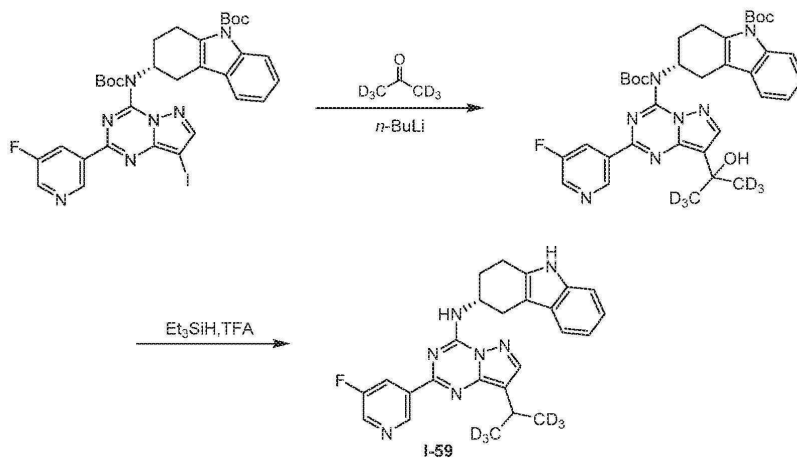


I-59

[1325]

[1326]

합성 반응식:



[1327]

[1328]

1단계: *tert*-부틸 (3*R*)-3-[*tert*-부톡시카보닐-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-[2,2,2-트리듀테리오-1-하이드록시-1-(트리듀테리오메틸)에틸]피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진-4-일]아미노]-1,2,3,4-테트라하이드로카바졸-9-카복실레이트

[1329]

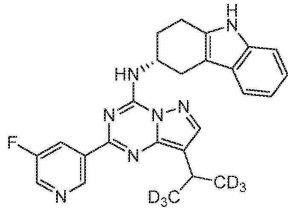
[1330]

N₂ 분위기하에 -78°C에서 THF(20mL) 중의 *tert*-부틸 (3*R*)-3-[*tert*-부톡시카보닐-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-요오도-피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진-4-일]아미노]-1,2,3,4-테트라하이드로카바졸-9-카복실레이트(500.00mg, 689.13 μmol, 1eq)의 용액에 *n*-BuLi(2.5M, 0.4mL, 1.45eq)를 적가하였다. 혼합물을 N₂ 분위기하에 -78°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. N₂ 분위기하에 -78°C에서 1,1,1,3,3,3-헥사듀테리오프로판-2-온(130mg, 2.03mmol, 149.08 μL, 2.94eq)을 적가하였다. 혼합물을 N₂ 분위기하에 -78°C에서 1시간 동안 교반하였다. TLC(PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.40)는 출발 재료가 완전히 소비되었음을 보여주었다. 물(30mL)에 의해 반응 혼합물을 급랭시키고 EtOAc(30mL×3)로 추출하였다. 유기 층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 섬광 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 20/1에서부터 4/1까지, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.40)에 의

해 정제하여 *tert*-부틸 (3*R*)-3-[*tert*-부톡시카보닐-2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-[2,2,2-트리듀테리오-1-하이드록시-1-(트리듀테리오메틸)에틸]피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진-4-일]아미노]-1,2,3,4-테트라하이드로카바졸-9-카복실레이트(280mg, 168.73 μ mol, 24.5% 수율, 40.0% 순도)를 백색 고형물로 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.30 (s, 1H), 8.57 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.42-8.36 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.24-7.16 (m, 1H), 7.14-7.06 (m, 1H), 7.03-6.98 (m, 1H), 4.82-4.76 (m, 1H), 3.40-3.30 (m, 2H), 3.12-3.02 (m, 2H), 2.60-2.50 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 1H), 1.65 (s, 9H), 1.31 (s, 9H); ES-LCMS m/z 646.3 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$.

2단계: (3*R*)-*N*-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-[2,2,2-트리듀테리오-1-(트리듀테리오메틸)에틸]피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민 (I-59)

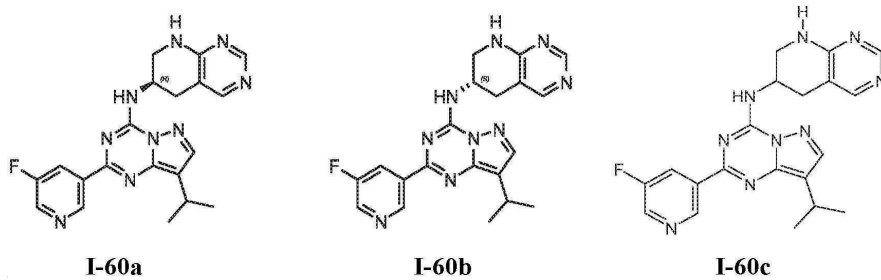


DCM(50mL) 중의 *tert*-부틸 (3*R*)-3-[*tert*-부톡시카보닐-2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-[2,2,2-트리듀테리오-1-하이드록시-1-(트리듀테리오메틸)에틸]피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진-4-일]아미노]-1,2,3,4-테트라하이드로카바졸-9-카복실레이트(280mg, 168.73 μ mol, 1eq)의 용액에 Et_3SiH (291.21mg, 2.50mmol, 400.01 μ l, 14.84eq), TFA(615.98mg, 5.40mmol, 399.99 μ l, 32.02eq) 및 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (460.01mg, 3.24mmol, 400.01 μ l, 19.21eq)를 첨가하였다. 혼합물을 20 $^\circ\text{C}$ 에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(50mL)로 희석하고, 포화 수성 NaHCO_3 에 의해 pH 8로 염기성화시키고, EtOAc (50mL \times 3)로 추출하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 분취용 HPLC(컬럼: Venusil ASB 페닐 250 \times 50 10 μ ; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 70%-100%, 10min)에 의해 정제하였다. 목적하는 분획을 동결건조시켰다. 잔여물에 물(10mL)을 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc (10mL \times 3)로 추출하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축하여 (3*R*)-*N*-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-[2,2,2-트리듀테리오-1-(트리듀테리오메틸)에틸]피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(29.02mg, 63.81 μ mol, 37.8% 수율, 98.4% 순도, $[\alpha]_D^{24.9} = +10.5$ (MeOH, $c = 0.038\text{g}/100\text{mL}$))을 황색 고형물로 수득하였다.

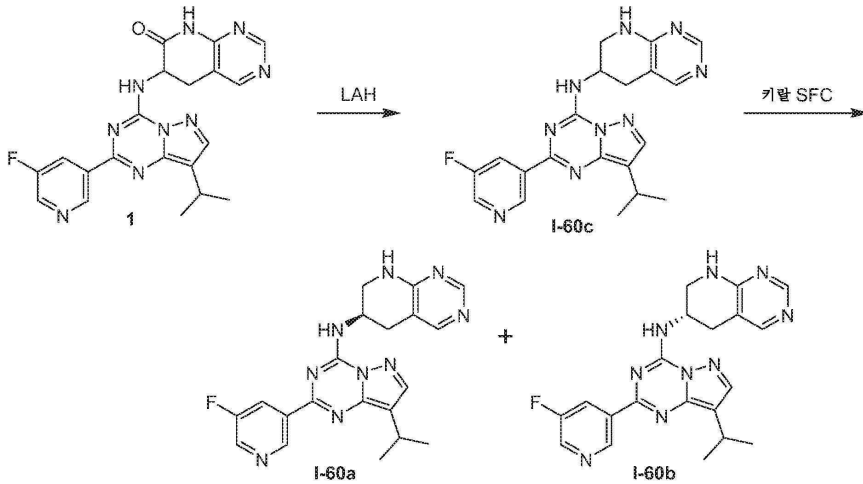
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.52 (s, 1H), 8.56 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.95-7.77 (m, 2H), 7.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.22-7.16 (m, 1H), 7.15-7.09 (m, 1H), 6.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.00-4.90 (m, 1H), 3.37 (dd, J = 5.2, 15.2 Hz, 1H), 3.30-3.24 (m, 1H), 3.08-2.90 (m, 3H), 2.43-2.25 (m, 2H); ES-LCMS m/z 448.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

실시예 62

화합물 I-60a, I-60b 및 I-60c의 합성

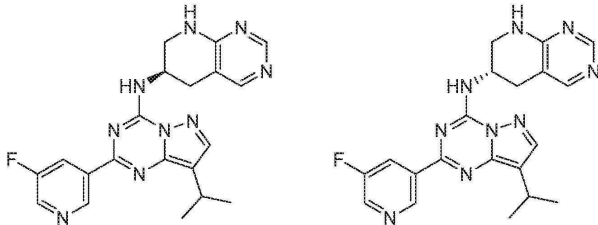


[1339] 합성 반응식:



[1340]

[1341] 1단계: (6*R*)-*N*-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진-4-일]-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[2,3-*d*]피리미딘-6-아민 (I-60a) 및 (6*S*)-*N*-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진-4-일]-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[2,3-*d*]피리미딘-6-아민 (I-60b)



[1342]

[1343] THF(50mL) 중의 LiAlH₄(450.00mg, 11.86mmol, 16.25eq)의 혼합물에 THF(10mL) 중의 6-[[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진-4-일]아미노]-6,8-다하이드로-5*H*-피리도[2,3-*d*]피리미딘-7-온(340mg, 729.59 μmol, 1eq)의 혼합물을 0°C에서 적가하였다. 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(1mL), 수성 NaOH(3mL, 15%), 물(1mL)로 급랭시키고 여과하였다. 여액을 감압하에 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 분취용 HPLC(컬럼: Xtimate C18 150*25mm*5um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 20%-50%, 8min)에 의해 정제하였다. 목적하는 분획을 동결건조시키고 이어서 키랄 SFC(컬럼: DAICEL CHIRALPAK AD (250mm*30mm, 10um); 이동상: [0.1% NH₃·H₂O/EtOH]; B%: 45%-45%)에 의해 분리하여 피크 1 및 피크 2를 수득하였다. 이들 피크 중 하나를 감압하에 농축하였다. 잔여물을 동결건조시켜 에난티오머(33.13mg, 81.32 μmol, 11.2% 수율, 99.5% 순도, SFC: R_t = 2.105, ee = 100%, [α]_D^{26.5} = -20.0 (DMSO, c = 0.075g/100mL))를 백색 고형물로 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.40 (s, 1H), 8.55 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.52 (dd, *J* = 1.6, 9.6 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.00-7.93 (m, 2H), 4.92-4.88 (m, 1H), 3.79 (dd, *J* = 2.8, 12.4 Hz, 1H), 3.61 (dd, *J* = 7.2, 12.4 Hz, 1H), 3.27-3.15 (m, 2H), 3.12-3.04 (m, 1H), 1.39 (d, *J* = 7.2 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 406.2 [M+H]⁺.

[1344]

[1345] 이들 피크의 나머지를 감압하에 농축하였다. 잔여물을 동결건조시켜 나머지 에난티오머(43.44mg, 104.18 μmol, 14.3% 수율, 97.2% 순도, SFC: R_t = 3.503, ee = 98.062%, [α]_D^{26.5} = +21.2 (DMSO, c = 0.085g/100mL))를 백색 고형물로 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.39 (s, 1H), 8.55 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.53-8.49 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.99-7.94 (m, 2H), 4.92-4.88 (m, 1H), 3.79 (dd, *J* = 2.4, 12.4 Hz, 1H), 3.61 (dd, *J* = 6.8, 12.4 Hz, 1H), 3.26-3.15 (m, 2H), 3.12-3.05 (m, 1H), 1.39 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 406.2 [M+H]⁺.

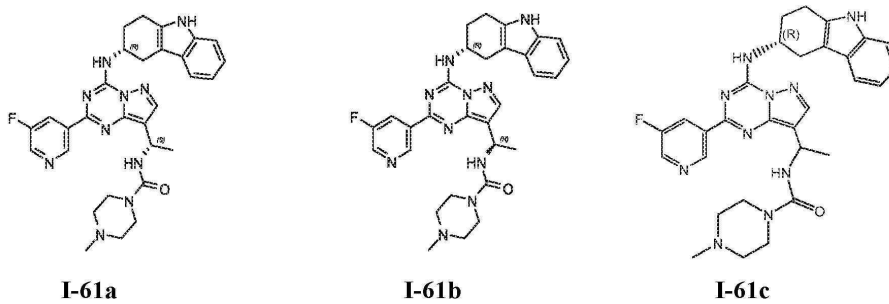
[1346]

[1347]

실시예 63

[1348]

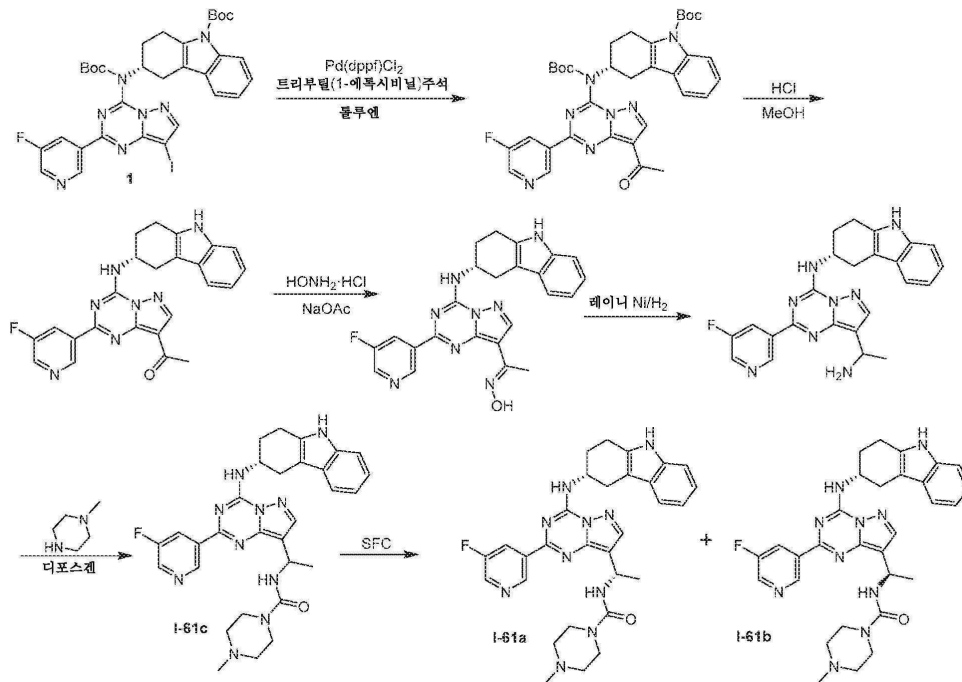
화합물 I-61a, I-61b 및 I-61c의 합성



[1349]

[1350]

합성 반응식:



[1351]

[1352]

1단계: *tert*-부틸 (3*R*)-3-[[8-아세틸-2-(5-플루오로-3-피리딜)]피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진-4-일]-*tert*-부톡시카보닐-아미노]-1,2,3,4-테트라하이드로카바졸-9-카복실레이트

[1353]

[1354]

톨루엔(50mL) 중의 *tert*-부틸 (3*R*)-3-[[*tert*-부톡시카보닐-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-요오도-피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진-4-일]아미노]-1,2,3,4-테트라하이드로카바졸-9-카복실레이트(2.5g, 3.45mmol, 1eq), 트리부틸(1-에톡시비닐)스타나인(5.66g, 15.67mmol, 5.29mL, 4.55eq)의 용액에 Pd(dppf)Cl₂(252.12mg, 344.57 μmol,

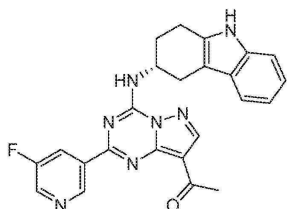
0.1eq)을 첨가하였다. 혼합물을 탈기하고 N₂로 3회 퍼징하고 120℃에서 12시간 동안 N₂ 분위기하에 교반하였다. 냉각 후, 혼합물에 KF 포화 용액(80mL)을 첨가하고 10분 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc(100mL×3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(100mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 섬광 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 100/1에서부터 3/1까지, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.50)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 (3*R*)-3-[[8-아세틸-2-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진-4-일]-*tert*-부톡시카보닐-아미노]-1,2,3,4-테트라하이드로카바졸-9-카복실레이트(1.25g, 1.95mmol, 56.5% 수율, 100.0% 순도)를 황색 고형물로 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.42 (s, 1H), 8.87

(s, 1H), 8.83 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.54-8.48 (m, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.25-7.19 (m, 1H), 7.17-7.11 (m, 1H), 4.81 (s, 1H), 3.33-3.19 (m, 3H), 3.16-3.00 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.27 (s, 1H), 1.60 (s, 9H), 1.31 (s, 9H); ES-LCMS *m/z* 642.3 [M+H]⁺.

[1355]

2단계: 1-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-4-[[3*R*)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-일]아미노]피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진-8-일]에타논



[1357]

MeOH(40mL) 중의 *tert*-부틸 (3*R*)-3-[[8-아세틸-2-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진-4-일]-*tert*-부톡시카보닐-아미노]-1,2,3,4-테트라하이드로카바졸-9-카복실레이트(1.25g, 1.95mmol, 1eq)의 교반된 용액에 HCl(12M, 30mL, 184.81eq)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 40℃에서 3.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(50mL)로 희석한 후 NaHCO₃ 포화용액에 의해 pH 8 내지 9로 조정하였다. EtOAc(100mL×3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na₂SO₄로 건조시킨 다음 여과하였다. 여액을 농축하여 1-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-4-[[3*R*)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-일]아미노]피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진-8-일]에타논(800mg, 1.81mmol, 93.0% 수율, 100.0% 순도)을 황색 고형물로 수득하였으며 이는 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

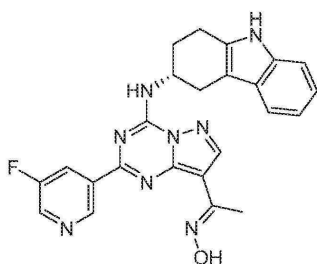
[1358]

¹H NMR

(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.80 (s, 1H), 9.54-9.40 (m, 2H), 8.77 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 8.61-8.49 (m, 2H), 7.34 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.04-6.98 (m, 1H), 6.96-6.89 (m, 1H), 4.87 (s, 1H), 3.15-3.09 (m, 1H), 3.07-2.99 (m, 1H), 2.99-2.86 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.21 (d, *J* = 3.4 Hz, 2H); ES-LCMS *m/z* 442.2 [M+H]⁺.

[1359]

3단계: 1-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-4-[[3*R*)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-일]아미노]피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진-8-일]에타논 옥심



[1361]

THF(15mL) 중의 1-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-4-[[3*R*)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-일]아미노]피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진-8-일]에타논(800mg, 1.81mmol, 1eq)의 교반된 용액에 NH₂OH·HCl(251.86mg,

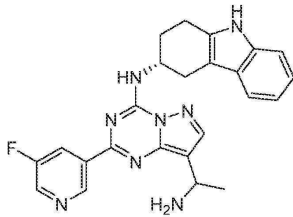
[1362]

3.62mmol, 2eq) 및 NaOAc(445.96mg, 5.44mmol, 3eq)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 12시간 동안 교반 하였다. 혼합물을 물(50mL)에 첨가하고, EtOAc(50mL×3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(50mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 섬광 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 100/1)에서부터 1/1까지, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.25)에 의해 정제하여 1-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-4-[[[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-일]아미노]피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-8-일]에탄논 옥심 (800mg, 1.75mmol, 96.7% 수율, 100.0% 순도)을 황색 고형물로 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.60-9.50 (m, 1H), 8.66-8.58 (m, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.47 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.14-7.09 (m, 1H), 6.97-6.84 (m, 1H), 4.97 (s, 1H), 3.38 (dd, J = 5.0, 15.3 Hz, 1H), 3.08-2.91 (m, 3H), 2.68-2.54 (m, 3H), 2.43-2.28 (m, 2H); ES-LCMS m/z 457.2 [M+H]⁺.

[1363]

[1364] 4단계: (3R)-N-[8-(1-아미노에틸)-2-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-아민

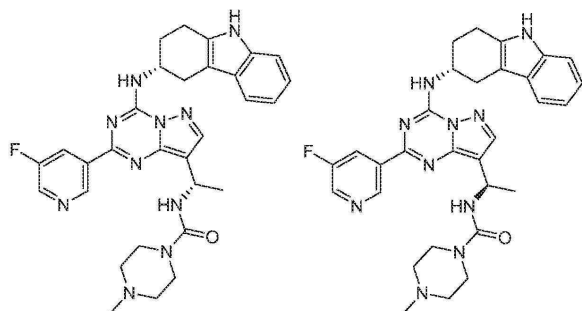


[1365]

[1366] THF(6mL) 및 MeOH(6mL)의 용액 중의 1-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-4-[[[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-일]아미노]피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-8-일]에탄논 옥심(250mg, 547.68 μmol, 1eq)의 교반된 용액에 레 이니-Ni(558.66mg, 6.52mmol, 11.91eq)(무수 MeOH로 3회 세척하여 물을 감소시킴), 및 MeOH 중의 NH₃(7M, 391.20 μL, 5eq)의 용액을 N₂ 분위기하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 탈기하고 H₂로 3회 퍼징하고 30℃에서 12시간 동안 H₂ 분위기하에 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고 여액을 농축하여 잔여물을 수 득하고 이를 섬광 실리카 겔 크로마토그래피(DCM/MeOH = 100/1)에서부터 10/1까지, TLC: DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.25)에 의해 정제하여 (3R)-N-[8-(1-아미노에틸)-2-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-아민(130mg, 281.45 μmol, 51.4% 수율, 95.8% 순도)을 황색 고형물로 수득하였다.

[1367]

[1368] 5단계: N-[(1S)-1-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-4-[[[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-일]아미노]피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-8-일]에틸]-4-메틸-피페라진-1-카복사미드 (I-61a) 및 N-[(1R)-1-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-4-[[[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-일]아미노]피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-8-일]에틸]-4-메틸-피페라진-1-카복사미드 (I-61b)



[1369]

[1370] THF(6mL) 중의 (3R)-N-[8-(1-아미노에틸)-2-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-아민(130mg, 281.45 μmol, 1eq)의 교반된 용액에 트리클로로메틸 카보노클로리데이트(334.08mg, 1.69mmol, 203.71 μl, 6eq)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 1-메틸피페라진(903.00mg, 9.02mmol, 1mL, 32.03eq)을 상기 반응 혼합물에 첨가하고 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 분취용 HPLC(염기성 조건; 컬럼: Boston Green ODS 150*30 5u; 이동상: [물(0.04% NH₃H₂O+10mM NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 40%-70%, 8min)에 의해 정제하여 생성물을 수득하였으며 이를 SFC(염기성 조건; 컬럼: DAICEL CHIRALPAK AS-H (250mm*30mm, 5um); 이동상: [0.1% NH₃H₂O ETOH]; B%: 40%-40%, min)에 의해 분리하여 에난티오머(59mg, 103.76 μmol, 36.9% 수율, 100.0% 순도, SFC : R_t = 3.560min, ee = 99.7%, [α]^{24.0}_D = +30.0, MeOH, c = 0.02g/100mL)를 백색 고형물로 수득하였고

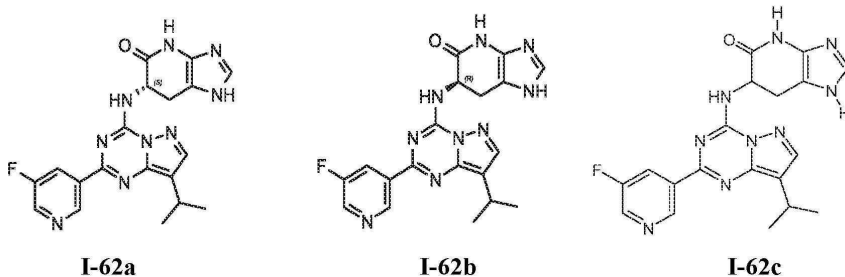
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.42 (s, 1H), 8.61-8.51 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.38 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06-7.01 (m, 1H), 6.99-6.93 (m, 1H), 5.29 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 4.86 (s, 1H), 3.54-3.41 (m, 4H), 3.28 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.11-2.89 (m, 3H), 2.49-2.35 (m, 5H), 2.32-2.20 (m, 4H), 1.66 (d, J = 6.8 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 569.3 [M+H]⁺

[1371] 나머지 에난티오머(19.3mg, 33.94 μmol, 12.1% 수율, 100.0% 순도, SFC : R_t = 3.990min, ee = 99.1%, [α]^{23.9}_D = +20.0, MeOH, c = 0.02g/100mL)를 백색 고형물로 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.42 (s, 1H), 8.60-8.52 (m, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.38 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06-7.01 (m, 1H), 6.98-6.93 (m, 1H), 5.29 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 4.87 (s, 1H), 3.56-3.42 (m, 4H), 3.28 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.11-2.88 (m, 3H), 2.47 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 2.37 (s, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.30-2.20 (m, 1H), 1.66 (d, J = 7.0 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 569.3 [M+H]⁺.

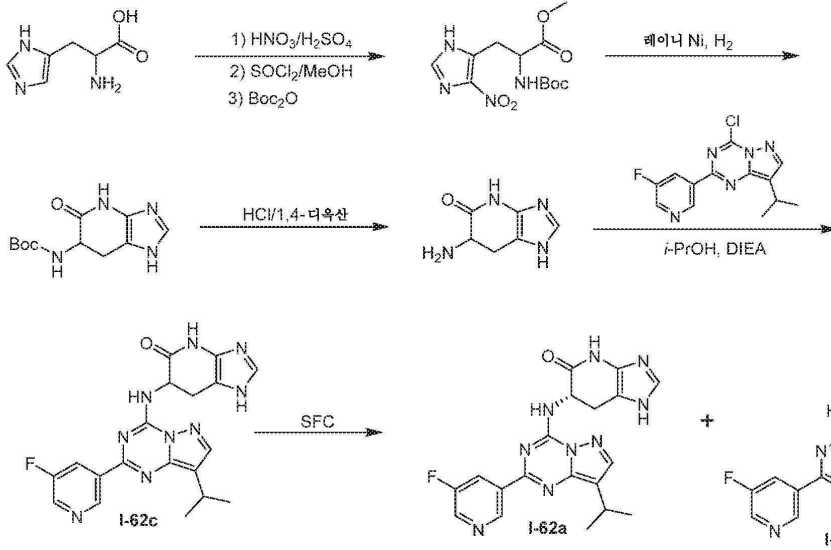
[1373] 실시예 64

[1375] 화합물 I-62a, I-62b 및 I-62c의 합성



[1376]

[1377] 합성 반응식:



[1378]

[1379] 1단계: 메틸 2-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-3-(4-니트로-1*H*-이미다졸-5-일)프로파노에이트



[1380]

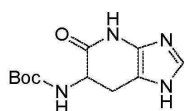
[1381] 농축 H₂SO₄(12mL) 중의 2-아미노-3-(1*H*-이미다졸-5-일)프로판산(2g, 12.89mmol, 1eq)의 용액에 질산(5.49g, 87.14mmol, 3.92mL, 6.76eq)을 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반한 다음, MeOH(80mL)에 적가하였다. 60℃에서 3시간 동안 교반한 후, 혼합물을 차가운 H₂O(240mL)로 붓고, 0℃에서 NaOH(고체)에 의해 pH 7 내지 8로 중화시키고, 농축하여 MeOH를 제거하였다. 수성 잔여물에 THF(80mL), Na₂CO₃(4.10g, 38.67mmol, 3eq) 및 *tert*-부톡시카보닐 *tert*-부틸 카보네이트(2.81g, 12.89mmol, 2.96mL, 1.0eq)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(100mL×3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(50mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 감압하여 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 섬광 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/0에서부터 0/1까지, TLC: EtOAc, R_f = 0.50)에 의해 정제하여 메틸 2-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-3-(4-니트로-1*H*-이미다졸-5-일)프로파노에이트(1.5g, 4.61mmol, 35.7% 수율, 96.6% 순도)를 백색 고형물로 수득하였다.

¹H NMR

(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13.01 (br s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.42-4.33 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.43 (dd, *J* = 6.6, 14.2 Hz, 1H), 3.29-3.20 (m, 1H), 1.33 (s, 9H); ES-LCMS *m/z* 259.1 [M-*t*-Bu+H]⁺.

[1382]

[1383] 2단계: *tert*-부틸 *N*-(5-옥소-1,4,6,7-테트라하이드로이미다조[4,5-*b*]피리딘-6-일)카바메이트



[1384]

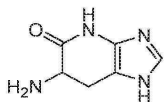
[1385] MeOH(100mL) 중의 메틸 2-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-3-(4-니트로-1*H*-이미다졸-5-일)프로파노에이트(800mg, 2.46mmol, 1eq)의 용액에 레이니-Ni(1.0g, 11.67mmol, 4.75eq)을 H₂ 하에 (35psi) 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 40시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과한 후 케이크를 MeOH(100mL×2)로 세정하였다. 여액을 농축하여 잔여물(500mg, 조약함)을 수득하였으며 이를 분취용 HPLC(컬럼: Boston Green ODS 150×30 5μm; 이동상: [물(0.04% NH₃·H₂O+10mM NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 15%-45%, 8min)에 의해 정제한 후 동결건조시켜 *tert*-부

틸 *N*-(5-옥소-1,4,6,7-테트라하이드로이미다조[4,5-*b*]피리딘-6-일)카바메이트(130mg, 513.78 μmol , 20.9% 수율, 99.7% 순도)를 백색 고형물로 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.84 (br s, 1H), 9.98 (br s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.91 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.31-4.08 (m, 1H), 2.97 (dd, $J = 8.1, 15.2$ Hz, 1H), 2.78-2.68 (m, 1H), 1.40 (s, 9H); ES-LCMS m/z 253.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1386]

[1387] **3단계:** 6-아미노-1,4,6,7-테트라하이드로이미다조[4,5-*b*]피리딘-5-온



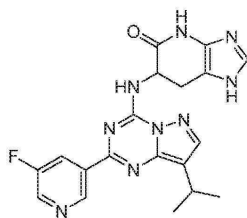
[1388]

[1389] THF(10mL) 중의 *tert*-부틸 *N*-(5-옥소-1,4,6,7-테트라하이드로이미다조[4,5-*b*]피리딘-6-일)카바메이트(110mg, 434.73 μmol , 1eq)의 용액에 HCl/1,4-디옥산(4M, 2mL, 18.40eq)을 첨가하였다. 혼합물을 15°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하여 6-아미노-1,4,6,7-테트라하이드로이미다조[4,5-*b*]피리딘-5-온(97.8mg, 조약함, 2HCl)을 백색 고형물로 수득하였으며, 이는 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6)
 δ ppm 11.38 (s, 1H), 8.78 (br s, 3H), 8.48 (s, 1H), 4.46-4.36 (m, 1H), 3.41-3.35 (m, 1H), 3.12-3.00 (m, 1H); ES-LCMS m/z 153.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1390]

[1391] **4단계:** 6-[[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진-4-일]아미노]-1,4,6,7-테트라하이드로이미다조[4,5-*b*]피리딘-5-온



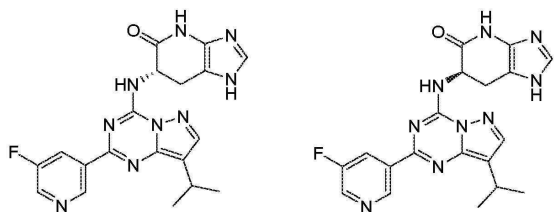
[1392]

[1393] *i*-PrOH(10mL) 중의 6-아미노-1,4,6,7-테트라하이드로이미다조[4,5-*b*]피리딘-5-온(97.8mg, 434.52 μmol , 1eq, 2HCl)의 용액에 DIEA(168.47mg, 1.30mmol, 227.05 μl , 3eq) 및 4-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진(126.75mg, 434.52 μmol , 1eq)을 첨가하였다. 혼합물을 50°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 섬팡 실리카 겔 크로마토그래피(EtOAc/MeOH = 1/0)에서부터 10/1까지, TLC: EtOAc/MeOH = 10/1, $R_f = 0.49$)에 의해 정제하여 6-[[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진-4-일]아미노]-1,4,6,7-테트라하이드로이미다조[4,5-*b*]피리딘-5-온(150mg, 360.09 μmol , 82.8% 수율, 97.8% 순도)을 백색 고형물로 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.95 (br s, 1H), 10.25 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.97 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.69 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 8.46 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 5.46-5.29 (m, 1H), 3.29-3.26 (m, 2H), 3.23-3.15 (m, 1H), 1.37 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H); ES-LCMS m/z 408.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1394]

[1395] **5단계:** (6*S*)-6-[[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진-4-일]아미노]-1,4,6,7-테트라하이드로이미다조[4,5-*b*]피리딘-5-온 (I-62a) 및 (6*R*)-6-[[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진-4-일]아미노]-1,4,6,7-테트라하이드로이미다조 [4,5-*b*]피리딘-5-온 (I-62b)



[1396]

[1397]

6-[[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]아미노]-1,4,6,7-테트라하이드로이미다조[4,5-b]피리딘-5-온(100mg, 240.06 μmol , 1eq)을 SFC(컬럼: YMC 키랄 Amylose-C(250mm*30mm, 10 μm ; 이동상: [0.1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ EtOH]; B%: 45%-45%, 피크 1 = 2.726; 피크 2 = 3.912)에 의해 분리하여 피크 1 및 피크 2를 수득하였다. 이들 피크 중 하나를 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 (30mL) 및 물(30mL)에 첨가한 후 동결건조시켜 에난티오머(17.4mg, 41.98 μmol , 17.4% 수율, 98.3% 순도, SFC: R_t = 2.721, ee = 99.44%, $[\alpha]_D^{27.1} = +69.23$ (MeOH, c = 0.026g/100mL))를 황색 고형물로 수득하였다.

[1398]

[1399]

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.37 (s, 1H), 8.55 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.49 (dd, J = 1.6, 9.7 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 5.33 (dd, J = 8.3, 13.2 Hz, 1H), 3.60 (dd, J = 8.4, 15.3 Hz, 1H), 3.30-3.20 (m, 2H), 1.43 (d, J = 7.1 Hz, 6H); ES-LCMS m/z 408.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

이들 피크의 나머지를 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 MeCN(30mL) 및 물(30mL)에 첨가한 후 동결건조시켜 나머지 에난티오머(16.1mg, 39.44 μmol , 16.4% 수율, 99.8% 순도, SFC: R_t = 3.908, ee = 98.6%, $[\alpha]_D^{27.2} = -63.64$ (MeOH, c = 0.022g/100mL))를 황색 고형물로 수득하였다.

[1400]

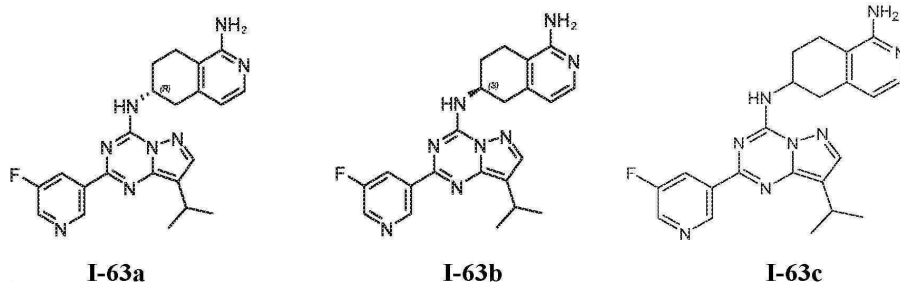
[1401]

[1402]

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.35 (s, 1H), 8.53 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.49-8.43 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 5.31 (dd, J = 8.6, 13.2 Hz, 1H), 3.58 (dd, J = 8.3, 14.9 Hz, 1H), 3.28-3.18 (m, 2H), 1.41 (d, J = 7.1 Hz, 6H); ES-LCMS m/z 408.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

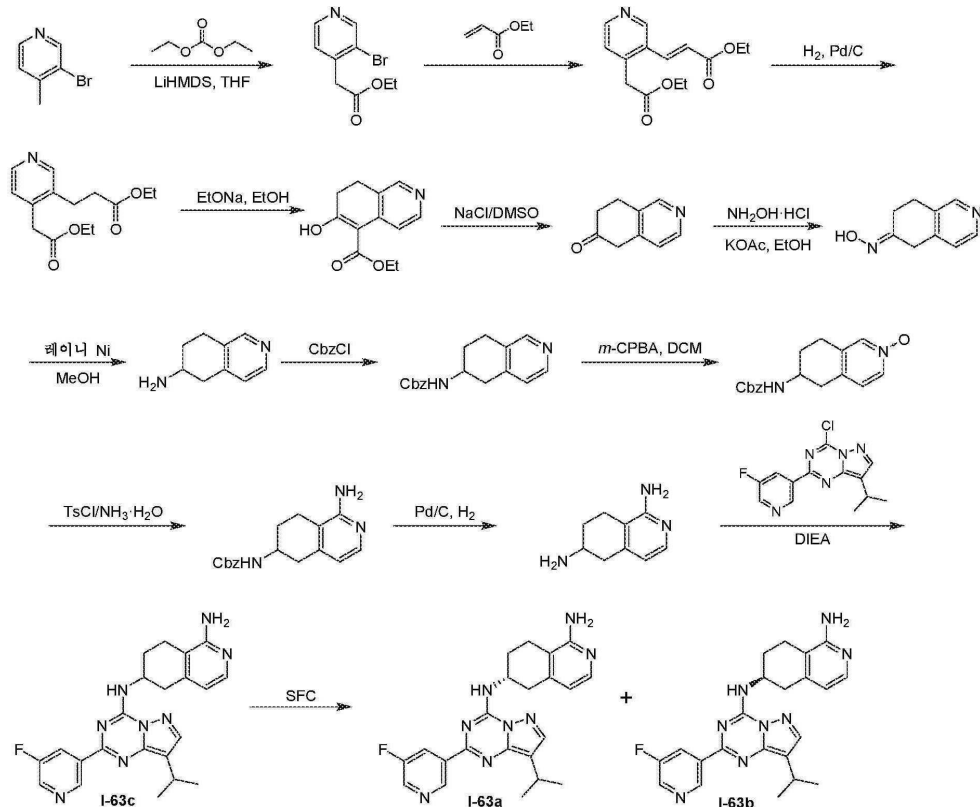
실시예 65

화합물 I-63a, I-63b 및 I-63c의 합성



[1403]

[1404] 합성 반응식:

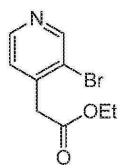


[1405]

[1406] 1단계: 에틸 2-(3-브로모-4-피리딜)아세테이트

[1407]

[1408]



N_2 분위기하에 0°C에서 THF(150mL) 중의 3-브로모-4-메틸-피리딘(15.50g, 90.10mmol, 10mL, 1eq) 및 디에틸 카보네이트(12.59g, 106.61mmol, 12.92mL, 1.18eq)의 용액에 LiHMDS(1M, 142.08mL, 1.58eq)를 적가하였다. 혼합물을 N_2 분위기하에 0°C에서 3시간 동안 교반하였다. TLC(PE/EtOAc = 5/1, R_f = 0.3)는 출발 재료가 완전히 소비되었음을 보여주었다. NH_4Cl 포화 수용액(100mL)에 의해 반응 혼합물을 천천히 급랭시키고 EtOAc(100mL×3)로 추출하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 섬광 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 0/1에서부터 5/1까지, TLC: PE/EtOAc = 5/1, R_f = 0.3)에 의해 정제하여 에틸 2-(3-브로모-4-피리딜)아세테이트(15g, 61.45mmol, 68.2% 수율)를 갈색 오일로 수득하였다.

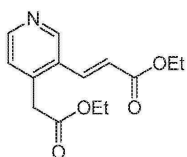
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.73 (s, 1H), 8.49 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.21 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.79 (s, 2H), 1.29 (t, J = 6.8 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 244.0, 246.0 $[M+H]^+$.

[1409]

[1410] 2단계: 에틸 (E)-3-[4-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-3-피리딜]프로프-2-에노에이트

[1411]

[1412]



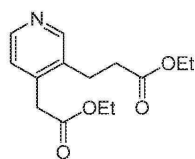
에틸 2-(3-브로모-4-피리딜)아세테이트(17g, 69.65mmol, 1eq), 에틸 프로프-2-에노에이트(35g, 349.60mmol,

38.00mL, 5.02eq), Pd(OAc)₂(781.83mg, 3.48mmol, 0.05eq), 트리-*o*-톨릴포스핀(2.12g, 6.96mmol, 0.1eq) 및 Et₃N(109.05g, 1.08 mol, 150mL, 15.47eq)의 혼합물을 N₂ 분위기하에 95°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 섬광 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 20/1에서부터 1/1까지, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.30)에 의해 정제하여 에틸 (*E*)-3-[4-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-3-피리딜]프로프-2-에노에이트(5.7g, 5.41mmol, 7.77% 수율, 25% 순도)를 무색 오일로 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.79 (s, 1H), 8.55 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 7.88 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.46 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.29 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.12 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.76 (s, 2H), 1.35 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 264.1 [M+H]⁺.

[1413]

[1414] 3단계: 에틸 3-[4-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-3-피리딜]프로파노에이트



[1415]

EtOH(50mL) 및 EtOAc(50mL) 중의 에틸 (*E*)-3-[4-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-3-피리딜]프로프-2-에노에이트(9g, 10.25mmol, 1eq) 및 Pd/C(1g, 10% 순도)의 혼합물을 H₂ 하에 (30psi) 30°C에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하였다. 여액을 감압하에 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 섬광 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 20/1에서부터 5/1까지, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.40)에 의해 정제하여 에틸 3-[4-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-3-피리딜]프로파노에이트(2.7g, 10.04mmol, 98.0% 수율, 98.7% 순도)를 무색 오일로 수득하였다.

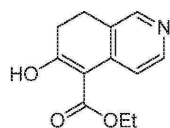
[1416]

¹H

NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.46 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.16 (dd, *J* = 7.2, 14.4 Hz, 4H), 3.69 (s, 2H), 3.00 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.63 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.27-1.23 (m, 6H); ES-LCMS *m/z* 266.2 [M+H]⁺.

[1417]

[1418] 4단계: 에틸 6-하이드록시-7,8-디하이드로이소퀴놀린-5-카복실레이트



[1419]

20°C에서 EtOH(20mL)에 Na(1.15g, 50.22mmol, 1.19mL, 5eq)를 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 Na가 사라질 때까지 교반하였다. EtOH(100mL) 중의 에틸 3-[4-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-3-피리딜]프로파노에이트(2.7g, 10.04mmol, 1eq)의 혼합물에 상기 NaOMe 용액을 20°C에서 첨가하였다. 혼합물을 90°C에서 1시간 동안 교반하였다. TLC(PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.20)는 출발 재료가 완전히 소비되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 20°C로 냉각시키고, 수성 HCl(30mL, 2M)로 붓고, 포화 수성 NaHCO₃에 의해 pH 8로 염기성화시키고, 감압하에 농축하였다. 잔여물을 물(20mL)로 희석하고 DCM(50mL×3)으로 추출하였다. 유기 층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축하여 에틸 6-하이드록시-7,8-디하이드로이소퀴놀린-5-카복실레이트(1.2g, 5.47mmol, 54.5% 수율, 100.0% 순도)를 백색 고형물로 수득하였으며, 이는 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

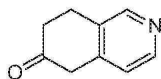
[1420]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 13.81 (s, 1H), 8.38

(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.43 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.87-2.80 (m, 2H), 2.66-2.58 (m, 2H), 1.44 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 220.1 [M+H]⁺.

[1421]

[1422] 5단계: 7,8-디하이드로-5H-이소퀴놀린-6-온



[1423]

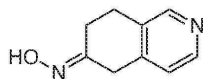
[1424] H₂O(120mL) 중의 HCl(12M, 15mL, 32.89eq)의 용액에 에틸 6-옥소-7,8-디하이드로-5H-이소퀴놀린-5-카복실레이트 (1.2g, 5.47mmol, 1eq)를 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하여 7,8-디하이드로-5H-이소퀴놀린-6-온(1g, 5.45mmol, 99.5% 수율, N/A 순도, HCl)을 갈색 고형물로 수득하였으며, 이는 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm

8.61 (s, 1H), 8.52 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.21-8.16 (m, 3H), 7.80 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.04 (s, 2H), 2.59 (t, *J* = 8.4 Hz, 3H), 2.11 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H); ES-LCMS *m/z* 148.1 [M+H]⁺.

[1425]

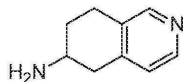
[1426] 6단계: 7,8-디하이드로-5H-이소퀴놀린-6-온 옥심



[1427]

[1428] EtOH(50mL) 중의 7,8-디하이드로-5H-이소퀴놀린-6-온(1g, 5.45mmol, 1eq, HCl), NH₂OH·HCl(600mg, 8.63mmol, 1.59eq) 및 KOAc(2.67g, 27.23mmol, 5eq)의 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하여 7,8-디하이드로-5H-이소퀴놀린-6-온 옥심(4g, 조약함)을 오프화이트색 고형물로 수득하였으며, 이는 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다. ES-LCMS *m/z* 163.1 [M+H]⁺.

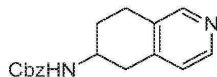
[1429] 7단계: 5,6,7,8-테트라하이드로이소퀴놀린-6-아민



[1430]

[1431] MeOH(100mL) 중의 7,8-디하이드로-5H-이소퀴놀린-6-온 옥심 (4g, 24.66mmol, 1eq), 레이니-Ni(500mg) 및 NH₃/MeOH(7M, 5mL)의 혼합물을 H₂ 하에 (15psi) 45℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하였다. 여액을 감압하에 농축하여 5,6,7,8-테트라하이드로이소퀴놀린-6-아민(3.5g, 조약함)을 오프화이트색 고형물로 수득하였으며, 이는 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다. ES-LCMS *m/z* 147.1 [M+H]⁺.

[1432] 8단계: 벤질 *N*-(5,6,7,8-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)카바메이트



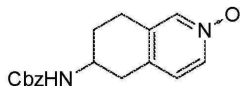
[1433]

[1434] DCM(50mL) 및 H₂O(50mL) 중의 5,6,7,8-테트라하이드로이소퀴놀린-6-아민(3.5g, 23.62mmol, 1eq) 및 Na₂CO₃(3g, 28.30mmol, 1.20eq)의 용액에 CbzCl (1.8g, 10.55mmol, 1.50mL, 4.47e-1eq)을 20℃에서 적가하였다. 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM(50mL×3)으로 추출하였다. 유기 층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 심광 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 20/1에서부터 1/2까지, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.10)에 의해 정제하여 벤질 *N*-(5,6,7,8-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)카바메이트(700mg, 2.27mmol, 9.6% 수율, 91.6% 순도)를 무색 검으로 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.24 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.35-7.25 (m, 5H), 7.12 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.87 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 3.09 (dd, *J* = 5.2, 17.2 Hz, 1H), 2.93-2.83 (m, 2H), 2.69 (dd, *J* = 9.4, 17.2 Hz, 1H), 2.17-2.04 (m, 1H), 1.74 (dtd, *J* = 6.0, 10.4, 12.8 Hz, 1H); ES-LCMS *m/z* 283.1 [M+H]⁺.

[1435]

[1436] 9단계: 벤질 *N*-(2-옥시도-5,6,7,8-테트라하이드로이소퀴놀린-2-이움-6-일)카바메이트



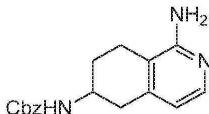
[1437]

[1438] DCM(30mL) 중의 벤질 *N*-(5,6,7,8-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)카바메이트(700mg, 2.27mmol, 1eq)의 용액에 *m*-CPBA (922.13mg, 4.54mmol, 85% 순도, 2eq)를 20°C에서 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. 포화 수성 Na₂S₂O₃(20mL)에 의해 반응 혼합물을 급랭시키고, 포화 수성 NaHCO₃에 의해 pH 8로 염기성화시키고, DCM(50mL×3)으로 추출하였다. 유기 층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축하여 벤질 *N*-(2-옥시도-5,6,7,8-테트라하이드로이소퀴놀린-2-이움-6-일)카바메이트(600mg, 2.01mmol, 88.6% 수율, N/A 순도)를 백색 고형물로 수득하였으며, 이는 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.13 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.35-7.25 (m, 6H), 5.08 (s, 2H), 3.96-3.84 (m, 1H), 3.12 (dd, *J* = 5.4, 17.6 Hz, 1H), 2.94-2.84 (m, 2H), 2.70 (dd, *J* = 8.8, 17.6 Hz, 1H), 2.14-2.02 (m, 1H), 1.84-1.70 (m, 1H); ES-LCMS *m/z* 299.1 [M+H]⁺.

[1439]

[1440] 10단계: 벤질 *N*-(1-아미노-5,6,7,8-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)카바메이트



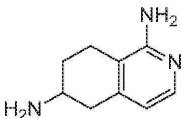
[1441]

[1442] CHCl₃(50mL) 중의 벤질 *N*-(2-옥시도-5,6,7,8-테트라하이드로이소퀴놀린-2-이움-6-일)카바메이트(580mg, 1.94mmol, 1eq) 및 NH₃·H₂O(2.73g, 21.81mmol, 3mL, 28% 순도, 11.22eq)의 혼합물에 TosCl(550mg, 2.88mmol, 1.48eq)을 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하였다. 잔여물을 H₂O(50mL)로 희석하고 EtOAc(50mL×3)로 추출하였다. 유기 층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 섬광 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 10/1에서부터 0/1까지, 이어서 EtOAc/MeOH = 1/0에서부터 3/1까지, TLC: EtOAc, R_f = 0.15)에 의해 정제하여 벤질 *N*-(1-아미노-5,6,7,8-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)카바메이트(300mg, 838.40 μmol, 43.1% 수율, 83.1% 순도)를 백색 고형물로 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7.62 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.39-7.25 (m, 5H), 6.39 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.88-3.71 (m, 1H), 2.96-2.87 (m, 1H), 2.63-2.53 (m, 2H), 2.52-2.39 (m, 1H), 2.14 (dd, *J* = 3.2, 9.6 Hz, 1H), 1.80-1.67 (m, 1H); ES-LCMS *m/z* 298.1 [M+H]⁺.

[1443]

[1444] 11단계: 5,6,7,8-테트라하이드로이소퀴놀린-1,6-디아민



[1445]

[1446] MeOH(30mL) 중의 벤질 *N*-(1-아미노-5,6,7,8-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)카바메이트(300mg, 838.40 μmol, 1eq) 및 Pd/C(100mg, 10% 순도)의 혼합물을 H₂ 하에 (15psi) 20°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하였다. 여액을 감압하에 농축하여 5,6,7,8-테트라하이드로이소퀴놀린-1,6-디아민(135mg, 조약함)을 백색

고형물로 수득하였으며, 이는 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

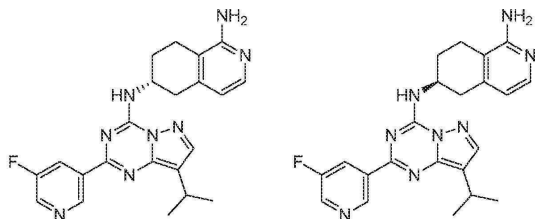
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD)

δ ppm 7.62 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 6.39 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.08-2.98 (m, 1H), 2.85 (dd, *J* = 4.2, 16.8 Hz, 1H), 2.61-2.52 (m, 1H), 2.50-2.42 (m, 2H), 2.14-2.05 (m, 1H), 1.60 (dtd, *J* = 6.0, 10.4, 12.8 Hz, 1H).

[1447]

[1448]

12단계: (6*R*)-*N*6-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진-4-일]-5,6,7,8-테트라하이드로이소퀴놀린-1,6-디아민 (I-63a) 및 (6*S*)-*N*6-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진-4-일]-5,6,7,8-테트라하이드로이소퀴놀린-1,6-디아민 (I-63b)



[1449]

[1450]

i-PrOH(30mL) 중의 5,6,7,8-테트라하이드로이소퀴놀린-1,6-디아민(135mg, 827.11 μmol, 1eq), 4-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진(300mg, 1.03mmol, 1.24eq) 및 DIEA(534.49mg, 4.14mmol, 720.34 μl, 5eq)의 혼합물을 60°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 섭광 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 10/1에서부터 0/1까지, 이어서 EtOAc/MeOH = 95/5, TLC: EtOAc/MeOH = 10/1, R_f = 0.34)에 의해 정제하였다. 목적하는 분획을 감압하에 농축하여 목적하는 화합물(200mg)을 수득하였다. 목적하는 화합물(140mg)을 키랄 SFC(컬럼: YMC 키랄 Amylose-C(250mm*30mm, 10μm; 이동상: [0.1% NH₃·H₂O/EtOH]; B%: 45%-45%)에 의해 분리하여 피크 1 및 피크 2를 수득하였다. 피크들 중 하나를 감압하에 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Synergi C18 150*30mm*4μm; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 36%-66%, 10min)에 의해 정제하였다. 목적하는 분획을 동결건조시켜 에난티오머(47.51mg, 89.65 μmol, 10.8% 수율, 99.6% 순도, 3HCl, SFC: R_t = 2.717, ee = 100%, [α]_D^{23.8} = -22.6 (DMSO, c = 0.053g/100mL))를 오프화이트색 고형물로 수득하였다.

¹H NMR (400

MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13.75 (br s, 1H), 9.37 (s, 1H), 9.04 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.70 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.48 (dd, *J* = 1.6, 9.6 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.94 (br s, 2H), 7.77 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.78-4.76 (m, 1H), 3.18 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.14-3.01 (m, 2H), 2.68-2.57 (m, 2H), 2.19 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.05-1.93 (m, 1H), 1.33 (d, *J* = 7.2 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 419.2 [M+H]⁺.

[1451]

[1452]

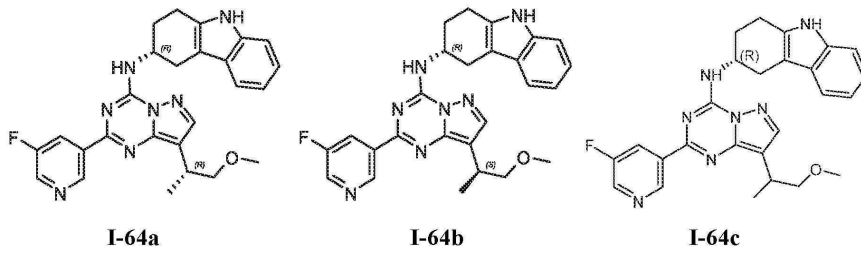
피크들 중 나머지를 감압하에 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Synergi C18 150*30mm*4μm; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 32%-62%, 10min)에 의해 정제하였다. 목적하는 분획을 동결건조시켜 나머지 에난티오머(53.69mg, 101.71 μmol, 12.3% 수율, 100.0% 순도, 3HCl, SFC: R_t = 3.575, ee = 99.358%, [α]_D^{23.9} = +52.5 (DMSO, c = 0.061g/100mL))를 오프화이트색 고형물로 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13.63 (br s, 1H), 9.38 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 9.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.70 (d, *J* = 2.85 Hz, 1H), 8.51-8.42 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.91 (s, 2H), 7.77 (br s, 1H), 6.71 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.78-4.76 (m, 1H), 3.19 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.15-3.01 (m, 2H), 2.69-2.60 (m, 2H), 2.20 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.07-1.92 (m, 1H), 1.34 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 419.2 [M+H]⁺.

[1453]

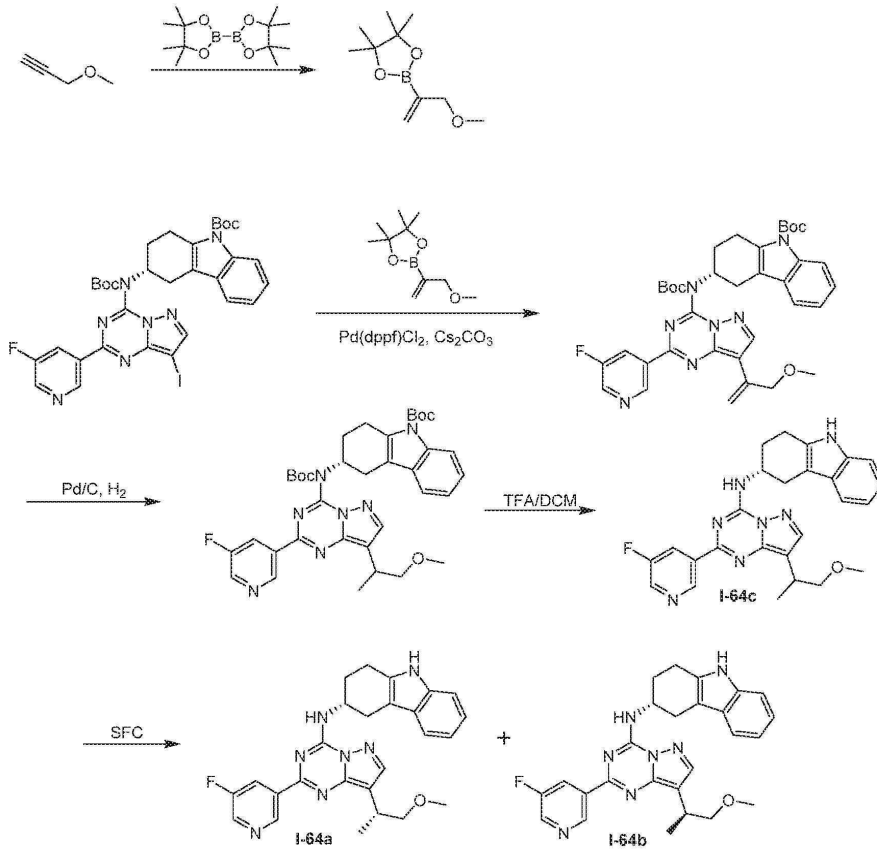
[1454] 실시예 66

[1455] 화합물 I-64a, I-64b 및 I-64c의 합성



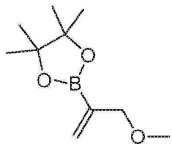
[1456]

[1457] 합성 반응식:



[1458]

[1459] 1단계: 2-[1-(메톡시메틸)비닐]-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란



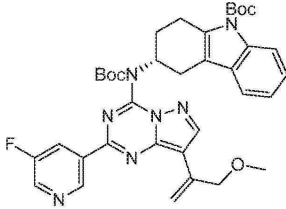
[1460]

[1461] N₂ 분위기하에 0°C에서 톨루엔(10mL) 중의 3-메톡시프로프-1-yne (500mg, 7.13mmol, 588.24 μ l, 1eq) 및 CuCl(70.59mg, 713.00 μ mol, 0.1eq), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란(1.81g, 7.13mmol, 1eq), *t*-BuONa(102.78mg, 1.07mmol, 0.15eq), *t*-Bu₃PBF₄ (173.10mg, 855.60 μ mol, 200.81 μ l, 0.12eq)의 혼합물에 MeOH(456.92mg, 14.26mmol, 577.06 μ l, 2eq)를 적가하였다. 혼합물을 2시간 동안 20°C에서 교반하였다. MeOH(2mL)에 의해 혼합물을 급랭시키고 여과하였다. 여액을 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 100/1에서부터 10/1까지, R_f = 0.75)에 의해 정제하여 2-[1-(메톡시메틸)비닐]-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(190mg, 863.35 μ mol, 12.1% 수율, 90% 순도)를 무색 오일로 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 5.97-5.86 (m, 2H), 4.04 (t, *J* = 1.8 Hz, 2H), 3.41-3.32 (m, 3H), 1.27 (s, 12H); ES-LCMS *m/z* 199.2 [M+H]⁺.

[1462]

[1463] 2단계: *tert*-부틸 (3*R*)-3-[*tert*-부톡시카보닐-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-[1-(메톡시 메틸)비닐]피라졸로 [1,5-*a*][1,3,5]트리아진-4-일]아미노]-1,2,3,4-테트라하이드로카바졸-9-카복실레이트



[1464]

[1465] 1,4-디옥산(10mL) 및 H₂O(2mL) 중의 *tert*-부틸 (3*R*)-3-[*tert*-부톡시카보닐-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-요오도-피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진-4-일]아미노]-1,2,3,4-테트라하이드로카바졸-9-카복실레이트(560mg, 771.83 μmol, 1eq) 및 2-[1-(메톡시메틸)비닐]-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(169.86mg, 771.83 μmol, 1eq)의 용액에 Cs₂CO₃(502.95mg, 1.54mmol, 2eq) 및 Pd(dppf)Cl₂(56.47mg, 77.18 μmol, 0.1eq)를 첨가하였다. 혼합물을 80°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 섬광 실리카 겔 크로마토그래피(*frm* PE/EtOAc = 100/1에서부터 5/1까지, TLC: PE/EtOAc = 5/1, *R_f* = 0.56)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 (3*R*)-3-[*tert*-부톡시카보닐-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-[1-(메톡시메틸)비닐]피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진-4-일]아미노]-1,2,3,4-테트라하이드로카바졸-9-카복실레이트(260mg, 368.80 μmol, 47.7% 수율, 95.0% 순도)를 황색 고형물로 수득하였다.

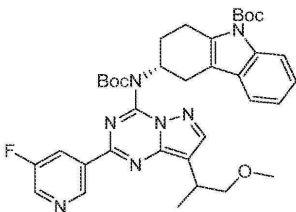
[1465]

[1466]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.49 (s, 1H), 8.60 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.25 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.19 (s, 4H), 2.53-2.46 (m, 1H), 2.33 (s, 1H), 1.67 (s, 9H), 1.39 (s, 9H); ES-LCMS *m/z* 670.3 [M+H]⁺.

[1467]

3단계: *tert*-부틸 (3*R*)-3-[*tert*-부톡시카보닐-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-(2-메톡시-1-메틸-에틸)피라졸로 [1,5-*a*][1,3,5]트리아진-4-일]아미노]-1,2,3,4-테트라하이드로카바졸-9-카복실레이트



[1468]

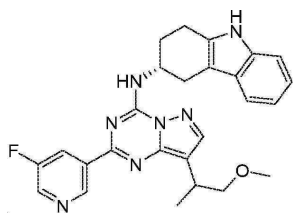
[1469] THF(10mL) 중의 *tert*-부틸 (3*R*)-3-[*tert*-부톡시카보닐-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-[1-(메톡시메틸)비닐]피라졸로 [1,5-*a*][1,3,5]트리아진-4-일]아미노]-1,2,3,4-테트라하이드로카바졸-9-카복실레이트(220mg, 312.06 μmol, 1eq)의 용액에 Pd/C(200mg, 10% 순도) 및 H₂(30psi)를 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 여액을 감압하에 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 분취용 TLC(PE/EtOAc = 0/1, *R_f* = 0.35, 0.31)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 (3*R*)-3-[*tert*-부톡시카보닐-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-(2-메톡시-1-메틸-에틸)피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진-4-일]아미노]-1,2,3,4-테트라하이드로카바졸-9-카복실레이트(150mg, 196.50 μmol, 62.9% 수율, 88.0% 순도)를 황색 고형물로 수득하였다.

[1469]

[1470]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.47 (s, 1H), 8.57 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.41 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.26-7.14 (m, 2H), 4.90 (s, 1H), 3.80-3.69 (m, 1H), 3.65-3.60 (m, 1H), 3.57-3.46 (m, 2H), 3.43-3.39 (m, 1H), 3.43-3.28 (m, 3H), 3.28-3.04 (m, 3H), 2.55-2.44 (m, 1H), 2.37 (s, 1H), 1.67 (s, 9H), 1.48 (d, *J* = 6.8 Hz, 4H), 1.37 (s, 9H); ES-LCMS *m/z* 672.4 [M+H]⁺.

[1471] 4단계: (3R)-N-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-(2-메톡시-1-메틸-에틸)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-아민



[1472]

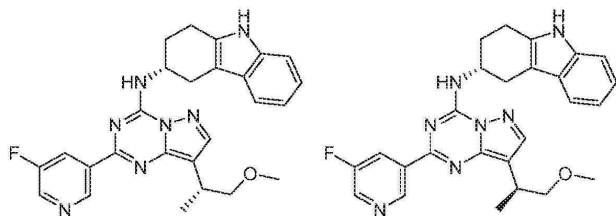
[1473] DCM(20mL) 중의 *tert*-부틸 (3R)-3-[*tert*-부톡시카보닐-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-(2-메톡시-1-메틸-에틸)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]아미노]-1,2,3,4-테트라하이드로카바졸-9-카복실레이트(140mg, 183.40 μ mol, 1eq)의 용액에 TFA(6.18g, 54.19mmol, 4.01mL, 295.46eq)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물에 물(30mL)을 첨가하고 DCM(30mL×3)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수(20mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 분취용 TLC(PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.50)에 의해 정제하여 (3R)-N-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-(2-메톡시-1-메틸-에틸)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-아민(80mg, 135.73 μ mol, 74.0% 수율, 80.0% 순도)을 황색 고형물로 수득하였다.

¹H NMR

(500 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.52 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.47 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.93-7.85 (m, 2H), 7.52-7.43 (m, 1H), 7.35 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.14-7.10 (m, 1H), 6.73 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.00-4.90 (s, 1H), 3.81-3.69 (m, 2H), 3.65-3.56 (m, 1H), 3.40 (d, *J* = 0.9 Hz, 4H), 3.03-2.91 (m, 3H), 2.41-2.26 (m, 2H), 1.43 (dd, *J* = 1.7, 7.0 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 472.2 [M+H]⁺.

[1474]

[1475] 5단계: (3R)-N-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-[(1R)-2-메톡시-1-메틸-에틸]피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-아민 (I-64a) 및 (3R)-N-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-[(1S)-2-메톡시-1-메틸-에틸]피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-아민 (I-64b)



[1476]

[1477] EtOAc(15mL) 중의 (3R)-N-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-[1-(메톡시메틸)비닐]피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-아민(200mg, 404.67 μ mol, 1eq)의 용액에 Pd/C(200mg, 10% 순도) 및 H₂(30psi)를 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 감압하에 농축하여 잔여물을 수득하였다. 잔여물에 물(30mL)을 첨가하고 에틸 아세테이트(30mL×3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수(20mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 진공하에 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Synergi C18 150*30mm*4 μ m; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 66%-86%, 10min)에 의해 정제한 후 동결건조시켜 생성물을 수득하였으며 이를 SFC(컬럼: DAICEL CHIRALCEL OJ-H (250mm*30mm, 5 μ m); 이동상: [0.1% NH₃·H₂O EtOH]; B%: 40%-40%, min)에 의해 분리하여 피크 1 및 피크 2를 수득하였다. 이들 피크 중 하나를 감압하에 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 MeCN(20mL) 및 H₂O(40mL)에 용해시킨 후 동결건조시켜 에난티오머(19.7mg, 41.78 μ mol, 10.3% 수율, 100.0% 순도, R_t = 5.188, ee = 99.76%, [α]_D^{23.9} = +61.81 (DMSO, c = 0.11g/100mL))를 백색 고형물로 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.52 (s, 1H), 8.56 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 8.44 (td, *J* = 2.3, 9.5 Hz, 1H), 7.96-7.87 (m, 2H), 7.47 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.20-7.09 (m, 2H), 6.74 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.00-4.90 (m, 1H), 3.77-3.70 (m, 1H), 3.60 (dd, *J* = 6.7, 9.4 Hz, 1H), 3.47-3.33 (m, 5H), 3.05-2.91 (m, 3H), 2.39-2.25 (m, 2H), 1.43 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 472.2 [M+H]⁺.

[1478]

[1479]

이들 피크의 나머지를 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 MeCN(20mL) 및 H₂O(40mL)에 용해시킨 다음 동결건조시켜 나머지 에난티오머(18.2mg, 38.60 μmol, 9.5% 수율, 100% 순도, R_t = 5.706min, ee = 99.23%, [α]_D^{23.9} = +37.89 (DMSO, c = 0.095g/100mL))를 백색 고형물로 수득하였다.

[1480]

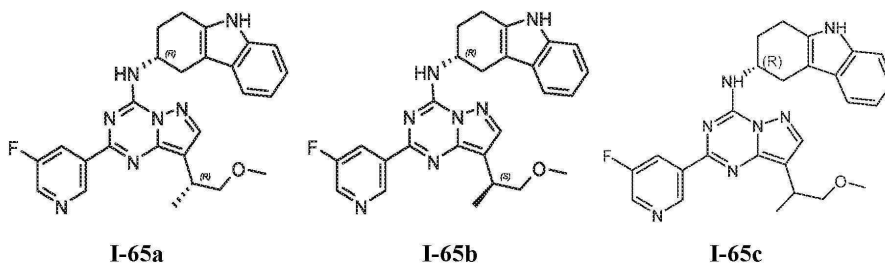
[1481]

[1482]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.52 (s, 1H), 8.56 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.44 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.89 (s, 2H), 7.48 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.21-7.09 (m, 2H), 6.73 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.00-4.90 (m, 1H), 3.74 (dd, *J* = 6.3, 9.0 Hz, 1H), 3.59 (dd, *J* = 6.7, 9.0 Hz, 1H), 3.46-3.33 (m, 5H), 3.09-2.90 (m, 3H), 2.42-2.27 (m, 2H), 1.43 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 472.2 [M+H]⁺.

실시예 67

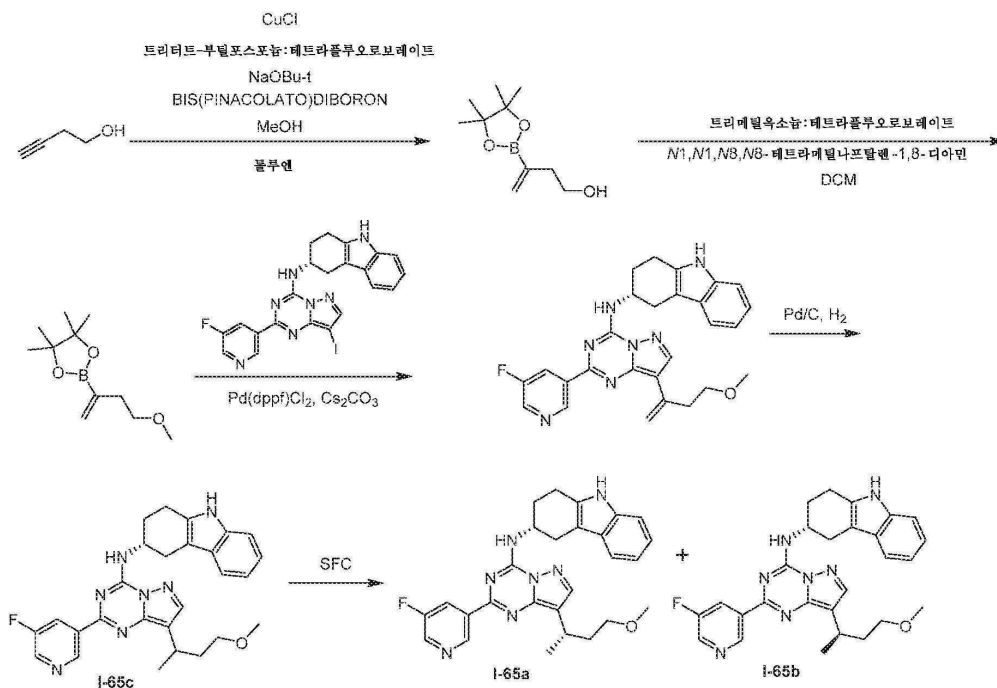
화합물 I-65a, I-65b 및 I-65c의 합성



[1483]

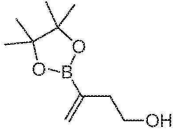
[1484]

합성 반응식:



[1485]

[1486] 1단계: 3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)부트-3-엔-1-올



[1487]

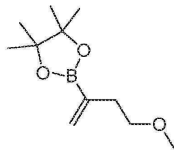
[1488] 톨루엔(40mL) 중의 부트-3-엔-1-올(3g, 42.80mmol, 3.24mL, 1eq)의 용액에 CuCl(423.74mg, 4.28mmol, 0.1eq), *t*-BuONa(617.02mg, 6.42mmol, 0.15eq) 및 비스(pinacolato)디보론(11.96g, 47.08mmol, 1.1eq)을 첨가하였다. 혼합물을 탈기하고 N₂로 3회 퍼징한 다음 트리터트-부틸포스포늄;테트라플루오로보레이트(1.49g, 5.14mmol, 0.12eq)를 반응 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 탈기하고 N₂로 3회 퍼징하였다. 이어서, 0℃에서 N₂ 분위기하에 혼합물에 MeOH(2.74g, 85.60mmol, 3.46mL, 2eq)를 적가하였다. 전체 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. MeOH(10mL)에 의해 반응을 급랭시키고, 셀라이트 패드를 통해 여과하고 DCM(10mL×2)으로 세척하였다. 여액을 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 섬광 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 10/1에서부터 5/1까지, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.50)에 의해 정제하여 3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)부트-3-엔-1-올(1.6g, 8.08mmol, 18.9% 수율)을 백색 오일로 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz,

CDCl₃) δ ppm 5.91 (s, 1H), 5.72 (s, 1H), 3.69 (s, 2H), 2.44 (s, 2H), 1.28 (s, 12H); ES-LCMS *m/z* 199.1 [M+H]⁺.

[1489]

[1490] 2단계: 2-(3-메톡시-1-메틸렌-프로필)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란



[1491]

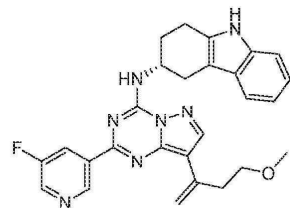
[1492] DCM(20mL) 중의 3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)부트-3-엔-1-올(1.6g, 8.08mmol, 1eq)의 용액에 트리메틸옥소늄;테트라플루오로보레이트(1.43g, 9.69mmol, 1.2eq) 및 N1, N1, N8, N8-테트라메틸나프탈렌-1,8-디아민(2.08g, 9.69mmol, 1.2eq)을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 필터 케이크를 DCM(10mL×2)으로 세척하였다. 여액을 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 섬광 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 10/1에서부터 3/1까지, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.60)에 의해 정제하여 2-(3-메톡시-1-메틸렌-프로필)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(970mg, 3.98mmol, 49.3% 수율, 87.0% 순도)을 황색 오일로 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 5.84

(d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 5.69 (s, 1H), 3.47 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.33 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 2.44 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.27 (s, 12H); ES-LCMS *m/z* 213.1 [M+H]⁺.

[1493]

[1494] 3단계: (3*R*)-*N*-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-(3-메톡시-1-메틸렌-프로필)피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민



[1495]

[1496] 1,4-디옥산(9mL) 및 H₂O(3mL) 중의 2-(3-메톡시-1-메틸렌-프로필)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(350mg, 1.44mmol, 1.10eq), (3*R*)-*N*-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-요오도-피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-

1*H*-카바졸-3-아민(800mg, 1.31mmol, 1eq) 및 Cs₂CO₃(853.44mg, 2.62mmol, 2eq)의 용액에 Pd(dppf)Cl₂(95.83mg, 130.97 μmol, 0.1eq)을 첨가하였다. 혼합물을 탈기하고 N₂로 3회 퍼징한 다음 110℃에서 30분 동안 N₂ 분위기하에 교반하였다. 반응 혼합물을 page ES10655-104에서 또 다른 배치(batch)와 합하였다. 혼합물에 물(20mL)을 첨가하고 EtOAc(30mL×3)로 추출하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 진공하에 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 섬광 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 100/1에서부터 20/1까지, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.60)에 의해 정제하여 (3*R*)-*N*-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-(3-메톡시-1-메틸렌-프로필)피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(430mg, 835.03 μmol, 63.8% 수율, 93.9% 순도)을 황색 고형물로 수득하였다.

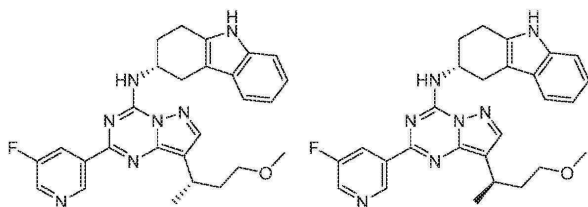
¹H NMR (400 MHz,

CDCl₃) δ ppm 9.53 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 1.5, 9.5 Hz, 1H), 8.15-8.04 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.16-7.10 (m, 1H), 6.78 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.01-5.89 (m, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.98 (s, 1H), 3.73-3.63 (m, 2H), 3.43-3.36 (m, 4H), 3.04-2.95 (m, 5H), 2.42-2.33 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* 484.4 [M+H]⁺.

[1497]

[1498]

4단계: (3*R*)-*N*-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-[(1*S*)-3-메톡시-1-메틸-프로필]피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민 (I-65a) 및 (3*R*)-*N*-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-[(1*R*)-3-메톡시-1-메틸-프로필]피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민 (I-65b)



[1499]

[1500]

N₂ 분위기하에 EtOH(5mL) 및 EtOAc(5mL) 중의 (3*R*)-*N*-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-(3-메톡시-1-메틸렌-프로필)피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(430mg, 835.03 μmol, 1eq)의 용액에 Pd/C(400mg, 10% 순도)를 첨가하고 혼합물을 H₂ 분위기하에 (30psi) 교반하였다. 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 필터 케이크를 EtOAc(15mL×3)로 세척한 다음 여액을 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 섬광 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 100/1에서부터 20/1까지, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.6)에 의해 정제하여 생성물을 수득하였으며 이를 SFC(염기성 조건; 컬럼: DAICEL CHIRALPAK AS-H(250mm×30mm, 5μm); 이동상: [0.1% NH₃·H₂O EtOH]; B%: 40%-40%)에 의해 분리하여 피크 1 및 피크 2를 수득하였다. 이들 피크 중 하나를 농축한 다음 동결건조시켜 에난티오머(72.33mg, 144.57 μmol, 17.3% 수율, 97.1% 순도, R_t = 6.493, ee = 100.0%, [α]^{19.5}_D = +22.64 (MeOH, c = 0.106g/100mL))를 백색 고형물로 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.39 (s, 1H),

8.52 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.48 (td, *J* = 2.0, 9.7 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.03 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.98-6.93 (m, 1H), 4.85-4.81 (m, 1H), 3.43-3.34 (m, 2H), 3.30-3.23 (m, 5H), 3.07-2.88 (m, 3H), 2.41-2.34 (m, 1H), 2.29-2.20 (m, 1H), 2.12-2.03 (m, 1H), 1.96 (d, *J* = 6.7, 13.5 Hz, 1H), 1.40 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 486.2.

[1501]

[1502]

이들 피크의 나머지를 감압하에 농축한 뒤 동결건조시켜 나머지 에난티오머(79.71mg, 157.09 μmol, 18.8% 수율, 95.7% 순도, R_t = 6.912, ee = 96.96%, [α]^{19.6}_D = +18.00 (MeOH, c = 0.100g/100mL))를 백색 고형물로 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm

9.42 (s, 1H), 8.52 (s, 2H), 7.98 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 6.98-6.94 (m, 1H), 4.85 (s, 1H), 3.43-3.36 (m, 2H), 3.29 (d, *J* = 1.2 Hz, 5H), 3.07-2.91 (m, 3H), 2.39 (s, 1H), 2.36-2.35 (m, 1H), 2.12-2.06 (m, 1H), 2.02-1.96 (m, 1H), 1.43-1.40 (m, 3H); ES-LCMS *m/z* 486.3 [M+H]⁺.

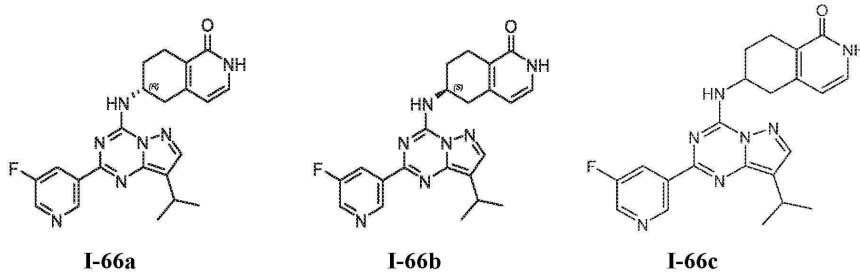
[1503]

[1504]

실시예 68

[1505]

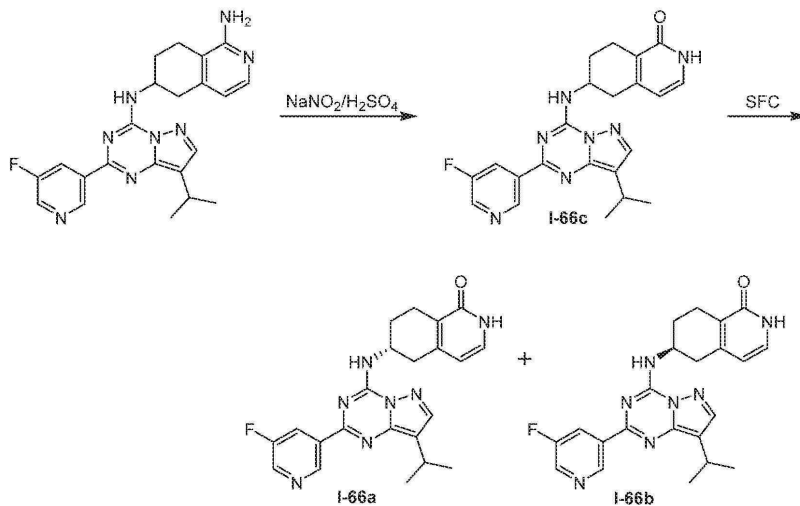
화합물 I-66a, I-66b 및 I-66c의 합성



[1506]

[1507]

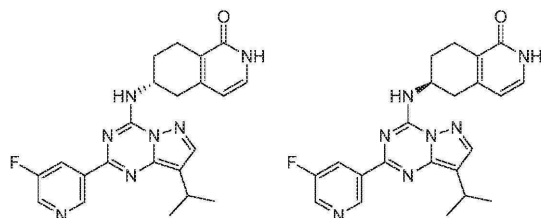
합성 반응식:



[1508]

[1509]

1단계: (6R)-6-[[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]아미노]-5,6,7,8-테트라하이드로-2H-이소퀴놀린-1-온 (I-66a) 및 (6S)-6-[[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]아미노]-5,6,7,8-테트라하이드로-2H-이소퀴놀린-1-온 (I-66b)



[1510]

[1511]

H₂O(2mL)에 H₂SO₄ (11.04g, 112.56mmol, 6.00mL, 785.07eq)를 첨가하였다. N6-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-5,6,7,8-테트라하이드로 이소퀴놀린-1,6-디아민(60mg, 143.38 μmol, 1eq)을 첨가하였다. 용액을 0℃로 냉각시키고 NaNO₂(9.89mg, 143.38 μmol, 1eq)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반한 다음 75℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(20mL)로 희석하고, 수성 NaOH(15%)에 의해 pH 8로 염기성화시키고 EtOAc(30mL×3)로 추출하였다. 유기 층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여

과하고 감압하에 농축하였다. 잔여물을 키랄 SFC(컬럼: DAICEL CHIRALPAK AD-H(250mm*30mm, 5um); 이동상: [0.1% NH₃·H₂O/IPA]; B%: 35%-35%)에 의해 분리하여 피크 1 및 피크 2를 수득하였다. 이들 피크 중 하나를 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Synergi C18 150*30mm*4um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 49%-69%, 10min)에 의해 정제하였다. 목적하는 분획을 감압하에 농축하였다. 잔여물을 물(20mL)로 희석하고, pH = 9 포화 수성 Na₂CO₃에 의해 pH 9로 염기성화시키고, EtOAc(50mL×5)로 추출하였다. 유기 층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축하였다. 잔여물을 동결건조시켜 에난티오머(22.78mg, 35.14% 수율, 100% 순도, SFC: R_t = 5.546, ee = 100.000%, [α]_D^{20.8} = -27.6 (DMSO, c = 0.058g/100mL))를 백색 고형물로 수득하였다.

¹H

NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.29 (br s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.93 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.68 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.43 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.12 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.93 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.70-4.60 (m, 1H), 3.30-3.26 (m, 1H), 3.20-3.10 (m, 1H), 2.86 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.70-2.60 (m, 1H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.93-1.80 (m, 1H), 1.33 (d, *J* = 7.2 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 420.2 [M+H]⁺.

[1512]

[1513]

이들 피크의 나머지를 감압하에 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Synergi C18 150*30mm*4um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 49%-69%, 10min)에 의해 정제하였다. 목적하는 분획을 감압하에 농축하였다. 잔여물을 물(20mL)로 희석하고, 포화 수성 Na₂CO₃에 의해 pH 9로 염기성화시키고, EtOAc(50mL×5)로 추출하였다. 유기 층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축하였다. 잔여물을 동결건조시켜 나머지 에난티오머(21.73mg, SFC: R_t = 5.863, ee = 100.000%, [α]_D^{21.0} = +21.9 (DMSO, c = 0.064g/100mL))를 백색 고형물로 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.29

(br s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.93 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.68 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.43 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.94 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.70-4.60 (m, 1H), 3.30-3.26 (m, 1H), 3.20-3.10 (m, 1H), 2.86 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.70-2.60 (m, 1H), 2.12-2.04 (m, 1H), 1.94-1.81 (m, 1H), 1.34 (d, *J* = 7.2 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 420.2 [M+H]⁺.

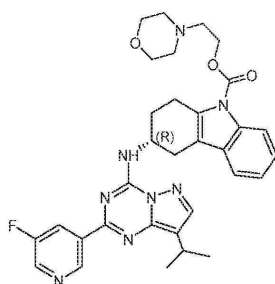
[1514]

[1515]

실시예 69

[1516]

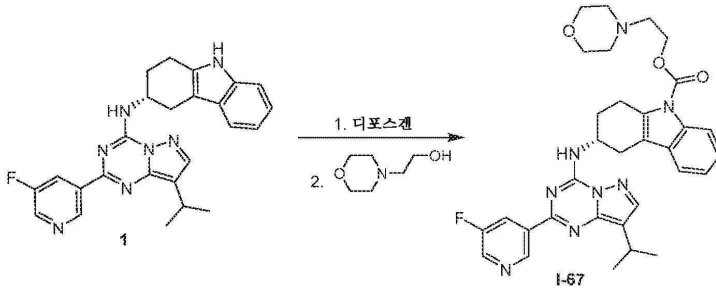
화합물 I-67의 합성



I-67

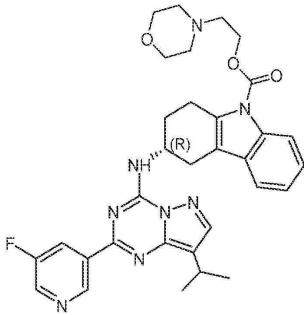
[1517]

[1518] 합성 반응식:



[1519]

[1520] 1단계: 2-모르폴리노에틸 (3R)-3-[[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]아미노]-1,2,3,4-테트라하이드로카바졸-9-카복실레이트



[1521]

[1522] THF(3mL) 중의 (3R)-N-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-아민(784.00mg, 1.78mmol, 1eq)의 용액에 NaH(106.54mg, 2.66mmol, 60% 순도, 1.5eq)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 트리클로로메틸 카보노클로리데이트(1.05g, 5.33mmol, 642.62μl, 3eq)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물에 2-모르폴리노에탄올(465.86mg, 3.55mmol, 435.39μl, 2eq)을 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(30mL)로 희석하고 EtOAc(30mL×3)로 추출하고로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(30mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축하여 잔여물을 수득하였으며 이를 섬광 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 100/1에서부터 0/1까지)에 의해 정제하였다. 목적하는 분획을 농축하여 잔여물을 수득하고 이를 분취용 HPLC(컬럼: Agela DuraShell C18 250*25mm*10um; 이동상: [물(0.04% NH₃·H₂O+10mM NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 72%-100%, 10min)에 의해 정제하였다. 목적하는 분획을 동결건조시켜 2-모르폴리노에틸 (3R)-3-[[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]아미노]-1,2,3,4-테트라하이드로카바졸-9-카복실레이트(29.21mg, 48.06 μmol, 38.2% 수율, 98.5% 순도, [α]^{19.6}_D = -10.0 (MeOH, c = 0.020g/100mL), [α]^{20.2}_D = -9.1 (DMSO, c = 0.022g/100mL))를 백색 고형물로 수득하였다.

¹H

NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.43 (s, 1H), 8.63-8.47 (m, 2H), 8.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.46 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.33-7.20 (m, 2H), 4.90-4.88 (m, 1H), 4.66-4.52 (m, 2H), 3.72 (t, J = 4.3 Hz, 4H), 3.30 (d, J = 6.7 Hz, 4H), 3.01-2.82 (m, 3H), 2.63 (s, 4H), 2.42 (s, 1H), 2.27 (s, 1H), 1.44 (d, J = 7.0 Hz, 6H); ES-LCMS m/z 599.4 [M+H]⁺.

[1523]

[1524] 본 발명의 다수의 양태를 기술하였지만, 본 발명의 화합물 및 방법을 이용하는 다른 양태를 제공하기 위해 본 발명의 기본 실시예를 변경할 수 있음은 명백하다. 따라서, 본 발명의 범주는 예로서 나타난 특정 양태가 아니라 첨부된 청구범위에 의해 한정된다는 것이 이해될 것이다.