(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0054994
(43) 공개일자 2024년04월26일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 498/04 (2006.01) *A61K 31/5383* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 498/04 (2013.01)
A61K 31/5383 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7007991
(22) 출원일자(국제) 2022년08월31일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년03월08일
(86) 국제출원번호 PCT/SG2022/050633
(87) 국제공개번호 WO 2023/033740
국제공개일자 2023년03월09일
(30) 우선권주장
10202109626X 2021년09월02일 싱가포르(SG)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
재규어 테라퓨틱스 피티이 리미티드
싱가포르 유이 스퀘어 239920 83 클레망소 애비뉴 12-03번 내
(72) 발명자
스톡스, 마이클
영국, 레스터셔 엘이14 2이와이, 그레이트 돌비, 네더 엔드 27, 엘름 트리 팜 하우스
그라함, 마크
영국, 레스터셔 엘이12 8큐큐, 배로우 온 소어, 털미어 로드 73
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인에이아이피

전체 청구항 수 : 총 35 항

(54) 발명의 명칭 **AhR 시그널링의 조절에 유용한 화합물**

(57) 요 약

본 명세서에 기재되고 정의된 일반식 (I)의 화합물, 상기 화합물을 제조하는 방법, 상기 화합물을 포함하는 약학적 조성물 및 조합, 및 단독 작용제로서 또는 다른 활성 성분과 조합하여 질환, 특히 면역 기능이 조절되지 않는 암 또는 병태, 또는 비정상적인 AhR 시그널링과 연관된 기타 병태의 치료 또는 예방을 위한 상기 화합물 및 약학적 조성물의 용도.

(52) CPC특허분류
A61P 35/00 (2018.01)

(72) 발명자
히친, 제임스
영국, 노팅엄셔 엔지1 1지에프, 노팅엄, 페니풋 스트리트, 바이오시티 노팅엄, 찬우드 몰리큘러 내
매키낼리, 톰
영국, 노팅엄셔 엔지1 1지에프, 노팅엄, 페니풋 스트리트, 바이오시티 노팅엄, 찬우드 몰리큘러 내
칠리브라시, 빈첸조
이탈리아, 팔레르모 90020, 카스텔라나 시쿨라, 16, 비아 아킬레 그란디
콤파인, 샌디
영국, 노팅엄셔 엔지15 5비지, 노팅엄, 옥스포드 스트리트 14, 플랫 2
스브라바티, 다비데
이탈리아, 파르마 43018, 시사 트레카살리, 론코 캄포 카네토, 66, 비아 베르톨로타

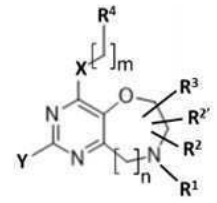
(30) 우선권주장
10202109806R 2021년09월07일 싱가포르(SG)
10202250248T 2022년06월21일 싱가포르(SG)
10202250348V 2022년06월30일 싱가포르(SG)
10202250775C 2022년08월18일 싱가포르(SG)

명 세 서

청구범위

청구항 1

식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



(I)

여기서:

Y는 페닐이거나, N, O 및 S로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 임의로 포함하는 3 내지 6원 고리(예컨대 5 또는 6원 고리)이며, 상기 페닐 또는 고리는 R^5 및 R^6으로 치환되고;

R^1은 H, C_{1-3} 알킬, $(-CH_2)pCN$, $-COC_{1-3}$ 알킬, $-CO(CH_2)qNR^7R^8$, $-SO_2C_{1-3}$ 알킬, $-SO_2NR^7R^8$, $-(CH_2)qPh$, C_{3-5} 사이클로알킬, 1 내지 6개의 할로겐 기를 함유하는 C_{1-3} 알킬, OR^Y 및 $-NR^7R^8$로부터 독립적으로 선택된 하나 이상(예컨대 1개의 OR^Y 및 임의로 1개의 $-NR^7R^8$)을 함유하는 C_{1-3} 알킬, 1 내지 6개의 할로겐기로 치환된 $-(CH_2)p'OC_{1-3}$알킬(예컨대 $-(CH_2)p'OCF_3$), $-C_{0-3}$알킬렌$C(O)C_{0-3}$알킬로 여기서 알킬은 OR^Y 및 $-NR^7R^8$로부터 선택된 적어도 하나의 기(예컨대 하나의 OR^Y 및 임의로 1개의 $-NR^7R^8$)을 함유하는 것, 옥세탄, Z, $-C(O)(CH_2)qZ$, $-C(O)O(CH_2)qZ$-$C(O)O(CH_2)pPh$, $-C(O)(CH_2)qZ'$, $-C(O)O(CH_2)qZ'$이고;

R^2는 H 또는 C_{1-3} 알킬, C_{3-5} 사이클로알킬, 또는 할로겐이거나, OR^Y, 할로겐, $-NR^7R^8$, 예컨대 OR^Y 및 할로겐(예를 들어 F)으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기, 특히 단 하나의 기를 임의로 함유하는 C_{1-3} 알킬이고;

$R^{2'}$는 H, C_{1-3} 알킬 또는 할로겐이고;

R^3은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

R^4는 치환기 R9, R9' 및 R10을 갖는, N, O 및 S로부터 선택된 적어도 하나의 헤테로원자를 갖는 9 내지 13원 헤테로사이클(예를 들어 방향족 또는 부분적으로 포화됨)이고;

R^5는 H, 옥소, 하이드록시, 할로겐(예컨대 F, Cl), CN, C_{1-3} 알킬, C_{3-5} 사이클로알킬, $-OC_{1-3}$ 알킬(예컨대 $-OCH_3$), 1 내지 6개의 할로겐기를 함유하는 $-(O)_{0-1}C_{1-3}$ 알킬(예컨대 CF_3 또는 $OCHF_2$), 하나 이상의 OR_Y 기를 함유하는 C_{1-3} 알킬, $-C(O)C_{1-3}$알킬NR^7R^8, $-SO_2C_{1-3}$ 알킬, $-SO_2NR^7R^8$ 또는 NR^7R^8(예컨대 NH_2)이고

R^6은 H, 옥소, 하이드록시, 할로겐(예컨대 F, Cl), CN, C_{1-3} 알킬, $-C(O)C_{1-3}$알킬NR^7R^8, $-SO_2C_{1-3}$ 알킬, 또는 $-SO_2NR^7R^8$이고,

R^7은 H 또는 C_{1-3} 알킬, 또는 $-C(O)OR^Y$, 예를 들어 H 또는 C_{1-3} 알킬, 예컨대 $-CH_3$이고;

R^8은 H 또는 C_{1-3} 알킬, 예컨대 $-CH_3$이고;

R^9는 H, 하이드록시, 할로겐(예컨대 F, Cl), CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시(예컨대 OMe), 1 내지 6개의 할로겐기를 함유하는 C_{1-3} 알킬(예컨대 CF_3), 하나 이상의 OR^Y 기를 함유하는 C_{1-3} 알킬, $-C_{3-5}$사이클로알킬, 1 내지 6개의 할로겐기로 치환된 $-(CH_2)qOC_{1-3}$알킬(예컨대 $-C_{1-3}$ 알킬 OCF_3), $-COC_{1-3}$ 알킬NR^7R^8, $-SO_2C_{1-3}$ 알킬, 또는 $-SO_2NR^7R^8$이고;

$R^{9'}$는 H, 하이드록시, 할로겐(예컨대 F, Cl), CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시(예컨대 OMe), 1 내지 6개의 할로 기를 함유하는 C_{1-3} 알킬(예컨대 CF_3), 하나 이상의 하이드록시 기를 함유하는 C_{1-3} 알킬, $-CO(CH_2)qNR^7R^8$, $-SO_2C_{1-3}$ 알킬, 또는 $-SO_2NR^7R^8$이고;

R^{10}은 H, 하이드록시, 할로겐(예컨대 F, Cl), CN, C_{1-3} 알킬, $-C(O)C_{1-3}$ 알킬 NR^7R^8; $-SO_2C_{1-3}$ 알킬, 또는 $-SO_2NR^7R^8$이고;

R^{11}은 H, C_{1-3}알킬(예컨대 $-CH_3$) 또는 C_{2-6}하이드록시알킬(예컨대 $-CH_2CH_2OH$)이고;

R^Y는 H 또는 C_{1-} 알킬 예를 들어 H 또는 C_{1-3} 알킬(예컨대 H, $-CH_3$ 또는 $-CH_2CH_3$)이고;

X는 CH_2, S, $-SO_2$, NR^{11} 또는 O이고;

Z'는 N, O 및 S로부터 선택된 적어도 하나의 헤테로원자, 예를 들어 1 또는 2개의 질소를 갖는 5 또는 6원 헤테로아릴이며, 여기서 상기 헤테로아릴은 임의로 하이드록시, 할로겐(예컨대 F, Cl), CN, C_{1-3} 알킬로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기를 함유하고;

Z는 R^5 및 R^6 을 함유하면서 N, O 및 S로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자(예를 들어 1 또는 2개의 질소)를 임의로 포함하는 3 내지 6원 고리{예를 들어 N, O 및 S로부터 선택된 적어도 하나의 헤테로원자를 포함하는 5 또는 6원 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로, 하이드록시, 할로겐 (예컨대 F, Cl), CN, C_{1-3} 알킬 (예컨대 치환기를 함유하지 않음), 예를 들어 피리딘 또는 피리미딘으로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 치환기를 임의로 함유하는 5 또는 6원 사이클로알킬 또는 헤테로사이클}이고,

n은 0 또는 1(예컨대 0)이고;

n'은 0 또는 1이고;

m은 0, 1, 2 또는 3이고

p는 정수 1, 2 또는 3(예컨대 1)이고;

p'는 정수 2 또는 3(예컨대 2)이고;

q는 0, 1, 2 또는 3(예컨대 0 또는 1)임.

청구항 2

제1항에 있어서, Y는 R^5 및 R^6으로 각각 치환되고, N, O 및 S로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 임의로 포함하는 3 내지 6원 고리, 예를 들어 R^5 및 R^6으로 각각 치환되고, N, O 및 S로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5 내지 6원 고리인, 화합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, Y는 5 또는 6원 질소 함유 고리인, 화합물.

청구항 4

제3항에 있어서, 고리는 방향족인, 화합물.

청구항 5

제3항 또는 제4항에 있어서, 고리는 피리미딘, 피리딘, 트리아졸 및 티아졸로부터 독립적으로 선택되고, 특히 피리미딘 및 또는 피리딘인, 화합물.

청구항 6

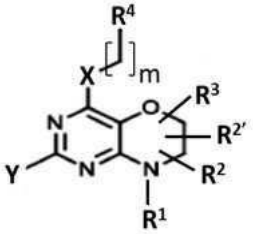
제5항에 있어서, R^5는 Y 기 상의 위치 5에 위치되는, 화합물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, n은 0인, 화합물.

청구항 8

제1항에 있어서, 식 (II)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



(II)

여기서, X, R^1, R^2, R^3, R^4 및 m은 식 (I)의 화합물에 대해 상기 정의되어 있음.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 독립적으로 수소, $-C_{1-3}$ 알킬, 옥세탄, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-SO_2CH_3$, 예를 들어 수소 또는 $-C_{1-3}$ 알킬, 특히 H로부터 선택된, 화합물.

청구항 10

제9항에 있어서, R^1은 메틸, 에틸, 프로필 및 이소프로필, 특히 이소프로필로부터 선택된, 화합물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R^2는 독립적으로 H, 메틸, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OH$, CF_3, $-CH_2N(CH_3)_2$, 예컨대 H 또는 메틸로부터 선택된, 화합물.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, R2'는 메틸 또는 H, 예컨대 H인, 화합물.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, R^3은 H인, 화합물.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, R^4는 9 또는 13원의 부분적으로 포화된 또는 방향족 헤테로사이클(예를 들어 9 내지 13원 헤테로아릴)로 예를 들어 인돌, 테트라하이드로벤조인돌, 테트라하이드로카르바졸 및 테트라하이드로피리도인돌로부터 선택된, 화합물.

청구항 15

제14항에 있어서, R^4는 9원 헤테로사이클, 예를 들어 헤테로방향족, 예컨대 트립토판인, 화합물.

청구항 16

제15항에 있어서, R^4는 13원 헤테로사이클, 예를 들어 테트라하이드로카르바졸과 같은 부분적으로 포화된 헤테로사이클인, 화합물.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, R^5는 독립적으로 옥소, 메틸, 에틸, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCH_3$ 및 할로겐을 포함하는 군으로부터 선택되고, 예를 들어 플루오로와 같은 할로겐인, 화합물.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, R^6은 독립적으로 메틸, 에틸, $-OCH_3$, 및 H로부터 선택되고 예컨대 H인, 화합물.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, R^7은 H인, 화합물.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, R^8은 H인, 화합물.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, R^9는 독립적으로 R^9가 H, 메틸, OCF_3 및 $-C_{3-5}$사이클로알킬로부터 선택되고, 예컨대 H, 메틸, 또는 $-C_{3-5}$사이클로알킬이고, 또는 H, 메틸 또는 OCF_3인, 화합물.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, $R^{9'}$는 독립적으로 H, F 및 메틸로부터 선택되고, 예컨대 H 또는 F인, 화합물.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, R^{10}은 독립적으로 H, F 및 메틸로부터 선택되고, 예컨대 H 또는 F, 특히 H인, 화합물.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, X는 NR^{11}인, 화합물.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, R^{11}은 H인, 화합물.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, m은 2인, 화합물.

청구항 27

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, m은 1인, 화합물.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, n은 1인, 화합물.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 다음으로부터 독립적으로 선택되는, 화합물: 2-(5-플루오로-3-피리딜)-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4] 옥사진-4-아민; 2-(4-플루오로페닐)-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7,8-디하이드로-6H-피리미도 [5,4-b][1,4]옥사진-4-아민; 2-(3,5-디플루오로페닐)-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7,8-디 하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민; 2-(5-플루오로-3-피리딜)-N-[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-일]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민; 2-(5-플루오로-3-피리딜)-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7-메틸-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민; 2-(5-플루오로-3-피리딜)-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-8-이소프로필-6,7-디하이드로피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민; N-[2-(1H-인돌-3-일) 에틸]-2-(2-메틸 티아졸-5-일)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민; (7S)-2-(5-플루오로-3-피리딜)-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7-메틸-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민; (7R)-2-(5-플루오로-3-피리딜)-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7-메틸-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민; N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-2-(4-메틸티아졸-5-일)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민; 2-[2-(1H-인돌-3-일)에틸-[2-(2-메틸티아졸-5-일)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-일]아미노]에탄올; 2-(2-에틸-4-메틸-티아졸-5-일)-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민; N-[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-일]-2-티아졸-2-일-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민; 2-(2-메틸티아졸-5-일)-N-(1,3,4,5-테트라하이드로벤조[cd]인돌-4-일)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민, N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-2-(6-메틸-3-피리딜)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4] 옥사진-4-아민; 2-(5-플루오로-6-메틸-3-피리딜)-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민; 3-[4-[2-(1H-인돌-3-일)에틸아미노]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일]-1H-피리딘-2-온; 3-(4-((2-(1H-인돌-3-일)에틸) 아미노)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일)피리딘-2-올; 5-[4-[2-(1H-인돌-3-일)에틸아미노]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일]-1H-피리딘-2-온; 5-(4-((2-(1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일)피리딘-2-올; 3-[4-[2-(1H-인돌-3-일)에틸아미노]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일]-1-메틸-피리딘-2-온; N-[2-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸]-2-(6-메틸-3-피리딜)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민; 3-[4-[2-(6-플루오로-1H-인돌-3-일) 에틸아미노]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일]-1H-피리딘-2-온; 3-(4-((2-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일) 피리딘-2-올; 2-[2-(디플루오로메톡시)-3-피리딜]-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민; N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-2-(2-메톡시-5-메틸-3-피리딜)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민; 4-[2-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)에톡시]-2-(2-메틸티아졸-5-일)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4] 옥사진; 3-(4-(2-(1H-인돌-3-일)에톡시)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일)피리딘-2(1H)-온; 3-(4-(2-(1H-인돌-3-일)에톡시)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일)피리딘-2-올; (R)-3-(4-((2-(1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-7-(메톡시 메틸)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일)피리딘-2(1H)-온; (R)-3-(4-((2-(1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-7-(메톡시메틸)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4] 옥사진-2-일)피리딘-2-올; (R)-3-(4-((2-(1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-7-(하이드록시메틸)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일)피리딘-2(1H)-온; (R)-3-(4-((2-(1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-7-(하이드록시메틸)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일)피리딘-2-올; (7S)-2-(5-플루오로-3-피리딜)-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7-(메톡시 메틸)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민; (6S)-2-(5-플루오로-3-피리딜)-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-6-메틸-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민; (6R)-2-(5-플루오로-3-피리딜)-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-6-메틸-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민; 2-(5-플루오로-3-피리딜)-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7,7-디메틸-6,8-디하이드로피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민; (7R)-2-(5-플루오로-3-피리딜)-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7-(트리플루오로메틸)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민; N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-2-(2-메틸티아졸-5-일)-8-(옥세탄-3-일)-6,7-디하이드로피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민; 2-(2-메틸티아졸-5-일)-N-(6,7,8,9-테트라하이드로-5H-피리도[3,2-b]인돌-8-일)-7,8-디하이드로-

6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민;
(7R)-8-[2-(디메틸아미노)에틸]-7-(메톡시메틸)-2-(2-메틸티아졸-5-일)-N-[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-일]-6,7-디하이드로피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민; (7R)-8-[2-(디메틸아미노)에틸]-2-(2-메틸티아졸-5-일)-4-[[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-일]아미노]-6,7-디하이드로피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-7-일]메탄올; 2-[2-(2-메틸티아졸-5-일)-4-[[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-일]아미노]-6,7-디하이드로피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-8-일]에탄올; 7-[(디메틸아미노)메틸]-2-(2-메틸티아졸-5-일)-N-[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-일]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민; 8-메틸술포닐-2-(2-메틸티아졸-5-일)-N-[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-일]-6,7-디하이드로피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민; 3-(4-((2-(2-클로로-1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일)피리딘-2(1H)-온;
3-(4-((2-(2-클로로-1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일)피리딘-2-올; 3-[4-[2-(7-플루오로-2-메틸-1H-인돌-3-일)에틸아미노]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일]-1H-피리딘-2-온; 3-(4-((2-(7-플루오로-2-메틸-1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일)피리딘-2-올; 3-[4-[2-(5,7-디플루오로-2-메틸-1H-인돌-3-일)에틸아미노]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일]-1H-피리딘-2-온; 3-(4-((2-(5,7-디플루오로-2-메틸-1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일)피리딘-2-올; 3-(4-((2-(6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일)피리딘-2(1H)-온; 3-(4-((2-(6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일)피리딘-2-올; 3-(4-((2-(1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일)피리딘-2(1H)-온; 3-(4-((2-(1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일)피리딘-2-올, (S)-3-(4-((2-(1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-7-(메톡시메틸)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일)피리딘-2(1H)-온; (S)-3-(4-((2-(1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-7-(메톡시메틸)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일)피리딘-2-올; (7R)-2-(5-플루오로-3-피리딜)-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7-(메톡시메틸)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민; (R)-3-(4-((2-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-7-(메톡시메틸)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일)피리딘-2(1H)-온; (R)-3-(4-((2-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-7-(메톡시메틸)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일)피리딘-2-올; 3-[(7R)-4-[2-(1H-인돌-3-일)에톡시]-7-(메톡시메틸)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일]-1H-피리딘-2-온; (R)-3-(4-(2-(1H-인돌-3-일)에톡시)-7-(메톡시메틸)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일)피리딘-2-올; (7R)-2-(3,5-디플루오로페닐)-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7-(메톡시메틸)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민; 2-(3-플루오로페닐)-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민; 2-(2-메틸티아졸-5-일)-N-[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-일]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민; 2-(2,4-디메틸티아졸-5-일)-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민; (7R)-7-(메톡시메틸)-2-(2-메틸티아졸-5-일)-N-[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-일]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민; [(7R)-2-(2-메틸티아졸-5-일)-4-[[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-일]아미노]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-7-일]메탄올; N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-2-(1-메틸트리아졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민; (7R)-2-(4-플루오로페닐)-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7-(메톡시메틸)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민; (7R)-2-(3-플루오로페닐)-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7-(메톡시메틸)-7,8-디하이드로-6H-피리미도 [5,4-b][1,4]옥사진-4-아민; 5-[4-[2-(1H-인돌-3-일)에틸아미노]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일]-1-메틸-피리딘-2-온; (7R)-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7-(메톡시메틸)-2-(2-메틸티아졸-5-일)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민; (7R)-4-[2-(1H-인돌-3-일)에틸아미노]-2-(2-메틸티아졸-5-일)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-7-일]메탄올; 2-(2-메틸티아졸-5-일)-N-[(4R)-1,3,4,5-테트라하이드로벤조[cd]인돌-4-일]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민; 2-(2-메틸티아졸-5-일)-N-[(4S)-1,3,4,5-테트라하이드로벤조[cd]인돌-4-일]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민; 3-[4-[[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-일]아미노]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일]-1H-피리딘-2-온, (R)-3-(4-((2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-일)아미노)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일)피리딘-2-올; N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-2-(2-메톡시-3-피리딜)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민; 2-(5-플루오로-2-메톡시-3-피리딜)-N-[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-일]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민; 3-(4-((2-(1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일)-5-플루오로피리딘-2(1H)-온; 3-(4-((2-(1H-인돌-

3-일)에틸)아미노)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일)-5-플루오로피리딘-2-올; 2-(5-플루오로-2-메톡시-3-피리딜)-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민; 3-(4-((2-(1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일)-5-메틸피리딘-2(1H)-온; 3-(4-((2-(1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-7,8-디하이드로-6H-피리미도 [5,4-b][1,4]옥사진-2-일)-5-메틸피리딘-2-올; 3-(4-((2-(1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2(1H)-온; 3-(4-((2-(1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-올; 5-플루오로-3-(4-((2-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일)피리딘-2(1H)-온; 5-플루오로-3-(4-((2-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일)피리딘-2-올; (R)-5-플루오로-3-(4-((2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-일)아미노)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일)피리딘-2(1H)-온; (R)-5-플루오로-3-(4-((2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-일)아미노)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일)피리딘-2-올; 3-(4-((2-(1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일)-5-클로로피리딘-2(1H)-온; 3-(4-((2-(1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일)-5-클로로피리딘-2-올; 3-[4-[2-(1H-인돌-3-일)에틸아미노]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일]-6-메틸-1H-피리딘-2-온; ; 4-((2-(1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일)-6-메틸피리딘-2-올, 및 2-(2-아미노-3-피리딜)-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7,8-디 하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물은 3-(4-(2-(1H-인돌-3-일)에톡시)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일)피리딘-2(1H)-온 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염인, 화합물.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 및 약학적으로 허용가능한 부형제, 희석제 또는 담체를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 32

치료, 특히 암의 치료에 사용되는, 제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 제31항에 따른 조성물.

청구항 33

암 치료용 의약의 제조에 있어서, 제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 제31항에 따른 조성물의 용도.

청구항 34

치료적으로 유효한 양의 제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 제31항에 따른 조성물을, 예를 들어 암의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 치료의 방법.

청구항 35

본 명세서에 개시된 바와 같은, 제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 제조하는 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 본 명세서에 기재되고 정의된 일반식 (I)의 화합물, 상기 화합물을 제조하는 방법, 상기 화합물을 포함하는 약학적 조성물 및 조합, 및 단독 작용제로서 또는 다른 활성 성분과 조합하여 질환, 특히 면역 기능이 조절되지 않는 암 또는 병태, 또는 비정상적인 AhR 시그널링과 연관된 기타 병태의 치료 또는 예방을 위한 상기 화합물 및 약학적 조성물의 용도에 관한 것이다. 이러한 화합물은 또한 조혈 줄기 세포(HSC)의 확장 및 유전성 면역 질환과 자가면역 질환 및 다양한 조혈 장애가 있는 환자의 치료를 위한 자가 또는 동종 이식에서 HSC의 사

용에 유용할 수 있다.

배 경 기 술

[0002] 아릴 탄화수소 수용체(AhR)는 염기성 나선-루프-나선-Per/ARNT/Sim 과의 과에 속하는 리간드-활성화된 인자이다. 세포질에서 리간드 결합에 이어서, AhR은 Hsp90 및 AhR-상호작용 단백질인 XAP2와 그 복합체로부터 해리되어 결찰된 AhR이 핵으로 전위되도록 한다. 그곳에서 AhR은 AhR 핵 전위자(ARNT)와 이량체화한 다음 생체이물 반응 요소(XRE)에 결합하여 많은 다양한 조직에서 다수의 표적 유전자의 상향- 또는 하향-조절을 촉진한다. AhR은 환경 독소에 결합하고 이의 제거를 위해 필요한 CYP1A1, CYP1A2 및 CYP1B1을 포함하여 시토크롬 P450 과의 다양한 구성원을 유도하는 것으로 가장 잘 알려져 있다. 생체이물에 의한 AhR의 활성화는 이 수용체가 배발생, 종양발생 및 염증을 포함한 광범위한 생리학적 과정에서 작용한다는 것을 입증했다(Esser & Rannug, Pharmacol Rev, 2015, 67:259; Roman 등, Pharmacol Ther, 2018, 185:50).

[0003] AhR은 수지상 세포, 대식세포, T 세포, NK 세포 및 B 세포를 포함한 많은 면역 세포 유형에서 발현되고 면역조절에서 중요한 역할을 수행한다(Quintana & Sherr, Pharmacol Rev, 2013, 65:1148; Nguyen 등, Front Immunol, 2014, 5:551). 2,3,7,8-테트라클로로디벤조-p-디옥신(TCDD)과 같은 고전적인 외인성 AhR 효능제의 독성/부작용은 잘 알려져 있고 심각한 면역억제 및 악성종양의 개시를 포함한다(Esser 등, Trends Immunol, 2009, 30:447; Feng 등, Biochimica *et* Biophysica Acta, 2013, 1836:197). 면역 세포에 대한 AhR 효능제의 생리학적 효과는 조절 T 세포(Treg) 생성의 촉진(Pot, Swiss Med Wkly, 2012, 142:w13592), Th17 세포 분화 및 활성화의 조절(Baricza 등, Cell Mol Life Sci, 2016, 73:95) 및 인간 활성화된 말초 혈액 단핵 세포 및 T 세포로부터의 인터루킨-22(IL-22) 발현 및/또는 방출의 자극(Ramirez 등, Eur J Immunol, 2010, 40:2450; Effner 등, Sci Rep, 2017, 7:44005)을 포함한다. AhR은 또한 수지상 세포 및 대식세포와 같은 항원 제시 세포의 기능을 조절한다. AhR 활성화는 클래스 II 주요 조직적합성 복합체 및 공동-자극 분자의 발현을 감소시키고 또한 수지상 세포에 의한 Th1 및 Th17 극성화 사이토카인의 생성을 감소시킨다(Mezrich 등, J Immunol, 2010, 185:3190; Nguyen 등, Proc Natl Acad Sci USA, 2010, 107:19961; Quintana 등, 2010 Proc Natl Acad Sci USA, 107:20768). 실제로 AhR 활성화는 Treg의 분화를 촉진하는 DC의 능력을 부스팅한다(Jurado-Manzano 등, 2017, Immunol Lett, 190:84).

[0004] 생체이물 외에도 AhR은 또한 키누레닌(KYN)과 키누렌산(KYNA)을 포함한 트립토판 분해의 대사 산물에 결합할 수 있다. 인돌아민 2,3 디옥시게나제 1 및 2(IDO1/IDO2)와 트립토판 2,3-디옥시게나제 2(TDO2)는 KYN 대사 경로의 연루 단계를 촉매하고 면역 세포(IDO1)와 광범위의 암세포에서 발현된다(IDO1 및 TDO2)(Pilotte 등, Proc Nat Acad Sci, 2012, 109:2497). IDO1의 억제제는 면역계를 자극하여 암세포를 인식하고 제거하는 잠재적인 새로운 치료로서 많은 관심을 끌고 있다(Cheong & Sun, Trends Pharmacol Sci, 2018, 39:307). 전통적으로 IDO1의 면역억제 효과는 주로 트립토판의 감소된 수준에 기인하며, 이는 키나제 GCN2(일반 제어 비-탈억제가능 2)를 활성화하고 종양 배출 림프절 림프절과 종양 미세-환경 둘 모두에서 T 세포 증식/활성화를 억제한다. 보다 최근에는 IDO 억제제의 효능 중에서 일부가 AhR 효능제의 생산 감소의 결과일 수 있다는 것이 명백해졌다. 이들 내생적으로 생성된 AhR 효능제는 수지상 세포에서 IDO1의 상향조절(Julliard 등, Front Immunol, 2014, 5:458), 인간 T 세포 증식의 억제(Frumento 등, J Exp Med, 2002; 196:459; Terness 등, J Exp Med, 2002; 196:447; Opitz 등, Nature, 2011, 478:197) 및 세포독성 T 림프구에서 PD-1 발현의 상향-조절(Liu 등, Cancer Cell, 2018; 33:480)을 포함하여 면역 세포에 대한 광범위한 효과를 도출하는 것으로 나타났다. 상기에서 강조한 것처럼, IDO1은 내인성 AhR 효능제의 유일한 소스가 아니다. TDO2는 현저하게는 간에서 발현되지만 일부 암, 특히 악성 신경교종, 간세포 암종, 흑색종, 방광암, 유방암, 폐암 및 결장직장암에서도 구성적으로 발현된다(Opitz 등, Nature, 2011, 478:197; Pilotte 등, Proc Nat Acad Sci, 2012, 109:2497; D'Amato 등, Cancer Res, 2015, 75(21):4651; Hsu 등, Oncotarget, 2016, 7(19): 27584; Chen 등, Dis Markers, 2016, 2016:8169724). 이러한 데이터는 AhR 길항제가 그 소스에 관계없이 내인성 AhR 효능제 시그널링을 약화시키기 때문에 선택적 IDO-1 억제제보다 더 광범위한 효능을 가질 수 있음을 시사한다. 이 주장은 내인성 AhR 효능제를 생성할 수 있는 또 다른 효소인 인터루킨-4 유도 1(IL4I1)의 최근 발견에 의해 더 큰 비중을 차지했다(Sadik 등, Cell, 2020, 182:10).

[0005] 면역 세포에 대한 그 효과 외에도, 이러한 내인성 효능제는 종양에 대한 직접적인 효과를 통해 암 진행에도 연루되어 있다. 예를 들어, KYN은 인간 교모세포종 세포 생존 및 이동을 증가시킨다(Opitz 등, Nature, 2011, 478:197). 다른 여러 연구 또한 환경 리간드의 부재에서 암 진행에 AhR을 연루시킨다. AhR-억제자(AHRR) 단백질은 여러 인간 암에서 종양 억제 유전자로 작용한다(Zudaire 등, J Clin Invest, 2008, 118:640). 유방암 세포

에서 AhR 발현 및 "구성적"(내인성 리간드-구동) 활성은 종양 공격성과 상관관계가 있고(Schlezinger 등, Biol Chem, 2006, 387:1175; Yang 등, J Cell Biochem, 2008, 104:402) 종양 침입과 연관된 유전자의 발현을 조절한다(Yang 등, Oncogene, 2005, 24:7869). 비-악성 인간 유방 상피 세포에서 이소성 AhR 발현은 상피-대-중간엽 전이 및 세포 성장률에서 >50% 증가를 유도하고(Brooks & Eltom, Curr Cancer Drug Targets, 2011, 11:654) AhR 녹다운은 덜 공격적인 표현형으로 중간엽 대 상피 세포 복귀와 일치하는 인간 유방암 세포주에서 유전자 변화를 유도했다(Narasimhan 등, Int J Mol Sci, 2018, 19:1388). AhR 길항제 또는 AhR 녹다운은 배양물에서 인간 유방암 세포의 증식, 생존, 침습성 및 이동을 감소시키고(Parks 등, Mol Pharmacol, 2014, 86:593; D'Amato 등, Cancer Res, 2015, 75(21):4651; Narasimhan 등, Int J Mol Sci, 2018, 19:1388) 교모세포종 세포의 생존을 감소시키는 것으로 나타났다(Gramatzki 등, Oncogene, 2009, 28:2593; Opitz 등, Nature, 2011, 478:197; Guastella 등, J Neuro-oncol, 2018, 출판 중). 마지막으로, AhR 길항제는 종양의 개시, 진행 및 전이를 구동하는 종양 세포의 하위집합인 암 줄기 세포(CSC)에 의해 형성되는 종양권의 형성을 차단한다(Stanford 등, Mol Cancer Res, 2016, 14:696).

[0006] 따라서, 면역 세포와 종양 세포로부터 방출된 AhR 효능제는 자가분비 및 측분비 양식으로 작용하여 종양 성장을 촉진한다. 따라서 이들 효과를 감소시키거나 차단하는 작용제는 면역 기능이 조절되지 않는 암 및/또는 병태의 치료에 유용할 수 있다. 따라서 이러한 작용제는 비만(Rojas 등, Int J Obesity, 2020, 44:948) 및 다양한 바이러스 감염(Giovannoni 등, Nat Neurosci. 2020, 23:939; Giovannoni 등, Res Sq. 2020, rs.3.rs-25639)을 포함하지만 이에 제한되지 않는 광범위한 기타 질환/병태에서도 유용성을 가질 수 있다.

[0007] WO2017/202816은 면역 반응이 조절되지 않는 암 또는 병태 또는 비정상적인 AhR 시그널링과 연관된 기타 장애의 치료 또는 예방을 위한 화합물 및 조성물에 관한 것이다. 특히, WO2017/202816 WO2018/146010 및 WO2019/101642는 *특히* AhR 기능을 억제할 수 있는 헤테로사이클릭 화합물에 관한 것이다. WO2020/081840은 치환된 이미다조피리딘 및 이미다조피라진과 같은 아릴 탄화수소 수용체 길항제뿐만 아니라 이들 작용제의 존재에서 조혈 줄기 또는 전구 세포를 배양하여 조혈 줄기 세포를 확장하는 방법에 관한 것이다. WO2020/039093은 AhR 조절제로서 테트라하이드로피리도피리미딘 유도체를 사용하기 위한 조성물 및 방법에 관한 것이다.

[0008] WO2018/153893은 아릴 탄화수소 수용체(AhR) 조절제, 및 특히 AhR 길항제로 작용할 수 있는 6-아미도-1H-인돌-2-일 화합물에 관한 것이다. 발명은 더욱이 상기 화합물에 의한 상기 아릴 탄화수소 수용체의 결합을 통해 질환 및/또는 병태의 치료 및/또는 예방을 위한 화합물의 용도에 관한 것이다. WO2020/021024는 아릴 탄화수소 수용체(AhR) 조절제, 및 특히 AhR 길항제로서 작용할 수 있는 이환식 화합물에 관한 것이다. 발명은 더욱이 상기 화합물에 의한 상기 아릴 탄화수소 수용체의 결합을 통해 질환 및/또는 병태의 치료 및/또는 예방을 위한 화합물의 용도에 관한 것이다. WO2020/043880은 질환, 특히 면역 기능이 조절되지 않는 암 또는 병태, 또는 비정상적인 AHR 시그널링과 연관된 기타 병태의 예방을 위한, 다른 활성 성분과 조합한 것의 단독 작용제로서, ARH 억제제인 헤테로사이클릭 화합물에 관한 것이다. WO 2020/018848은 AhR에 길항하는 화합물을 사용하여 적어도 부분적으로 줄기 세포 및/또는 계통 수임 전구 세포, 예컨대 조혈 줄기 세포 및/또는 계통 수임 전구 세포를 확장하는 방법에 관한 것이다. WO2020/050409는 아릴 탄화수소 수용체 길항제 활성을 갖고 혈소판 생성의 촉진에 유용한 신규한 헤테로사이클릭 화합물에 관한 것이다. WO 2019/236766은 AhR에 길항하는 락탐 화합물을 사용하여 적어도 부분적으로 줄기 세포 및/또는 계통 수임 전구 세포를 확장하는 방법에 관한 것이다. WO2019/018562는 적어도 부분적으로 AhR에 의해 조절되는 질환의 치료를 위해 AhR 조절제 화합물로서 헤테로아릴 아미드를 사용하는 조성물 및 방법에 관한 것이다. WO 2018/195397은 인돌 AhR 억제제에 대한 조성물 및 방법에 관한 것이다. WO 2018/146010은 질환, 특히 면역 반응이 조절되지 않는 암 또는 병태의 치료 또는 예방을 위한, 단독 작용제로서 또는 다른 활성 성분과의 조합한, 2-헤테로아릴-3-옥소-2,3-디하이드로피리다진-4-카르복스아미드의 제조에 관한 것이다. WO2010/059401은 이식을 위한 CD34+ 세포의 수를 확장하기 위한 화합물 및 조성물에 관한 것이다. 특히, WO 2010/059401은 *특히* AhR의 활성 및/또는 발현을 하향 조절할 수 있는 헤테로사이클릭 화합물에 관한 것이다.

[0009] WO2012/015914는 AhR 활성을 조절하기 위한 조성물 및 방법에 관한 것이다. 특히, WO2012/015914는 *특히* 암 세포 증식 및 종양 세포 침입 및 전이를 억제하기 위한 치료적 조성물에 사용하기 위한 AhR 활성을 조절하는 헤테로사이클릭 화합물에 관한 것이다. WO2020/051207은 AhR 길항제뿐만 아니라 이들 작용제의 존재에서 조혈 줄기 또는 전구 세포를 배양함에 의해 AhR 활성을 조절하고 조혈 줄기 세포를 확장하는 방법에 관한 것이다. 부가적으로, 이 개시내용은 이들 AhR 길항제의 투여에 의해 암과 같은 다양한 병리학을 치료하는 방법을 제공한다 US2018/327411 A1은 AhR과 연관된 다양한 질환, 장애 및 병태를 치료하기 위한 AhR의 억제제로서 유용한 화합물 및 조성물에 관한 것이다. US2019/389857 A1은 AhR 조절제, 및 특히 AhR 길항제로 작용할 수 있는 화합물에 관

한 것이다. WO2020/039093은 특정 AhR 조절제를 개시한다.

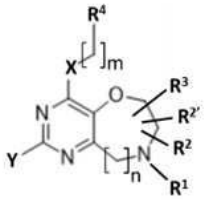
발명의 내용

해결하려는 과제

[0010] 현재 개시된 화합물은 이를 약제로서 사용하기에 특히 적합하게 만드는 하나 이상의 유익한 특성, 예를 들어 높은 효력(예를 들어 U937 및/또는 IL-22 검정), 적절한 생체이용률, 낮은 심장독성(예를 들어 hERG 검정에서), 적절한 세포 투과성(예를 들어 Caco-2 검정에서), 우수한 용해도(예를 들어 동적 용해도), 5 미만의 chromLogD 값 및/또는 개선된 대사 안정성(예컨대 개선된 CYP3A4 대사)을 갖는다. 효력 검정은 예를 들어 아래에 기술되어 있다. 본 발명자들은 많은 다양한 템플릿과 구조 활성 관계 데이터를 생성했고 본 명세서에 기술된 것들의 활성의 수준과 특성을 갖는 화합물을 설계하는 것은 용이하지 않다.

과제의 해결 수단

[0011] 1. 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

[0012] 

(I)

[0013] 여기서:

[0014] Y는 페닐이거나, N, O 및 S로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 임의로 포함하는 3 내지 6원 고리(예컨대 5 또는 6원 고리)이며, 상기 페닐 또는 고리는 R^5 및 R^6으로 치환되고;

[0015] R^1은 H, C_{1-3} 알킬, $(-CH_2)pCN$, $-COC_{1-3}$ 알킬, $-CO(CH_2)qNR^7R^8$, $-SO_2C_{1-3}$ 알킬, $-SO_2NR^7R^8$, $-(CH_2)qPh$, C_{3-5} 사이클로알킬, 1 내지 6개의 할로겐 기를 함유하는 C_{1-3} 알킬, OR^Y 및 $-NR^7R^8$로부터 독립적으로 선택된 하나 이상(예컨대 하나의 OR^Y 및 임의로 1개의 $-NR^7R^8$)을 함유하는 C_{1-3} 알킬, 1 내지 6개의 할로겐기로 치환된 $-(CH_2)p'OC_{1-3}$알킬(예컨대 $-(CH_2)p'OCF_3$), $-C_{0-3}$알킬렌$C(O)C_{0-3}$알킬로 여기서 알킬은 OR^Y 및 $-NR^7R^8$로부터 선택된 적어도 하나의 기(예컨대 하나의 OR^Y 및 임의로 1개의 $-NR^7R^8$)을 함유하는 것, 옥세탄, Z, $-C(O)(CH_2)qZ$, $-C(O)O(CH_2)qZ$-$C(O)O(CH_2)pPh$, $-C(O)(CH_2)qZ'$, $-C(O)O(CH_2)qZ'$이고;

[0016] R^2는 H 또는 C_{1-3} 알킬, C_{3-5} 사이클로알킬, 또는 할로겐이거나, OR^Y, 할로겐, $-NR^7R^8$, 예컨대 OR^Y 및 할로겐(예를 들어 F)으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기, 특히 단 하나의 기를 임의로 함유하는 C_{1-3} 알킬이고;

[0017] $R^{2'}$는 H, C_{1-3} 알킬 또는 할로겐이고;

[0018] R^3은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[0019] R^4는 치환기 R9, R9' 및 R10을 갖는, N, O 및 S로부터 선택된 적어도 하나의 헤테로원자를 갖는 9 내지 13원 헤테로사이클(예를 들어 방향족 또는 부분적으로 포화됨)이고;

[0020] R^5는 H, 옥소, 하이드록시, 할로겐(예컨대 F, Cl), CN, C_{1-3} 알킬, C_{3-5} 사이클로알킬, $-OC_{1-3}$ 알킬(예컨대 $-OCH_3$), 1 내지 6개의 할로겐기를 함유하는 $-(O)_{0-1}C_{1-3}$ 알킬(예컨대 CF_3 또는 $OCHF_2$), 하나 이상의 OR_Y 기를 함유하는 C_{1-3} 알킬, $-C(O)C_{1-3}$알킬NR^7R^8, $-SO_2C_{1-3}$ 알킬, $-SO_2NR^7R^8$ 또는 NR^7R^8(예컨대 NH_2)이고

[0021] R^6은 H, 옥소, 하이드록시, 할로겐(예컨대 F, Cl), CN, C_{1-3} 알킬, $-C(O)C_{1-3}$알킬NR^7R^8, $-SO_2C_{1-3}$ 알킬, 또는 $-SO_2NR^7R^8$이고,

[0022] R^7은 H 또는 C_{1-3} 알킬, 또는 $-C(O)OR^Y$, 예를 들어 H 또는 C_{1-3} 알킬, 예컨대 $-CH_3$이고;

[0023] R^8은 H 또는 C_{1-3} 알킬, 예컨대 $-CH_3$이고;

[0024] R^9는 H, 하이드록시, 할로겐(예컨대 F, Cl), CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시(예컨대 OMe), 1 내지 6개의 할로겐기를 함유하는 C_{1-3} 알킬(예컨대 CF_3), 하나 이상의 OR^Y 기를 함유하는 C_{1-3} 알킬, $-C_{3-5}$사이클로알킬, 1 내지 6개의 할로겐기로 치환된 $-(CH_2)qOC_{1-3}$알킬(예컨대 --C_{1-3} 알킬 OCF_3), $-COC_{1-3}$ 알킬NR^7R^8, $-SO_2C_{1-3}$ 알킬, 또는 $-SO_2NR^7R^8$이고;

[0025] $R^{9'}$는 H, 하이드록시, 할로겐(예컨대 F, Cl), CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시(예컨대 OMe), 1 내지 6개의 할로 기를 함유하는 C_{1-3} 알킬(예컨대 CF_3), 하나 이상의 하이드록시 기를 함유하는 C_{1-3} 알킬, $-CO(CH_2)qNR^7R^8$, $-SO_2C_{1-3}$ 알킬, 또는 $-SO_2NR^7R^8$이고;

[0026] R^{10}은 H, 하이드록시, 할로겐(예컨대 F, Cl), CN, C_{1-3} 알킬, $-C(O)C_{1-3}$ 알킬 NR^7R^8; $-SO_2C_{1-3}$ 알킬, 또는 $-SO_2NR^7R^8$이고;

[0027] R^{11}은 H, C_{1-3}알킬(예컨대 $-CH_3$) 또는 C_{2-6}하이드록시알킬(예컨대 $-CH_2CH_2OH$)이고;

[0028] R^Y는 H 또는 C_{1-4} 알킬 예를 들어 H 또는 C_{1-3} 알킬(예컨대 H, $-CH_3$ 또는 $-CH_2CH_3$)이고;

[0029] X는 CH_2, S, $-SO_2$, NR^{11} 또는 O이고;

[0030] Z'는 N, O 및 S로부터 선택된 적어도 하나의 헤테로원자, 예를 들어 1 또는 2개의 질소를 갖는 5 또는 6원 헤테로아릴이며, 여기서 상기 헤테로아릴은 임의로 하이드록시, 할로겐(예컨대 F, Cl), CN, C_{1-3} 알킬로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기를 함유하고;

[0031] Z는 R^5 및 R^6 을 함유하면서 N, O 및 S로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자(예를 들어 1 또는 2개의 질소)를 임의로 포함하는 3 내지 6원 고리{예를 들어 N, O 및 S로부터 선택된 적어도 하나의 헤테로원자를 포함하는 5 또는 6원 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로, 하이드록시, 할로겐 (예컨대 F, Cl), CN, C_{1-3} 알킬 (예컨대 치환기를 함유하지 않음), 예를 들어 피리딘 또는 피리미딘으로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 치환기를 임의로 함유하는 5 또는 6원 사이클로알킬 또는 헤테로사이클}이고,

[0032] n은 0 또는 1(예컨대 0)이고;

[0033] n'은 0 또는 1이고;

[0034] m은 0, 1, 2 또는 3이고

[0035] p는 정수 1, 2 또는 3(예컨대 1)이고;

[0036] p'는 정수 2 또는 3(예컨대 2)이고;

[0037] q는 0, 1, 2 또는 3(예컨대 0 또는 1)임.

[0038] 2. 문단 1에 있어서, Y는 R^5 및 R^6으로 각각 치환되고, N, O 및 S로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 임의로 포함하는 3 내지 6원 고리, 예를 들어 R^5 및 R^6으로 각각 치환되고, N, O 및 S로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5 내지 6원 고리인, 화합물.

[0039] 3. 문단 1 또는 2에 있어서, Y는 5 또는 6원 질소 함유 고리인, 화합물.

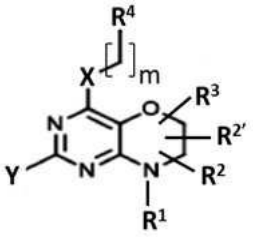
[0040] 4. 문단 3에 있어서, 고리는 방향족인, 화합물.

[0041] 5. 문단 3 또는 4에 있어서, 고리는 피리미딘, 피리딘, 트리아졸 및 티아졸로부터 독립적으로 선택되고, 특히 피리미딘 및 또는 피리딘인, 화합물.

[0042] 6. 문단 5에 있어서, R^5는 Y 기 상의 위치 5에 위치되는, 화합물.

[0043] 7. 문단 1 내지 6 중 어느 하나에 있어서, n은 0인, 화합물.

[0044] 8. 문단 1에 있어서, 식 (II)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



[0045] (II)

[0046] 여기서, X, R^1, R^2, R^3, R^4 및 m은 식 (I)의 화합물에 대해 상기 정의되어 있음.

[0047] 9. 문단 1 내지 8 중 어느 하나에 있어서, R^1은 독립적으로 수소, $-C_{1-3}$ 알킬, 옥세탄, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-SO_2CH_3$, 예를 들어 수소 또는 $-C_{1-3}$ 알킬, 특히 H로부터 선택된, 화합물.

[0048] 10. 문단 9에 있어서, R^1은 메틸, 에틸, 프로필 및 이소프로필, 특히 이소프로필로부터 선택된, 화합물.

[0049] 11. 문단 1 내지 10 중 어느 하나에 있어서, R^2는 독립적으로 H, 메틸, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OH$, CF_3, $-CH_2N(CH_3)_2$, 예컨대 H 또는 메틸로부터 선택된, 화합물.

[0050] 12. 문단 1 내지 11 중 어느 하나에 있어서, $R^{2'}$는 메틸 또는 H, 예컨대 H인, 화합물.

[0051] 13. 문단 1 내지 12 중 어느 하나에 있어서, R^3은 H인, 화합물.

[0052] 14. 문단 1 내지 13 중 어느 하나에 있어서, R^4는 9 또는 13원 부분적으로 포화된 또는 방향족 헤테로사이클(예를 들어 9 내지 13원 헤테로아릴)로, 예를 들어 인돌, 테트라하이드로벤조인돌, 테트라하이드로카르바졸 및 테트라하이드로피리도인돌로부터 선택된, 화합물.

[0053] 15. 문단 14에 있어서, R^4는 9원 헤테로사이클, 예를 들어 헤테로방향족, 예컨대 트립토판인, 화합물.

[0054] 16. 문단 15에 있어서, R^4는 13원 헤테로사이클, 예를 들어 테트라하이드로카르바졸과 같은 부분적으로 포화된 헤테로사이클인, 화합물.

[0055] 17. 문단 1 내지 16 중 어느 하나에 있어서, R^5는 독립적으로 옥소, 메틸, 에틸, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCH_3$ 및 할로겐을 포함하는 군으로부터 선택되고, 예를 들어 플루오로와 같은 할로겐인, 화합물.

[0056] 18. 문단 1 내지 17 중 어느 하나에 있어서, R^6은 독립적으로 메틸, 에틸, -OCH3, 및 H로부터 선택되고, 예컨대 H인, 화합물.

[0057] 19. 문단 1 내지 18 중 어느 하나에 있어서, R^7은 H인, 화합물.

[0058] 20. 문단 1 내지 19 중 어느 하나에 있어서, R^8은 H인, 화합물.

[0059] 21. 문단 1 내지 20 중 어느 하나에 있어서, R^9는 독립적으로 R^9가 H, 메틸, OCF_3 및 $-C_{3-5}$사이클로알킬로부터 선

택되고, 예컨대 H, 메틸, 또는 -C_{3-5}사이클로알킬이고, 또는 H, 메틸 또는 OCF_3인, 화합물.

[0060] 22. 문단 1 내지 21 중 어느 하나에 있어서, $R^{9'}$는 독립적으로 H, F 및 메틸로부터 선택되고, 예컨대 H 또는 F인, 화합물.

[0061] 23. 문단 1 내지 22 중 어느 하나에 있어서, R^{10}은 독립적으로 H, F 및 메틸로부터 선택되고, 예컨대 H 또는 F, 특히 H인, 화합물.

[0062] 24. 문단 1 내지 23 중 어느 문단 하나에 있어서, X는 NR^{11}인, 화합물.

[0063] 25. 문단 1 내지 24 중 어느 하나에 있어서, R^{11}은 H인, 화합물.

[0064] 26. 문단 1 내지 25 중 어느 하나에 있어서, m은 2인, 화합물.

[0065] 27. 문단 1 내지 25 중 어느 하나에 있어서, m은 1인, 화합물.

[0066] 28. 문단 1 내지 27 중 어느 하나에 있어서, n은 1인, 화합물.

[0067] 29. 문단 1 내지 28 중 어느 하나에 있어서, 다음으로부터 독립적으로 선택되는, 화합물: 2-(5-플루오로-3-피리딜)-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민; 2-(4-플루오로페닐)-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4] 옥사진-4-아민; 2-(3,5-디플루오로페닐)-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민; 2-(5-플루오로-3-피리딜)-N-[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-일]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민; 2-(5-플루오로-3-피리딜)-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7-메틸-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민; 2-(5-플루오로-3-피리딜)-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-8-이소프로필-6,7-디하이드로피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민; N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-2-(2-메틸티아졸-5-일)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민; (7S)-2-(5-플루오로-3-피리딜)-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7-메틸-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민; (7R)-2-(5-플루오로-3-피리딜)-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7-메틸-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민; N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-2-(4-메틸티아졸-5-일)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민; 2-[2-(1H-인돌-3-일)에틸-[2-(2-메틸 티아졸-5-일)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-일]아미노]에탄올; 2-(2-에틸-4-메틸-티아졸-5-일)-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민; N-[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-일]-2-티아졸-2-일-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민; 2-(2-메틸티아졸-5-일)-N-(1,3,4,5-테트라하이드로벤조[cd]인돌-4-일)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민; N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-2-(6-메틸-3-피리딜)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민; 2-(5-플루오로-6-메틸-3-피리딜)-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민; 3-[4-[2-(1H-인돌-3-일)에틸아미노]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일]-1H-피리딘-2-온; 3-(4-((2-(1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일)피리딘-2-올; 5-[4-[2-(1H-인돌-3-일)에틸아미노]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일]-1H-피리딘-2-온; 5-(4-((2-(1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일)피리딘-2-올; 3-[4-[2-(1H-인돌-3-일)에틸아미노]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일]-1-메틸-피리딘-2-온; N-[2-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸]-2-(6-메틸-3-피리딜)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민; 3-[4-[2-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸아미노]-7,8-디하이드로-6H-피리미도 [5,4-b][1,4]옥사진-2-일]-1H-피리딘-2-온; 3-(4-((2-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일)피리딘-2-올; 2-[2-(디플루오로메톡시)-3-피리딜]-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민; N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-2-(2-메톡시-5-메틸-3-피리딜)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민; 4-[2-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)에톡시]-2-(2-메틸티아졸-5-일)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진; 3-(4-(2-(1H-인돌-3-일)에톡시)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일)피리딘-2(1H)-온; 3-(4-(2-(1H-인돌-3-일)에톡시)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일)피리딘-2-올; (R)-3-(4-((2-(1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-7-(메톡시메틸)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일)피리딘-2(1H)-온; (R)-3-(4-((2-(1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-7-(메톡시메틸)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일)피리딘-2-올; (R)-3-(4-((2-(1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-7-(하이드록시메틸)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일)피리딘-2(1H)-온; (R)-3-(4-((2-(1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-7-(하이드록시메틸)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일)피리딘-

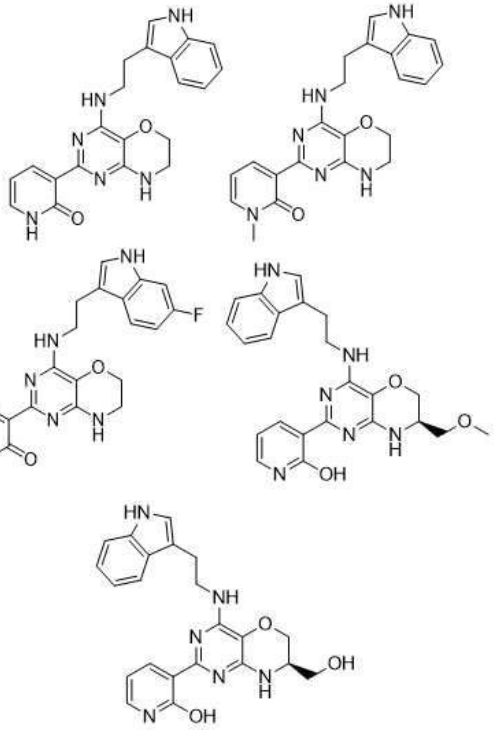
2-올; (7S)-2-(5-플루오로-3-피리딜)-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7-(메톡시메틸)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민; (6S)-2-(5-플루오로-3-피리딜)-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-6-메틸-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민; (6R)-2-(5-플루오로-3-피리딜)-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-6-메틸-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민; 2-(5-플루오로-3-피리딜)-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7,7-디메틸-6,8-디하이드로피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민; (7R)-2-(5-플루오로-3-피리딜)-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7-(트리플루오로 메틸)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민; N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-2-(2-메틸티아졸-5-일)-8-(옥세탄-3-일)-6,7-디하이드로피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민; 2-(2-메틸티아졸-5-일)-N-(6,7,8,9-테트라하이드로-5H-피리도[3,2-b]인돌-8-일)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민; (7R)-8-[2-(디메틸아미노)에틸]-7-(메톡시메틸)-2-(2-메틸티아졸-5-일)-N-[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-일]-6,7-디하이드로피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민; [(7R)-8-[2-(디메틸아미노)에틸]-2-(2-메틸티아졸-5-일)-4-[[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-일]아미노]-6,7-디하이드로피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-7-일]메탄올; 2-[2-(2-메틸 티아졸-5-일)-4-[[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-일]아미노]-6,7-디하이드로피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-8-일]에탄올;
7-[(디메틸아미노)메틸]-2-(2-메틸티아졸-5-일)-N-[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-일]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민; 8-메틸 술포닐-2-(2-메틸티아졸-5-일)-N-[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-일]-6,7-디하이드로 피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민; 3-(4-((2-(2-클로로-1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일)피리딘-2(1H)-온; 3-(4-((2-(2-클로로-1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일)피리딘-2-올; 3-[4-[2-(7-플루오로-2-메틸-1H-인돌-3-일)에틸아미노]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일]-1H-피리딘-2-온; 3-(4-((2-(7-플루오로-2-메틸-1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4] 옥사진-2-일)피리딘-2-올; 3-[4-[2-(5,7-디플루오로-2-메틸-1H-인돌-3-일)에틸아미노]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일]-1H-피리딘-2-온; 3-(4-((2-(5,7-디플루오로-2-메틸-1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일)피리딘-2-올; 3-(4-((2-(6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일)피리딘-2(1H)-온; 3-(4-((2-(6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일)피리딘-2-올; 3-(4-((2-(1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일)피리딘-2(1H)-온; 3-(4-((2-(1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일)피리딘-2-올; (S)-3-(4-((2-(1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-7-(메톡시메틸)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일)피리딘-2(1H)-온; (S)-3-(4-((2-(1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-7-(메톡시메틸)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일)피리딘-2-올;
(7R)-2-(5-플루오로-3-피리딜)-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7-(메톡시메틸)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민; (R)-3-(4-((2-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-7-(메톡시메틸)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일)피리딘-2(1H)-온; (R)-3-(4-((2-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-7-(메톡시메틸)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일)피리딘-2-올; 3-[(7R)-4-[2-(1H-인돌-3-일)에톡시]-7-(메톡시메틸)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4] 옥사진-2-일]-1H-피리딘-2-온; (R)-3-(4-(2-(1H-인돌-3-일)에톡시)-7-(메톡시메틸)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일)피리딘-2-올; (7R)-2-(3,5-디플루오로페닐)-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7-(메톡시메틸)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민; 2-(3-플루오로페닐)-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민; 2-(2-메틸티아졸-5-일)-N-[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-일]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민; 2-(2,4-디메틸티아졸-5-일)-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민; (7R)-7-(메톡시메틸)-2-(2-메틸티아졸-5-일)-N-[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-일]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민; [(7R)-2-(2-메틸티아졸-5-일)-4-[[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-일]아미노]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-7-일]메탄올; N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-2-(1-메틸트리아졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민; (7R)-2-(4-플루오로페닐)-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7-(메톡시메틸)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민;
(7R)-2-(3-플루오로페닐)-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7-(메톡시메틸)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민; 5-[4-[2-(1H-인돌-3-일)에틸아미노]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일]-1-메틸-피리딘-2-온; (7R)-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7-(메톡시메틸)-2-(2-메틸티아졸-5-일)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민; [(7R)-4-[2-(1H-인돌-3-일)에틸아미노]-2-(2-메틸티아졸-5-일)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-7-일]메탄올; 2-(2-메틸티아졸-5-일)-N-[(4R)-1,3,4,5-테트라

하이드로벤조[cd]인돌-4-일]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민; 2-(2-메틸티아졸-5-일)-N-[(4S)-1,3,4,5-테트라 하이드로벤조[cd]인돌-4-일]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민; 3-[4-[[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-일]아미노]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일]-1H-피리딘-2-온; (R)-3-(4-((2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-일)아미노)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일)피리딘-2-올; N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-2-(2-메톡시-3-피리딜)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민; 2-(5-플루오로-2-메톡시-3-피리딜)-N-[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-일]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민; 3-(4-((2-(1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일)-5-플루오로피리딘-2(1H)-온; 3-(4-((2-(1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일)-5-플루오로피리딘-2-올; 2-(5-플루오로-2-메톡시-3-피리딜)-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민; 3-(4-((2-(1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일)-5-메틸피리딘-2(1H)-온; 3-(4-((2-(1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일)-5-메틸피리딘-2-올; 3-(4-((2-(1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2(1H)-온; 3-(4-((2-(1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-올; 5-플루오로-3-(4-((2-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일) 피리딘-2(1H)-온; 5-플루오로-3-(4-((2-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일)피리딘-2-올; (R)-5-플루오로-3-(4-((2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-일)아미노)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일)피리딘-2(1H)-온; (R)-5-플루오로-3-(4-((2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-일)아미노)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일)피리딘-2-올; 3-(4-((2-(1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일)-5-클로로피리딘-2(1H)-온; 3-(4-((2-(1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일)-5-클로로피리딘-2-올; 3-[4-[2-(1H-인돌-3-일)에틸아미노]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일]-6-메틸-1H-피리딘-2-온; 3-(4-((2-(1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일)-6-메틸피리딘-2-올; 및 2-(2-아미노-3-피리딜)-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0068] 28. 문단 1 내지 27 중 어느 하나에 있어서, 화합물은 3-(4-(2-(1H-인돌-3-일)에톡시)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일)피리딘-2(1H)-온인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

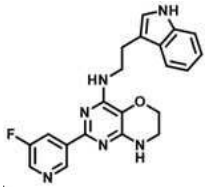
[0069] 29. 문단 1 내지 26 중 어느 하나에 있어서, 화합물은 본 명세서에 개시된 신규한 구조로부터 선택된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0070] 30. 문단 1 내지 29 중 어느 하나에 있어서, 화합물은 다음으로부터 선택된, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



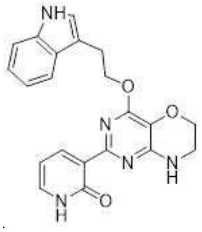
[0071] .

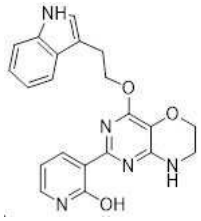
[0072] 31. 문단 1 내지 29 중 어느 하나에 있어서, 화합물은:



[0073] 인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0074] 32. 문단 1 내지 29 중 어느 하나에 있어서, 화합물은:

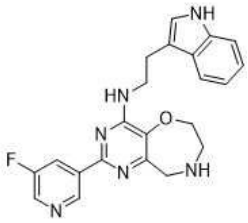


[0075] 또는  인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0076] 33. 문단 1 내지 26 중 어느 하나에 있어서, m은 1인, 화합물.

[0077] 34. 문단 1 내지 26 중 어느 하나에 있어서, n은 1인, 화합물.

[0078] 35. 문단 34에 있어서, 화합물은:



[0079] 인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0080] 36. 문단 1 내지 35 중 어느 하나에 따른 화합물, 및 약학적으로 허용가능한 부형제, 희석제 또는 담체를 포함하는 약학적 조성물.

[0081] 37. 치료, 특히 암의 치료에 사용되는, 문단 1 내지 문단 35 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 문단 36에 따른 조성물.

[0082] 38. 암의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서, 문단 1 내지 문단 35 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 문단 36에 따른 조성물의 용도.

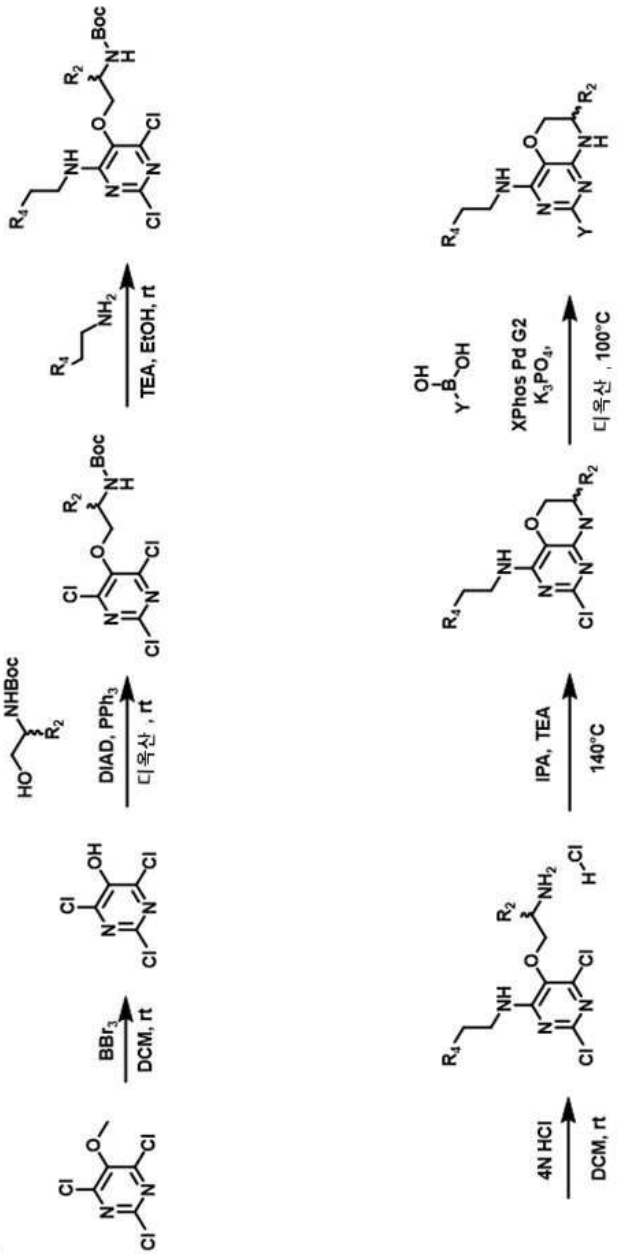
[0083] 39. 치료적으로 유효한 양의 문단 1 내지 35 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 문단 36에 따른 조성물을, 예를 들어 암의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 치료의 방법.

[0084] 40. 문단 37 또는 38에 있어서, 예를 들어 PD-1 억제제, PD-L1 억제제, PD-L2 억제제, CTLA-4 억제제, 체크포인트 키나제 억제제 1(CHEK1/CHK1), 체크포인트 키나제 억제제 2(CHEK2/CHK2), 모세혈관 확장성 실조증 및 Rad3 관련(ATR) 억제제, 모세혈관 확장성 실조증 돌연변이(ATM) 억제제, Wee1 이중 특이성 단백질 키나제(Wee1) 억제제, 폴리 ADP 리보스 폴리머라제(PARP) 억제제 및 Myt1 억제제를 포함하는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 체크포인트 억제제를 추가로 포함하는, 용도를 위한 화합물 또는 조성물, 또는 용도.

[0085] 41. 문단 39에 있어서, 예를 들어 PD-1 억제제, PD-L1 억제제, PD-L2 억제제, CTLA-4 억제제, 체크포인트 키나제 억제제 1(CHEK1/CHK1), 체크포인트 키나제 억제제 2(CHEK2/CHK2), 모세혈관 확장성 실조증 및 Rad3 관련(ATR) 억제제, 모세혈관 확장성 실조증 돌연변이(ATM) 억제제, Wee1 이중 특이성 단백질 키나제(Wee1) 억제제, 폴리 ADP 리보스 폴리머라제(PARP) 억제제 및 Myt1 억제제를 포함하는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 체크포인트 억제제를 투여하는 것을 추가로 포함하는, 방법.

[0086] 42. 문단 1 내지 35 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 문단 36에 따른 조성물, 및 예를 들어 PD-1 억제제, PD-L1 억제제, PD-L2 억제제, CTLA-4 억제제, 체크포인트 키나제 억제제 1(CHEK1/CHK1), 체크포인트 키나제 억제제 2(CHEK2/CHK2), 모세혈관 확장성 실조증 및 Rad3 관련(ATR) 억제제, 모세혈관 확장성 실조증 돌연변이(ATM) 억제제, Wee1 이중 특이성 단백질 키나제(Wee1) 억제제, 폴리 ADP 리보스 폴리머라제(PARP) 억제제 및 Myt1 억제제를 포함하는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 체크포인트 억제제를 포함하는 조합 요법.

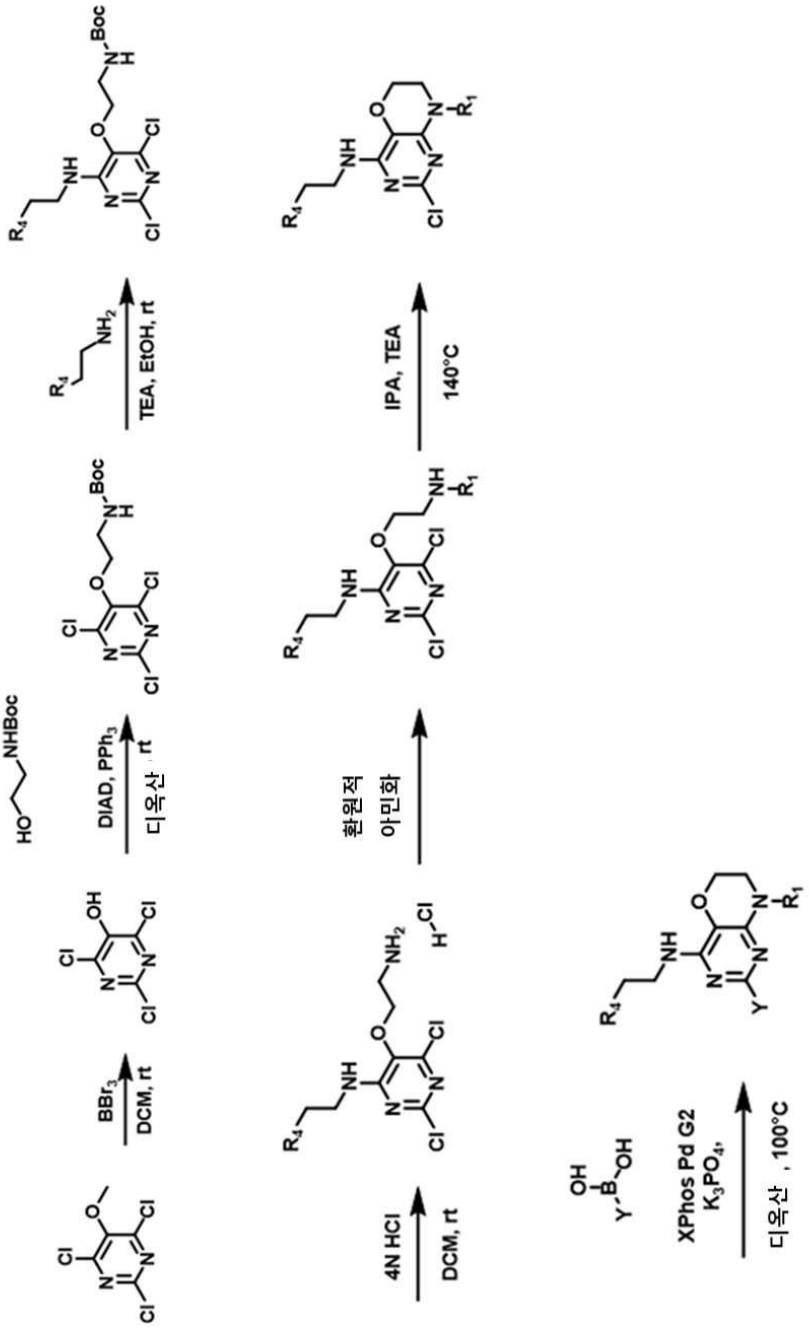
[0087] 43. 다음 단계를 포함하는, 문단 1 내지 35 중 어느 하나에 따른 화합물을 제조하는 방법:



[0088]

[0089] 여기서 R_2, R_4 및 Y는 문단 1에 정의된 바와 같고, B는 붕소임.

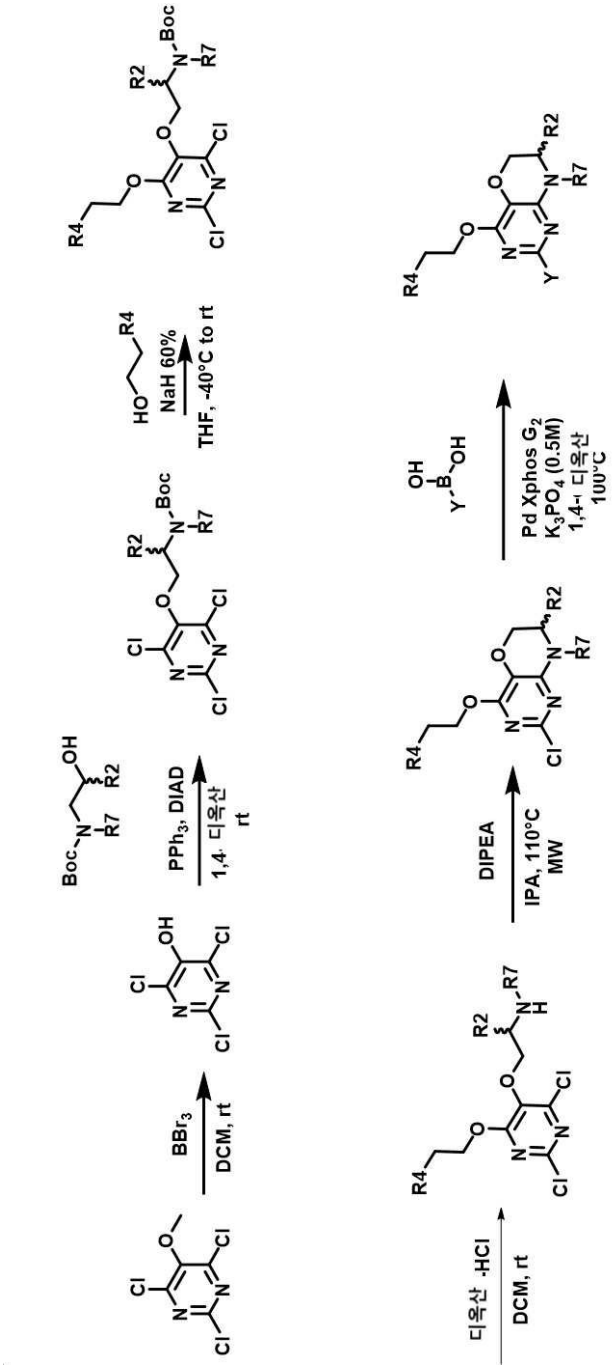
[0090] 44. 다음 단계를 포함하는, 문단 1 내지 35 중 어느 하나에 따른 화합물을 제조하는 방법:



[0091]

[0092] 여기서 R_4, R_1 및 Y는 문단 1에 정의된 바와 같고, B는 붕소임.

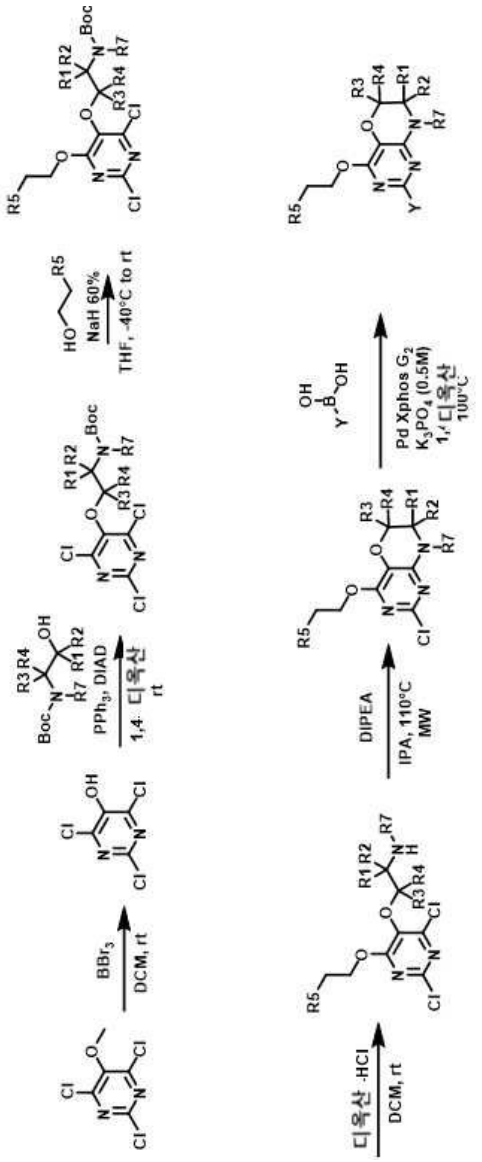
[0093] 45. 다음 단계를 포함하는, 문단 1 내지 35 중 어느 하나에 따른 화합물을 제조하는 방법:



[0094]

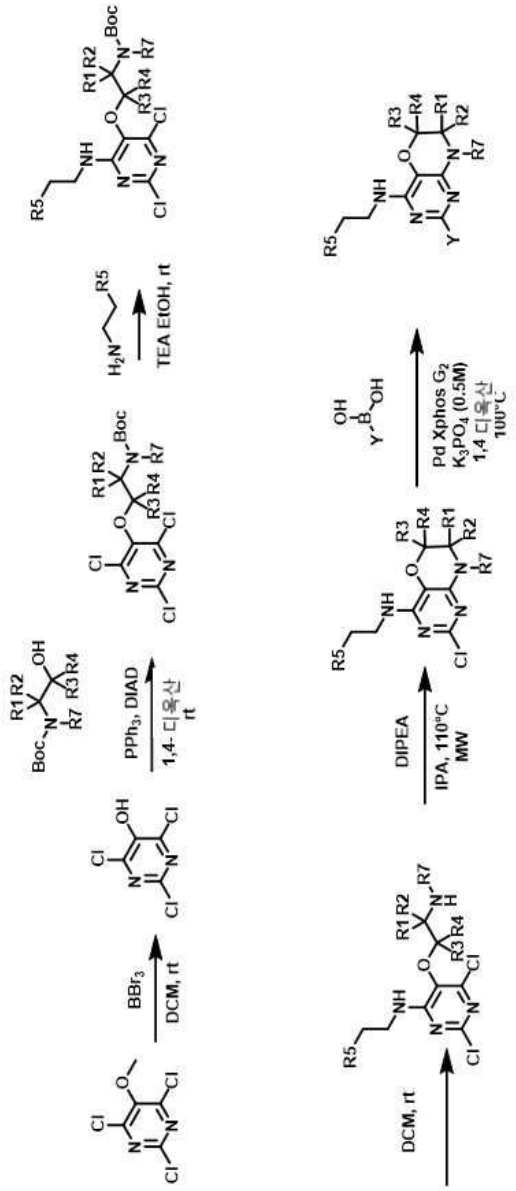
[0095] 여기서 R2, R4, R7 및 Y는 문단 1에 정의된 바와 같고, B는 붕소임.

[0096] 46. 다음 단계를 포함하는, 문단 1 내지 35 중 어느 하나에 따른 화합물을 제조하는 방법:

[0097] 

[0098] 여기서 R1, R2, R3, R4, R5, R7 및 Y는 문단 1에 정의된 바와 같고, B는 붕소임.

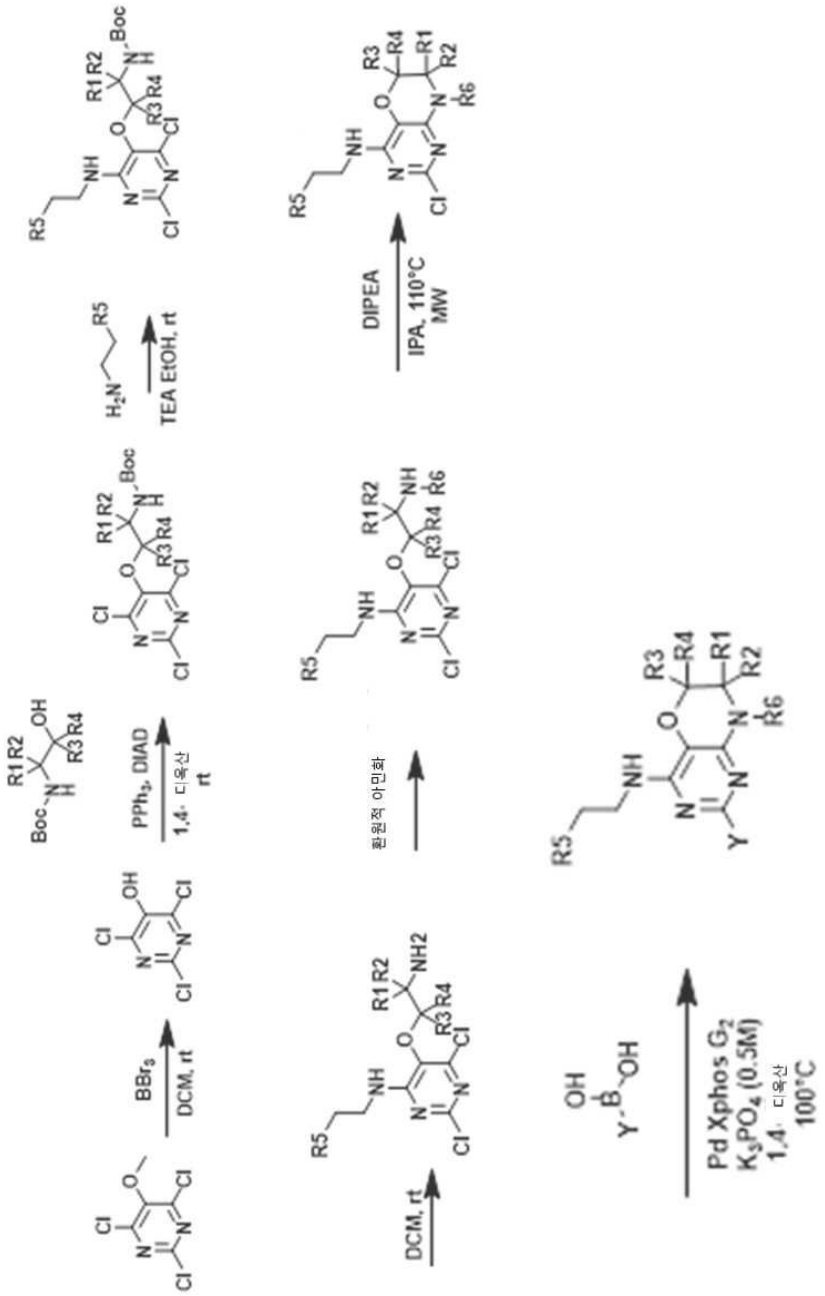
[0099] 47. 다음 단계를 포함하는, 문단 1 내지 35 중 어느 하나에 따른 화합물을 제조하는 방법:



[0100]

[0101] 여기서 R1, R2, R3, R4, R5, R7 및 Y는 문단 1에 정의된 바와 같고, B는 붕소임.

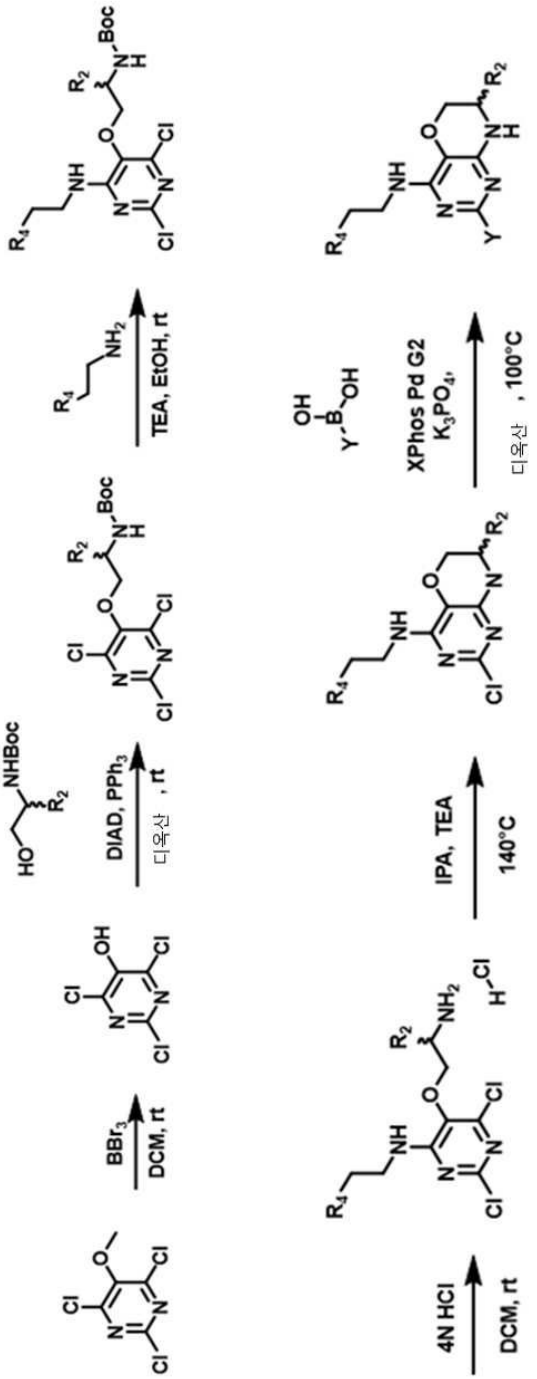
[0102] 48. 다음 단계를 포함하는, 문단 1 내지 35 중 어느 하나에 따른 화합물을 제조하는 방법:



[0103]

[0104] 여기서 R1, R2, R3, R4, R5, R6 및 Y는 문단 1에 정의된 바와 같고, B는 붕소임.

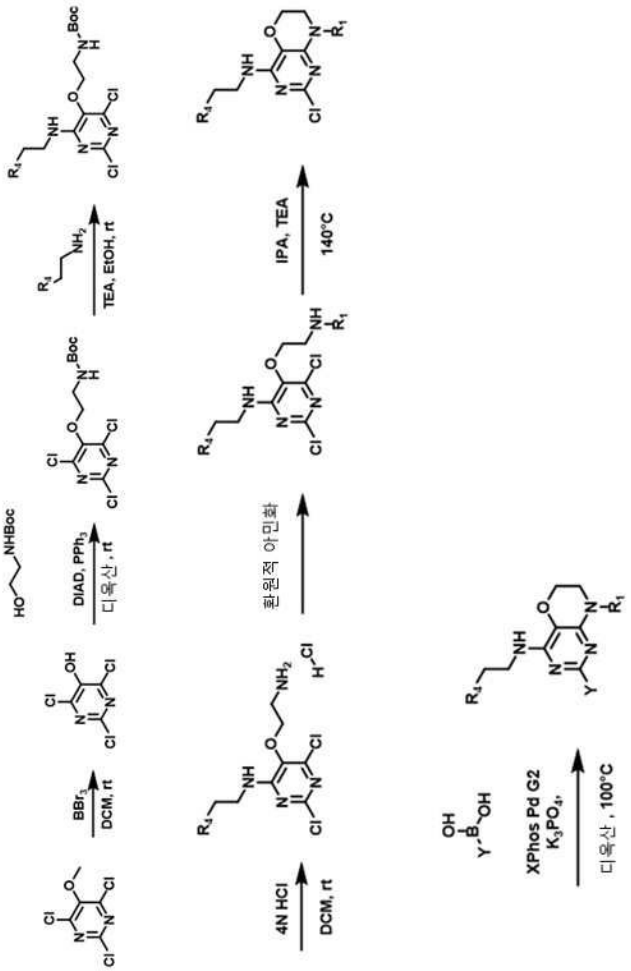
[0105] 49. 다음 단계를 포함하는 문단 1 내지 35 중 어느 하나에 따른 화합물을 제조하는 방법:



[0106]

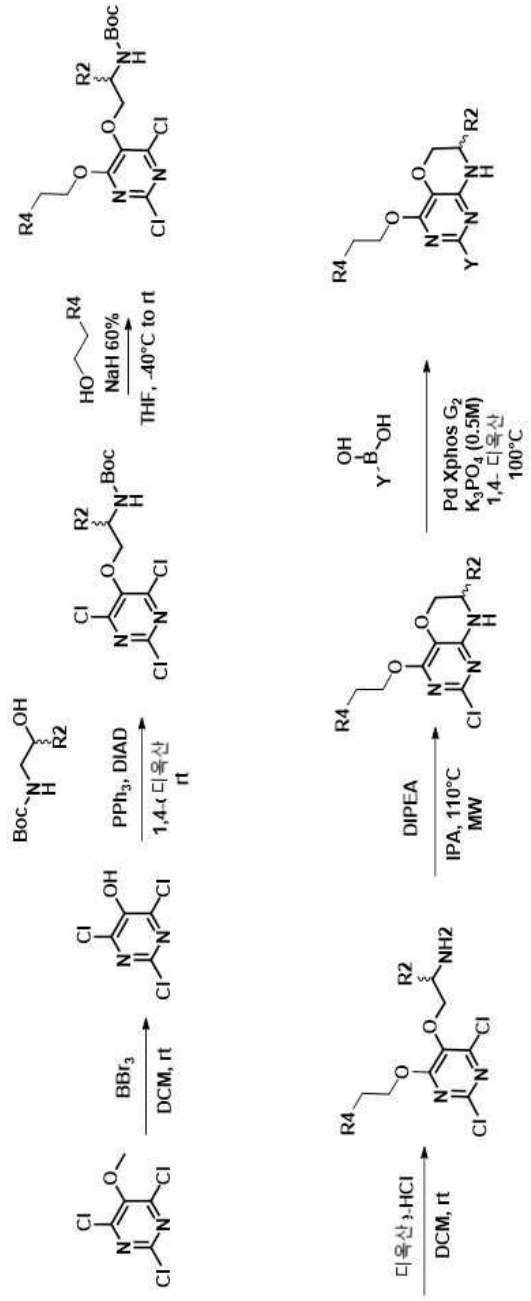
[0107] 여기서 R_2, R_4 및 Y는 문단 1에 정의된 바와 같고, B는 붕소임.

[0108] 50. 다음 단계를 포함하는, 문단 1 내지 35 중 어느 하나에 따른 화합물을 제조하는 방법:

[0109] 

[0110] 여기서 R_1, R_4 및 Y는 문단 1에 정의된 바와 같고, B는 붕소임.

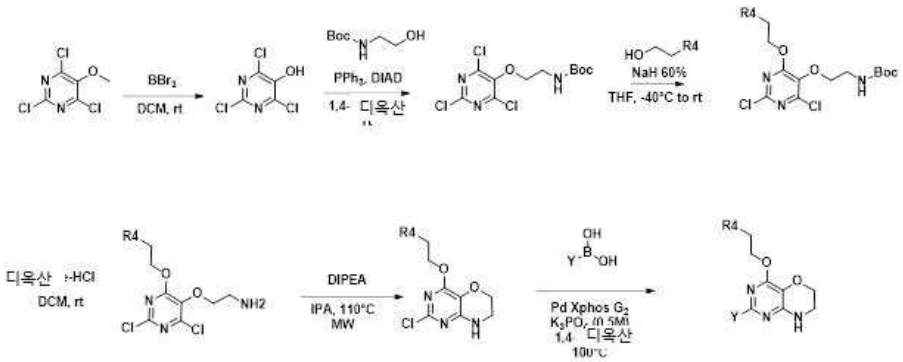
[0111] 51. 다음 단계를 포함하는, 문단 1 내지 35 중 어느 하나에 따른 화합물을 제조하는 방법:



[0112]

[0113] 여기서 R_2, R_4 및 Y는 문단 1에 정의된 바와 같고, B는 붕소임.

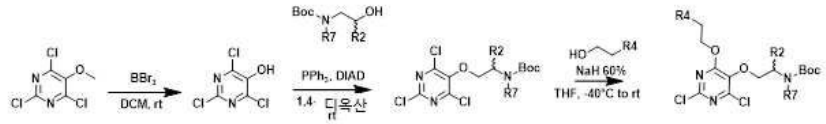
[0114] 52. 다음 단계를 포함하는, 문단 1 내지 35 중 어느 하나에 따른 화합물을 제조하는 방법:

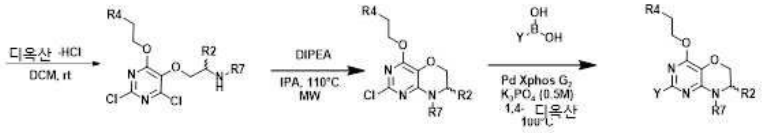


[0115]

[0116] 여기서 R4 및 Y는 문단 1에 정의된 바와 같고, B는 붕소임.

[0117] 53. 다음 단계를 포함하는, 문단 1 내지 35 중 어느 하나에 따른 화합물을 제조하는 방법:

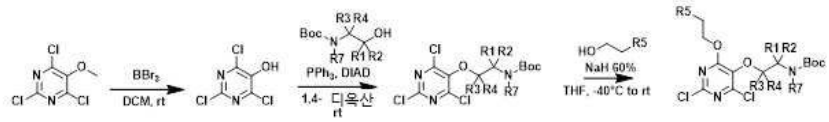


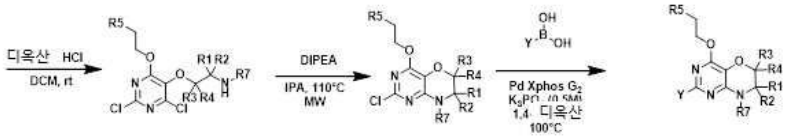


[0118]

[0119] 여기서 R2, R4, R7 및 Y는 문단 1에 정의된 바와 같고, B는 붕소임.

[0120] 54. 다음 단계를 포함하는, 문단 1 내지 35 중 어느 하나에 따른 화합물을 제조하는 방법:

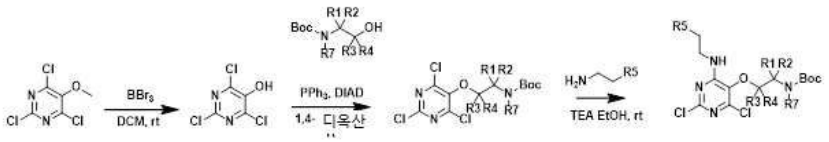


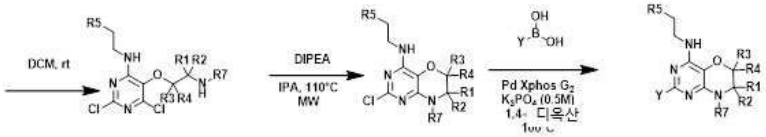


[0121]

[0122] 여기서 R1, R2, R3, R4, R5, R7 및 Y는 문단 1에 정의된 바와 같고, B는 붕소임.

[0123] 55. 다음 단계를 포함하는, 문단 1 내지 35 중 어느 하나에 따른 화합물을 제조하는 방법:

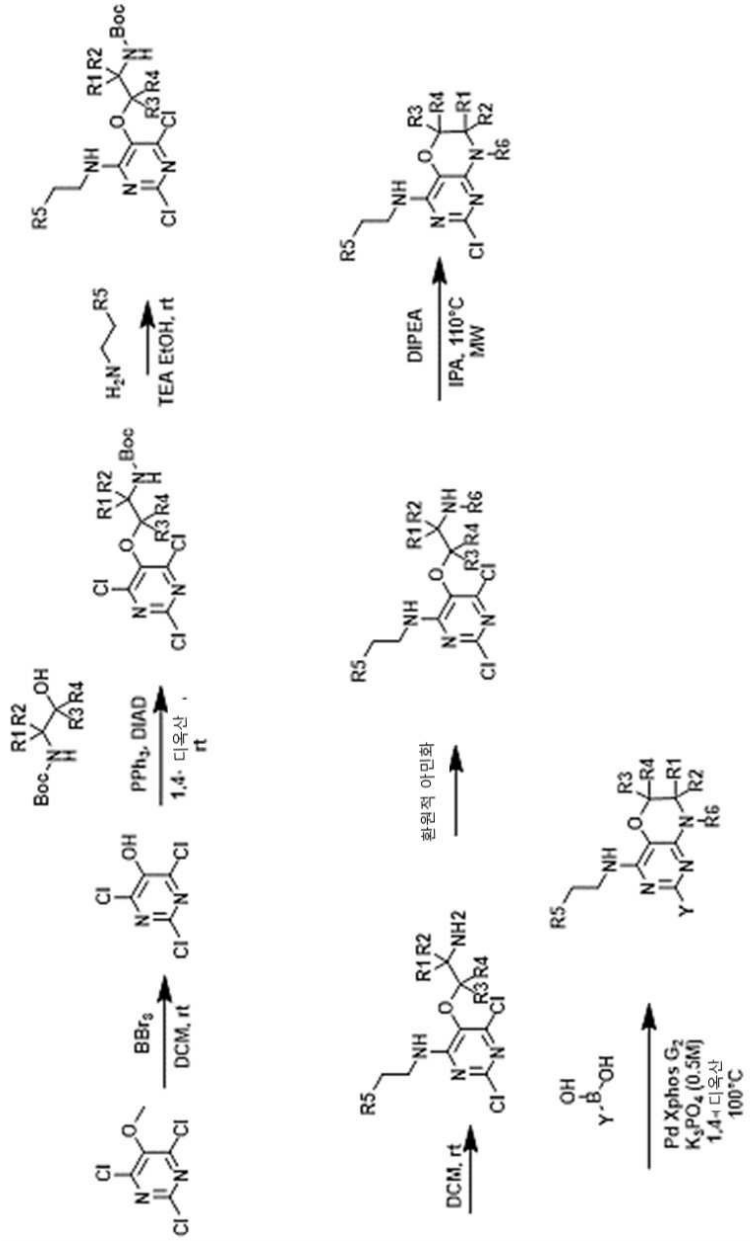




[0124]

[0125] 여기서 R1, R2, R3, R4, R5, R7 및 Y는 문단 1에 정의된 바와 같고, B는 붕소임.

[0126] 56. 다음 단계를 포함하는 문단 1 내지 35 중 어느 하나에 따른 화합물을 제조하는 방법:



[0127]

[0128] 여기서 R1, R2, R3, R4, R5, R6 및 Y는 문단 1에 정의된 바와 같고, B는 붕소임.

[0129] 일 실시형태에서 R^1은 C(O)OR^Y이다. 일 실시형태에서 R^Y는 H이다.

[0130] 일 실시형태에서 R^Y는 CH_3과 같은 C_{1-3} 알킬이다. 일 실시형태에서 R^2는 H가 아니다. 일 실시형태에서 $R^{2'}$는 H가 아니다. 일 실시형태에서 R^3은 H가 아니다. 일 실시형태에서 R^2 및 $R^{2'}$는 H가 아니다. 일 실시형태에서 R^2 및 R^3은 H가 아니다. 일 실시형태에서 $R^{2'}$ 및 R^3은 H가 아니다. 일 실시형태에서 R^2, $R^{2'}$ 및 R^3은 H가 아니다. 일 실시형태에서 m이 1이고 n이 1 또는 2이고 Y가 피리딘인 경우 R^5 및 R^6 중 하나 또는 둘 모두는 H가 아니다. 일 실시형태에서 Y가 피리딘인 경우 R^5 및 R^6 중 하나 또는 둘 모두는 H가 아니다. 일 실시형태에서 R^4는 9원 헤테로사이클, 예를 들어 N을 갖는 9원 헤테로사이클이다. 일 실시형태에서 R^4는 인돌이다. 일 실시형태에서 R^5는 H가 아니다. 일 실시형태에서 R^5는 하이드록시이다. 일 실시형태에서 R^5는 옥소이다. 일 실시형태에서 R^5는 $OCHF_2$이다. 일 실시형태에서 R^5는 $-OC_{1-3}$ 알킬(예컨대 $-OCH_3$)이다. 일 실시형태에서 R^6은 H가 아니다. 일 실시형태에서 R^9는

H이다. 일 실시형태에서 R^{9}는 H가 아니다. 일 실시형태에서 $R^{9'}$는 H가 아니다.

[0131] 일 실시형태에서 R^{10}은 H가 아니다. 일 실시형태에서 R^{11}은 C_{2-6}하이드록시알킬(예컨대 $-CH_2CH_2OH$)이다. 일 실시형태에서 X는 O이다. 일 실시형태에서 n은 0이다. 일 실시형태에서 m은 1이다.

[0132] 일 실시형태에서 개시내용의 화합물은 U937 검정에서 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1nM, 특히 1nM과 같은 10nM 이하(예를 들어 5nM 이하)의 활성을 갖는다.

[0133] 일 실시형태에서 개시내용의 화합물은 IL-22 검정에서 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2nM, 특히 2nM과 같은 20nM 이하(예를 들어, 10nM 이하)의 활성을 갖는다.

[0134] 일 실시형태에서 개시내용의 화합물은 Caco-2/유출 검정에서 6.6/1.7 초과의 비율을 갖는다.

[0135] 유리하게도, 코어에 기반하는 이 높은 효력은 분자가 후보 약물 표적 프로파일 내에 속하도록 다른 특성에 대해 최적화될 수 있도록 하여 모든 특성의 균형을 유지하여 분자가 "약물 유사"임을 보장한다.

[0136] 본 발명의 화합물은 AhR을 효과적으로 억제한다. 상기 화합물은 외인성 및 내인성 AhR 리간드가 조절되지 않은 면역 반응을 유도하는 병태, 예를 들어 제어되지 않는 세포 성장, 종양 세포의 증식 및/또는 생존, 면역억제의 치료 또는 예방에 유용하다. 이 조절장애는 암, 부적절한 세포 면역 반응, 및 부적절한 세포 염증 반응의 맥락에서 관찰될 수 있다.

[0137] 일 실시형태에서 본 개시내용의 화합물은 암, 예를 들어 액체 및/또는 고형 종양 및/또는 이의 전이의 치료에 유용하다. 암의 예는 두경부암(예컨대 뇌종양 및 뇌전이), 비-소세포 및 소세포 폐암을 포함하는 흉부암, 위장암(위, 식도, 대장, 결장직장 포함), 담도암, 췌장암, 간암, 내분비암, 유방암, 난소암, 방광암, 신장암, 전립선암, 골암 및 피부암을 포함한다.

[0138] 일 실시형태에서 암은 상피암이다. 일 실시형태에서 암은 육종이다. 일 실시형태에서 암은 전이성이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0139] 일 실시형태에서 Y는 피리딘, 피리미딘, 티아졸, 트리아졸 및 피리돈으로부터 독립적으로 선택된다.

[0140] 일 실시형태에서 R^{5}는 독립적으로 옥소이다.

[0141] 일반적으로, 본 개시내용의 분자에 이용되는 치환기는 치료적 분자에 사용하기에 적합할 것이다. 에폭사이드 등과 같은 반응성 분자는 일반적으로 중간체에 이용될 것이다.

[0142] 본 명세서에 이용된 C_{1-3} 알킬은 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필 또는 이소프로필을 지칭한다. 알킬이 본 명세서에 정의된 바와 같이 임의로 치환되는 경우 일반적으로 직쇄 또는 분지쇄 알킬렌을 제공할 것이다.

[0143] 본 명세서에 이용된 C_{1-x} 알킬렌은 알코올과 같은 말단 치환기를 함유하는 길이가 1 내지 X 탄소의 직쇄 또는 분지쇄 알킬을 지칭하며, 예를 들어 **$-CH_2CH_2CH_2-$치환기**는 C_3 직쇄 알킬렌이다. 알킬렌이 분지형인 경우 분지는 원자의 원자가를 만족시키기 위해 알킬기에서 종결될 수 있으며, 예를 들어 **$-CH_2CH(CH_3)-$치환기**는 C_3 분지쇄 알킬렌이다.

[0144] 본 명세서에 이용된 C_{1-3} 알콕시는 사슬에 위치된 산소 원자를 갖는 분지쇄 또는 직쇄 알킬 사슬을 지칭하며, 예를 들어 따라서 산소는 알콕시기를 분자의 나머지 부분에 연결하거나(예컨대 $-OCH_3$) 또는 탄소는 알콕시기를 분자의 나머지에 링크하고 산소는 알콕시 사슬 내에 내재적으로 위치된다(예컨대 $-CH_2OCH_3$).

[0145] 본 명세서에 이용된 할로겐은 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도를 포함한다.

[0146] 최대 6개의 할로겐 기를 함유하는 알킬의 예는 $-CH_2F$, $-CH_2CL$, $-CHF_2$, $-CHCL_2$, $-CF_3$, $-CCL_2$, $-CH_2CF_3$, $-CF_2CF_3$, $-CH_2CHCL_2$, $-CHCCL_3$을 포함한다.

[0147] C(O)는 카르보닐을 나타낸다.

[0148] C_{3-5}사이클로알킬은 사이클로프로필, 사이클로부틸 및 사이클로펜틸을 포함한다.

[0149] 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 임의로 포함하는 3 내지 6원 고리는 예를 들어 아래 정의된 바와 같은 3 또는 6개의 원자를 함유하는 포화된, 부분적으로 포화된 또는 방향족 고리를 지칭한다.

[0150] 일 실시형태에서 3 내지 6원 고리는 헤테로원자를 함유하지 않는다. 일 실시형태에서 3 내지 6원 고리는 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함한다.

[0151] 일 실시형태에서 고리는 포화된다. 포화된 고리의 예는 사이클로프로판, 사이클로부텐, 사이클로펜탄, 사이클로헥산, 아제티딘, 옥세탄, 티에탄, 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로티오펜, 옥사티올란, 1,3-디옥솔란, 피라졸리딘, 피롤리딘, 티올란, 이미다졸린, 피페리딘, 테트라하이드로피란, 디옥산, 모르폴린, 티안, 디티안, 피페라진 및 티오모르폴린을 포함한다.

[0152] 일 실시형태에서, 5 또는 6개의 원자를 함유하는 포화된, 부분적으로 포화된 또는 방향족 고리를 지칭하는, 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 임의로 포함하는 5 또는 6원 고리가 제공되며, 이는 모든 원자가 탄소이거나, 또는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자가 있는 경우, 예를 들어 사이클로펜타디엔, 페닐, 티오펜, 푸란, 피롤린, 피롤, 피라졸린, 피라졸, 이미다졸린, 이미다졸, 옥사졸, 이속사졸, 티아졸, 이소티아졸, 옥사디아졸, 티아디아졸, 트리아졸, 테트라졸, 피리딘, 피리미딘, 피라진, 트리아진, 티아진, 옥사진, 티오피란, 2H 피란, 4H 피란, 디옥신, 2H 티오피란, 4H 티오피란, 4H-1,2-옥사진, 2H-1,2-옥사진, 6H-1,2-옥사진, 4H-1,3-옥사진, 6H-1,3-옥사진, 4H-1,4-옥사진, 4H-1,4-티아진, 2H-1,2-티아진, 6H-1,2-티아진을 포함한다.

[0153] 일 실시형태에서, 5 또는 6개의 원자를 함유하는 포화된, 부분적으로 포화된 또는 방향족 고리를 지칭하는, 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5 또는 6원 고리가 제공되며, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자가 있는 경우, 예를 들어 상기에 정의된 바와 같이, 예컨대 티오펜, 푸란, 피롤린, 피롤, 피라졸, 이미다졸, 옥사졸, 이소옥사졸, 티아졸, 이소티아졸, 트리아졸, 피리딘, 피리미딘, 피라진, 트리아진, 티아진, 옥사진, 피롤린, 4-H 피란, 티오피란이 있다.

[0154] 일 실시형태에서 고리는 포화된다.

[0155] 일 실시형태에서 고리는 포화된 탄소환식 고리이다. 일 실시형태에서 고리는 포화된 헤테로사이클릭 고리이다. 일 실시형태에서 고리는 부분적으로 포화되거나 방향족이다. 일 실시형태에서 고리는 부분적으로 포화되거나 방향족 탄소환이다. 일 실시형태에서 고리는 부분적으로 포화되거나 방향족 헤테로사이클이다. 일 실시형태에서 고리는 5원이다. 일 실시형태에서 고리는 6원이다. 일 실시형태에서 5원 또는 6원 고리는 불포화되거나 방향족이다. 일 실시형태에서 5원 또는 6원 고리는 사이클로펜타디엔, 페닐, 피리딘 및 피라진, 예컨대 페닐 및 피리딘으로부터 선택된다. 일 실시형태에서 Z'는 N, O 및 S로부터 선택된 적어도 하나의 헤테로원자, 예를 들어 1 또는 2개의 질소를 갖는 5 또는 6원 헤테로아릴이고, 여기서 상기 헤테로아릴은 임의로 하이드록시, 할로겐(예컨대 F, Cl), CN, C_{1-3} 알킬로부터 선택된 1개 또는 2개의 치환기를 함유한다.

[0156] 본 명세서에 이용된 5 또는 6원 헤테로아릴은 5 또는 6개의 원자를 함유하는 고리이며 여기서 적어도 하나의 원자는 예를 들어 질소, 산소 또는 황으로부터 선택된 헤테로원자, 예컨대 피롤, 피라졸, 이미다졸, 티오펜, 옥사졸, 이소티아졸, 티아졸, 피리딘, 피리다진, 피리미딘, 피라진, 트리아진, 티오피란, 옥사진 및 티아진, 예컨대 피롤, 피라졸 및 피리딘 및 피리미딘이다.

[0157] 문맥상 달리 나타내지 않는 한, 본 명세서에 이용된 5 내지 6원 헤테로사이클은 일반적으로 적어도 하나의 원자가 헤테로원자(예를 들어 O, N 및 S로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자)인 5 또는 6개의 원자를 함유하는 비-방향족 고리, 예를 들어 피롤리딘, 이미다졸리딘, 피라졸리딘, 옥사티올란, 테트라하이드로푸란, 모르폴린, 피페리딘, 피페라진, 테트라하이드로피란, 티안, 디티안, 티오모르폴린 등을 지칭한다.

[0158] 본 명세서에 이용된 9 내지 13원 헤테로사이클은 9 내지 13개의 원자를 함유하는, 예를 들어 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 함유하는 이환식 또는 삼환식 시스템을 지칭하며, 이는 포화된, 부분적으로 불포화된 또는 방향족이다.

[0159] 본 명세서에 이용된 9 내지 13원 헤테로아릴은 9 내지 13개의 원자를 함유하는 이환식 또는 삼환식 시스템을 지칭하며, 여기서 적어도 하나의 고리는 방향족이고 적어도 하나의 고리는, 예를 들어 독립적으로 질소, 산소 및

황으로부터 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로원자를 함유하며, 예컨대 인돌린, 인돌, 이소인돌, 인돌리진, 인다졸, 벤즈이미다졸, 아자인돌, 피라졸로피리미딘, 퓨린, 벤조푸란, 이소벤조푸란, 벤조티오펜, 벤조이소옥사졸, 벤조이소티아졸, 벤족사졸, 벤조티아디아졸, 아데닌, 구아닌, 테트라하이드로퀴놀린, 디하이드로이소퀴놀린, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 퀴놀리진, 퀴녹살린, 프탈라진, 신놀린, 나프트리딘, 피리도피리미딘, 피리도피라진, 피리도피라진, 프테리딘, 크로멘, 이소크로멘, 크로메논, 벤족사진, 퀴놀리논, 이소퀴놀리논, 디벤조푸란, 카르바졸, 아크리딘, 페노티아진, 2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸을 지칭한다.

[0160] 일 실시형태에서 R^4는 9 또는 10원 헤테로아릴이다.

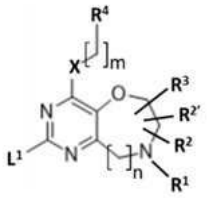
[0161] 본 명세서에 이용된 9 내지 10원 헤테로아릴은 9 또는 10개의 원자를 함유하는 이환식 고리 시스템을 지칭하며, 여기서 적어도 하나의 고리는 방향족이고 적어도 하나의 고리는, 예를 들어 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로원자를 함유하며, 예컨대 인돌린, 인돌, 이소인돌, 인돌리진, 인다졸, 벤즈이미다졸, 아자인돌, 피라졸로피리미딘, 퓨린, 벤조푸란, 이소벤조푸란, 벤조티오펜, 벤조이소옥사졸, 벤조이소티아졸, 벤족사졸, 벤조티아디아졸, 아데닌, 구아닌, 테트라하이드로퀴놀린, 디하이드로이소퀴놀린, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 퀴놀리진, 퀴녹살린, 프탈라진, 신놀린, 나프트리히리딘, 피리도피리미딘, 피리도피라진, 피리도피라진, 프테리딘, 크로멘, 이소크로멘, 크로메논, 벤족사진, 퀴놀리논 및 이소퀴놀리논을 지칭한다. 일 실시형태에서 9 또는 10원 헤테로아릴은 인돌릴릴 및 벤즈이미다졸릴, 예컨대 인돌-3-일 또는 벤즈이미다졸-2-일로부터 선택된다.

[0162] 본 명세서에 이용된 Ph는 페닐을 지칭한다.

[0163] 일 실시형태에서 R^1은 옥세타닐이다. 일 실시형태에서 n'은 0이다. 일 실시형태에서 n'은 1이다.

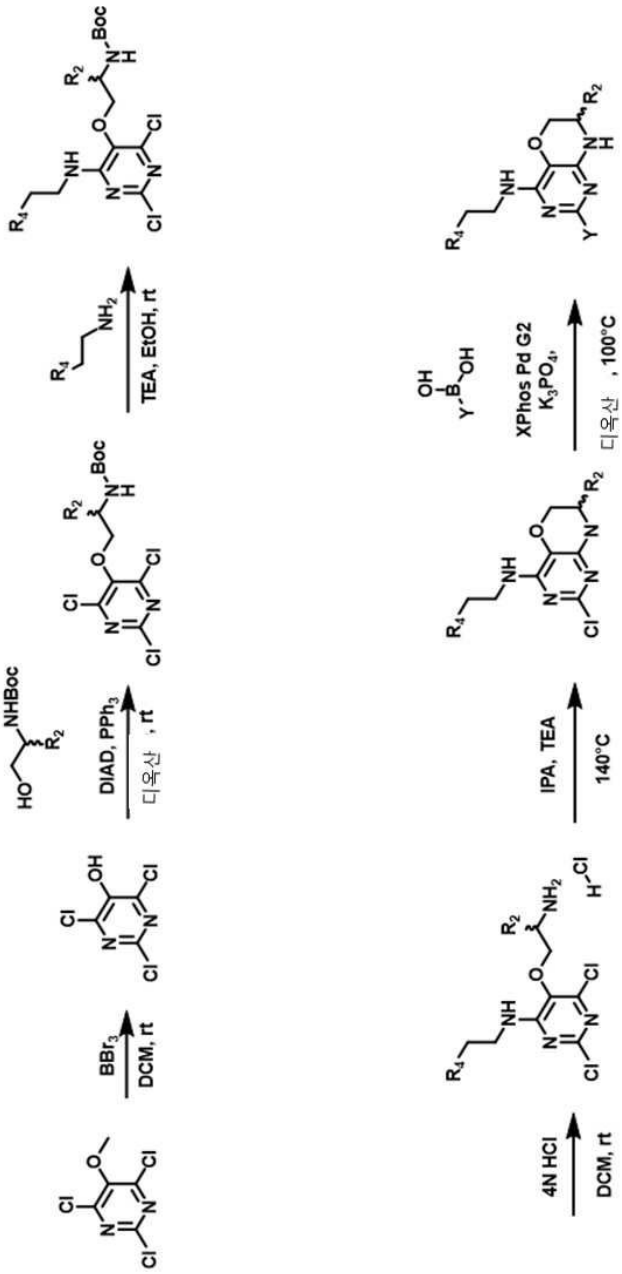
[0164] 본 개시내용의 화합물은 본 명세서에 기재된 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0165] 일 실시형태에서 식 **(III)**의 화합물을 반응시켜 식 (I)의 화합물을 제조하는 공정이 제공된다:

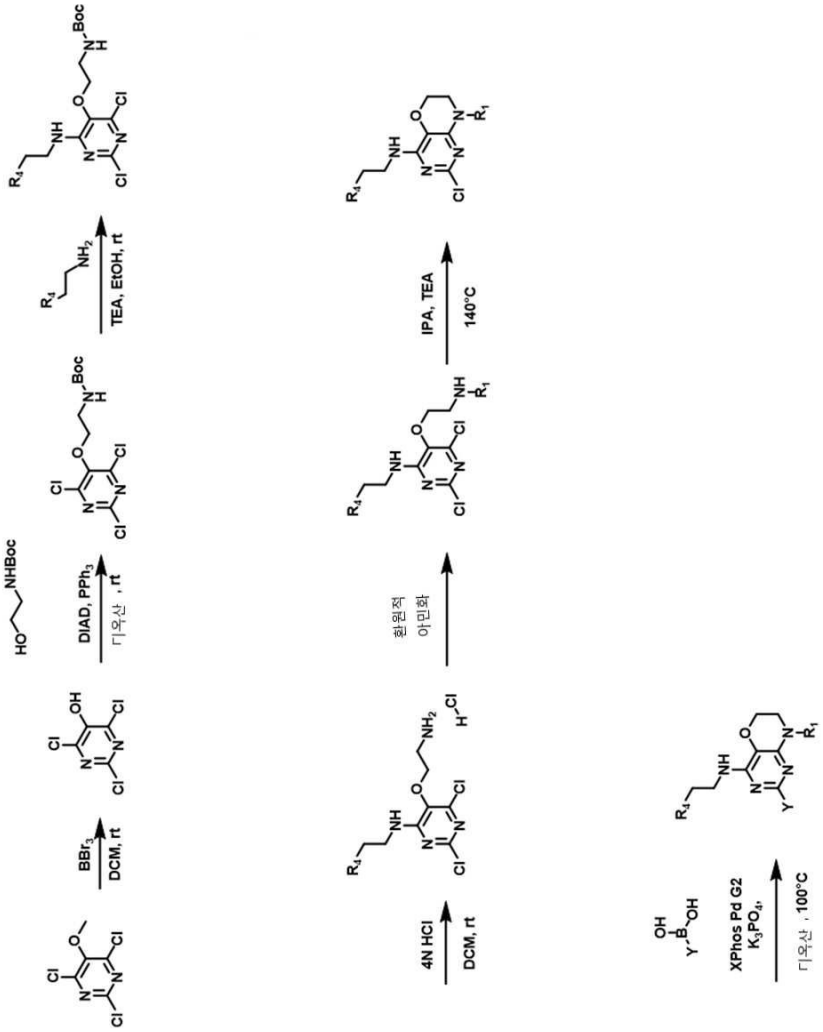
[0166]  (III) 및 $Y'\text{-}R^X$

[0167] 여기서, R^1, R^2, $R^{2'}$, R^3, R^4, X, m 및 n은 식 (I)의 화합물에 대해 정의되고, Y'는 식 (I)에서 또한 정의된 Y의 활성화된 유도체이고, R^X는 활성화 기이다. 일 실시형태에서 반응은 축합 반응이다.

[0168] 일반 경로 1 내지 8을 이용하여 본 개시내용의 특정 화합물을 제조할 수 있다:

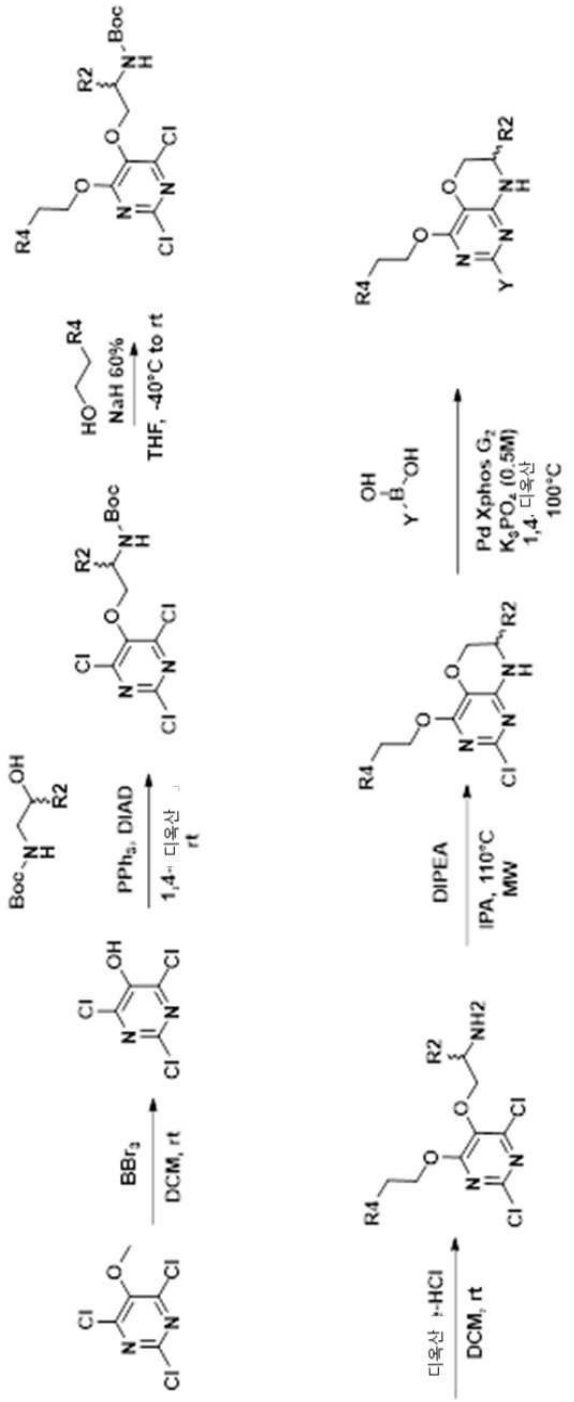
[0169] 

[0170] 일반 경로 1



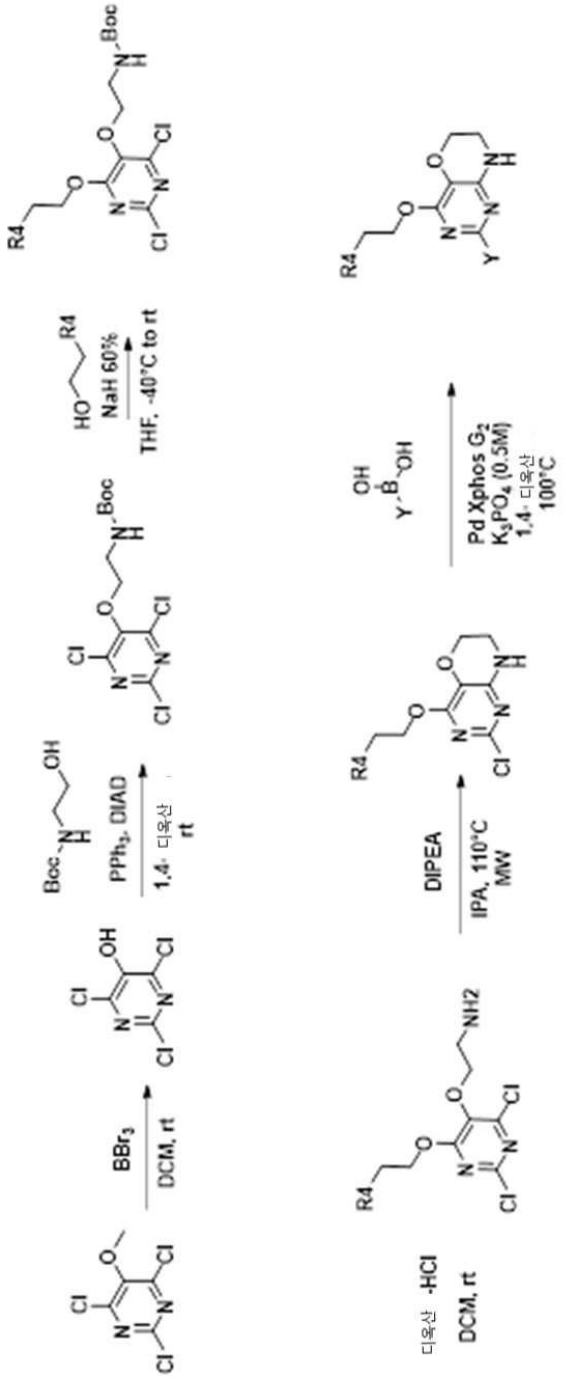
[0171]

[0172] 일반 경로 2



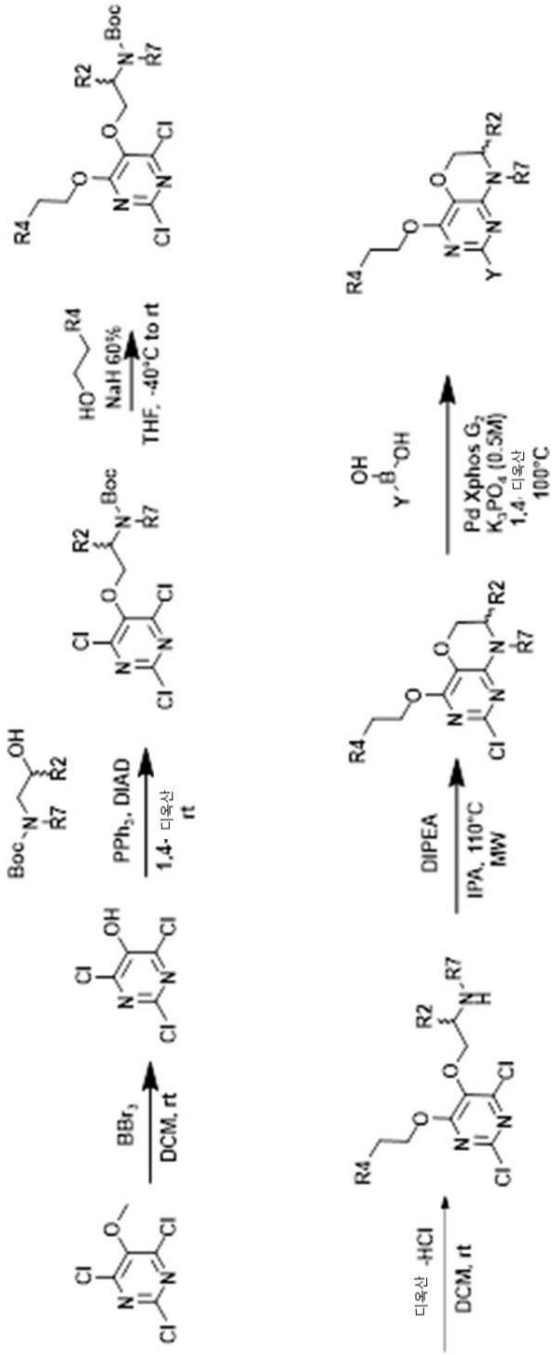
[0173]

[0174] 일반 경로 3



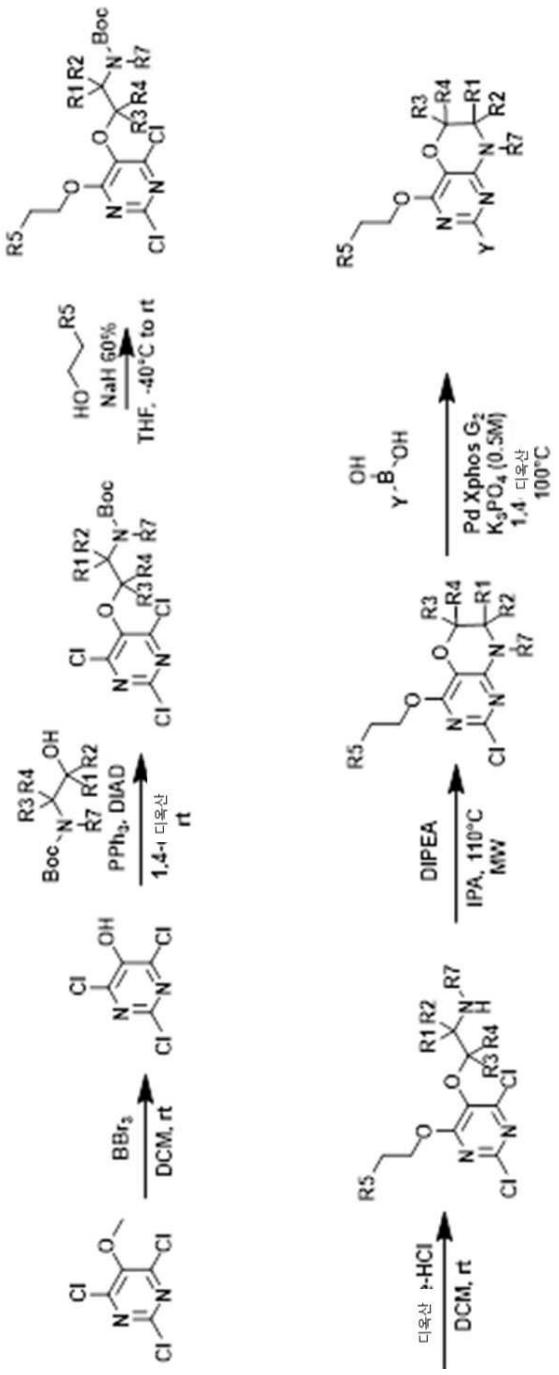
[0175]

[0176] **일반 경로 4**



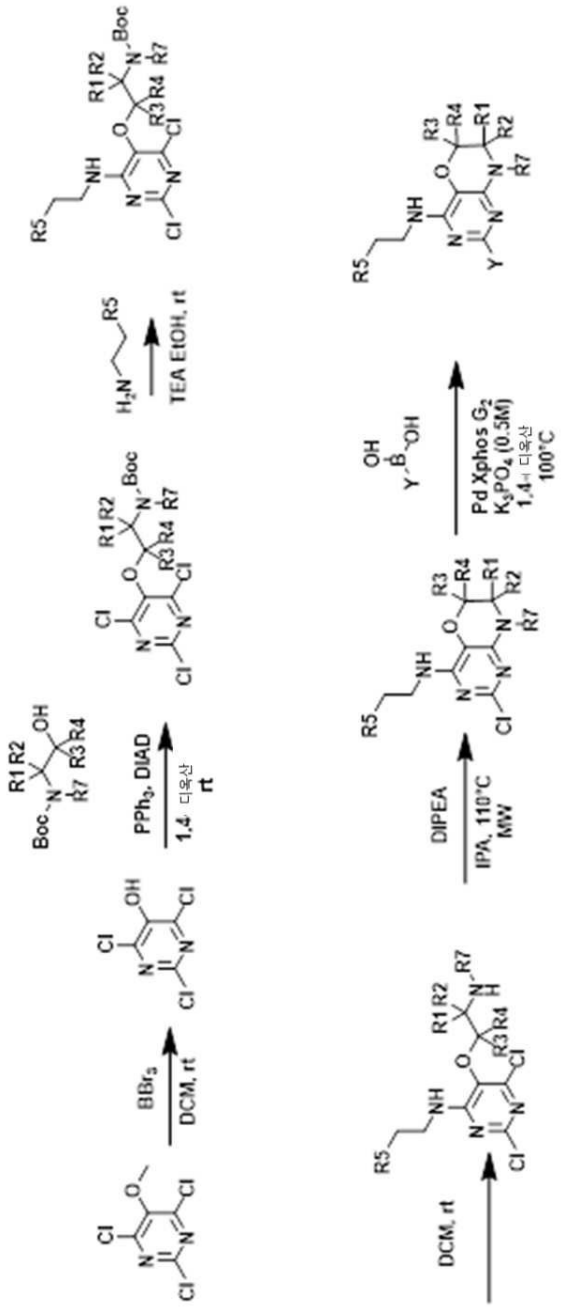
[0177]

[0178] 일반 경로 5



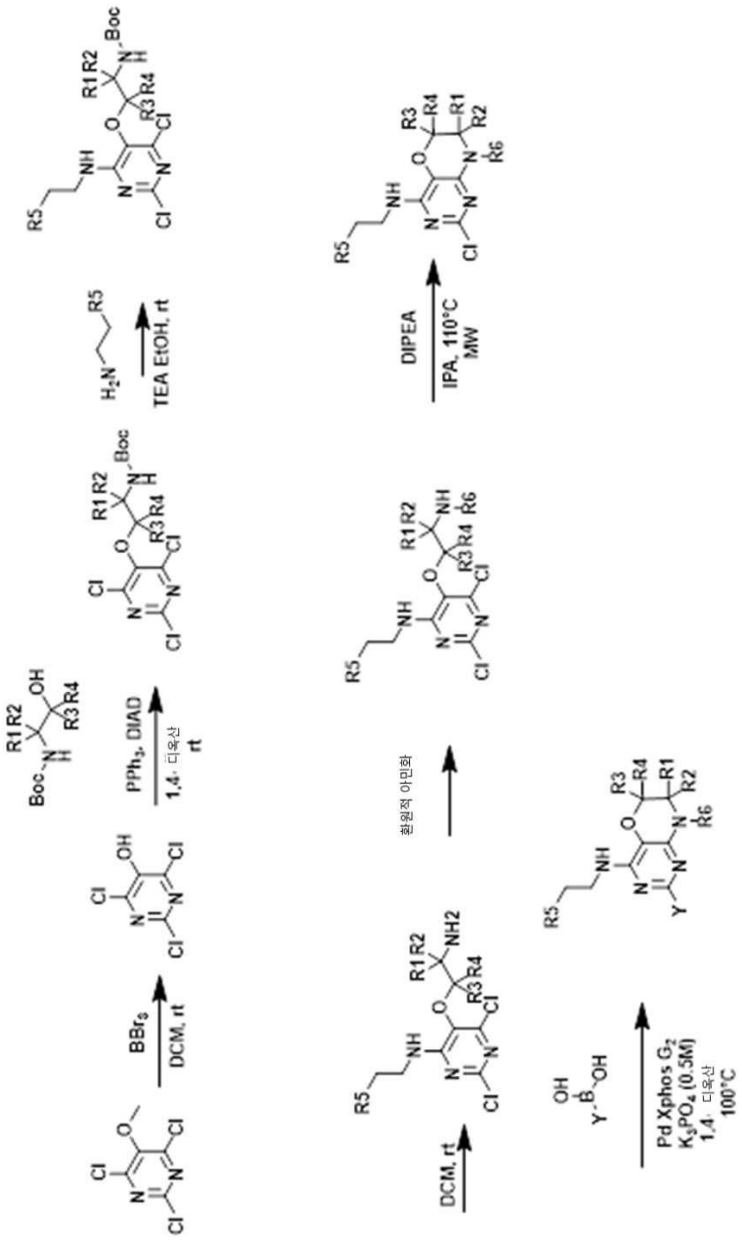
[0179]

[0180] 일반 경로 6



[0181]

[0182] **일반 경로 7**



[0183]

[0184] **일반 경로 8**

[0185] 일 실시형태에서, 일반 경로 1 내지 8 중 어느 하나가 이용된다.

[0186] 일 실시형태에서, 일반 경로 1 내지 4 중 어느 하나가 이용된다. 일 실시형태에서, 일반 경로 5 내지 8 중 어느 하나가 이용된다. 일 실시형태에서, 일반 경로 1, 2 또는 5 내지 8 중 어느 하나가 이용된다. 일 실시형태에서, 일반 경로 1이 이용된다. 일 실시형태에서, 일반 경로 2가 이용된다. 일 실시형태에서, 일반 경로 3이 이용된다. 일 실시형태에서, 일반 경로 4가 이용된다. 일 실시형태에서, 일반 경로 5가 이용된다. 일 실시형태에서, 일반 경로 6이 이용된다. 일 실시형태에서는 일반 경로 7이 사용된다. 일 실시형태에서, 일반 경로 8이 이용된다.

[0187] 공정이 효율성인 것을 보장하기 위해 상기에서 기술된 하나 이상의 반응 동안 화학적으로 민감한 기를 보호하기 위해 보호 기가 필요할 수 있다. 따라서, 원하거나 필요하다면, 중간체 화합물은 통상적인 보호 기를 사용하여 보호될 수 있다. 보호 기 및 그 제거를 위한 수단은 Theodora W. Greene 및 Peter G.M. Wuts에 의해 John Wiley & Sons Inc; 4th Rev Ed., 2006, ISBN-10: 0471697540에 의해 공개된 "Protective Groups in Organic Synesis"에 기술되어 있다.

[0188] 본 개시내용의 화합물의 염의 예는, 제한 없이, HCl 및 HBr 염과 같은 강 무기산의 산부가염 및 메탄술폰산염과 같은 강 유기산의 부가염과 같은 모든 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다.

[0189] 본 개시내용은 본 명세서에 개시된 화합물의 용매화물까지 확장된다. 용매화물의 예에는 수화물이 포함된다.

[0190] 신규한 중간체는 발명의 일 양태이다.

[0191] 본 개시내용의 추가 양태는 본 명세서에 개시된 화합물을 제조하는 방법이다.

[0192] 또한 본 개시내용에 따른 화합물 및 부형제, 희석제 또는 담체를 포함하는 약학적 조성물이 본 명세서에 제공된다. 약학적으로 허용가능한 담체에 대한 철저한 논의는 Remington's Pharmaceutical Sciences(Mack Publishing Company, N.J. 1991)에서 이용가능하다.

[0193] 본 개시내용의 약학적 조성물은 경구, 정맥내, 근육내, 동맥-내, 골수내, 척추강내, 뇌실내, 경피, 경피성(예를 들어, WO98/20734 참조), 피하, 복강내, 비강내, 장내, 국소, 설하, 질내 또는 직장 경로를 포함하지만 이에 제한되지 않는 임의의 수의 경로에 의해 투여될 수 있다. 하이포스프레이가 또한 발명의 약학적 조성물을 투여하는데 사용될 수 있다.

[0194] 일 실시형태에서 치료적 조성물은 액체 용액 또는 현탁액으로서, 주사가능 물질로 제조될 수 있다. 주사 이전 액체 비히클에서 용액 또는 현탁액에 적합한 고체 형태가 또한 제조될 수 있다. 이러한 고체 형태(동결건조된 고체 포함)의 재구성을 위해 적합한 액체는 수성 용액, 예를 들어 식염수, 덱스트로스 또는 주사용수 등에서 선택될 수 있다. 일 실시형태에서 재구성된 액체 제형은 등장성이다.

[0195] 일 실시형태에서 본 개시내용에 따른 약학적 조성물은 경구 투여용 정제 또는 캡슐로서 제공된다.

[0196] **치료**

[0197] 본 개시내용은 또한 예를 들어 암의 치료를 위해 치료적으로 유효한 양의 본 개시내용의 화합물(또는 이를 포함하는 약학적 조성물)을 투여하는 것을 포함하는 환자를 치료하는 방법으로 확장된다.

[0198] 치료에 사용하기 위한, 예를 들어 암의 치료에 사용하기 위한 본 개시내용에 따른 화합물(또는 이를 포함하는 약학적 조성물)을 또한 제공한다.

[0199] 추가 양태에서 암의 치료를 위한 의약품의 제조에 사용하기 위한 본 개시내용의 화합물(또는 이를 포함하는 약학적 조성물)이 제공된다.

[0200] 일 실시형태에서 암은 상피암이고, 예를 들어 간암(예컨대 간세포 암종), 담도암, 유방암(예컨대 비 ER+ 유방암), 전립선암, 결장직장암, 난소암, 자궁경부암, 폐암, 위암, 췌장암, 골암, 방광암, 두경부암, 갑상선암, 피부암, 신장암 및 식도암, 예를 들어 위암으로부터 선택된다.

[0201] 일 실시형태에서, 암은 간세포 암종, 담관암종, 유방암, 전립선암, 결장암, 난소암, 폐암, 위암, 췌장암 및 식도암을 포함하는 군으로부터 선택된다.

[0202] 일 실시형태에서, 담도암은 간내 담관, 좌측 간관, 우측 간관, 총간관, 낭성관, 총담관, 바터팽대부 및 이의 조합으로부터 선택된 위치에 있다.

[0203] 일 실시형태에서 담도암은 간내 담관에 있다. 일 실시형태에서 담도암은 좌측 간관에 있다. 일 실시형태에서 담도암은 우측 간관에 있다. 일 실시형태에서 담관암은 총간관에 있다. 일 실시형태에서 담도암은 낭성관에 있다. 일 실시형태에서 담도암은 총담관에 있다. 일 실시형태에서 담도암은 바터팽대부에 있다. 일 실시형태에서 상피암은 암종이다.

[0204] 일 실시형태에서 개시내용에 따른 치료는 예를 들어 수술 후 보조 요법이다.

[0205] 일 실시형태에서 개시내용에 따른 요법은 예를 들어 수술 전에 종양을 축소시키기 위한 신보조 치료이다.

[0206] 일 실시형태에서 종양은 고형 종양이다. 일 실시형태에서 암은 원발성 암, 이차 암, 전이 또는 이의 조합이다. 일 실시형태에서 본 개시내용에 따른 치료는 이차 종양의 치료에 적합하다. 일 실시형태에서 암은 전이성 암이다. 일 실시형태에서 본 개시내용에 따른 치료는 원발성 암 및 전이의 치료에 적합하다. 일 실시형태에서 본 개시내용에 따른 치료는 이차 암 및 전이의 치료에 적합하다. 일 실시형태에서 본 개시내용에 따른 치료는 원발성 암, 이차 암 및 전이의 치료에 적합하다.

[0207] 일 실시형태에서 본 개시내용에 따른 치료는 림프절에서의 암성 세포의 치료에 적합하다.

[0208] 일 실시형태에서 간암은 원발성 간암이다. 일 실시형태에서 간암은 이차 간암이다. 일 실시형태에서 간암은 1기, 2기, 3A기, 3B기, 3C기, 4A기 또는 4B기이다.

[0209] 일 실시형태에서 위암은 0기, I기, II기, III기 또는 IV기이다.

[0210] 인간 대상체에 대한 정확한 치료적으로 유효한 양은 질환 상태의 중증도, 대상체의 일반적인 건강, 대상체의 연령, 체중 및 성별, 식이요법, 투여 시간 및 빈도, 약물 조합(들), 반응 민감도 및 요법에 대한 내성/반응에 의존할 것이다. 이 양은 일상적인 실험에 의해 결정될 수 있고 임상의의 판단에 따른다. 일반적으로, 치료적으로 유효한 양은 0.01mg/kg 내지 1000mg/kg, 예를 들어 0.1mg/kg 내지 500mg/kg일 것이다. 약학적 조성물은 용량당 미리결정된 양의 발명의 활성제를 함유하는 단위 용량 형태로 편리하게 제공될 수 있다.

[0211] **조합 요법**

[0212] 일 실시형태에서 본 개시내용의 화합물은 조합 요법에 사용되며, 예를 들어 추가 요법은 항암 요법이다.

[0213] 일 실시형태에서 항암 요법은 화학요법이다.

[0214] 화학요법제 및 화학요법 또는 세포독성 작용제는 문맥상 달리 나타내지 않는 한 본 명세서에서 상호교환적으로 이용된다.

[0215] 본 명세서에 이용된 화학요법은 악성 세포 및 조직을 "임의로" 파괴하는 특정 항신생물성 화학 작용제 또는 약물, 예를 들어 알킬화제, 티미딜레이트 신타제 억제제를 포함하는 항대사제, 안트라사이클린, 식물 알칼로이드를 포함하는 항미소관제, 토포이소머라제 억제제, parp 억제제 및 기타 항종양제를 지칭하도록 의도된다. 물론 이들 작용제 중 상당수가 심각한 부작용을 갖고 있기 때문에 이 맥락에서 임의로는 느슨하게 사용된다.

[0216] 바람직한 용량은 치료되는 암의 특성에 기반하여 의사가 선택할 수 있다.

[0217] 본 개시내용의 방법에 이용될 수 있는 알킬화제의 예에는 질소 머스타드, 니트로소우레아, 테트라진, 아지리딘, 플라틴 및 유도체로부터 선택된 알킬화제, 및 비-고전적 알킬화제가 포함된다.

[0218] 백금 함유 화학요법제(플라틴으로도 지칭됨)에는, 예를 들어 시스플라틴, 카르보플라틴, 옥살리플라틴, 사트라플라틴, 피코플라틴, 네다플라틴, 트리플라틴 및 리포플라틴(시스플라틴의 리포솜 버전), 특히 시스플라틴, 카르보플라틴 및 옥살리플라틴이 포함된다.

[0219] 시스플라틴의 용량은 정확한 암에 의존하여 약 20 내지 270mg/㎡의 범위이다. 종종 용량은 약 70 내지 100mg/㎡의 범위에 있다.

[0220] 질소 머스타드에는 메클로레타민, 사이클로포스파미드, 멜팔란, 클로람부실, 이포스파미드 및 부술판이 포함된다.

[0221] 니트로소우레아에는 N-니트로소-N-메틸우레아(MNU), 카르무스틴(BCNU), 로무스틴(CCNU) 및 세무스틴(MeCCNU), 포테무스틴 및 스트렙토조토신이 포함된다. 테트라진에는 다카르바진, 미토졸로미드 및 테모졸로미드가 포함된다.

[0222] 아지리딘에는 티오테파, 미토마이신 및 디아지쿠온(AZQ)이 포함된다.

[0223] 본 개시내용의 방법에 이용될 수 있는 항대사물질의 예에는 항-엽산제(예를 들어 메토트렉세이트 및 페메트렉시드), 퓨린 유사체(예를 들어 티오퓨린, 예컨대 아자티오퓨린, 메르캅토퓨린, 티오퓨린, 플루다라빈(인산염 형태 포함), 펜토스타틴 및 클라드리빈), 피리미딘 유사체(예를 들어 플루오로피리미딘, 예컨대 5-플루오로우라실 및 이의 전구약물 예컨대 카페시타빈[Xeloda®]), 플록수리딘, 젬시타빈, 시타라빈, 데시타빈, 랄티트렉세드(토무덱스) 하이드로클로라이드, 클라드리빈 및 6-아자우라실이 포함된다.

[0224] 본 개시내용의 방법에 이용될 수 있는 안트라사이클린의 예에는 다우노루비신(다우노마이신), 다우노루비신(리포솜), 독소루비신(아드리아마이신), 독소루비신(리포솜), 에피루비신, 이다루비신, 발루비신(현재 방광암 치료에만 사용됨) 및 안트라사이클린 유사체인 미톡산트론, 특히 독소루비신이 포함된다.

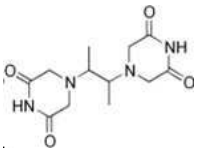
[0225] 본 개시내용의 방법에 이용될 수 있는 항-미소관제의 예에는 빈카 알칼로이드 및 탁산이 포함된다.

[0226] 빈카 알칼로이드에는 완전히 천연 화학물질, 예를 들어 빈크리스틴 및 빈블라스틴과 또한 반-합성 빈카 알칼로

이드, 예를 들어 비노렐빈, 빈데신, 및 빈플루닌이 포함된다.

[0227] 탁산에는 파클리탁셀, 도세탁셀, 아브락산, 카르바지탁셀 및 이의 유도체가 포함된다. 본 명세서에 이용된 탁산의 유도체에는 탁솔과 같은 탁산의 재제형이 포함되며, 예를 들어 미셀 제형에서 유도체에는 합성 화학을 이용하여 탁산인 출발 물질을 변형시키는 화학 유도체도 포함된다.

[0228] 본 개시내용의 방법에 이용될 수 있는 토포이소머라제 억제제에는 유형 I 토포이소머라제 억제제, 유형 II 토포이소머라제 억제제 및 유형 II 토포이소머라제 독이 포함된다. 유형 I 억제제에는 토포테칸, 이리노테칸, 인도테칸 및 인디미테칸이 포함된다. 유형 II 억제제에는 다음 구조를 갖는 ICRF 193 및 제니스테인이 포함된다:

[0229] 

.

[0230] 유형 II 독에는 암사크린, 에토포사이드, 에토포사이드 포스페이트, 테니포사이드, 및 독소루비신 및 플루오로퀴놀론이 포함된다.

[0231] 일 실시형태에서 이용되는 화학요법제의 조합은, 예를 들어 플라틴 및 5-FU 또는 이의 전구약물, 예를 들어 시스플라틴 또는 옥사플라틴 및 카페시타빈 또는 젬시타빈, 예컨대 FOLFOX이다.

[0232] 일 실시형태에서 화학요법은 화학요법 작용제, 특히 세포독성 화학요법제의 조합을 포함한다.

[0233] 일 실시형태에서 화학요법 조합은 플라틴 예컨대 시스플라틴 및 플루오로우라실 또는 카페시타빈을 포함한다.

[0234] 일 실시형태에서는 카페시타빈 및 옥살리플라틴(Xelox)에서의 화학요법 조합이다.

[0235] 일 실시형태에서 화학요법은 폴린산과 5-FU의 조합, 임의로 옥살리플라틴과의 조합이다.

[0236] 일 실시형태에서 화학요법은 폴린산, 5-FU 및 이리노테칸(FOLFIRI)의 조합이고, 임의로 옥살리플라틴(FOLFIRINOX)과 조합이다. 섭생은 다음으로 구성된다: 이리노테칸(90분에 걸쳐 180mg/㎡ IV)과 동시적으로 폴린산(120분에 걸쳐 400mg/㎡[또는 2 x 250mg/㎡] IV); 이어서 플루오로우라실(400-500mg/㎡ IV 볼루스) 그 다음 플루오로우라실(46시간에 걸쳐 2400-3000mg/㎡ 정맥내 주입). 이 주기는 전형적으로 2주마다 반복된다. 상기에 표시된 복용량은 주기마다 다를 수 있다.

[0237] 일 실시형태에서 화학요법 조합은 미세소관 억제제, 예를 들어 빈크리스틴 술페이트, 에포틸론 A, N-[2-[(4-하이드록시페닐)아미노]-3-피리디닐]-4-메톡시벤젠술폰아미드(ABT-751), 탁솔 유래된 화학요법제, 예를 들어 파클리탁셀, 아브락산, 또는 도세탁셀 또는 이의 조합을 이용한다.

[0238] 일 실시형태에서 화학요법 조합은 카페시타빈(젤로다), 플루다라빈 포스페이트, 플루다라빈(플루다라), 데시타빈, 랄티트렉시드(토무덱스), 젬시타빈 하이드로클로라이드 및 클라드리빈과 같은 항대사물질을 포함한다.

[0239] 일 실시형태에서 항암 요법 조합은 mTor 억제제를 이용한다. mTor 억제제의 예에는 에베롤리무스(RAD001), WYE-354, KU-0063794, 파파마이신(시롤리무스), 템시롤리무스, 데포롤리무스(MK-8669), AZD8055 및 BEZ235(NVP-BEZ235)가 포함된다.

[0240] 일 실시형태에서 항암 요법 조합은 MEK 억제제를 이용한다. MEK 억제제의 예에는 AS703026, CI-1040(PD184352), AZD6244(셀루메티닙), PD318088, PD0325901, AZD8330, PD98059, U0126-EtOH, BIX 02189 또는 BIX 02188이 포함된다.

[0241] 일 실시형태에서 화학요법 조합은 AKT 억제제를 이용한다. AKT 억제제의 예에는 MK-2206 및 AT7867이 포함된다.

[0242] 일 실시형태에서 항암 요법은 오로라 키나제 억제제를 이용한다. 오로라 키나제 억제제의 예에는 오로라 A 억제제 I, VX-680, AZD1152-HQPA(바라세르팁), SNS-314 메실레이트, PHA-680632, ZM-447439, CCT129202 및 헤스페라딘이 포함된다.

[0243] 일 실시형태에서 화학요법 조합은 예를 들어 WO2010/038086에 개시된 바와 같은 p38 억제제, 예컨대 *N*-[4-({4-[3-(3-*tert*-부틸-1-*p*-톨릴-1*H*-피라졸)-5-일)우레이도]나프탈렌-1-일옥시}메틸)피리딘-2-일]-2-메톡시아세트아미드를 이용한다.

[0244] 일 실시형태에서 조합은 Bcl-2 억제제를 이용한다. Bcl-2 억제제의 예에는 오바토클락스 메실레이트, ABT-737,

ABT-263(나비톡크락스) 및 TW-37을 포함한다.

[0245] 일 실시형태에서 화학요법 조합은 간사이클로비르를 포함하며, 이는 면역 반응 및/또는 종양 혈관형성을 조절하는데 도움을 줄 수 있다.

[0246] 일 실시형태에서 항암 요법은 PARP 억제제를 포함한다.

[0247] 일 실시형태에서 항암 요법은 DHODH 효소의 활성을 특이적으로 억제하는 암 대사의 억제제를 포함한다.

[0248] 일 실시형태에서 본 개시내용의 화합물은 체크포인트 억제제와 조합하여 (예를 들어 조합 요법에서) 이용된다. 따라서, 본 개시내용은 본 개시내용의 화합물 또는 약학적 조성물, 및 체크포인트 억제제 또는 체크포인트 억제제의 조합을 포함하는 조합 요법을 제공한다.

[0249] 일 실시형태에서 체크포인트 억제제는 PD-1 억제제, PD-L1/L2 억제제, CTLA-4 억제제, 체크포인트 키나제 억제제 1(CHEK1/CHK1), 체크포인트 키나제 억제제 2(CHEK2/CHK2), 모세혈관확장 실조증 및 Rad3 관련된(ATR) 억제제, 모세혈관확장-실조증 돌연변이된(ATM) 억제제, Wee1 이중 특이성 단백질 키나제(Wee1) 억제제, 폴리 ADP 리보스 폴리머라제(PARP) 억제제 및 Myt1 억제제를 포함하는 군으로부터 선택된다.

[0250] 일 실시형태에서 체크포인트 억제제는 PD-1 억제제, PD-L1/L2 억제제, CTLA-4 억제제; 및 이의 조합을 포함하는 군으로부터 선택된다. 일 실시형태에서 PD-1 억제제와 PD-L1 억제제의 조합이 이용된다. 일 실시형태에서 PD-1 및 CTA-4 억제제의 조합이 이용된다. 일 실시형태에서, PD-L1 및 CTA-4 억제제의 조합이 이용된다. 일 실시형태에서, PD-1, PD-L1 및 CTA-4 억제제의 조합이 이용된다.

[0251] 일 실시형태에서, 체크포인트 억제제는 PD-1 억제제이다. 일 실시형태에서, PD-1 억제제는 니볼루맙(OPDIVO®, 5C4, BMS-936558, MDX-1106 및 ONO-4538로도 알려짐), 펨브롤리주맙(Merck; KEYTRUDA®, Lambrolizumab 및 MK-3475로도 알려짐), PDR001(Novartis; 스파르탈리주맙으로도 알려짐), MEDI-0680(AstraZeneca; AMP-514로도 알려짐), 세밉리맙(Regeneron; REGN-2810으로도 알려짐), JS001 또는 "토리팔리맙"(TAIZHOU JUNSHI PHARMA), BGB-A317("Tislelizumab;" Beigene), INCSHR1210(Jiangsu Hengrui Medicine; "캄렐리주맙", SHR-1210으로도 알려짐), TSR-042 또는 "도스탈리맙"(Tesaro Biopharmaceutical, ANB011로도 알려짐), GLS-010(Wuxi/Harbin Gloria Pharmaceuticals; WBP3055라고도 함), STI-1110(Sorrento Therapeutics), AGEN2034 또는 "발스틸리맙"(Agenus), MGA012 또는 "레티판리맙"(Macrogenics), IBI308 또는 "시니틸리맙"(Innovent), BCD-100 또는 "베바시주맙"(Biocad) 및 JTX-4014(Jounce Therapeutics)를 포함하는 군으로부터 선택된다.

[0252] 일 실시형태에서, 체크포인트 억제제는 펨브롤리주맙이다. 일 실시형태에서 체크포인트 억제제는 니볼루맙이다. 일 실시형태에서 체크포인트 억제제는 세미플리맙이다. 일 실시형태에서 체크포인트 억제제는 도스타리맙이다.

[0253] 일 실시형태에서 체크포인트 억제제는 PD-L1 억제제이다. 일 실시형태에서 PD-L1 억제제는 아테졸리주맙(Tecentriq), 아벨루맙(Bavencio), 두르발루맙(Imfinzi), KN035, CK-301(Checkpoint Therapeutics), AUNP12(Aurigene), CA-170(Aurigen/Curis) 및 BMS-986189(BMS)를 포함하는 군으로부터 선택된다.

[0254] 일 실시형태에서, 체크포인트 억제제는 아테졸리주맙이다. 일 실시형태에서, 체크포인트 억제제는 아벨루맙이다. 일 실시형태에서, 체크포인트 억제제는 더발루맙이다.

[0255] 일 실시형태에서, 체크포인트 억제제는 CTLA-4 억제제이다. 일 실시형태에서 CTLA-4 억제제는 이필리무맙(Yervoy), 트레멜리무맙을 포함하는 군으로부터 선택된다

[0256] 일 실시형태에서 체크포인트 억제제는 체크포인트 단백질, 특히 PD-1, PD-L1 또는 CTLA-4와 같이 본 명세서에 개시된 것에 특이적인 항체 또는 결합 단편이다.

[0257] 일 실시형태에서 체크포인트 키나제 억제제는 독립적으로 3-[(아미노카르보닐)아미노]-5-(3-플루오로페닐)-N-(3S)-3-피페리디닐-2-티오펜카르복사미드 하이드로클로라이드; (3R,4S)-4-[[2-(5-플루오로-2-하이드록시페닐)-6,7-디메톡시-4-퀴나졸리닐]아미노]-α,α-디메틸-3-피롤리딘메탄올 디하이드로클로라이드; 4,4'-디아세틸디페닐우레아 비스(구아닐히드라존) 디토실레이트; 9-하이드록시-4-페닐-피롤로[3,4-c]카르바졸-1,3(2H,6H)-디온; (R)-α-아미노-N-[5,6-디하이드로-2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-옥소-1H-피롤로[4,3,2-ef][2,3]벤조디아제핀-8-일]-사이클로헥산아세트아미드;9,10,11,12-테트라하이드로-9,12-에폭시-1H-디인돌로[1,2,3-fg:3',2',1'-kl]피롤로[3,4-i][1,6]벤조디아조신-1,3(2H)-디온; 4'-[5-[[3-[(사이클로프로필아미노)메틸]페닐]아미노]-1H-피라졸-3-일]-[1,1'-비페닐]-2,4-디올; 및 (R)-5-((4-((모르폴린-2-일메틸)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)피라진-2-카르보니트릴(CCT245737)로부터 선택된다.

[0258] 일 실시형태에서 본 명세서의 방법에 이용된 하나 이상의 요법은 규칙적이며, 즉 종종 다른 요법의 방법과 동시에 제공되는 저용량의 항암 약물로의 연속적이거나 빈번한 치료이다.

[0259] 일 실시형태에서, 예를 들어 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8회의 치료(예컨대 화학요법)의 다중 주기의 사용이 제공된다.

[0260] 본 명세서의 맥락에서 "포함하는"은 "포괄하는"을 의미하도록 의도된다. 기술적으로 적절한 경우, 발명의 실시형태는 조합될 수 있다.

[0261] 실시형태는 특정 특성/요소를 포함하는 것으로 본 명세서에서 기술된다. 개시내용은 또한 상기 특성/요소로 구성되거나 본질적으로 구성되는 별도의 실시형태로 확장된다.

[0262] 특허 및 출원과 같은 기술 참고자료는 본 명세서에 참고로 포함되어 있다.

[0263] 본 명세서에 구체적이고 명시적으로 언급된 임의의 실시형태는 단독으로 또는 하나 이상의 추가 실시형태와 조합하여 면책조항의 기초를 형성할 수 있다.

[0264] 발명은 이제 다음 실시예를 참조하여 기술될 것이며, 이는 단지 예시일 뿐이고 본 발명의 범주를 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.

[0265] **실시예**

[0266] 본 화합물은 본 명세서에 참고로 포함된 WO2020/039093 및 PCT/SG2021/050095에 기술된 것과 유사한 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0267] **일반 방법 1**

[0268] 플라스크에 1,4-디옥산(6mL) 내 2,4,6-트리클로로피리미딘-5-올(1.0 eq), tert-부틸 N-(2-하이드록시에틸)카르바메이트(1.10 eq), 트리페닐포스핀(1.20 eq) 및 디이소프로필 아조디카르복실레이트(1.20 eq)를 충진하고 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 진공에서 농축 건조하여 잔류물을 얻었고, 이를 이소헥산 내 15% EtOAc로 용리하는 실리카(40g 카트리지)를 통한 자동화된 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 원하는 생성물을 고체로 얻었다.

[0269] **일반 방법 2a**

[0270] 적합한 둥근 바닥 플라스크 또는 반응-바이알에 아릴 할라이드(1 당량), 아민(1.1 당량), 메탄올 또는 에탄올(10mL/mmol) 및 트리에틸아민(2 당량)을 충진하고 주위 온도에서 3-16시간 동안 교반했다(UPLC 분석으로 반응을 모니터링함). 반응 혼합물을 증발 건조시키고, 생성된 잔류물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배시켰다. 유기상을 분리하고 포화된 중탄산염 용액, 물, 염수로 순차적으로 세정한 다음 황산나트륨으로 건조시키고 여과하고 증발시켰다. 정제는 필요한 경우 크로마토그래피 또는 마쇄에 의해 수행되었다.

[0271] **일반 방법 2b**

[0272] 미네랄 오일(1.00 eq) 내 60% 수소화나트륨 및 THF 내 인돌-3-에탄올(1.10 eq)의 용액을 30분 동안 교반하고 -78C에서 THF 내 적절한 클로로피리미딘(1.00 eq)의 용액에 첨가했다. 혼합물을 밤새 교반하면서 시간이 지남에 따라 냉각조를 건조시켰다(천천히 예열). 반응물을 DCM에 희석한 다음 혼합물을 2.5M 시트르산 용액 및 물로 세정하였다. 유기상을 농축 건조하여 생성물을 얻었다. 정제는 필요한 경우 크로마토그래피 또는 마쇄에 의해 수행되었다.

[0273] **일반 방법 3**

[0274] 디클로로메탄(10mL/mmol) 내 Boc-보호된 아민(1.0eq)의 용액을 1,4-디옥산(25.0eq) 내 4N 염화수소 용액으로 처리하고 생성된 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반했다. 반응물을 농축하고 생성된 잔류물을 디에틸 에테르(50mL/mmol)로 마쇄하고, 여과하고, 진공 하에 건조시켜 원하는 생성물을 얻었다.

[0275] **일반 방법 4**

[0276] 이소-프로판-2-올 내 적절한 중간체(1.0 eq)의 용액을 트리에틸아민(14 eq)으로 처리하고 생성된 혼합물을 마이크로웨이브(CEM, 200와트)에서 110 내지 160℃에서 2-6시간 동안 교반했다. 반응물을 농축 건조시켜 고체 잔류물을 얻었고, 이를 교반하면서 물에 현탁시켰다. 혼합물을 여과하고 고체를 진공 하에 건조시켜 원하는 생성물을 고체로 얻었다. 정제는 필요한 경우 크로마토그래피 또는 마쇄에 의해 수행되었다.

[0277] **일반 방법 5a**

[0278] 적합한 둥근 바닥 플라스크 또는 반응-바이알에 아릴 할라이드(1당량), 아릴 보론산(1.5-2.0당량), 탄산칼륨(1.5-2.0 당량), 디옥산/물([5:1] 약 60부피)을 충진하였다. 헤드 공간을 질소 가스로 플러시한 다음, [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) 디클로라이드(0.2-0.3 당량)를 첨가했다. 반응 혼합물을 UPLC 분석에 의해 결정된 바와 같이 완료될 때까지 질소 하에 100℃에서 2-24시간 동안 가열했다. 반응 혼합물을 증발 건조시켰다. 정제는 필요한 경우 크로마토그래피 또는 마쇄에 의해 수행되었다.

[0279] **일반 방법 5b**

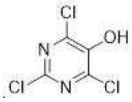
[0280] 적합한 둥근 바닥 플라스크 또는 반응-바이알에 아릴 할라이드(1당량), 아릴 보론산(1.5-2.0당량), 제3인산칼륨(0.5M 수성 용액, 1.5-2.0당량), 디옥산을 충진하였다. 헤드 공간을 질소 가스로 플러시한 다음 클로로(2-디사이클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II)(0.2-0.3 eq)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 UPLC 분석에 의해 결정된 바와 같이 완료될 때까지 질소 하에 100℃에서 2-24시간 동안 가열했다. 정제는 필요한 경우 크로마토그래피 또는 마쇄에 의해 수행되었다.

[0281] **일반 방법 5c**

[0282] 톨루엔(4mL) 내 클로로-아릴(1.00 eq)을 (트리-n-부틸스타닐)아릴(1.10 eq)에 이어 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(0.2 eq)에 첨가하였다. 용액을 110℃에서 1시간 동안 가열하였다. 완료 시, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 반응물을 농축 건조시켰다. 정제는 필요한 경우 크로마토그래피 또는 마쇄에 의해 수행되었다.

[0283] **실시예 1의 중간체**

[0284] **1.1 2,4,6-트리클로로피리미딘-5-올**

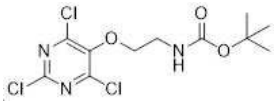
[0285]  디클로로메탄(35mL) 내 2,4,6-트리클로로-5-메톡시-피리미딘(1.05g, 4.92mmol, 1.0 eq)의 교반된 용액을 0℃로 냉각시키고 디클로로메탄(17mL, 17.2mmol, 3.5 eq) 내 1M 삼브롬화붕소의 용액으로 처리하고, 생성된 혼합물을 주위 온도에서 16시간 동안 교반하였다.

[0286] 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고 메탄올(10mL)과 물(50mL)을 순차적으로 첨가하여 희석하고, 생성된 혼합물을 디클로로메탄(2 × 30mL)으로 추출하였다. 조합한 유기 추출물을 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 진공에서 농축하여 2,4,6-트리클로로피리미딘-5-올을 회백색 고체(1.01g, 4.81mmol, 98% 수율)로 얻었다.

[0287] 이 물질은 추가 정제 없이 다음 단계에 직접적으로 사용되었다. UPLC-MS 분석(2분, 산성): rt = 0.79분, m/z = 196.9/198.9/200.9 [M-H]-, 93% 순도.

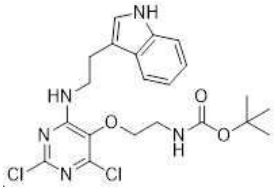
[0288] ^{13}C NMR(101MHz, DMSO) δ 149.73, 145.68, 145.64.

[0289] **1.2 tert-부틸 N-[2-(2,4,6-트리클로로피리미딘-5-일)옥시에틸]카르바메이트**

[0290]  2,4,6-트리클로로피리미딘-5-올(0.35g, 1.63mmol, 1.0 eq) 및 tert-부틸 N-(2-하이드록시에틸)카르바메이트(0.28mL, 1.80mmol, 1.10 eq)를 사용하여 일반 방법 1에 따라 제조됨.

[0291] 조 물질을 이소헥산 내 15% EtOAc로 용리하는 컬럼 크로마토그래피(40g 카트리지)에 의해 정제하여 tert-부틸 N-[2-(2,4,6-트리클로로피리미딘-5-일)옥시에틸]카르바메이트(0.42g,1.21mmol, 74.21% 수율)을 백색 고체로 얻었다. UPLC-MS 분석(2분 염기성): rt = 1.18분, 이온화 없음), 100% 순도. ^{1}H NMR(400MHz, DMSO-D6) δ 7.03(t, J = 5.6Hz, 1H), 4.13(t, J = 5.7Hz, 2H), 3.37 - 3.33(m, 2H), 1.39(s, 9H).

[0292] **1.3 tert-부틸 N-[2-[2,4-디클로로-6-[2-(1H-인돌-3-일)에틸아미노]피리미딘-5-일]옥시에틸]카르바메이트**

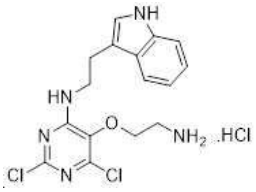
[0293]  tert-부틸 N-[2-(2,4,6-트리클로로피리미딘-5-일)옥시에틸]카르바메이트(0.36g, 1.05mmol, 1.0 eq) 및 트립타민(0.18g, 1.10mmol, 1.05 eq)을 사용하여 일반 방법 2a에 따라 제조됨. 반응물을 농축 건조시키고 잔류물을 물(25mL)에 분산시켰다.

[0294] 생성된 현탁액을 여과하여 tert-부틸 N-[2-[2,4-디클로로-6-[2-(1H-인돌-3-일)에틸아미노]피리미딘-5-일]옥시에틸]카르바메이트(500mg, 1.05mmol, 99.99% 수율)을 회백색 고체로 얻었다. 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0295] UPLC-MS 분석(2분 염기성): rt = 1.25분(M+H+ = 466.2/468.3/470.3), 98% 순도

[0296] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.83 (s, 1H), 8.03 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.35 (dt, J = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.13 - 7.00 (m, 2H), 7.03 - 6.93 (m, 1H), 3.92 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.62 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.30 - 3.22 (m, 2H), 2.99 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.39 (s, 9H).

[0297] **1.4 5-(2-아미노에톡시)-2,6-디클로로-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]피리미딘-4-아민;염산염**

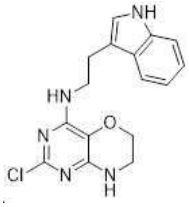
[0298]  tert-부틸 N-[2-[2,4-디클로로-6-[2-(1H-인돌-3-일)에틸아미노]피리미딘-5-일]옥시에틸]카르바메이트(1.00 eq, 0.50g, 1.05mmol)를 일반 방법 3에 따라 제조하여 5-(2-아미노에톡시)-2,6-디클로로-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]피리미딘-4-아민;염산염(0.47g, 1.05mmol, 99.97% 수율)을 회백색 고체로 얻었다.

[0299] 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0300] UPLC-MS 분석(2분 염기성): rt = 1.09분(M+H+ = 366.2/368.2/370.2), 92% 순도.

[0301] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.86 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.38 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.30 (s, 3H), 7.67 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.14 - 7.04 (m, 1H), 7.04 - 6.94 (m, 1H), 4.14 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.70 - 3.58 (m, 2H), 3.23 (h, J = 5.5 Hz, 2H), 3.06 - 2.91 (m, 2H).

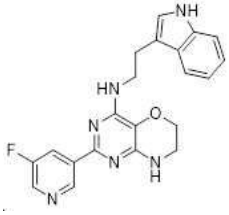
[0302] **1.5 2-클로로-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민**

[0303]  5-(2-아미노에톡시)-2,6-디클로로-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]피리미딘-4-아민;염산염(1.00 eq, 0.25g, 0.571mmol)을 사용하여 일반 방법 4에 따라 제조하여 2-클로로-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(0.18g, 0.488mmol, 85.52% 수율)을 회백색 고체로 얻었다. 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0304] UPLC-MS 분석(2분 염기성): rt = 1.03분(M+H+ = 330.2/332.2), 91% 순도

[0305] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.79 (s, 1H), 7.67 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.22 - 6.91 (m, 4H), 6.61 (s, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.60 - 3.48 (m, 2H), 3.39 (s, 2H), 2.90 (t, J = 7.9 Hz, 2H).

[0306] **실시예 1 2-(5-플루오로-3-피리딜)-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민**



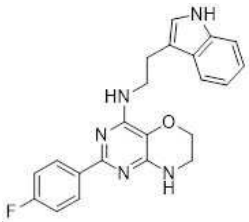
[0307] 2-클로로-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(1.0 eq, 150mg, 0.414mmol) 및 5-플루오로피리딘-3-보론산(2.0 eq, 117mg, 0.828mmol)을 사용하여 일반 방법 5b에 따라 제조됨. 조 물질을 이소-헥산 내 90에서 100%(v/v) EtOAc의 구배로 용리하는 컬럼 크로마토그래피(40g 컬럼)에 의해 정제하여 2-(5-플루오로-3-피리딜)-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(50mg,0.128mmol, 30.94% 수율)을 회백색 고체로 얻었다.

[0308] UPLC-MS 분석(4분 염기성): rt = 1.79분(M+H+ = 391.3), 100% 순도.

[0309] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.81 (s, 1H), 9.23 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.28 - 8.15 (m, 1H), 7.63 (dd, J = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.34 (dt, J = 7.9, 0.9 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.14 - 7.03 (m, 1H), 7.03 - 6.95 (m, 1H), 6.92 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.45 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.25 - 4.08 (m, 2H), 3.80 - 3.62 (m, 2H), 3.45 (q, J = 3.8 Hz, 2H), 3.07 - 2.91 (m, 2H).

[0310] ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-D6) δ -128.14.

[0311] **실시예 2 2-(4-플루오로페닐)-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민**

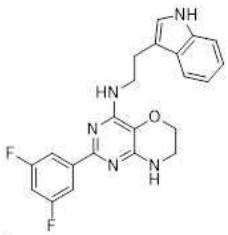


[0312] 2-클로로-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(65mg, 0.18mmol, 1.0 eq) 및 4-플루오로벤젠보론산(50mg, 0.359mmol, 2.0 eq)을 사용하여 일반 방법 5b에 따라 제조됨. 조 물질을 이소-헥산 내 30 내지 80%(v/v) EtOAc의 구배로 용리하는 컬럼 크로마토그래피(20g 컬럼)로 정제하여 2-(4-플루오로페닐)-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(33mg, 0.0839mmol, 46.77% 수율)을 담황색 고체로 얻었다.

[0313] UPLC-MS 분석(4분 염기성): rt = 2.00분(M+H+ = 390.3, M-H- = 388.2), 99% 순도.

[0314] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.81 (s, 1H), 8.38 - 8.11 (m, 2H), 7.63 (dt, J = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.35 (dt, J = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 7.33 - 7.12 (m, 3H), 7.14 - 7.03 (m, 1H), 7.03 - 6.94 (m, 1H), 6.84 - 6.67 (m, 1H), 6.27 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.24 - 4.06 (m, 2H), 3.83 - 3.63 (m, 2H), 3.43 (q, J = 3.7 Hz, 2H), 3.11 - 2.89 (m, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-D6) δ -113.65.

[0315] **실시예 3 2-(3,5-디플루오로페닐)-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민**



[0316] 2-클로로-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(65mg, 0.18mmol, 1.0 eq) 및 3,5-디플루오로벤젠보론산(57mg, 0.36mmol, 2.0 eq)을 사용하여 일반 방법 5b

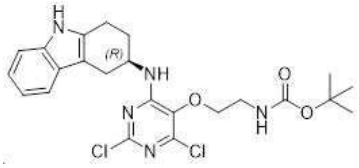
에 따라 제조됨. 조 물질을 이소-헥산 내 30 내지 80%(v/v) EtOAc의 구배로 용리하는 컬럼 크로마토그래피(20g 카트리지)에 의해 정제하여 2-(3,5-디플루오로페닐)-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(9.0mg, 0.0221mmol, 12.32% 수율)을 회백색 고체로 얻었다.

[0317] UPLC-MS 분석(4분, 염기성): rt = 2.14분, m/z = 408.2 [M+H]+, 100% 순도.

[0318] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.82 (s, 1H), 7.95 - 7.76 (m, 2H), 7.65 (dd, J = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.41 - 7.31 (m, 1H), 7.31 - 7.22 (m, 1H), 7.19 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.12 - 7.04 (m, 1H), 7.02 - 6.93 (m, 1H), 6.93 - 6.84 (m, 1H), 6.42 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.20 - 4.06 (m, 2H), 3.79 - 3.61 (m, 2H), 3.44 (q, J = 3.7 Hz, 2H), 3.03 - 2.88 (m, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-D6) δ -110.27.

[0319] **실시예 4에 대한 중간체**

[0320] **4.1 tert-부틸 N-[2-[2,4-디클로로-6-[[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-일]아미노]피리미딘-5-일]옥시에틸]카르바메이트**



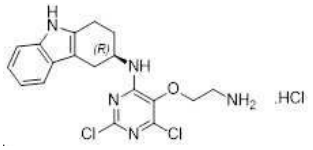
[0321] 50℃에서 에탄올(3mL) 내 tert-부틸 N-[2-(2,4,6-트리클로로 피리미딘-5-일)옥시에틸]카르바메이트(0.34g, 0.99mmol, 1.0 eq) 및 (R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-아민(203mg, 1.09mmol, 1.10 eq)을 사용하여 일반 방법 2a에 따라 제조됨.

[0322] 반응물을 진공에서 농축 건조시켜 유성 잔류물을 얻었으며, 이를 물(25mL)에 분산시켰다. 생성된 현탁액을 여과하고 고체를 진공 하에 건조시켜 tert-부틸 N-[2-[2,4-디클로로-6-[[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-일]아미노]피리미딘-5-일]옥시에틸]카르바메이트(0.33g, 0.693mmol, 70.33% 수율)를 회백색 고체로 얻었다. 이 물질은 추가 정제로 다음 단계에서 직접적으로 사용되었다.

[0323] UPLC-MS 분석(2분, 염기성): rt = 1.30분, m/z = 492.1/494.1/496.1 [M+H]+, 97% 순도.

[0324] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.75 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.93 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.00 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.19 - 2.96 (m, 2H), 2.88 (s, 2H), 2.78 - 2.63 (m, 1H), 2.13 (s, 1H), 2.08 - 1.96 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.18 (t, J = 7.4 Hz, 1H).

[0325] **4.2 (3R)-N-[5-(2-아미노에톡시)-2,6-디클로로-피리미딘-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-아민; 염산염**



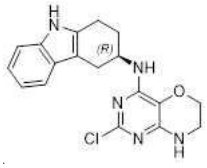
[0326] tert-부틸 N-[2-[2,4-디클로로-6-[[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-일]아미노]피리미딘-5-일]옥시에틸]카르바메이트(500mg, 0.99mmol, 1.0 eq)를 사용하여 일반 방법 3에 따라 제조됨.

[0327] 조 생성물을 메탄올(3mL)에 용해시키고, 생성된 교반된 용액을 디에틸 에테르(50mL)로 처리하였다. 생성된 현탁액을 여과하고 고체를 디에틸 에테르로 세정하여 (3R)-N-[5-(2-아미노에톡시)-2,6-디클로로-피리미딘-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-아민;염산염(0.33g, 0.693mmol, 70.33% 수율)을 회백색 고체로 얻었다. 이 물질은 임의의 추가 정제 없이 다음 단계에 직접적으로 사용되었다.

[0328] UPLC-MS 분석(2분, 염기성): rt = 1.17분, m/z = 392.1/394.1/396.1 [M+H]+, 90% 순도.

[0329] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.77 (s, 1H), 8.26 (s, 3H), 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.94 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.19 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.31 - 3.22 (m, 2H), 3.02 (dd, J = 14.8, 5.5 Hz, 1H), 2.98 - 2.70 (m, 3H), 2.22 - 2.00 (m, 2H).

[0330] **4.3 2-클로로-N-[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-일]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민**

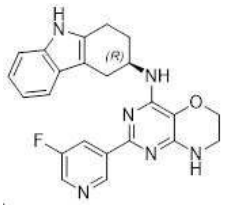


[0331] (3R)-N-[5-(2-아미노에톡시)-2,6-디클로로-피리미딘-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-아민;염산염(130mg, 0.27mmol, 1.0 eq)을 사용하여 일반 방법 4에 따라 제조하여 2-클로로-N-[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-일]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(98mg, 0.273mmol, 99.92% 수율)을 회백색 고체로 얻었다. 이 물질은 추가 정제 없이 다음 단계에 직접적으로 사용되었다.

[0332] UPLC-MS 분석(2분, 염기성): rt = 1.08분, m/z = 356.2/358.2 [M+H]+, 99% 순도.

[0333] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.70 (s,1H), 7.53 - 7.06 (m,3H), 7.10 - 6.80 (m,2H), 6.42 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.27 (s,1H), 4.09 (s,2H), 3.40 (s,2H), 3.02 - 2.78 (m,3H), 2.67 - 2.59(m,1H), 2.00 (s,2H).

[0334] **실시예 4 2-(5-플루오로-3-피리딜)-N-[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-일]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5, 4-b][1,4]옥사진-4-아민**

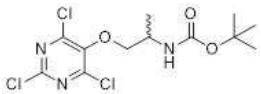


[0335] 2-클로로-N-[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-일]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(95mg, 0.26mmol, 1.0 eq) 및 5-플루오로피리딘-3-보론산(74mg, 0.53mmol, 2.0 eq)을 사용하여 일반 방법 5b에 따라 제조됨. 조 물질을 이소-헥산 내 90에서 100%(v/v) EtOAc의 구배로 용리하는 컬럼 크로마토그래피(40g 카트리지)에 의해 정제하여 2-(5-플루오로-3-피리딜)-N-[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-일]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(48mg, 0.115mmol, 43.61% 수율)을 회백색 고체로 얻었다. UPLC-MS 분석(4분, 염기성): rt = 1.95분, m/z = 417.2 [M+H]+, 100% 순도.

[0336] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.73 (s, 1H), 9.18 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.27 - 8.11 (m, 1H), 7.33 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.26 (dt, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.08 - 6.85 (m, 3H), 6.17 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.65 - 4.43 (m, 1H), 4.27 - 4.07 (m, 2H), 3.52 - 3.41 (m, 2H), 3.06 (dd, J = 14.9, 5.3 Hz, 1H), 3.01 - 2.88 (m, 1H), 2.88 - 2.78 (m, 1H), 2.74 - 2.63 (m, 1H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 2.07 - 1.92 (m, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-D6) δ -128.07.

[0337] **실시예 5에 대한 중간체**

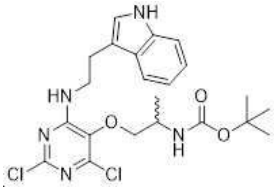
[0338] **5.1 tert-부틸 N-[1-메틸-2-(2,4,6-트리클로로피리미딘-5-일)옥시-에틸]카르바메이트**



[0339] 2,4,6-트리클로로피리미딘-5-올(0.30g, 1.43mmol, 1.0 eq) 및 N-Boc-2-아미노-1-프로판올(0.24mL, 1.57mmol, 1.10 eq)을 사용하여 일반 방법 1에 따라 제조됨.

[0340] 반응물을 농축 건조시키고 잔류물을 이소-헥산 내 18-20% EtOAc로 용리하는 실리카(40g 카트리지)를 통한 자동화된 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 tert-부틸 N-[1-메틸-2-(2,4,6-트리클로로피리미딘-5-일)옥시-에틸]카르바메이트(208mg, 0.583mmol, 40.81% 수율)를 백색 고체로 얻었다. UPLC-MS 분석(2분, 염기성): rt = 1.26분, 이온화 없음, 100% 순도. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 6.92 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.01 (q, J = 5.0 Hz, 2H), 3.86 (dd, J = 13.8, 7.2 Hz, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.18 (dd, J = 9.2, 6.8 Hz, 3H)

[0341] **5.2 tert-부틸 N-[2-[2,4-디클로로-6-[2-(1H-인돌-3-일)에틸아미노]피리미딘-5-일]옥시-1-메틸-에틸]카르바메이트**



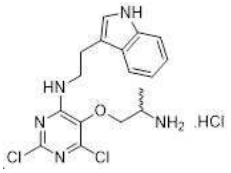
[0342] tert-부틸 N-[1-메틸-2-(2,4,6-트리클로로피리미딘-5-일)옥시-에틸]카르바메이트(0.21g, 0.58mmol, 1.0 eq) 및 트립타민(0.098g, 0.61mmol, 1.05 eq)을 사용하여 일반 방법 2a에 따라 제조됨. 반응물을 농축 건조시켜 유성 잔류물을 얻었으며, 이를 교반하면서 물(25mL)에 현탁시켰다.

[0343] 생성된 현탁액을 여과하여 tert-부틸 N-[2-[2,4-디클로로-6-[2-(1H-인돌-3-일)에틸아미노]피리미딘-5-일]옥시-1-메틸-에틸]카르바메이트(267mg, 0.478mmol, 81.95% 수율)를 회백색 고체로 얻었다. 이 물질은 추가 정제 없이 다음 단계에 직접적으로 사용되었다.

[0344] UPLC-MS 분석(2분, 염기성): rt = 1.30분, m/z = 480.2 [M+H]+, 86% 순도.

[0345] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.87 - 10.82 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.35 (dt, J = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.12 - 6.94 (m, 3H), 3.87 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.72 (dt, J = 9.5, 4.8 Hz, 1H), 3.68 - 3.58 (m, 2H), 3.00 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 1.40 (s, 8H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.07 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

[0346] **5.3 5-(2-아미노프로폭시)-2,6-디클로로-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]피리미딘-4-아민;HCl**



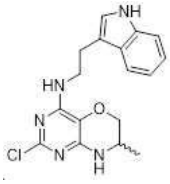
[0347] tert-부틸 N-[2-[2,4-디클로로-6-[2-(1H-인돌-3-일)에틸아미노]피리미딘-5-일]옥시-1-메틸-에틸]카르바메이트(0.27g, 0.56mmol, 1.0 eq을 사용하여 일반 방법 3에 따라 제조하여 5-(2-아미노프로폭시)-2,6-디클로로-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]피리미딘-4-아민;염산염(0.26g, 0.530mmol, 95.42% 수율)을 회백색 고체로 얻었다.

[0348] 이 물질은 추가 정제 없이 다음 단계에 직접적으로 사용되었다.

[0349] UPLC-MS 분석(2분, 염기성): rt = 1.09분, m/z = 380.2/382.2/384.1 [M+H]+, 85% 순도.

[0350] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.86 (s, 1H), 8.32 (t, J = 5.7 Hz, 3H), 7.67 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.39 - 7.28 (m, 1H), 7.21 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.12 - 7.05 (m, 1H), 7.04 - 6.94 (m, 1H), 4.07 - 3.95 (m, 2H), 3.64 (q, J = 6.7 Hz, 3H), 3.03 - 2.95 (m, 2H), 1.26 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

[0351] **5.4 2-클로로-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7-메틸-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민**



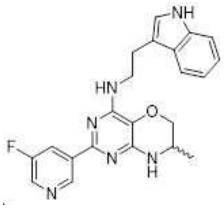
[0352] 5-(2-아미노프로폭시)-2,6-디클로로-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]피리미딘-4-아민;HCl(0.20g, 0.48mmol, 1.0 eq)을 사용하여 일반 방법 4에 따라 제조하여 2-클로로-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7-메틸-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(0.17g, 0.500mmol, 83.4% 수율)을 회백색 고체로 얻었다. 이 물질은 추가 정제 없이 다음 단계에 직접적으로 사용되었다.

[0353] UPLC-MS 분석(2분, 염기성): rt = 1.09분, m/z = 344.2/346.1 [M+H]+, 100% 순도.

[0354] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.79 (s, 1H), 7.67 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26 - 7.14 (m, 2H), 7.07 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.64 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.19 - 4.03 (m, 1H), 3.74 - 3.41 (m, 4H), 2.90 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 1.11 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

[0355] **실시예 5 2-(5-플루오로-3-피리딜)-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7-메틸-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-**

b][1,4]옥사진-4-아민



[0356] 2-클로로-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7-메틸-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(80mg, 0.23mmol, 1.0 eq) 및 5-플루오로피리딘-3-보론산(66mg, 0.47mmol, 2.0 eq)을 사용하여 일반 방법 5b에 따라 제조됨. 조 물질을 이소-헥산 내 30 내지 70%(v/v) EtOAc의 구배로 용리하는 컬럼 크로마토그래피(20g 카트리지)에 의해 정제하여 2-(5-플루오로-3-피리딜)-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7-메틸-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(55mg, 0.136mmol, 58.44% 수율)을 회백색 고체로 얻었다. UPLC-MS 분석(4분, 염기성): rt = 1.91분, m/z = 405.2 [M+H]+, 100% 순도.

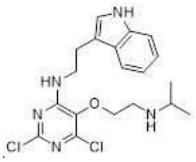
[0357] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.81 (s, 1H), 9.23 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.31 - 8.14 (m, 1H), 7.72 - 7.59 (m, 1H), 7.39 - 7.29 (m, 1H), 7.20 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.11 - 7.04 (m, 1H), 7.04 - 6.93 (m, 2H), 6.48 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.26 - 4.11 (m, 1H), 3.81 - 3.65 (m, 3H), 3.61 (tt, J = 6.9, 5.5, 3.9 Hz, 1H), 2.99 (dd, J = 8.8, 6.4 Hz, 2H), 1.17 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

[0358] ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-D6) δ -128.12.

[0359] 실시예 5(51mg, 0.125mmol)를 키랄 분리하여 2개의 거울상이성질체 **실시예 8** 및 **실시예 9**를 제공하였다.

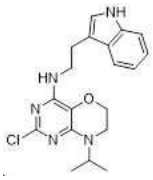
[0360] **실시예 6에 대한 중간체**

[0361] **6.1 N-(2-(1H-인돌-3-일)에틸)-2,6-디클로로-5-(2-(이소프로필아미노)에톡시)피리미딘-4-아민**



[0362] 1,2,디클로로에탄(10mL) 내 5-(2-아미노에톡시)-2,6-디클로로-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]피리미딘-4-아민 염산염(134mg, 0.33mmol, 1.0 eq), 트리에틸아민(0.046mL, 0.33mmol, 1.0 eq), 아세트산(0.038mL, 0.67mmol, 2.0 eq) 및 아세톤(0.074mL, 0.99mmol, 3.0 eq)의 교반된 용액을 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(106mg, 0.49mmol, 1.5 eq)로 처리하고, 생성된 혼합물을 4시간 동안 교반하였다. 메탄올(1mL)을 첨가하여 반응을 켄칭하고, 생성된 혼합물을 진공에서 증발 건조시켰다. 잔류물을 EtOAc(10mL)와 물(10mL) 사이에 분배하였다. 유기상을 수집하고 물(3 × 10mL)로 세정한 후 건조(Na_2SO_4)시키고, 여과하고 증발 건조시켜 2,6-디클로로-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-5-[2-(이소프로필아미노)에톡시]피리미딘-4-아민(160mg, 0.314mmol, 94.45% 수율)을 베이지색 오일로 얻었다. 이 물질은 추가 정제로 다음 단계에서 직접적으로 사용되었다. UPLC-MS 분석(2분, 염기성): rt = 1.28분, m/z = 408.2/410.2/412.2 [M+H]+, 97% 순도. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.85 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 7.61 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.35 (dt, J = 8.2, 0.9 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.08 (ddd, J = 8.1, 7.0, 1.2 Hz, 1H), 6.99 (ddd, J = 8.0, 6.9, 1.1 Hz, 1H), 3.89 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.62 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.98 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.77 (d, J = 26.7 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 6.3 Hz, 6H).

[0363] **6.2 2-클로로-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-8-이소프로필-6,7-디하이드로피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민**



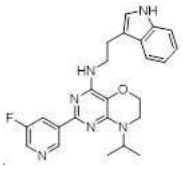
[0364] 2,6-디클로로-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-5-[2-(이소프로필아미노)에톡시]피리미딘-4-아민(160mg, 0.31mmol, 1.0 eq)을 사용하여 일반 방법 4에 따라 제조됨. 반응물을 EtOAc(10mL)와 물(10mL) 사이에 분배시켰다. 수성상을 EtOAc(2 × 10mL)로 추출하고 조합한 유기물을 건조(Na_2SO_4)시키고, 여과하고 증발 건조시켜서 2-클로로-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-8-이소프로필-6,7-디하이드로피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(136mg,

0.344mmol, 109.47% 수율)을 갈색 오일로 얻었다. 이 물질은 추가 정제로 다음 단계에서 직접적으로 사용되었다.

[0365] UPLC-MS 분석(염기성, 2분): rt = 1.25분, m/z = 372.2/374.2 [M+H]+, 94% 순도.

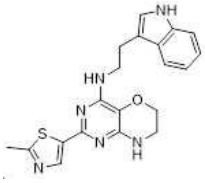
[0366] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.79 (s, 1H), 7.67 (dt, J = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.33 (dt, J = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.07 (ddd, J = 8.1, 7.0, 1.2 Hz, 1H), 6.98 (ddd, J = 8.0, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 6.56 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.73 (hept, J = 6.8 Hz, 1H), 4.09 (dd, J = 5.0, 3.7 Hz, 2H), 3.57 - 3.49 (m, 2H), 3.36 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 2.90 (dd, J = 8.8, 6.5 Hz, 2H), 1.10 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

[0367] **실시예 6 2-(5-플루오로-3-피리딜)-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-8-이소프로필-6,7-디하이드로피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민**



[0368] 2-클로로-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-8-이소프로필-6,7-디하이드로피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(145mg, 0.37mmol, 1.0 eq) 및 5-플루오로 피리딘-3-보론산(103mg, 0.73mmol, 2.0 eq)을 사용하여 일반 방법 5b에 따라 제조됨. 조 물질을 이소-헥산 내 20 내지 40%(v/v) EtOAc의 구배로 용리하는 컬럼 크로마토그래피(40g 카트리지)에 의해 정제하여 2-(5-플루오로-3-피리딜)-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-8-이소프로필-6,7-디하이드로피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(85mg, 0.190mmol, 51.93% 수율)을 베이지색 고체로 얻었다. UPLC-MS 분석(염기성, 4분): rt = 2.29분, m/z = 433.3 [M+H]+, 97% 순도. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.81 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.60 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.07 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.39 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 5.07 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 4.18 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 3.72 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.42 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 2.98 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.17 (d, J = 6.7 Hz, 6H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-D6) δ -128.13.

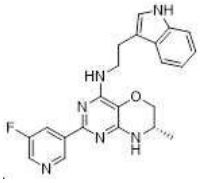
[0369] **실시예 7 N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-2-(2-메틸티아졸-5-일)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민**



[0370] 2-클로로-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(1.00 eq, 200mg, 0.606mmol) 및 2-메틸-5-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3-티아졸(1.50 eq, 205mg, 0.910mmol)을 사용하여 일반 방법 5b에 따라 제조됨. 조 물질을 EtOAc/DCM 70%-90% 구배로 용리하는 컬럼 크로마토그래피(40g 카트리지)에 의해 정제하여 N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-2-(2-메틸티아졸-5-일)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(98mg, 0.239mmol, 39.39% 수율)을 갈색 고체로 얻었다. UPLC-MS 분석(염기성, 4분): rt =1.70분, m/z = 393.0 [M+H]+, 96% 순도.

[0371] 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.81 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (dt, J = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.36 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.12 - 4.08 (m, 2H), 3.63 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.41 (t, J = 3.8 Hz, 2H), 2.99 - 2.92 (m, 2H), 2.64 (s, 3H).

[0372] **실시예 8 (7S)-2-(5-플루오로-3-피리딜)-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7-메틸-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민**



[0373] 표제 화합물(17mg, 0.0420mmol, 33.66% 수율)

[0374] 화학적 순도: 99.94%, m/z = 405.3

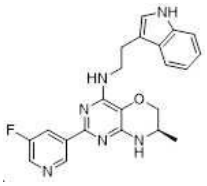
[0375] 거울상이성질체 과잉: 98.6

[0376] UPLC-MS 분석(6분, 염기성, EtOH, 30% NH3): rt = 2.99분, m/z = 405.3 [M+H]+, 100% 순도.

[0377] 19F NMR(376MHz, DMSO-D6) δ -128.12

[0378] 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.81 (s, 1H), 9.23 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.22 (m, 1H), 7.63 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.34 (dt, J = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.07 (m, , 1H), 7.02 - 6.93 (m, 2H), 6.48 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.23 - 4.15 (m, 1H), 3.70 (dd, J = 10.4, 6.8 Hz, 3H), 3.61 (s, 1H), 3.03 - 2.95 (m, 2H), 1.16 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

[0379] **실시예 9: (7R)-2-(5-플루오로-3-피리딜)-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7-메틸-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민**



[0380] 표제 화합물(17mg, 0.0420mmol, 33.66% 수율)

[0381] 화학적 순도: 99.93%, m/z = 405.3

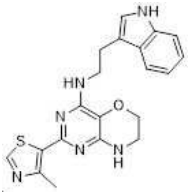
[0382] 거울상이성질체 과잉: 95.8

[0383] 19F NMR (376MHz, DMSO-D6) δ -128.12.

[0384] UPLC-MS 분석(6분, 염기성, EtOH, 30% NH3): rt = 3.36분, m/z = 405.3 [M+H]+, 100% 순도.

[0385] 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.81 (s, 1H), 9.23 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.22 (m, 1H), 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.34 (dt, J = 8.2, 0.9 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.07 (m, 1H), 7.02 - 6.93 (m, 2H), 6.48 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.23 - 4.15 (m, 1H), 3.70 (dd, J = 10.4, 6.9 Hz, 3H), 3.61 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 3.03 - 2.95 (m, 2H), 1.16 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

[0386] **실시예 10 N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-2-(4-메틸티아졸-5-일)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민**



[0387] 2-클로로-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(1.00 eq, 95mg, 0.289mmol) 및 4-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3-티아졸(1.50 eq, 98mg, 0.434mmol)을 사용하여 일반 방법 5b에 따라 제조됨.

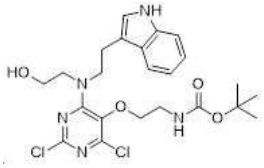
[0388] 조 물질을 이소-헥산 내 EtOAc(0%에서 100%)의 구배로 용리하는 컬럼 크로마토그래피(20g 카트리지)에 의해 정제하여 N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-2-(4-메틸티아졸-5-일)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(70mg, 0.177mmol, 61.06% 수율)을 베이지색 고체로 얻었다. UPLC-MS 분석(4분, 염기성): rt = 1.71분, m/z = 393.3 [M+H]+, 99% 순도.

[0389] 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.80 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (dt, J = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.35 (t, J = 5.9 Hz,

1H), 4.11 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 3.70 - 3.60 (m, 2H), 3.41 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 3.02 - 2.93 (m, 2H), 2.79 (s, 3H).

[0390] **실시예 11에 대한 중간체**

[0391] **11.1 tert-부틸 N-[2-[2,4-디클로로-6-[2-하이드록시에틸-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]아미노]피리미딘-5-일]옥시에틸]카르바메이트**

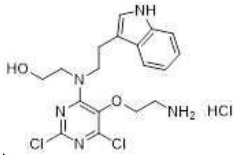


[0392] tert-부틸 N-[2-(2,4,6-트리클로로피리미딘-5-일)옥시에틸]카르바메이트(1.00 eq, 0.40g, 1.17mmol) 및 2-{[2-(1H-인돌-3-일)에틸]아미노}에탄올(1.29 eq, 0.31g, 1.50mmol)을 사용하여 일반 방법 2a에 따라 제조하여 tert-부틸 N-[2-[2,4-디클로로-6-[2-하이드록시에틸-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]아미노]피리미딘-5-일]옥시에틸]카르바메이트(707mg, 1.09mmol, 93.70% 수율)를 백색 고체로 얻었다.

[0393] UPLC-MS 분석(염기성, 2분): rt = 1.16분, m/z = 510.2/512.2/514.2 [M+H]+, 79% 순도.

[0394] 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.88 - 10.78 (m, 1H), 7.67 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.40 - 7.27 (m, 1H), 7.17 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.13 - 7.05 (m, 1H), 7.05 - 6.93 (m, 2H), 4.81 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.87 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.81 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.70 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.58 (q, J = 5.6 Hz, 2H), 3.24 (q, J = 5.7 Hz, 2H), 3.07 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 2.99 (dd, J = 9.0, 6.6 Hz, 2H), 1.38 (s, 9H).

[0395] **11.2 2-[[5-(2-아미노에톡시)-2,6-디클로로-피리미딘-4-일]-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]아미노]에탄올;염산염**

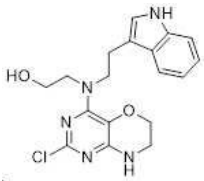


[0396] tert-부틸 N-[2-[2,4-디클로로-6-[2-하이드록시에틸-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]아미노]피리미딘-5-일]옥시에틸]카르바메이트(1.00 eq, 707mg, 1.09mmol)를 사용하여 일반 방법 3에 따라 제조하여 2-[[5-(2-아미노에톡시)-2,6-디클로로-피리미딘-4-일]-[2-(1H-인돌)-3-일)에틸]아미노]에탄올;염산염(568mg, 1.27mmol, 116.26% 조 물질 수율)을 황색 고체로 얻었다.

[0397] UPLC-MS 분석(염기성, 2분): rt = 0.80분, m/z = 410.3/412.3/414.3 [M+H]+, 100% 순도.

[0398] 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.87 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.20 (s, 3H), 7.68 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.34 (dt, J = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.99 (m, 1H), 4.03 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.85 (t, J = 7.9 Hz, 4H), 3.60 (t, J = 5.7 Hz, 4H), 3.18 - 3.13 (m, 2H), 3.04 - 2.93 (m, 2H), 1.19 (t, J = 7.3 Hz, 1H).

[0399] **11.3 2-[(2-클로로-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-일)-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]아미노]에탄올**



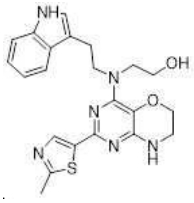
[0400] 2-[[5-(2-아미노에톡시)-2,6-디클로로-피리미딘-4-일]-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]아미노]에탄올;염산염(1.00 eq, 150mg, 0.336mmol)을 사용하여 일반 방법 4에 따라 제조하여 2-[(2-클로로-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-일)-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]아미노]에탄올(110mg, 0.246mmol, 73.35% 수율)을 베이지색 고체로 얻었다.

[0401] UPLC-MS 분석(염기성, 2분): rt = 0.97분, m/z = 374.3 / 376.3 [M+H]+, 84% 순도.

[0402] 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.81 (s, 1H), 7.68 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.39 - 7.28 (m, 2H), 7.12 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.06 (ddd, J = 8.1, 7.0, 1.2 Hz, 1H), 6.98 (ddd, J = 8.0, 6.9, 1.1 Hz, 1H), 4.71 - 4.64 (m, 1H), 4.01 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.81 - 3.66 (m, 2H), 3.56 (q, J = 4.6 Hz, 4H), 3.39 (q, J = 4.0 Hz,

2H), 3.00 - 2.85 (m, 2H).

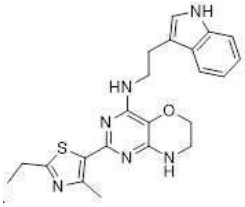
[0403] **실시예 11 2-[2-(1H-인돌-3-일)에틸-[2-(2-메틸티아졸-5-일)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-일]아미노]에탄올**



[0404] 2-[(2-클로로-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-일)-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]아미노]에탄올(1 eq, 110mg, 0.246mmol) 및 2-메틸-5-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3-티아졸(1.50 eq, 76mg, 0.339mmol)을 사용하여 일반 방법 5b에 따라 제조됨. 조 물질을 MeOH/EtOAc 0%-10% 구배로 용리하는 컬럼 크로마토그래피(24g 카트리지)에 의해 정제하여 2-[2-(1H-인돌-3-일)에틸-[2-(2-메틸티아졸-5-일)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-일]아미노]에탄올(38mg, 0.0876mmol, 38.72% 수율)을 오렌지색 고체로 얻었다. UPLC-MS 분석(염기성, 4분): rt =1.63분, m/z = 437.1 [M+H]+, 100% 순도.

[0405] 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.84 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.34 (dt, J = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.13 - 7.04 (m, 2H), 6.99 (m, 1H), 4.74 - 4.68 (m, 1H), 4.05 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 3.84 - 3.76 (m, 2H), 3.62 (q, J = 5.0, 4.1 Hz, 4H), 3.42 (d, J = 4.1 Hz, 2H), 2.99 (dd, J = 9.7, 6.0 Hz, 2H), 2.64 (s, 3H).

[0406] **실시예 12 2-(2-에틸-4-메틸-티아졸-5-일)-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민**

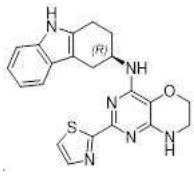


[0407] 2-클로로-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(73mg, 0.220mmol, 1 eq) 및 2-에틸-4-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)티아졸(1.50 eq, 84mg, 0.331mmol)을 사용하여 일반 방법 5b에 따라 제조됨. 조 물질을 EtOAc/Hex 70%-90% 구배로 용리하는 컬럼 크로마토그래피(24g 카트리지)에 의해 정제하여 2-(2-에틸-4-메틸-티아졸-5-일)-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(68mg, 0.163mmol, 73.79% 수율)을 회백색 고체로 얻었다.

[0408] UPLC-MS 분석(염기성, 4분): rt =1.96분, m/z = 421.1 [M+H]+, 100% 순도.

[0409] 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.82 (s, 1H), 7.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.33 (dt, J = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.97 (m, 1H), 6.78 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.34 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.09 (t, J = 4.2 Hz, 2H), 3.62 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 3.39 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.88 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 1.28 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

[0410] **실시예 13: N-[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-일]-2-티아졸-2-일-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민**



[0411] 2-클로로-N-[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-일]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(1.00 eq, 107mg, 0.301mmol) 및 2-(트리-n-부틸스탄닐)티아졸(1.10 eq, 0.10mL, 0.331mmol)을 사용하여 일반 방법 5c에 따라 제조됨.

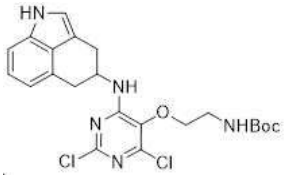
[0412] 조 물질을 헥산 내 EtOAc(60%에서 100%)의 구배로 용리하는 컬럼 크로마토그래피(12g 카트리지)에 의해 정제하여 N-[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-일]-2-티아졸-2-일-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-

b][1,4]옥사진-4-아민(23mg, 0.0579mmol, 19.25% 수율)을 베이지색 고체로 얻었다. UPLC-MS 분석(4분, 염기성): rt = 1.84분, m/z = 405.1 [M+H]+, 100% 순도.

[0413] 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.71 (s, 1H), 7.83 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.26 (dt, J = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.21 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.46 (s, 1H), 4.17 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.45 (d, J = 4.1 Hz, 2H), 3.05 (m, 1H), 2.92 - 2.82 (m, 2H), 2.71 - 2.65 (m, 1H), 2.20 - 1.88 (m, 2H).

[0414] **실시예 14**

[0415] **14.1 tert-부틸 N-[2-[2,4-디클로로-6-(1,3,4,5-테트라하이드로벤조[cd]인돌-4-일아미노)피리미딘-5-일]옥시에틸]카르바메이트**

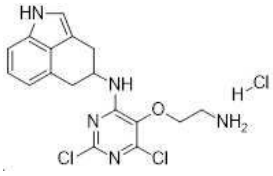


[0416] 에탄올(2.1679mL) 내 tert-부틸 N-[2-(2,4,6-트리클로로피리미딘-5-일)옥시에틸]카르바메이트(1.00 eq, 163mg, 0.477mmol), 1,3,4,5-테트라하이드로벤조[cd]인돌-4-아민(1.29 eq, 106mg, 0.614mmol)을 사용하여 일반 방법 2a에 따라 제조하여 tert-부틸 N-[2-[2,4-디클로로-6-(1,3,4,5-테트라하이드로벤조[cd]인돌-4-일아미노)피리미딘-5-일]옥시에틸]카르바메이트(239mg, 0.470mmol, 98.55% 수율)를 베이지색 고체로 얻었다.

[0417] UPLC-MS 분석(2분, 염기성): rt = 1.26분, m/z = 478.3/480.3/482.3 [M+H]+, 94% 순도.

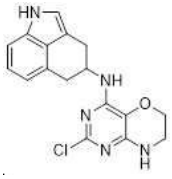
[0418] 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.71 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.21 - 7.08 (m, 2H), 7.07 - 6.95 (m, 3H), 6.74 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.42 (dd, J = 9.8, 5.1 Hz, 1H), 4.01 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.18 - 3.01 (m, 4H), 2.98 - 2.88 (m, 1H), 1.39 (s, 9H).

[0419] **14.2 N-[5-(2-아미노에톡시)-2,6-디클로로-피리미딘-4-일]-1,3,4,5-테트라하이드로벤조[cd]인돌-4-아민;염산염**



[0420] N-[2-[2,4-디클로로-6-(1,3,4,5-테트라하이드로벤조[cd]인돌-4-일아미노)피리미딘-5-일]옥시에틸]카르바메이트(1.00 eq, 239mg, 0.470mmol)를 사용하여 일반 방법 3에 따라 제조하여 N-[5-(2-아미노에톡시)-2,6-디클로로-피리미딘-4-일]-1,3,4,5-테트라하이드로벤조[cd]인돌-4-아민;염산염(204mg, 0.493mmol, 83.85% 수율)을 회색 고체로 얻었다. UPLC-MS 분석(2분, 염기성): rt = 1.11분, m/z = 378.1, 381.1, 383.1 [M+H]+, 75% 순도. 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.72 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.35 (s, 3H), 8.24 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.04 - 6.95 (m, 2H), 6.74 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.24 - 4.17 (m, 2H), 3.27 (m, 3H), 3.11 - 2.99 (m, 3H).

[0421] **14.3 2-클로로-N-(1,3,4,5-테트라하이드로벤조[cd]인돌-4-일)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민**



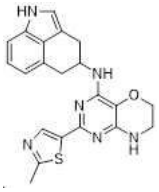
[0422] N-[5-(2-아미노에톡시)-2,6-디클로로-피리미딘-4-일]-1,3,4,5-테트라하이드로벤조[cd]인돌-4-아민;염산염(1.00 eq, 558mg, 1.13mmol)을 사용하여 일반 방법 4에 따라 제조하여 2-클로로-N-(1,3,4,5-테트라하이드로벤조[cd]인돌-4-일)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(409mg, 0.958mmol, 84.69% 수율)을 회색 고체로 얻었다.

[0423] UPLC-MS 분석(2분, 염기성): rt = 1.04분, m/z = 342.2/344.2 [M+H]+, 98% 순도.

[0424] 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.65 (s, 1H), 7.17 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.04 -

6.96 (m, 2H), 6.71 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.52 - 4.36 (m, 1H), 4.08 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 3.39 (q, J = 3.8 Hz, 2H), 3.01 (q, J = 5.9 Hz, 3H), 2.86 (m, 1H).

[0425] **실시예 14 2-(2-메틸티아졸-5-일)-N-(1,3,4,5-테트라하이드로벤조[cd]인돌-4-일)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민**

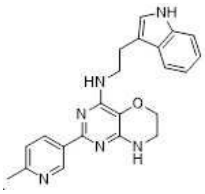


[0426] 2-클로로-N-(1,3,4,5-테트라하이드로벤조[cd]인돌-4-일)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(1.00 eq, 60mg, 0.176mmol) 및 2-메틸-5-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3-티아졸(1.50 eq, 75mg, 0.331mmol)을 사용하여 일반 방법 5b에 따라 제조됨. 조 물질을 헵탄 내 EtOAc(80%에서 100%; v/v)의 구배로 용리하는 컬럼 크로마토그래피(12g 카트리지)에 의해 정제하여 2-(2-메틸티아졸-5-일)-N-(1,3,4,5-테트라하이드로벤조[cd]인돌-4-일)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(27mg, 0.0646mmol, 36.77% 수율)을 베이지색 고체로 얻었다.

[0427] UPLC-MS 분석(2분, 염기성): rt =1.80분; m/z = 405.1 [M+H]+, 100% 순도. 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.64 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.14 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.02 - 6.97 (m, 2H), 6.92 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.00 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.57 (tt, J = 9.2, 4.6 Hz, 1H), 4.09 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 3.42 - 3.36 (m, 2H), 3.15 - 2.99 (m, 3H), 2.95 - 2.83 (m, 1H), 2.57 (s, 3H).

[0428] 실시예 14 표제 화합물(125mg, 0.309mmol)을 키랄 분리하여 2개의 거울상이성질체 **실시예 61** 및 **실시예 62**를 제공하였다.

[0429] **실시예 15 N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-2-(6-메틸-3-피리딜)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민**

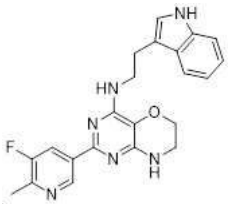


[0430] 2-클로로-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(1.00 eq, 90mg, 0.273mmol) 및 2-메틸피리딘-5-보론산(1.50 eq, 56mg, 0.409mmol)을 사용하여 일반 방법 5a에 따라 제조됨. 조 물질을 이소-헥산 내 EtOAc(0%에서 100%)의 구배로 용리하는 컬럼 크로마토그래피(20g 카트리지)에 이어 prep HPLC에 의해 정제하여 N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-2-(6-메틸-3-피리딜)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(8.0mg, 0.0205mmol, 7.51% 수율)을 베이지색 고체로 얻었다.

[0431] UPLC-MS 분석(6분, 염기성): rt = 2.94분, m/z = 387.1 [M+H]+, 99% 순도.

[0432] 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.76 (s, 1H), 9.19 (dd, J = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.27 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.11 - 4.05 (m, 2H), 3.66 (dt, J = 8.3, 6.2 Hz, 2H), 3.38 (q, J = 3.7 Hz, 2H), 2.99 - 2.90 (m, 2H). 3H 관찰되지 않음 (Me)

[0433] **실시예 16 2-(5-플루오로-6-메틸-3-피리딜)-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민**



[0434] 2-클로로-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(1.00 eq, 90mg, 0.273mmol) 및 3-플루오로-2-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘을 사용하여 일반 방법 5b에 따라 제조됨. 조 물질을 이소-헥산 내 EtOAc(0%에서 100%)의 구배로 용리하는 컬럼

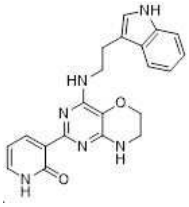
크로마토그래피(20g 카트리지)에 의해 정제하여 2-(5-플루오로-6-메틸-3-피리딜)-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(8.0mg, 0.0192mmol, 7.03% 수율)을 베이지색 고체로 얻었다.

[0435] UPLC-MS 분석(4분, 염기성): rt = 1.85분, m/z = 405.1 [M+H]+, 97% 순도.

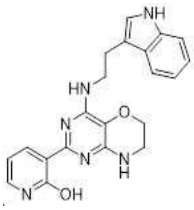
[0436] 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.76 (s, 1H), 9.04 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 10.9, 1.7 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.30 (dt, J = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.36 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.09 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 3.71 - 3.61 (m, 2H), 3.39 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 2.98 - 2.90 (m, 2H). 3H 관찰되지 않음.

[0437] 19F NMR (376 MHz, DMSO-D6) δ 126.00

[0438] **실시예 17 3-[4-[2-(1H-인돌-3-일)에틸아미노]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일]-1H-피리딘-2-온**



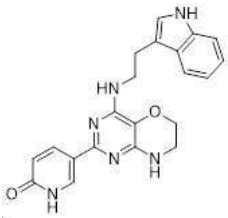
[0439] 2-클로로-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(1.00 eq, 150mg, 0.455mmol) 및 (2-옥소-1H-피리딘-3-일)보론산(1.50 eq, 95mg, 0.682mmol)을 사용하여 일반 방법 5b에 따라 제조됨. 조 물질을 iso-Hex 내 EtOAc(0%에서 100%; v/v)의 구배로 용리하는 컬럼 크로마토그래피(40g 카트리지)에 의해 정제하여 3-[4-[2-(1H-인돌-3-일)에틸아미노]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일]-1H-피리딘-2-온(83mg,0.214mmol, 46.98% 수율)을 베이지색 고체로 얻었다. 실시예 17은 케토-에놀 호변이성화를 겪는다. 이는 또한 다음 형태로 존재할 수도 있다: 3-(4-((2-(1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일)피리딘-2-올



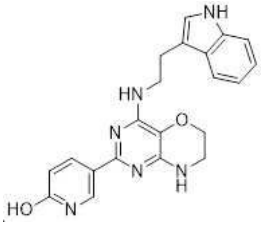
[0440] UPLC-MS 분석(2분, 염기성): rt = 1.64분, m/z = 389.1 [M+H]+, 100% 순도.

[0441] 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.78 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.55 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.30 (dt, J = 8.0, 0.9 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.11 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 3.63 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.43 (d, J = 3.7 Hz, 2H), 3.02 - 2.92 (m, 2H). 1H 관찰되지 않음.

[0442] **실시예 18 5-[4-[2-(1H-인돌-3-일)에틸아미노]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일]-1H-피리딘-2-온**



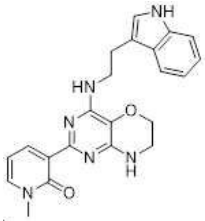
[0443] 2-클로로-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(150mg, 0.455mmol) 및 6-하이드록시피리딘-3-보론산 피나콜 에스테르(151mg, 0.682mmol)를 사용하여 일반 방법 5b에 따라 제조됨. 조 물질을 iso-Hex 내 EtOAc(0%에서 100%; v/v)의 구배로 용리하는 컬럼 크로마토그래피(40g 카트리지)에 의해 정제하여 5-[4-[2-(1H-인돌-3-일)에틸아미노]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일]-1H-피리딘-2-온(77mg, 0.195mmol, 42.81% 수율)을 황색 고체로 얻었다. 실시예 18은 케토-에놀 호변이성화를 겪는다. 이는 또한 다음 형태로 존재할 수도 있다: 5-(4-((2-(1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일)피리딘-2-올



[0444] UPLC-MS 분석(2분, 염기성): rt = 1.46분, m/z = 389.1 [M+H]+, 100% 순도.

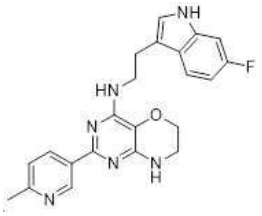
[0445] 1H NMR 분석 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.78 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.55 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.30 (dt, J = 8.0, 0.9 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.11 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 3.63 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.43 (d, J = 3.7 Hz, 2H), 3.02 - 2.92 (m, 2H). 1H 관찰되지 않음.

[0446] **실시예 19 3-[4-[2-(1H-인돌-3-일)에틸아미노]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일]-1-메틸-피리딘-2-온**



[0447] 2-클로로-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(150mg, 0.455mmol) 및 1-메틸-2-옥소피리딘-3-보론산(104mg, 0.682mmol)을 사용하여 일반 방법 5b에 따라 제조됨. 조 물질을 헥산 내 EtOAc(0%-100%v/v)의 구배로 용리하는 컬럼 크로마토그래피(12g 카트리지)에 의해 정제하여 3-[4-[2-(1H-인돌-3-일)에틸)아미노]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일]-1-메틸-피리딘-2-온(13mg, 0.0304mmol, 6.68% 수율)을 황색 고체로 얻었다. UPLC-MS 분석(4분, 염기성): rt = 1.38분, m/z = 403.1 [M+H]+, 94% 순도. 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.70 (s, 1H), 7.70 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.27 (dd, J = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.99 (m, 1H), 6.88 - 6.79 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.19 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.05 (dt, J = 13.1, 4.8 Hz, 2H), 3.51 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.37 (s, 2H), 2.93 - 2.85 (m, 2H).

[0448] **실시예 20 N-[2-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸]-2-(6-메틸-3-피리딜)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민**



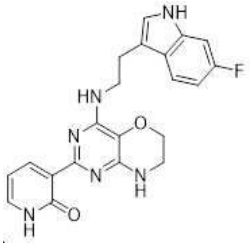
[0449] 2-클로로-N-[2-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(140mg, 0.403mmol) 및 2-메틸피리딘-5-보론산(83mg, 0.604mmol)을 사용하여 일반 방법 5b에 따라 제조됨. 조 물질을 이소-헥산 내 EtOAc(0%에서 100%; v/v)의 구배로 용리하는 컬럼 크로마토그래피(24g 카트리지)에 이어 prep HPLC에 의해 정제하여 N-[2-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸]-2-(6-메틸-3-피리딜)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(37mg, 0.0887mmol, 22.04% 수율)을 얻었다.

[0450] UPLC-MS 분석 6분, 염기성): rt = 2.98분, m/z = 405.1 [M+H]+, 100% 순도.

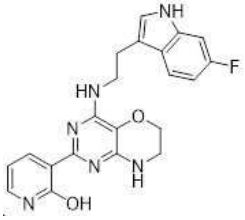
[0451] 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.84 (s, 1H), 9.17 (dd, J = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 8.0, 2.2 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 8.7, 5.5 Hz, 1H), 7.24 (dt, J = 8.1, 0.7 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 10.2, 2.3 Hz, 1H), 6.84 - 6.74 (m, 2H), 6.28 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.11 - 4.00 (m, 2H), 3.65 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.39 (t, J = 3.9 Hz, 2H), 2.97 - 2.88 (m, 2H). 3H 관찰되지 않음.

[0452] 19F NMR (376 MHz, DMSO-D6) δ -122.37 - -122.40 (m).

[0453] **실시예 21 3-[4-[2-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸아미노]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일]-1H-피리딘-2-온**



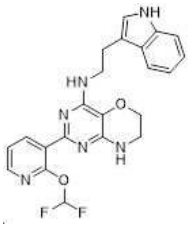
[0454] 2-클로로-N-[2-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(160mg, 0.461mmol) 및 (2-옥소-1H-피리딘-3-일)보론산(96mg, 0.691mmol)을 사용하여 일반 방법 5b에 따라 제조됨. 조 물질을 이소-헥산 내 EtOAc(0%에서 100%; v/v)의 구배로 용리하는 컬럼 크로마토그래피(20g 카트리지)에 의해 정제하여 3-[4-[2-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸아미노]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일]-1H-피리딘-2-온(5.0mg, 0.0122mmol, 2.64% 수율)을 베이지색 고체로 얻었다. 실시예 21은 케토-에놀 호변이성화를 겪는다. 이는 또한 다음 형태로 존재할 수도 있다: 3-(4-((2-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일)피리딘-2-올



[0455] UPLC-MS 분석(6분, 염기성): rt = 2.73분, m/z = 407.1 [M+H]+, 99% 순도. 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.86 (s, 1H), 8.46 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.52 (dd, J = 8.6, 5.6 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.16 (s,1H), 7.06 (dd, J = 10.2, 2.4 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.80 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.11 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 3.61 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 3.42 (s, 2H), 2.94 (t, J = 7.6 Hz, 2H). 1H 관찰되지 않음.

[0456] 19F NMR (376MHz, DMSO-D6) δ -122.36.

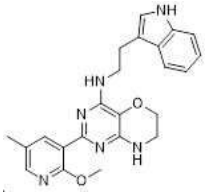
[0457] **실시예 22 2-[2-(디플루오로메톡시)-3-피리딜]-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민**



[0458] 2-클로로-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(1.0 eq, 150mg, 0.414mmol) 및 5-플루오로피리딘-3-보론산(2.0 eq, 117mg, 0.828mmol)을 사용하여 일반 방법 5b에 따라 제조됨. 조 물질을 이소-헥산 내 EtOAc(0%에서 100%; v/v)의 구배로 용리하는 컬럼 크로마토그래피(20g 카트리지)에 의해 정제하여 2-[2-(디플루오로메톡시)-3-피리딜]-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(79mg, 0.175mmol, 57.64% 수율)을 베이지색 고체로 얻었다. UPLC-MS 분석(4분, 염기성): rt = 1.79분, m/z = 439.1 [M+H]+, 97% 순도. 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.70 (s, 1H), 8.23 (dd, J = 4.9, 2.0 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 7.5, 2.0 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.56 - 7.48 (m, 1H), 7.34 - 7.23 (m, 2H), 7.08 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.99 (m, 1H), 6.85 - 6.76 (m, 2H), 6.30 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.13 - 4.06 (m, 2H), 3.55 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.38 (q, J = 3.7 Hz, 2H), 2.94 - 2.86 (m, 2H).

[0459] 19F NMR (376 MHz, DMSO-D6) δ -86.79, -86.82

[0460] **실시예 23 N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-2-(2-메톡시-5-메틸-3-피리딜)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민**

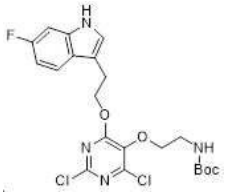
[0461]  2-클로로-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(180mg, 0.546mmol) 및 (2-메톡시-5-메틸-3-피리딜)보론산(137mg, 0.819mmol)을 사용하여 일반 방법 5b에 따라 제조됨. 조 물질을 이소-헥산 내 EtOAc(0%에서 100%; v/v)의 구배로 용리하는 컬럼 크로마토그래피(20g 카트리지)에 의해 정제하여 N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-2-(2-메톡시-5-메틸-3-피리딜)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(175mg, 0.408mmol, 74.67% 수율)을 베이지색 고체로 얻었다.

[0462] UPLC-MS 분석(2분, 염기성): rt = 1.07분, m/z = 417.2, [M+H]+, 98% 순도.

[0463] 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.72 (s, 1H), 7.95 (dd, J = 2.5, 0.9 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 2.5, 0.7 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.09 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.99 (m, 1H), 6.82 - 6.71 (m, 2H), 6.25 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.07 (q, J = 3.7 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.56 - 3.46 (m, 2H), 3.40 - 3.34 (m, 2H), 2.94 - 2.86 (m, 2H), 2.20 (s, 3H).

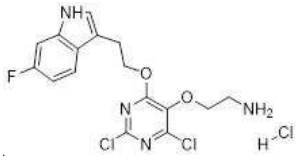
[0464] **실시예 24에 대한 중간체**

[0465] **24.1 tert-부틸 N-[2-[2,4-디클로로-6-[2-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)에톡시]피리미딘-5-일]옥시에틸]카르바메이트**

[0466]  2-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)에탄올(1.10 eq, 261mg, 1.46mmol) 및 tert-부틸 N-[2-(2,4,6-일)트리클로로피리미딘-5-일)옥시에틸]카르바메이트(1.00 eq, 454mg, 1.33mmol)를 사용하여 일반 방법 2b에 따라 제조하여 tert-부틸 N-[2-[2,4-디클로로-6-[2-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)에톡시]피리미딘-5-일]옥시에틸]카르바메이트(654mg, 1.09mmol, 82.25% 수율)를 황색 고체로 얻었다. UPLC-MS 분석(산성, 2분): rt = 1.31분, 이온화 없음, 81% 순도.

[0467] 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.96 (s, 1H), 7.63 (dd, J = 8.7, 5.4 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 10.2, 2.3 Hz, 1H), 6.92 - 6.77 (m, 2H), 4.62 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 4.00 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.26 - 3.12 (m, 4H), 1.37 (d, J = 2.6 Hz, 9H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-D6) δ -122.28

[0468] **24.2 2-[2,4-디클로로-6-[2-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)에톡시]피리미딘-5-일]옥시에탄아민;염산염**

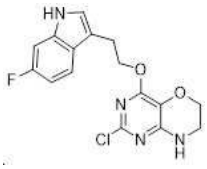
[0469]  tert-부틸 N-[2-[2,4-디클로로-6-[2-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)에톡시]피리미딘-5-일]옥시에틸]카르바메이트(1.00 eq, 854mg, 1.42mmol)를 사용하여 일반 방법 3에 따라 제조하여 2-[2,4-디클로로-6-[2-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)에톡시]피리미딘-5-일]옥시에탄아민;염산염(484mg, 1.02mmol, 71.65% 수율)을 분홍색 고체로 얻었다.

[0470] UPLC-MS 분석(2분, 염기성): rt = 1.10분, m/z = 385.2, 387.2, 389.2 [M+H]+, 89% 순도.

[0471] 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 11.03 - 10.93 (m, 1H), 8.11 (s, 3H), 7.64 (dd, J = 8.7, 5.5 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 10.2, 2.4 Hz, 1H), 6.88 (m, 1H), 4.65 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 4.18 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.22 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.14 (q, J = 5.4 Hz, 2H).

[0472] 19F NMR (376 MHz, DMSO-D6) δ- 122.19.

[0473] **24.3 2-클로로-4-[2-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)에톡시]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진**

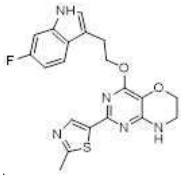


[0474] 2-[2,4-디클로로-6-[2-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)에톡시]피리미딘-5-일]옥시에탄아민;염산염(1.00 eq, 400mg, 0.949mmol)을 사용하여 일반 방법 4에 따라 제조하여 2-클로로-4-[2-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)에톡시]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진(285mg, 0.449mmol, 47.38% 수율)을 베이지색 고체로 얻었다.

[0475] UPLC-MS 분석(2분, 염기성): rt = 1.07분, m/z = 349.2, 351.2 [M+H]+, 55% 순도.

[0476] 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.90 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.59 (dd, J = 8.7, 5.4 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.11 - 7.06 (m, 1H), 6.83 - 6.75 (m, 1H), 4.39 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 4.03 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 3.38 (q, J = 3.8 Hz, 2H), 3.04 (t, J = 7.1 Hz, 2H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-D6) δ - 122.40.

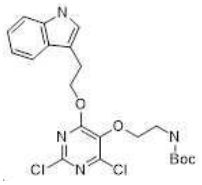
[0477] **실시예 24 4-[2-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)에톡시]-2-(2-메틸티아졸-5-일)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진**



[0478] 2-클로로-4-[2-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)에톡시]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진(1.00 eq, 140mg, 0.221mmol) 및 2-메틸-5-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3-티아졸(1.50 eq, 75mg, 0.331mmol)을 사용하여 일반 방법 5b에 따라 제조됨. 조 물질을 이소-헥산 내 EtOAc(100%; v/v)의 구배로 용리하는 컬럼 크로마토그래피(12g 카트리지)에 이어 prep HPLC에 의해 정제하여 4-[2-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)에톡시]-2-(2-메틸티아졸-5-일)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진(5.5mg, 0.0130mmol, 5.87% 수율)을 백색 고체로 얻었다. UPLC-MS 분석(4분, 염기성): rt = 1.78분, m/z = 412.1 [M+H]+, 97% 순도. 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.93 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.58 (dd, J = 8.7, 5.5 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.12 - 7.02 (m, 1H), 6.81 (m, 1H), 4.49 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 4.05 (t, J = 4.2 Hz, 2H), 3.42 - 3.35 (m, 2H), 3.09 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H).

[0479] **실시예 25에 대한 중간체**

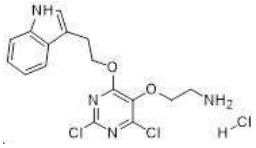
[0480] **25.1 tert-부틸 N-[2-[2,4-디클로로-6-[2-(1H-인돌-3-일)에톡시]피리미딘-5-일]옥시에틸]카르바메이트**



[0481] tert-부틸 N-[2-(2,4,6-트리클로로피리미딘-5-일)옥시에틸]카르바메이트(1.00 eq, 0.36g, 1.05mmol) 및 트립토폴(1.10 eq, 190mg, 1.16mmol)을 사용하여 일반 방법 2b에 따라 제조됨. 조 물질을 이소-헥산 내 20-30% EtOAc로 용리하는 컬럼 크로마토그래피(20g 컬럼)에 의해 정제하여 tert-부틸 N-[2-[2,4-디클로로-6-[2-(1H-인돌-3-일)에톡시]피리미딘-5-일]옥시에틸]카르바메이트(0.31g, 0.650mmol, 61.86% 수율)을 백색 고체로 얻었다.

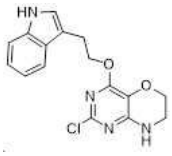
[0482] UPLC-MS 분석(산성, 2분): rt = 1.30분, 이온화 없음, 98% 순도. 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.86 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.31 (dt, J = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.04 (ddd, J = 8.1, 6.9, 1.2 Hz, 1H), 6.96 (ddd, J = 7.9, 6.9, 1.1 Hz, 1H), 6.82 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.57 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.97 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.16 (dt, J = 7.9, 6.4 Hz, 4H), 1.33 (s, 9H).

[0483] **25.2 2-[2,4-디클로로-6-[2-(1H-인돌-3-일)에톡시]피리미딘-5-일]옥시에탄아민;염산염**



[0484] tert-부틸 N-[2-[2,4-디클로로-6-[2-(1H-인돌-3-일)에톡시]피리미딘-5-일]옥시에틸]카르바메이트(1.00 eq, 1.13g, 2.42mmol)를 사용하여 일반 방법 3에 따라 제조하여 2-[2,4-디클로로-6-[2-(1H-인돌-3-일)에톡시]피리미딘-5-일]옥시에탄아민;염산염(0.23g, 0.568mmol, 85.46% 수율)을 회색 고체로 얻었다. UPLC-MS 분석: (2분, 산성): rt = 0.89분, m/z = 367.2/369.2/371.2 [M+H]+, 97% 순도. 1H NMR 분석: 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.81 (s, 1H), 8.31 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.21 (s, 3H), 7.62 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 7.18 - 7.12 (m, 1H), 7.02 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 6.94 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.18 (s, 2H), 2.93 (s, 2H). 19F NMR (376 MHz, DMSO) δ -122.19.

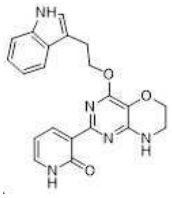
[0485] **25.3 2-클로로-4-[2-(1H-인돌-3-일)에톡시]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진**



[0486] 2-[2,4-디클로로-6-[2-(1H-인돌-3-일)에톡시]피리미딘-5-일]옥시에탄아민;염산염(1.00 eq, 140mg, 0.346mmol)을 사용하여 일반 방법 4에 따라 제조하여 2-클로로-4-[2-(1H-인돌-3-일)에톡시]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진(128mg, 0.348mmol, 100.43% 수율)을 회백색 고체로 얻었다.

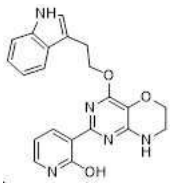
[0487] UPLC-MS 분석: (2분, 염기성): rt = 1.10분, m/z = 331.1/333.1 [M+H]+, 90% 순도. 1H NMR 분석: 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.83 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.59 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.94 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.40 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.06 (t, J = 7.4 Hz, 2H).

[0488] **실시예 25 3-(4-(2-(1H-인돌-3-일)에톡시)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일)피리딘-2(1H)-온**



[0489] 2-클로로-4-[2-(1H-인돌-3-일)에톡시]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진(1.0 eq, 50mg, 0.151mmol) 및 (2-하이드록시-3-피리딜)보론산(1.5 eq, 31.49mg, 0.226mmol)을 사용하여 일반 방법 5b에 따라 제조됨. 조 물질을 DCM 내 MeOH(10-15%; v/v)의 구배로 용리하는 컬럼 크로마토그래피(20g 카트리지)에 의해 정제하여 3-[4-[2-(1H-인돌-3-일)에톡시]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일]피리딘-2-올(13mg, 0.0308mmol, 20.39% 수율)을 베이지색 고체로 얻었다.

[0490] 실시예 25는 케토-에놀 호변이성화를 겪는다. 이는 또한 다음 형태로 존재할 수도 있다: 3-(4-(2-(1H-인돌-3-일)에톡시)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일)피리딘-2-올



[0491] UPLC-MS 분석(4분, 염기성): rt = 1.33분, m/z = 390.3 [M+H]+, 100% 순도.

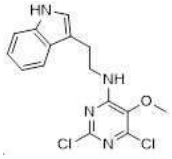
[0492] 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 13.93 (s, 1H), 10.89 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.07 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.98 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.13 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.22 - 3.11 (m, 2H).

ChromLogD	2.39
동적 용해도 (μM)	119
간세포 Hu / m Cl_{int} (μL/min/million cells)	7.1 / 115
Caco-2 Papp A to B (x10^{-6} cm/s) / 유출 비율	7.16 / 4
CYP 3A4 (μM) / 배수 차이 (3A4/U937)	7.2 / 1986 1A2 45.3, 2C9 4.7, 2C19 43.4, 2D6 50
hERG (μM)	7.3

[0493]

[0494] **실시예 26에 대한 중간체**

[0495] **26.1 2,6-디클로로-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-5-메톡시-피리미딘-4-아민**

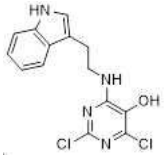


[0496] 에탄올(15mL) 내 2,4,6-트리클로로-5-메톡시피리미딘(1 eq, 1.50g, 7.03mmol) 및 트립타민(1.15 eq, 1.29g, 8.08mmol)을 사용하여 일반 방법 2a에 따라 제조됨. 휘발성 물질을 제거하고 물/MeOH에서 마쇄하여 2,6-디클로로-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-5-메톡시-피리미딘-4-아민(2.30g, 6.82mmol, 97.06% 수율)을 얻었다.

[0497] UPLC-MS 분석(4분, 염기성): rt = 1.93분, m/z = 336.9/338.8 [M+H]+, 97% 순도.

[0498] 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.82 (s, 1H), 8.19 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.9, 1.4, 0.7 Hz, 1H), 7.34 (dt, *J* = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.07 (td, *J* = 8.1, 7.0, 1.2 Hz, 1H), 6.98 (td, *J* = 8.0, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.60 (q, 2H), 2.97 (t, 2H).

[0499] **26.2 2,4-디클로로-6-[2-(1H-인돌-3-일)에틸아미노]피리미딘-5-올**

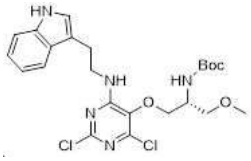


[0500] DCM(120mL) 내 2,6-디클로로-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-5-메톡시-피리미딘-4-아민(1 eq, 2.30g, 6.82mmol)의 용액에 DCM(1M) 내 삼브롬화붕소(1.2 eq, 8.2mL, 8.19mmol)를 질소 분위기 하에 첨가하고, 혼합물을 18시간 동안 교반하였다. UPLC 분석에서 알 수 있듯이 반응이 완료되기 위해서는 삼브롬화붕소 용액의 추가 첨가 및 교반이 필요했다. 반응 혼합물을 MeOH(30mL) 및 물(300mL)로 켄칭하였다. 층을 분리하고 수성물질을 DCM으로 2회 추출하고 유기물을 농축하여 실리카에 흡수시키고 실리카 충전 컬럼에 장입하고 EtOAc:헥산 혼합물을 사용하여 생성물을 용리하여 2,4-디클로로-6-[2-(1H)-인돌-3-일)에틸아미노]피리미딘-5-올(1.50g, 4.64mmol, 68.05% 수율)을 갈색 고체로 제공했다.

[0501] 참고: 20% 트랜스-할로겐화가 발생하여 2-브로모-4-클로로-6-[2-(1H-인돌-3-일)에틸아미노]피리미딘-5-올을 생성했다. 부산물은 합성 경로 전반에 걸쳐 그 클로로 대응물과 동일한 방식으로 반응시켰다. UPLC-MS 분석(4분, 산성): rt = 1.09분, m/z = 322.9/324.9/326.9 [M-H]-, 99% 순도. 브롬화된 위치이성질체 20%.

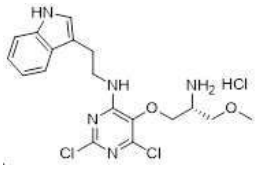
[0502] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D_6) δ 10.81 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 7.78 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.33 (dt, *J* = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 2.3, 1.2 Hz, 1H), 7.07 (ddd, *J* = 8.1, 7.0, 1.2 Hz, 1H), 6.98 (ddd, *J* = 8.0, 7.0, 1.2 Hz, 1H), 3.60 (q, 2H), 2.95 (t, 2H).

[0503] **26.3 tert-부틸 N-[(1R)-1-[[2,4-디클로로-6-[2-(1H-인돌-3-일)에틸아미노]피리미딘-5-일]옥시메틸]-2-메톡시-에틸]카르바메이트**



[0504] 2,4-디클로로-6-[2-(1H-인돌-3-일)에틸아미노]피리미딘-5-올(1 eq, 360mg, 1.11mmol) 및 N-Boc-(s)-2-아미노-3-메톡시-1-프로판올(1.4 eq, 0.32g, 1.56mmol)을 사용하여 일반 방법 1에 따라 제조됨. 조 물질을 헥산 그 다음 10:1 및 4:1 헥산:EtOAc로 용리하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 tert-부틸 N-[(1R)-1-[[2-브로모-4-클로로-6-[2-(1H-인돌-3-일)에틸아미노]피리미딘-5-일]옥시메틸]-2-메톡시-에틸]카르바메이트(100mg, 0.177mmol, 15.86% 수율)를 갈색 오일로 얻었다. UPLC-MS 분석(4분, 염기성): rt = 2.31분, m/z = 510.0/512.1/514.2 [M+H]+, 98% 순도. 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.84 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.63 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.1, Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.11 - 7.02 (m, 1H), 6.98 (t, J = 8.5, 6.0 Hz, 1H), 4.81 - 4.72 (m, 1H), 4.00 - 3.83 (m, 2H), 3.62 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.36 (s, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.98 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 1.39 (s, 9H).

[0505] **26.4 5-[(2R)-2-아미노-3-메톡시-프로폭시]-2,6-디클로로-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]피리미딘-4-아민;염산염**

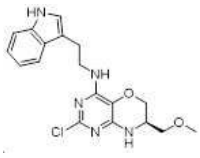


[0506] tert-부틸 N-[(1R)-1-[[2,4-디클로로-6-[2-(1H-인돌-3-일)에틸아미노]피리미딘-5-일]옥시메틸]-2-메톡시-에틸]카르바메이트(1 eq, 400mg, 0.635mmol)를 사용하여 일반 방법 3에 따라 제조하여 5-[(2R)-2-아미노-3-메톡시-프로폭시]-2,6-디클로로-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]피리미딘-4-아민;염산염(330mg, 0.739mmol, 90.63% 수율)을 얻었다.

[0507] UPLC-MS 분석(4분, 염기성): rt = 1.91분, m/z = 410.0/412.0/414.0 [M+H]+, 80% 순도.

[0508] 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.85 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.47 (brs, 3H), 7.66 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.06 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.99 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.81 - 4.72 (m, 1H), 4.20 - 4.11 (m, 1H), 4.04 (dd, *J* = 10.2, 6.0 Hz, 1H), 3.72 (brs, 1H), 3.67 - 3.58 (m, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.98 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H).

[0509] **26.5 (7R)-2-클로로-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7-(메톡시메틸)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민**

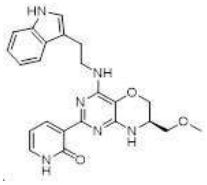


[0510] 5-[(2R)-2-아미노-3-메톡시프로폭시]-2,6-디클로로-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]피리미딘-4-아민;HCl(1 eq, 330mg, 0.739mmol)을 사용하여 일반 방법 4에 따라 제조하여 (7R)-2-클로로-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7-(메톡시메틸)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(160mg, 0.428mmol, 57.43% 수율)을 얻었다.

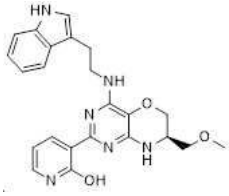
[0511] UPLC-MS 분석(4분, 염기성): rt = 1.74분, m/z = 374/376 [M+H]+, 81% 순도.

[0512] 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.80 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.36 - 7.25 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.06 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.75 (t, 1H), 4.81 - 4.72 (m, 1H), 4.04 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.64 (brs, 1H), 3.50 (q, *J* = 7.7 Hz, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.89 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H). 1H 관찰되지 않음.

[0513] **실시예 26 (R)-3-(4-((2-(1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-7-(메톡시메틸)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일)피리딘-2(1H)-온**

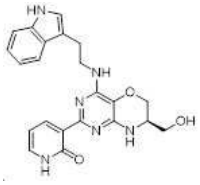


[0514] (7R)-2-클로로-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7-(메톡시메틸)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(0.82 eq, 160mg, 0.428mmol) 및 (2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)보론산(1.6 eq, 116mg, 0.838mmol)을 사용하여 일반 방법 5b에 따라 제조됨. 조 물질을 물(산성 완충액) 내 MeCN(0%에서 100%; v/v)의 구배로 용리하는 역상 크로마토그래피(12g 카트리지)에 의해 정제하여 3-[(7R)-4-[2-(1H-인돌-3-일)에틸아미노]-7-(메톡시메틸)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일]피리딘-2-올(45mg, 0.0978mmol, 18.68% 수율)인, 157374-4를 황색 고체로 얻었다. 실시예 26은 케토-에놀 호변이성화를 겪는다. 이는 또한 다음 형태로 존재할 수도 있다: (R)-3-(4-((2-(1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-7-(메톡시메틸)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일)피리딘-2-올



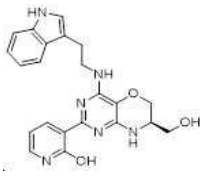
[0515] UPLC-MS 분석(4분, 산성): rt = 1.50분, m/z = 433.1 [M+H]+, 94% 순도. 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.87 - 10.81 (m, 1H), 8.53 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.14 (brs, 1H), 7.58 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.54 (brs, 1H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 8.1, 6.9, Hz, 1H), 7.02 - 6.94 (m, 2H), 6.86 (brs, 1H), 4.08 (m, J = 10.7, 5.9 Hz, 2H) , 3.73 (brs, 1H), 3.66 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.46 - 3.36 (m, 2H), 3.31 (m, 4H), 2.99 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H).

[0516] **실시예 27: (R)-3-(4-((2-(1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-7-(하이드록시메틸)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일)피리딘-2(1H)-온**



[0517] DCM(2mL) 내 3-[(7R)-4-[2-(1H-인돌-3-일)에틸아미노]-7-(메톡시메틸)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일]피리딘-2-올(1 eq, 30mg, 0.0694mmol)의 용액에 DCM 1M 내 삼브롬화붕소 용액(3 eq, 0.21mL, 0.208mmol)을 첨가하고 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다.

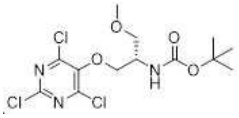
[0518] 반응 혼합물을 MeOH(0.5mL)로 조심스럽게 켄칭한 다음 1M NaOH로(격렬하게 교반) pH = 7로 했다. 유기층 부피를 건조로 감소시키고 실리카 충전 컬럼에 건조 장입하고 생성물을 MeCN, 그 다음 MeCN 내 1%, 5% 및 10% 물을 사용하여 용리하여 조 물질을 얻었고 이를 디에틸 에테르(0.5mL)에서 마쇄하고 여과하고 흡입 하에 건조시킨 다음 진공 하에서 45℃에서 2시간 동안 건조하여 3-[(7R)-7-(하이드록시메틸)-4-[2-(1H-인돌-3-일)에틸아미노]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일]피리딘-2-올(4.0mg, 0.00908mmol, 13.09% 수율)을 황색 고체로 얻었다. 실시예 27은 케토-에놀 호변이성화를 겪는다. 이는 또한 다음 형태로 존재할 수도 있다: (R)-3-(4-((2-(1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-7-(하이드록시메틸)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일)피리딘-2-올



[0519] UPLC-MS 분석(4분, 산성): rt = 1.53분, m/z = 419.1 [M+H]+, 95% 순도. 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.84 (s, 1H), 8.53 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.12 (brs, 1H), 7.58 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.46 (brs, 1H), 7.34 (dt, *J* = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.07 (ddd, *J* = 8.1, 6.9, 1.2 Hz, 1H), 6.97 (m, 2H), 6.83 (brs, 1H), 5.02 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.10(qd, *J* = 10.6, 3.2 Hz, 2H), 3.66 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.51 (m, 2H), 3.45 - 3.36 (m, 1H), 2.99 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H).

[0520] **실시예 28에 대한 중간체**

[0521] **28.1 tert-부틸 N-[(1S)-1-(메톡시메틸)-2-(2,4,6-트리클로로피리미딘-5-일)옥시-에틸]카르바메이트**

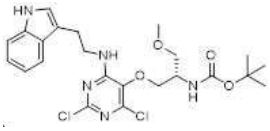
[0522] 

2,4,6-트리클로로피리미딘-5-올(1.00 eq, 0.30g, 1.43mmol) 및 N-Boc-(R)-2-아미노-3-메톡시-1-프로판올(1.10 eq, 0.24mL, 1.57mmol) 및 N-Boc-(R)-2-아미노-3-메톡시-1-프로판올(1.10 eq, 0.24mL, 1.57mmol)을 사용하여 일반 방법 1에 따라 제조됨.

[0523] 조 물질을 이소-헥산 내 18-20% EtOAc로 용리하는 컬럼 크로마토그래피(40g 컬럼, DCM 장입)에 의해 정제하여 tert-부틸 N-[(1S)-1-(메톡시메틸)-2-(2,4,6-트리클로로피리미딘-5-일)옥시-에틸]카르바메이트(256mg, 0.636mmol, 44.47% 수율)를 백색 고체로 얻었다. UPLC-MS 분석(2분, 염기성): rt = 1.24분, 이온화 없음, 100% 순도.

[0524] 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 6.97 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.19 (dd, *J* = 9.7, 4.8 Hz, 1H), 4.08 (dd, *J* = 9.7, 6.4 Hz, 1H), 4.01 - 3.88 (m, 1H), 3.43 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.28 (s, 3H), 1.39 (s, 9H).

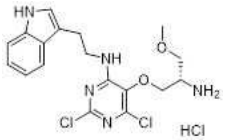
[0525] **28.2 tert-부틸 N-[(1S)-1-[[2,4-디클로로-6-[2-(1H-인돌-3-일)에틸아미노]피리미딘-5-일] 옥시메틸]-2-메톡시-에틸]카르바메이트**

[0526] 

tert-부틸 N-[(1S)-1-(메톡시메틸)-2-(2,4,6-트리클로로피리미딘-5-일)옥시-에틸]카르바메이트(1.00 eq, 0.25g, 0.647mmol) 및 트립타민(1.05 eq, 0.11g, 0.679mmol)을 사용하여 일반 방법 2a에 따라 제조됨.

[0527] 반응물을 농축 건조시켜 유성 잔류물을 얻었으며, 이를 교반하면서 물(25mL)에 현탁시켰다. 생성된 현탁액을 여과하고 고체를 진공 하에 건조시켜 tert-부틸 N-[(1S)-1-[[2,4-디클로로-6-[2-(1H-인돌-3-일)에틸아미노]피리미딘-5-일]옥시메틸]-2-메톡시-에틸]카르바메이트(297mg, 0.378mmol, 58.50% 수율)를 회백색 고체로 얻었다. UPLC-MS 분석(2분, 염기성): rt = 1.31분, m/z = 510.2/512.2/514.2 [M+H]+, 65% 순도. 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.84 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.35 (dt, J = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.12 - 7.03 (m, 2H), 6.99 (ddd, J = 8.0, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.88 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.63 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.38 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.99 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 1.40 (s, 9H).

[0528] **28.3 2,6-디클로로-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-5-[(2S)-2-아미노-3-메톡시-프로폭시]피리미딘-4-아민;염산염**

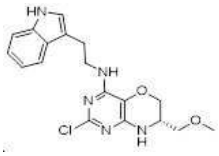
[0529] 

tert-부틸 N-[(1S)-1-[[2,4-디클로로-6-[2-(1H-인돌-3-일)에틸아미노]피리미딘-5-일]옥시메틸]-2-메톡시-에틸]카르바메이트(1.00 eq, 0.30g, 0.582mmol)를 사용하여 일반 방법 3에 따라 제조하여 2,6-디클로로-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-5-[(2S)-2-아미노-3-메톡시-프로폭시]피리미딘-4-아민;염산염(260mg , 0.559mmol, 96.01% 수율)을 베이지색 고체로 얻었다.

[0530] UPLC-MS 분석: (2분, 염기성): rt = 1.13분, m/z = 410.3/412.3/414.3 [M+H]+, 96% 순도.

[0531] 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.85 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.43 (s, 3H), 8.27 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.35 (dt, J = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.08 (ddd, J = 8.2, 7.0, 1.2 Hz, 1H), 7.00 (ddd, J = 8.0, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 4.15 (dd, J = 10.2, 4.1 Hz, 1H), 4.05 (dd, J = 10.1, 6.1 Hz, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.68 - 3.59 (m, 4H), 3.04 - 2.95 (m, 2H). 3H 관찰되지 않음; 물 신호 아래.

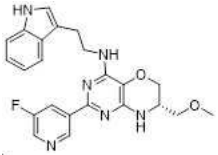
[0532] **28.4 (7S)-2-클로로-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7-(메톡시메틸)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민**



[0533] 2,6-디클로로-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-5-[(2S)-2-아미노-3-메톡시-프로폭시]피리미딘-4-아민;염산염(1.00 eq, 0.25g, 0.560mmol)을 사용하여 일반 방법 4에 따라 제조하여 (7S)-2-클로로-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7-(메톡시메틸)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(371mg, 0.556mmol, 99.31% 수율)을 회백색 고체로 얻었다.

[0534] UPLCMS(염기성, 2분): rt = 1.08분, m/z = 374.2/376.2 [M+H]+, 96% 순도. 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.80 (s, 1H), 7.66 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.33 (dt, J = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.07 (ddd, J = 8.2, 7.0, 1.2 Hz, 1H), 6.98 (ddd, J = 7.9, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 6.72 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.05 (dd, J = 10.7, 3.9 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 10.7, 2.9 Hz, 1H), 3.69 - 3.61 (m, 1H), 3.57 - 3.47 (m, 2H), 3.07 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.95 - 2.86 (m, 2H), 1.19 (d, J = 7.3 Hz, 3H).

[0535] **실시예 28 (7S)-2-(5-플루오로-3-피리딜)-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7-(메톡시메틸)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민**



[0536] (7S)-2-클로로-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7-(메톡시메틸)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(1.00 eq, 330mg, 0.883mmol) 및 5-플루오로피리딘-3-보론산(2.00 eq, 249mg, 1.77mmol)을 사용하여 일반 방법 5b에 따라 제조됨. 조 물질을 이소-헥산 내 30에서 70%(v/v) EtOAc의 구배로 용리하는 컬럼 크로마토그래피(20g 컬럼)에 의해 정제하여 (7S)-2-(5-플루오로-3-피리딜)-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7-(메톡시메틸)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(60mg, 0.138mmol, 15.64% 수율)을 갈색 고체로 얻었다.

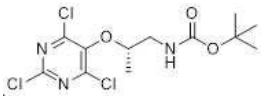
[0537] UPLC-MS 분석: (4분, 염기성): rt = 1.87분, m/z = 435.3 [M+H]+, 100% 순도.

[0538] 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.89 - 10.72 (m, 1H), 9.23 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.29 - 8.15 (m, 1H), 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.11 - 7.01 (m, 2H), 7.02 - 6.92 (m, 1H), 6.56 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.18 - 3.99 (m, 2H), 3.79 - 3.63 (m, 3H), 3.48 - 3.35 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.00 (t, J = 7.6 Hz, 2H).

[0539] 19F NMR (376 MHz, DMSO-D6) δ -128.09.

[0540] **실시예 29에 대한 중간체**

[0541] **29.1 tert-부틸 N-[(1S)-1-(메톡시메틸)-2-(2,4,6-트리클로로피리미딘-5-일)옥시-에틸]카르바메이트**



[0542] 2,4,6-트리클로로 피리미딘-5-올(1.00 eq, 150mg, 0.715mmol) 및 (R)-1-(Boc-아미노)-2-프로판올(1.10 eq, 138mg, 0.786mmol)을 사용하여 일반 방법 1에 따라 제조됨.

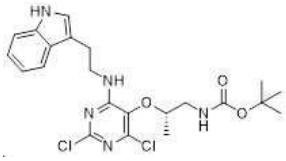
[0543] DIAD 및 아미노-알코올 및 트리페닐포스핀의 추가 첨가를 반복하고, 혼합물을 추가 24시간 동안 교반하여 반응이 완료되도록 했다. 조 물질을 9:1 및 4:1 헥산:EtOAc로 용리하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 tert-부틸 N-[(2S)-2-(2,4,6-트리클로로피리미딘-5-일)옥시프로필]카르바메이트(150mg, 0.421mmol, 58.86% 수율)를 백색 고체로 얻었다.

[0544] UPLC-MS 분석: (4분, 염기성): rt = 2.05분, 이온화 없음, 순도 93%.

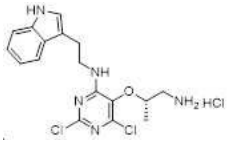
[0545] 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 7.02 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.62 (q, J = 6.1 Hz, 1H), 3.29 - 3.12 (m, 2H), 1.36 (s, 9H), 1.26 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

[0546] **29.2 tert-부틸 N-[(2S)-2-[2,4-디클로로-6-[2-(1H-인돌-3-일)에틸아미노]피리미딘-5-일]옥시프로필]카르바메**

이트

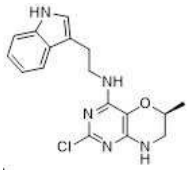
[0547]  tert-부틸 N-[(2S)-2-(2,4,6-트리클로로피리미딘-5-일)옥시프로필]카르바메이트(1.00 eq, 150mg, 0.421mmol) 및 트립타민(1.05 eq, 71mg, 0.442mmol)을 사용하여 일반 방법 2a에 따라 제조됨. 반응물을 농축 건조시켜 오일성 잔류물을 얻었으며 이를 교반하면서 물(15mL)에 현탁시켰다. 생성된 현탁액을 여과하고 고체를 진공 하에 건조시켜 tert-부틸 N-[(2S)-2-[2,4-디클로로-6-[2-(1H-인돌-3-일)에틸아미노]피리미딘-5-일]옥시프로필]카르바메이트(165mg, 0.343mmol, 81.66% 수율)를 갈색 고체로 얻었다. UPLC-MS(4분, 염기성): rt = 2.21분, m/z = 480.3/482.3/484.3 [M+H]+, 100% 순도. 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.82 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.69 - 7.64 (m, 1H), 7.34 (dt, J = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.11 - 6.92 (m, 3H), 4.37 (q, J = 5.9 Hz, 1H), 3.68 - 3.54 (m, J = 6.5 Hz, 2H), 3.17 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.96 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 1.37 (d, J = 2.5 Hz, 9H), 1.16 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

[0548] **29.3 2,6-디클로로-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-5-[(1S)-2-아미노-1-메틸-에톡시]피리미딘-4-아민;염산염**

[0549]  tert-부틸 N-[(2S)-2-[2,4-디클로로-6-[2-(1H-인돌-3-일)에틸아미노]피리미딘-5-일]옥시프로필]카르바메이트(1.00 eq, 200mg, 0.416mmol)를 사용하여 일반 방법 3에 따라 제조하여 2,6-디클로로-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-5-[(1S)-2-아미노-1-메틸-에톡시]피리미딘-4-아민;염산염(173mg, 0.415mmol, 99.71% 수율)을 갈색 고체로 얻었다.

[0550] UPLC-MS 분석(2분, 염기성): rt = 1.13분, m/z = 380.3/382.3/384.3 [M+H] +, 88% 순도.

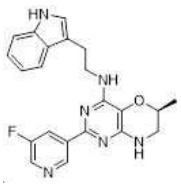
[0551] **29.4 (6S)-2-클로로-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-6-메틸-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민**

[0552]  2,6-디클로로-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-5-[(1S)-2-아미노-1-메틸-에톡시]피리미딘-4-아민;염산염(1.00 eq, 173mg, 0.415mmol)을 사용하여 일반 방법 4에 따라 제조됨. 반응 혼합물 부피를 건조로 감소시키고 조 물질을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (6S)-2-클로로-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-6-메틸-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(70mg, 0.204mmol, 49.04% 수율)을 백색 고체로 얻었다.

[0553] UPLC-MS 분석(4분, 염기성): rt = 1.74분, m/z = 344.2/346.2 [M+H]+, 100% 순도.

[0554] 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.79 (s, 1H), 7.67 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.33 (dt, J = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.12 - 7.02 (m, 2H), 6.97 (ddd, J = 8.0, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 6.48 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.08 - 3.96 (m, 1H), 3.52 (dt, J = 8.3, 6.4 Hz, 2H), 3.41 (ddd, J = 12.7, 4.2, 2.6 Hz, 1H), 3.03 (ddd, J = 12.6, 7.9, 1.3 Hz, 1H), 2.90 (dd, J = 8.9, 6.4 Hz, 2H), 1.29 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

[0555] **실시예 29 (6S)-2-(5-플루오로-3-피리딜)-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-6-메틸-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민**

[0556]  (6S)-2-클로로-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-6-메틸-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(1.00 eq, 70mg, 0.204mmol) 및 5-플루오로피리딘-3-보론산(2.00 eq, 57mg, 0.407mmol)을 사용하여 일반 방법 5b에 따라 제조됨. 조 물질을 1:1 및 2:1 EtOAc:Hex로 용리하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하

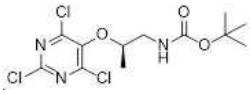
여 (6S)-2-(5-플루오로-3-피리딜)-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-6-메틸-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(18mg,0.0441mmol, 21.64% 수율)을 베이지색 고체로 얻었다. UPLC-MS 분석: (4분, 염기성): rt = 1.89분, m/z = 405.3 [M+H]+, 99% 순도.

[0557] 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.81 (s, 1H), 9.22 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.21 (ddd, J = 10.3, 2.9, 1.6 Hz, 1H), 7.67 - 7.62 (m, 1H), 7.34 (dt, J = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.07 (ddd, J = 8.2, 6.9, 1.2 Hz, 1H), 6.97 (ddd, J = 7.9, 7.0, 1.0 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.32 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.15 - 4.05 (m, 1H), 3.71 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.46 (ddd, J = 12.4, 4.0, 2.6 Hz, 1H), 3.10 (ddd, J = 12.5, 7.8, 1.4 Hz, 1H), 3.03 - 2.95 (m, 2H), 1.33 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

[0558] 19F NMR (376 MHz, DMSO-D6) δ -128.14 (dd, J = 10.4, 1.9 Hz).

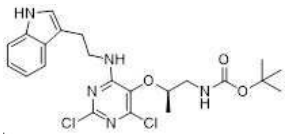
[0559] **실시예 30에 대한 중간체**

[0560] **30.1 tert-부틸 N-[(2R)-2-(2,4,6-트리클로로피리미딘-5-일)옥시프로필]카르바메이트**

[0561]  2,4,6-트리클로로피리미딘-5-올(1.00 eq, 200mg, 0.9528mmol) 및 (S)-1-(Boc-아미노)-2-프로판올(1.10 eq, 184mg, 1.047mmol)을 사용하여 일반 방법 1에 따라 제조됨.

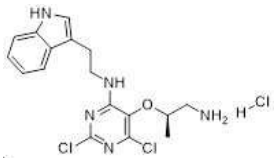
[0562] 조 물질을 이소-헥산 내 18-20% EtOAc로 용리하는 컬럼 크로마토그래피(40g 컬럼)에 의해 정제하여 tert-부틸 N-[(2R)-2-(2,4,6-트리클로로피리미딘-5-일)옥시프로필]카르바메이트(335mg, 0.705mmol, 73.94% 수율)를 백색 고체로 얻었다. UPLC-MS 분석: (2분, 염기성): rt = 1.24분, 이온화 없음, 100% 순도. 1H NMR (400MHz, DMSO-D6) δ 7.01 (t, J = 5.8Hz, 1H), 4.63 (dt, J = 12.1, 6.3Hz, 1H), 3.29 - 3.21 (m, 1H), 3.21 - 3.14 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.26 (d, J = 6.3Hz, 3H).

[0563] **30.2 tert-부틸 N-[(2R)-2-[2,4-디클로로-6-[2-(1H-인돌-3-일)에틸아미노]피리미딘-5-일]옥시프로필]카르바메이트**

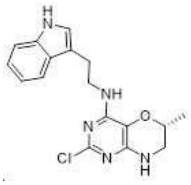
[0564]  tert-부틸 N-[(2R)-2-(2,4,6-트리클로로피리미딘-5-일)옥시프로필]카르바메이트(1.00 eq, 335mg, 0.9393mmol) 및 트립타민(1.05eq, 158mg, 0.9863mmol)을 사용하여 일반 방법 2a에 따라 제조하여 tert-부틸 N-[(2R)-2-[2,4-디클로로-6-[2-(1H-인돌-3-일)에틸아미노]피리미딘-5-일]옥시프로필] 카르바메이트(383mg, 0.551mmol, 58.61% 수율)를 회백색 고체로 얻었다. UPLC-MS(2분, 산성): rt = 1.28분, m/z = 480.3/482.3/484.3 [M+H]+, 69% 순도.

[0565] 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.82 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.37 - 7.31 (m, 1H), 7.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.10 - 7.04 (m, 1H), 7.04 - 6.94 (m, 2H), 4.37 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.68 - 3.57 (m, 2H), 3.17 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.96 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.19 - 1.18 (m, 3H).

[0566] **30.3 5-[(1R)-2-아미노-1-메틸-에톡시]-2,6-디클로로-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]피리미딘-4-아민;염산염**

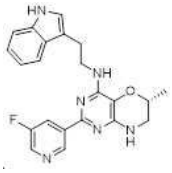
[0567]  tert-부틸 N-[(2R)-2-[2,4-디클로로-6-[2-(1H-인돌-3-일)에틸아미노]피리미딘-5-일]옥시프로필]카르바메이트(1.00 eq, 383mg, 0.5505mmol)를 사용하여 일반 방법 3에 따라 제조하여 5-[(1R)-2-아미노-1-메틸-에톡시]-2,6-디클로로-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]피리미딘-4-아민;HCl(227mg, 0.387mmol, 70.25% 수율)을 황색 고체로 얻었다. UPLC-MS 분석(2분, 산성): rt = 0.96분, m/z = 380.1/382.1/384.1 [M+H] +, 71% 순도. 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.85 (s, 1H), 8.21 (s, 4H), 7.68 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.35 (dt, J = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.08 (ddd, J = 8.2, 5.9, 1.3 Hz, 1H), 7.00 (ddd, J = 8.0, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 4.83 - 4.68 (m, 1H), 4.70 - 4.57 (m, 1H), 3.63 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 3.20 - 3.13 (m, 2H), 2.97 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 1.17 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

[0568] **30.4 (6R)-2-클로로-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-6-메틸-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민**



[0569] 5-[(1R)-2-아미노-1-메틸-에톡시]-2,6-디클로로-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]피리미딘-4-아민; 염산염(1.00 eq, 227mg, 0.3541mmol)을 사용하여 일반 방법 4에 따라 제조됨. 반응 혼합물 부피를 건조로 감소시키고 조 물질을 EtOAc/DCM 0%-20%로 용리하는 컬럼 크로마토그래피(40g 카트리지)에 의해 정제하여 (6R)-2-클로로-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-6-메틸-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(71mg, 0.2065mmol, 58.3% 수율)을 베이지색 고체로 얻었다. UPLC-MS 분석(2분, 염기성): rt = 1.09분, m/z = 344.2/346.2 [M+H]+, 100% 순도. 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.80 (s, 1H), 7.71 - 7.60 (m, 1H), 7.38 - 7.28 (m, 1H), 7.16 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.13 - 7.05 (m, 2H), 6.98 (ddd, J = 7.9, 6.9, 1.1 Hz, 1H), 6.49 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.07 - 3.93 (m, 1H), 3.52 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.42 (ddd, J = 12.5, 4.0, 2.5 Hz, 1H), 3.04 (dd, J = 12.5, 8.0 Hz, 1H), 2.95 - 2.87 (m, 2H), 1.29 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

[0570] **실시예 30: (6R)-2-(5-플루오로-3-피리딜)-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-6-메틸-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민**



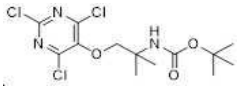
[0571] (6R)-2-클로로-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-6-메틸-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(1.00 eq, 71mg, 0.2065mmol) 및 5-플루오로피리딘-3-보론산(1.50 eq, 44mg, 0.3098mmol)을 사용하여 일반 방법 5b에 따라 제조됨. 조 물질을 DCM/EtOAc 60%-80%로 용리하는 컬럼 크로마토그래피(12g 카트리지)에 이어 prep HPLC에 의해 정제하여 (6R)-2-(5-플루오로-3-피리딜)-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-6-메틸-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(24mg, 0.0592mmol, 28.69% 수율)을 백색 고체로 얻었다. UPLC-MS 분석: (4분, 염기성): rt = 1.90분, m/z = 405.0 [M+H]+, 100% 순도.

[0572] 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.82 (s, 1H), 9.23 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.22 (ddd, J = 10.3, 2.9, 1.6 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.35 (dt, J = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.15 - 7.06 (m, 1H), 6.98 (ddd, J = 8.0, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.33 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.10 (ddd, J = 7.8, 6.3, 2.5 Hz, 1H), 3.72 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.47 (ddd, J = 12.4, 4.0, 2.5 Hz, 1H), 3.16 - 3.06 (m, 1H), 3.00 (dd, J = 8.8, 6.4 Hz, 2H), 1.33 (d, J = 6.2 Hz, 3H)

[0573] 19F NMR (376 MHz, DMSO-D6) δ -128.14

[0574] **실시예 31에 대한 중간체**

[0575] **31.1 tert-부틸 N-[1,1-디메틸-2-(2,4,6-트리클로로피리미딘-5-일)옥시-에틸]카르바메이트**



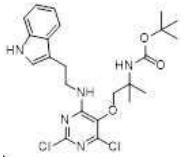
[0576] 2,4,6-트리클로로피리미딘-5-올(1.00 eq, 250mg, 1.25mmol) 및 tert-부틸 N-(2-하이드록시-1,1-디메틸-에틸)카르바메이트(1.10 eq, 261mg, 1.38mmol)를 사용하여 일반 방법 1에 따라 제조됨. 조 물질을 헥산 및 20:1 및 9:1 Hex:EtOAc로 용리하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 tert-부틸 N-[1,1-디메틸-2-(2,4,6-트리클로로피리미딘-5-일)옥시-에틸]카르바메이트(40mg, 0.108mmol, 8.61% 수율)을 무색 오일로 얻었다.

[0577] UPLC-MS 분석: (4분, 염기성): rt = 2.15분, 이온화 없음, 100% 순도.

[0578] 1H NMR (400MHz, DMSO-D6) δ 7.02 (s, 1H), 3.36 (d, J = 6.6Hz, 2H), 1.38 (s, 15H).

[0579] **31.2 tert-부틸 N-[2-[2,4-디클로로-6-[2-(1H-인돌-3-일)에틸아미노]피리미딘-5-일]옥시-1,1-디메틸-에틸]카르**

바메이트



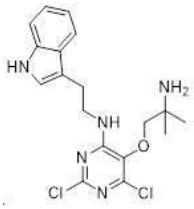
[0580] 에탄올(2mL) 내 tert-부틸 N-[1,1-디메틸-2-(2,4,6-트리클로로피리미딘-5-일)옥시-에틸]카르바메이트(1.00 eq, 40mg, 0.108mmol) 및 트립타민(1.00 eq, 17mg, 0.108mmol)을 사용하여 일반 방법 2a에 따라 제조됨. 반응물을 농축 건조시켜 유성 잔류물을 얻었으며, 이를 교반하면서 물(10mL)에 현탁시켰다.

[0581] 생성된 현탁액을 여과하고 고체를 진공 하에 건조시켜 tert-부틸 N-[2-[2,4-디클로로-6-[2-(1H-인돌-3-일)에틸아미노]피리미딘-5-일]옥시-1,1-디메틸-에틸]카르바메이트(64mg, 0.104mmol, 95.96% 수율)를 회백색 고체로 얻었다.

[0582] UPLC-MS(4분, 염기성): rt = 2.31분, m/z = 494.0/496.0/468.0, [M+H]+, 93% 순도

[0583] 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.83 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.65 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.41 - 7.31 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.07 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.15 (s, 1H), 3.00 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.39 (s, 6H). 1H 관찰되지 않음; 물 피크 아래.

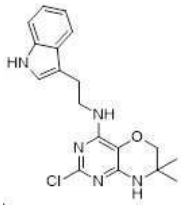
[0584] **31.3 5-(2-아미노-2-메틸-프로폭시)-2,6-디클로로-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]피리미딘-4-아민**



[0585] tert-부틸 N-[2-[2,4-디클로로-6-[2-(1H-인돌-3-일)에틸아미노]피리미딘-5-일]옥시-1,1-디메틸-에틸]카르바메이트(1.00 eq, 64mg, 0.104mmol)를 사용하여 일반 방법 3에 따라 제조된. 조 물질을 EtOAc 내 MeOH(5% 암모니아 함유)로 용리하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 5-(2-아미노-2-메틸-프로폭시)-2,6-디클로로-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]피리미딘-4-아민(14mg, 0.0320mmol, 30.86% 수율)을 백색 고체로 얻었다.

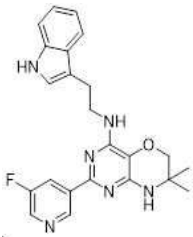
[0586] UPLC-MS 분석(4분, 염기성): rt = 2.00분, m/z = 394.3/396.3/398.3 [M+H] +, 90% 순도

[0587] **31.4 2-클로로-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7,7-디메틸-6,8-디하이드로피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민**



[0588] 5-(2-아미노-2-메틸-프로폭시)-2,6-디클로로-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]피리미딘-4-아민(1.00 eq, 14mg, 0.0355mmol)을 사용하여 일반 방법 4에 따라 제조하여 2-클로로-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7,7-디메틸-6,8-디하이드로피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(12mg, 0.0335mmol, 103.18% 수율)을 얻었다. UPLC-MS 분석(2분, 염기성): rt = 1.11분, m/z = 358.3/360.3 [M+H]+, 96% 순도.

[0589] **실시예 31 2-(5-플루오로-3-피리딜)-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7,7-디메틸-6,8-디하이드로피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민**



[0590] 2-클로로-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7,7-디메틸-6,8-디하이드로피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(1.00 eq, 12mg, 0.0335mmol) 및 5-플루오로피리딘-3-보론산(2.00 eq, 9.5mg, 0.0671mmol)을 사용하여

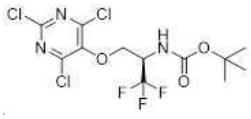
일반 방법 5b에 따라 제조됨. 조 물질을 2:1 및 1:1 Hex:EtOAc로 용리하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-(5-플루오로-3-피리딜)-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7,7-디메틸-6,8-디하이드로피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(5.0mg, 0.0114mmol, 33.85% 수율)을 백색 고체로 얻었다.

[0591] UPLC-MS 분석: (4분, 염기성): rt = 1.17분, m/z = 419.3 [M+H]+, 95% 순도.

[0592] 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.81 (s, 1H), 9.23 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.24 - 8.18 (m, 1H), 7.63 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.02 - 6.92 (m, 2H), 6.22 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.70 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.16 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 2.99 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.28 (s, 6H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-D6) δ -128.17 (dd, J = 10.2, 2.0 Hz).

[0593] **실시예 32에 대한 중간체**

[0594] **32.1 tert-부틸 N-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-[(2,4,6-트리클로로피리미딘-5-일)옥시메틸]에틸]카르바메이트**

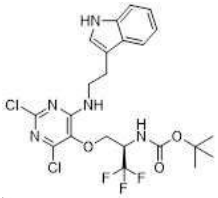
[0595] 

2,4,6-트리클로로피리미딘-5-올(1.00 eq, 210mg, 1.05mmol) 및 tert-부틸 N-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-(하이드록시메틸)에틸]카르바메이트(1.10 eq, 265mg, 1.16mmol)를 사용하여 일반 방법 1에 따라 제조됨. 조 물질을 헥산과 그 다음 20: 및 10:1 Hex:EtOAc로 용리하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 tert-부틸 N-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-[(2,4,6-트리클로로피리미딘-5-일)옥시메틸]에틸]카르바메이트(290mg, 0.706mmol, 67.07% 수율)를 백색 고체로 얻었다. UPLC-MS 분석: (4분, 염기성): rt = 2.16분, 이온화 없음, 100% 순도.

[0596] 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 7.84 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.66 (dt, J = 13.1, 8.3 Hz, 1H), 4.45 (dd, J = 10.6, 4.4 Hz, 1H), 4.26 (dd, J = 10.7, 8.1 Hz, 1H), 1.41 (s, 9H).

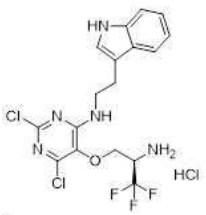
[0597] 19F NMR (376 MHz, DMSO-D6) δ -72.99 (d, J = 8.1 Hz).

[0598] **32.2 tert-부틸 N-[(1R)-1-[[2,4-디클로로-6-[2-(1H-인돌-3-일)에틸아미노]피리미딘-5-일]옥시메틸]-2,2,2-트리플루오로-에틸]카르바메이트**

[0599] 

에탄올(5mL) 내 tert-부틸 N-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-[(2,4,6-트리클로로피리미딘-5-일)옥시메틸]에틸]카르바메이트(1.00 eq, 290mg, 0.706mmol) 및 트립타민(1.00 eq, 113mg, 0.706mmol)을 사용하여 일반 방법 2a에 따라 제조됨. 반응물을 농축 건조시켜 유성 잔류물을 얻었으며, 이를 교반하면서 물(10mL)에 현탁시켰다. 생성된 현탁액을 여과하고 고체를 진공 하에 건조시켜서 tert-부틸 N-[(1R)-1-[[2,4-디클로로-6-[2-(1H-인돌-3-일)에틸아미노]피리미딘-5-일]옥시메틸]-2,2,2-트리플루오로-에틸]카르바메이트(500mg, 0.702mmol, 99.36% 수율)를 회백색 고체로 얻었다. UPLC-MS(4분, 염기성): rt = 2.28분, m/z = 534.0/535.9/537.9, [M+H]+, 100% 순도

[0600] **32.3**
2,6-디클로로-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-5-[(2R)-2-아미노-3,3,3-트리플루오로-프로폭시]피리미딘-4-아민;염산염

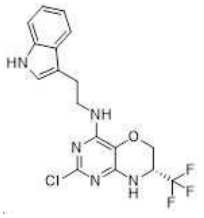
[0601] 

tert-부틸 N-[(1R)-1-[[2,4-디클로로-6-[2-(1H-인돌-3-일)에틸아미노]피리미딘-5-일]옥시메틸]-2,2,2-트리플루오로-에틸]카르바메이트를 사용하여 일반 방법 3에 따라 제조하여 2,6-디클로로-N-[2-(1H-

인돌-3-일)에틸]-5-[(2R)-2-아미노-3,3,3-트리플루오로-프로폭시]피리미딘-4-아민;염산염(260mg, 0.536mmol, 57.26% 수율)을 보라색 고체로 얻었다. UPLC-MS 분석(4분, 염기성): rt = 2.02분, m/z = 433.9/435.8/437.9 [M+H] +, 97% 순도

[0602] 1HNMR (400MHz, DMSO-D6) δ 10.85 (s, 1H), 9.77 - 9.71 (m, 3H), 8.61 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.88 - 4.74 (m, 1H), 4.44 (dd, J = 11.0, 4.0 Hz, 1H), 3.65 (dt, J = 13.1, 7.0 Hz, 2H), 3.00 (t, J= 7.8 Hz, 2H). 1H 관찰되지 않음; 물 피크 아래. 19FNMR (376MHz, DMSO-D6) δ -70.26 (d, J=8.1 Hz).

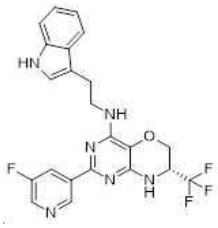
[0603] **32.4 (7R)-2-클로로-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7-(트리플루오로메틸)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민**

[0604]  2,6-디클로로-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-5-[(2R)-2-아미노-3,3,3-트리플루오로-프로폭시]피리미딘-4-아민;염산염(1.00 eq, 252mg, 0.536mmol)을 165℃에서 사용하여 일반 방법 4에 따라 제조됨. 조 물질을 헥산:아세톤으로 용리하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (7R)-2-클로로-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7-(트리플루오로메틸)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(23mg, 0.0578mmol, 10.79% 수율)을 황색 고체로 얻었다.

[0605] UPLC-MS 분석(2분, 염기성): rt = 1.80분, m/z = 398.3/400.3, [M+H]+, 99% 순도.

[0606] 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.79 (s, 1H), 8.02 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.06 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 4.48 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 3.90 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.52 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.90 (t, J = 7.9 Hz, 2H).

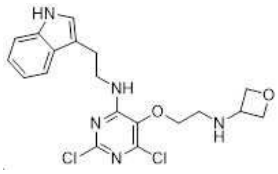
[0607] **실시예 32: (7R)-2-(5-플루오로-3-피리딜)-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7-(트리플루오로메틸)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민**

[0608]  (7R)-2-클로로-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7-(트리플루오로메틸)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(1.00 eq, 23mg, 0.0578mmol) 및 5-플루오로피리딘-3-보론산(2.00 eq, 16mg, 0.116mmol)을 사용하여 일반 방법 5b에 따라 제조됨. 조 물질을 3:1 내지 3:2 Hex:EtOAc로 용리하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (7R)-2-(5-플루오로-3-피리딜)-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7-(트리플루오로메틸)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(14mg, 0.0305mmol, 52.82% 수율)을 백색 고체로 얻었다.

[0609] UPLC-MS 분석: (4분, 염기성): rt = 1.94분, m/z =459.3[M+H]+, 100% 순도. 1HNMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.81 (s, 1H), 9.23 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 8.61 (d, J=2.9 Hz, 1H), 8.22 (ddd, J=10.2, 2.9, 1.6 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.06 (ddd, J = 8.1, 7.0, 1.2 Hz, 1H), 6.97 (ddd, J = 8.0, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 6.77 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.52 - 4.41 (m, 1H), 4.01 - 3.93 (m, 1H), 3.71 (dt, J=10.7, 7.2 Hz, 2H), 2.99 (t, J = 7.7 Hz, 2H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-D6) δ -73.59 - -73.74 (m), -127.99 (d, J = 10.5 Hz).

[0610] **실시예 33에 대한 중간체**

[0611] **33.1 2,6-디클로로-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-5-[2-(옥세탄-3-일아미노)에톡시]피리미딘-4-아민**



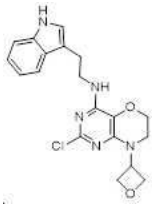
[0612] 메탄올(3.7mL) 내 5-(2-아미노에톡시)-2,6-디클로로-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]피리미딘-4-아민;염산염(1.00 eq, 150mg, 0.372mmol) 및 3-옥세타논(1.30 eq, 0.031mL, 0.484mmol)의 교반된 용액을 나트륨 시아노보로하이드라이드(3.00 eq, 70mg, 1.12mmol)로 처리하고, 생성된 혼합물을 18시간 동안 교반하였다.

[0613] 3-옥세타논(0.01)mL를 추가로 첨가한 후 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 물(25mL)을 첨가하여 반응을 켄칭하고 디클로로메탄(2 x 30mL)으로 추출하였다. 생성된 용액을 포화 염수 용액(25mL)으로 순차적으로 세정하였다. 유기상을 그런 다음 분리하고 건조시킨 후(Na2SO4) 농축 건조시켰다. 조 물질을 5 CV에서 iso-Hex/EtOAc 0-100%와 그 다음 EtOAc/MeOH 구배(10% MeOH로 용리된 생성물)를 사용하여 실리카(40g 컬럼) 상에서 플래쉬 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 2,6-디클로로-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-5-[2-(옥세탄-3-일아미노)에톡시]피리미딘-4-아민(115mg, 0.251mmol, 67.26% 수율)을 회백색 고체로 얻었다.

[0614] UPLC-MS 분석: (2분, 염기성): rt = 1.12분, m/z = 422.1/424.1/426.1 [M+H]+, 100% 순도.

[0615] 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.86 (s, 1H), 8.74 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.69 - 7.53 (m, 1H), 7.36 (dt, J = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.04 - 6.93 (m, 1H), 4.57 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.27 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.94 - 3.83 (m, 2H), 3.80 (p, J = 6.5 Hz, 1H), 3.60 (td, J = 8.1, 7.6, 6.0 Hz, 2H), 2.97 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.88 (s, 1H), 2.70 (t, J = 5.1 Hz, 2H).

[0616] **33.2 2-클로로-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-8-(옥세탄-3-일)-6,7-디하이드로피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민**

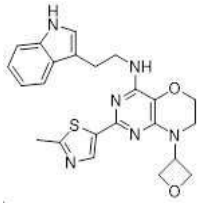


[0617] 1,4-디옥산(4.1mL) 내 2,6-디클로로-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-5-[2-(옥세탄-3-일아미노)에톡시]피리미딘-4-아민(1.00 eq, 95mg, 0.207mmol)의 용액에, 칼륨 tert-부톡사이드(1.25eq, 29mg, 0.259mmol)를 실온에서 첨가하였다. N2 흐름으로 용액을 탈기하여 트리-o-톨릴포스핀(0.0800 eq, 5.0mg, 0.0166mmol) 및 트리스(디벤질이덴아세톤)디팔라듐(0)(Pd2(dba)3)(0.0400 eq, 7.6mg, 0.00828mmol)을 순차적으로 첨가하고 예열된 플레이트에 100℃로 24시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc로 희석하고 셀라이트 패드를 통해 여과했다. 여과물을 물로 세정한 다음 유기물을 Na2SO4로 건조시키고 농축 건조시켰다. 조 물질을 iso-Hex 내 EtOAc(0%에서 100% v/v; 80% EtOAc로 용리된 생성물)의 구배로 용리하는 실리카(20g 카트리지, DCM 장입) 상의 플래쉬 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-클로로-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-8-(옥세탄-3-일)-6,7-디하이드로피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(15mg, 0.0389mmol, 18.78% 수율)을 황색 고체로 얻었다.

[0618] UPLC-MS 분석: (2분, 산성): rt = 1.11분, m/z = 386.0/387.9 [M+H]+, 100% 순도.

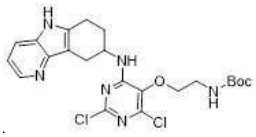
[0619] 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.80 (s, 1H), 7.66 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.34 (dt, J = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.13 - 7.02 (m, 1H), 7.04 - 6.93 (m, 1H), 6.78 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 5.39 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 4.84 - 4.58 (m, 4H), 4.34 - 4.14 (m, 2H), 3.63 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 3.58 - 3.41 (m, 2H), 3.02 - 2.82 (m, 2H).

[0620] **실시예 33 N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-2-(2-메틸티아졸-5-일)-8-(옥세탄-3-일)-6,7-디하이드로피리미도[5, 4-b][1,4]옥사진-4-아민**

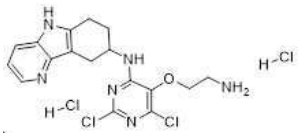
[0621]  2-클로로-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-8-(옥세탄-3-일)-6,7-디하이드로피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(1.00 eq, 12mg, 0.0311mmol) 및 2-메틸-5-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3-티아졸(1.50 eq, 11mg, 0.0467mmol)을 사용하여 일반 방법 5b에 따라 제조됨. 조 물질을 iso-Hex 내 0에서 100%(v/v) EtOAc의 구배로 용리하는 컬럼 크로마토그래피(20g 컬럼)에 의해 정제하여 N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-2-(2-메틸티아졸-5-일)-8-(옥세탄-3-일)-6,7-디하이드로피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(4.5mg, 0.0100mmol, 32.26% 수율)을 회색 고체로 얻었다. UPLC-MS 분석: (4분, 염기성): rt = 1.83분, m/z = 449.3 [M+H]+, 100% 순도. 1HNMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.80 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.70 - 7.60 (m, 1H), 7.35 (dt, J = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.18 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.12 - 7.03 (m, 1H), 7.02 - 6.93 (m, 1H), 6.51 (t, J=5.9 Hz, 1H), 5.25 (p, J = 7.3 Hz, 1H), 4.88 - 4.67 (m, 4H), 4.33 - 4.20 (m, 2H), 3.73 - 3.59 (m, 2H), 3.51 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 3.01 - 2.87 (m, 2H), 2.65 (s, 3H).

[0622] **실시예 34에 대한 중간체**

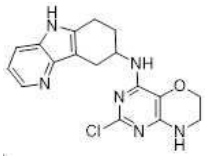
[0623] **34.1 tert-부틸 N-[2-[2,4-디클로로-6-(6,7,8,9-테트라하이드로-5H-피리도[3,2-b]인돌-8-일아미노)피리미딘-5-일]옥시에틸]카르바메이트**

[0624]  4시간 동안 50℃에서 에탄올(4.4mL) 내 tert-부틸 N-[2-(2,4,6-트리클로로피리미딘-5-일)옥시에틸]카르바메이트(1.00 eq, 0.30g, 0.876mmol) 및 6,7,8,9-테트라하이드로-5H-피리도[3,2-b]인돌-8-아민(1.10 eq, 0.26g, 0.963mmol)(WO202081636)을 사용하여 일반 방법 2a에 따라 제조하여 tert-부틸 N-[2-[2,4-디클로로-6-(6,7,8,9-테트라하이드로-5H-피리도[3,2-b]인돌-8-일아미노)피리미딘-5-일]옥시에틸]카르바메이트(0.52g, 0.843mmol, 96.29% 수율)를 갈색 고체로 얻었다. UPLC-MS 분석: (2분, 염기성): rt = 1.11분, m/z = 493.3/495.3/497.3 [M+H]+, 89% 순도. 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 11.04 (s, 1H), 8.20 (dd, J = 4.6, 1.5 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.65 - 7.50 (m, 1H), 7.20 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.1, 4.6 Hz, 1H), 4.44 - 4.21 (m, 1H), 4.09 - 3.94 (m, 2H), 3.15 (dd, J = 15.1, 5.4 Hz, 1H), 3.10 - 2.78 (m, 3H), 2.76 - 2.65 (m, 1H), 2.22 - 1.93 (m, 3H), 1.38 (s, 9H).

[0625] **34.2 N-[5-(2-아미노에톡시)-2,6-디클로로-피리미딘-4-일]-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-피리도[3,2-b]인돌-8-아민;이염산염**

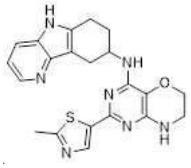
[0626]  tert-부틸 N-[2-[2,4-디클로로-6-(6,7,8,9-테트라하이드로-5H-피리도[3,2-b]인돌-8-일아미노)피리미딘-5-일]옥시에틸]카르바메이트(1.00 eq, 0.30g, 0.486mmol)를 사용하여 일반 방법 3에 따라 제조하여 N-[5-(2-아미노에톡시)-2,6-디클로로-피리미딘-4-일]-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-피리도[3,2-b]인돌-8-아민;이염산염(0.27g, 0.486mmol, 100.01% 수율)을 갈색 고체로 얻었다. UPLC-MS 분석: (2분, 염기성): rt = 0.94분, m/z = 393.3/395.3/397.3 [M+H]+, 90% 순도. 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 15.97 (s, 1H), 12.74 (s, 1H), 8.74 - 8.19 (m, 6H), 7.61 - 7.50 (m, 1H), 4.47 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 4.33 - 4.15 (m, 2H), 3.34 - 3.18 (m, 3H), 3.15 - 2.94 (m, 3H), 2.35 - 2.24 (m, 1H), 2.18 - 2.06 (m, 1H).

[0627] **34.3 2-클로로-N-(6,7,8,9-테트라하이드로-5H-피리도[3,2-b]인돌-8-일)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민**

[0628]  N-[5-(2-아미노에톡시)-2,6-디클로로-피리미딘-4-일]-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-피리도

[3,2-b]인돌-8-아민;이염산염(1.0eq, 0.25g, 0.450mmol)을 사용하여 일반 방법 4에 따라 제조하여 2-클로로-N-(6,7,8,9-테트라하이드로-5H-피리도[3,2-b]인돌-8-일)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(0.17g, 0.412mmol, 91.37% 수율)을 갈색 고체로 얻었다. UPLC-MS 분석: (2분, 염기성): rt = 0.86분, m/z = 357.2/359.2 [M+H]+, 89% 순도. 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.95 (s, 1H), 8.19 (dd, J = 4.8, 1.4 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.99 (dd, J = 8.1, 4.6 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.34 - 4.16 (m, 1H), 4.10 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 3.45 - 3.36 (m, 2H), 3.04 (dd, J = 15.1, 5.3 Hz, 1H), 2.98 - 2.77 (m, 2H), 2.74 - 2.61 (m, 1H), 2.14 - 1.90 (m, 2H).

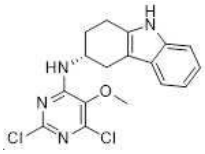
[0629] **실시예 34: 2-(2-메틸티아졸-5-일)-N-(6,7,8,9-테트라하이드로-5H-피리도[3,2-b]인돌-8-일)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민**

[0630] 

2-클로로-N-(6,7,8,9-테트라하이드로-5H-피리도[3,2-b]인돌-8-일)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(1.00 eq, 90mg, 0.224mmol) 및 2-메틸-5-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3-티아졸(1.50 eq, 76mg, 0.337mmol)을 사용하여 일반 방법 5b에 따라 제조됨. 조 물질을 iso-Hex 내 0에서 100%(v/v) EtOAc의 구배와 그 다음 EtOAc/MeOH(0에서 15% MeOH)의 구배로 용리하는 컬럼 크로마토그래피(20g 컬럼)에 의해 정제하여 2-(2-메틸티아졸-5-일)-N-(6,7,8,9-테트라하이드로-5H-피리도[3,2-b]인돌-8-일)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(34mg, 0.0786mmol, 35.02% 수율)을 베이지색 고체로 얻었다. UPLC-MS 분석: (4분, 염기성): rt = 1.42분, m/z = 420.1 [M+H]+, 97% 순도. 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.98 (s, 1H), 8.20 (dd, J = 4.6, 1.5 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.61 (dd, J = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 8.1, 4.6 Hz, 1H), 6.95 - 6.83 (m, 1H), 6.14 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.45 - 4.33 (m, 1H), 4.13 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 3.48 - 3.38 (m, 2H), 3.09 (dd, J = 15.2, 5.3 Hz, 1H), 3.01 - 2.81 (m, 2H), 2.78 - 2.68 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.22 - 2.10 (m, 1H), 2.02 - 1.90 (m, 1H).

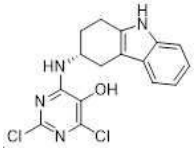
[0631] **실시예 35에 대한 중간체**

[0632] **35.1 (3R)-N-(2,6-디클로로-5-메톡시-피리미딘-4-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-아민**

[0633] 

에탄올(5mL) 내 2,4,6-트리클로로-5-메톡시피리미딘(1.00 eq, 0.32mL, 2.34mmol) 및 (R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-아민(1.05 eq, 0.46g, 2.46mmol)을 사용하여 일반 방법 2a에 따라 제조하여 (3R)-N-(2,6-디클로로-5-메톡시-피리미딘-4-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-아민(0.84g, 2.31mmol, 98.72% 수율)을 회백색 고체로 얻었다. UPLC-MS(4분, 염기성): rt = 2.06분, m/z = 363.2/365.2/367.2 [M+H]+, 96% 순도. 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.75 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.09 - 6.86 (m, 2H), 4.33 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.07 (s, 1H), 2.99 (dd, J = 14.9, 5.3 Hz, 1H), 2.85 (s, 2H), 2.09 - 1.98 (m, 2H).

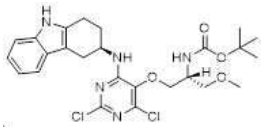
[0634] **35.2 2,4-디클로로-6-[[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-일]아미노]피리미딘-5-올**

[0635] 

DCM(10mL) 내 (3R)-N-(2,6-디클로로-5-메톡시-피리미딘-4-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-아민(1.00 eq, 600mg, 1.65mmol의 용액에 질소 분위기 하에서 DCM(1M) 내 삼브롬화붕소(3.00 eq, 5.0mL, 4.96mmol)를 첨가하고 혼합물을 18시간 동안 교반하였다. 삼브롬화붕소 용액을 추가로 첨가하고 UPLC 분석에서 알 수 있듯이 반응을 완료하려면 교반이 필요했다. 반응 혼합물을 MeOH(10mL) 및 물(20mL)로 켄칭하였다. DCM 층을 분리하고, 수성물질을 DCM으로 2회 추출하고, 유기물을 염수로 세정하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 회전 증발기에서 40℃에서 진공 하에 그 부피를 건조로 감소시켜 2,4-디클로로-6-[[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-일]아미노]피리미딘-5-올(530mg, 1.52mmol, 91.88% 수율)

을 적색 고체로 얻었다. UPLC-MS(4분, 산성): rt = 0.80/0.82분, m/z = 349.2/351.2/353.2 [M+H]+, 97% 순도. 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.75 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.28 - 7.20 (m, 1H), 7.00 (ddd, J = 8.1, 7.0, 1.3 Hz, 1H), 6.92 (td, J = 7.4, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 4.34 (h, J = 7.3 Hz, 1H), 2.98 (dd, J = 14.9, 5.3 Hz, 1H), 2.83 (tt, J = 11.7, 6.3 Hz, 2H), 2.74 - 2.63 (m, 1H), 2.04 (h, J = 5.1 Hz, 2H).

[0636] **35.3 tert-부틸 N-[(1R)-1-[[2,4-디클로로-6-[[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-일]아미노]피리미딘-5-일]옥시메틸]-2-메톡시-에틸]카르바메이트**

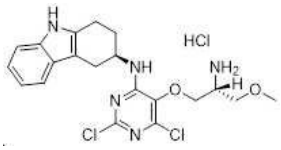


[0637] 2,4-디클로로-6-[[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-일]아미노]피리미딘-5-올(1.00 eq, 0.75g, 2.10mmol) 및 tert-부틸 N-[(1S)-1-(하이드록시메틸)-2-메톡시-에틸]카르바메이트(1.05 eq, 454mg, 2.21mmol)를 사용하여 일반 방법 1에 따라 제조됨. 조 물질을 순수한 헥산과 그 다음 5:1 및 4:1 Hex:EtOAc로 용리하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 tert-부틸 N-[(1R)-1-[[2,4-디클로로-6-[[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-일]아미노]피리미딘-5-일]옥시메틸]-2-메톡시-에틸]카르바메이트(1.10g, 1.93mmol, 91.58% 수율)를 백색 고체로 얻었다.

[0638] UPLC-MS(4분, 염기성): rt = 2.33분, m/z = 536.2/538.2/540.2 [M+H]+, 94% 순도.

[0639] 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.76 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.93 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.96 (d, J = 8.8 Hz, 3H), 3.41 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.07 (dd, J = 14.8, 5.3 Hz, 1H), 2.91 (d, J = 15.0 Hz, 2H), 2.78 - 2.59 (m, 1H), 2.16 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.05 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 1.39 (s, 9H).

[0640] **35.4 (3R)-N-[5-[(2R)-2-아미노-3-메톡시-프로폭시]-2,6-디클로로-피리미딘-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-아민;염산염**

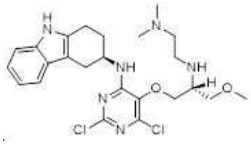


[0641] tert-부틸 N-[(1R)-1-[[2,4-디클로로-6-[[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-일]아미노]피리미딘-5-일]옥시메틸]-2-메톡시-에틸]카르바메이트(1.00 eq, 1.10g, 2.04mmol)를 사용하여 일반 방법 3에 따라 제조하여 (3R)-N-[5-[(2R)-2-아미노-3-메톡시-프로폭시]-2,6-디클로로-피리미딘-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-아민;염산염(600mg, 1.27mmol, 62.12% 수율)을 백색 고체로 얻었다.

[0642] UPLC-MS(2분, 염기성): rt = 1.02분, m/z = 436.1/438.1/440.1 [M+H]+.

[0643] 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.76 (s, 1H), 8.51 (s, 3H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.93 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.27 (dd, J = 10.1, 3.9 Hz, 1H), 4.10 (dd, J = 10.1, 5.7 Hz, 1H), 3.76 (s, 1H), 3.66 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.34 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 3.02 (dd, J = 14.9, 5.4 Hz, 1H), 2.94 - 2.75 (m, 3H), 2.10 (s, 2H).

[0644] **35.5 N-[(1R)-1-[[2,4-디클로로-6-[[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-일]아미노]피리미딘-5-일]옥시메틸]-2-메톡시-에틸]-N',N'-디메틸-에탄-1,2-디아민**

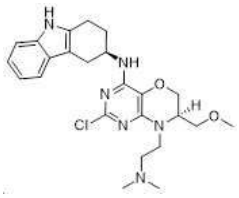


[0645] 메탄올(5mL) 내 (3R)-N-[5-[(2R)-2-아미노-3-메톡시-프로폭시]-2,6-디클로로-피리미딘-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-아민;염산염(1.00 eq, 350mg, 0.740mmol), (디메틸아미노)아세트알데히드 설파이트(1:1)(1.10 eq, 138mg, 0.814mmol) 및 트리에틸아민(1.00 eq, 0.10mL, 0.740mmol)의 교반 용액을 나트륨 시아노보로하이드라이드(3.00 eq, 140mg, 2.22mmol)로 처리하고 혼합물을 실온에서 3일 동안 교반하였다. 물(25mL)을 첨가하여 반응을 켄칭하고 디클로로메탄(2 x 30mL)으로 추출하였다. 생성된 용액을 포화 염

수 용액(25mL)으로 순차적으로 세정하였다. 유기상을 그 다음 분리하고 건조시킨 후(Na2SO4) 농축 건조시켰다. 조 물질을 EtOAc와 그 다음 EtOAc(암모니아 완충액) 내 5% 및 10% MeOH를 사용하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여

N-[(1R)-1-[[2,4-디클로로-6-[[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-일]아미노]피리미딘-5-일]옥시메틸]-2-메톡시-에틸]-N',N'-디메틸-에탄-1,2-디아민(200mg, 0.370mmol, 50.05% 수율)을 분홍색 고체로 얻었다. UPLC-MS 분석: (4분, 염기성): rt = 2.09분, m/z = 507.3/509.3/511.3 [M+H]+, 94% 순도. 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.75 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.93 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.03 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 3.75 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 3.45 - 3.32 (m, 6H), 3.11 (dd, J = 14.9, 5.3 Hz, 1H), 2.99 (s, 1H), 2.86 (d, J = 13.9 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.21 (s, 6H), 2.03 (s, 1H), 1.26 - 1.13 (m, 2H).

[0646] **35.6 (7R)-2-클로로-8-[2-(디메틸아미노)에틸]-7-(메톡시메틸)-N-[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-일]-6,7-디하이드로피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민**

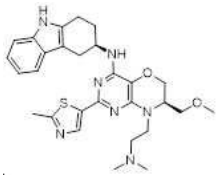


[0647] N-[(1R)-1-[[2,4-디클로로-6-[[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-일]아미노]피리미딘-5-일]옥시메틸]-2-메톡시-에틸]-N',N'-디메틸-에탄-1,2-디아민(1.00 eq, 200mg, 0.394mmol)을 사용하여 일반 방법 4에 따라 제조하여 (7R)-2-클로로-8-[2-(디메틸아미노)에틸]-7-(메톡시메틸)-N-[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-일]-6,7-디하이드로피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(140mg, 0.282mmol, 71.65% 수율)을 백색 고체로 얻었다.

[0648] UPLC-MS 분석(4분, 염기성): rt = 2.04분, m/z = 471.4/473.4, [M+H]+, 87% 순도.

[0649] 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.69 (s, 1H), 7.32 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.91 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.25 (s, 1H), 3.84 (dq, J = 13.4, 6.7 Hz, 2H), 3.74 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.45 (dd, J = 9.5, 5.9 Hz, 1H), 3.35 (dd, J = 17.3, 9.0 Hz, 6H), 3.02 - 2.74 (m, 4H), 2.72 - 2.56 (m, 1H), 2.25 (s, 6H), 2.09 - 1.88 (m, 2H).

[0650] **실시예 35 (7R)-8-[2-(디메틸아미노)에틸]-7-(메톡시메틸)-2-(2-메틸티아졸-5-일)-N-[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-일]-6,7-디하이드로피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민**

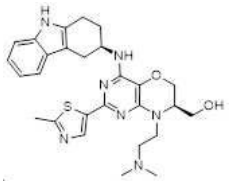


[0651] (7R)-2-클로로-8-[2-(디메틸아미노)에틸]-7-(메톡시메틸)-N-[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-일]-6,7-디하이드로피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(1.00 eq, 70mg, 0.149mmol) 및 2-메틸-5-(테트라메틸 -1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3-티아졸(2.00 eq, 67mg, 0.297mmol)을 사용하여 일반 방법 5b에 따라 제조하여 (7R)-8-[2-(디메틸아미노)에틸]-7-(메톡시메틸)- 2-(2-메틸티아졸-5-일)-N-[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-일]-6,7-디하이드로피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(40mg, 0.0712mmol, 47.91% 수율)을 백색 고체로 얻었다.

[0652] UPLC-MS 분석: (4분, 염기성): rt = 2.09분, m/z = 534.4 [M+H]+, 95% 순도.

[0653] 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.70 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.32 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.99 (ddd, J = 8.1, 7.0, 1.3 Hz, 1H), 6.97 - 6.86 (m, 1H), 6.18 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.47 - 4.34 (m, 1H), 4.31 (dd, J = 10.7, 1.4 Hz, 1H), 3.98 (dt, J = 13.9, 6.9 Hz, 1H), 3.78 (ddd, J = 13.2, 9.3, 4.2 Hz, 2H), 3.46 (dd, J = 9.4, 5.5 Hz, 1H), 3.38 (dt, J = 9.3, 6.9 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.02 (dd, J = 14.9, 5.3 Hz, 1H), 2.84 (td, J = 16.2, 15.5, 9.9 Hz, 2H), 2.72 - 2.63 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.22 (s, 6H), 2.14 - 2.05 (m, 1H), 2.02 - 1.88 (m, 1H). DMSO 신호 하의 2H.

[0654] **실시예 36 [(7R)-8-[2-(디메틸아미노)에틸]-2-(2-메틸티아졸-5-일)-4-[[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-일]아미노]-6,7-디하이드로피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-7-일]메탄올**



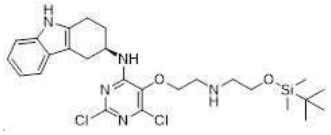
[0655] DCM(3mL) 내 (7R)-8-[2-(디메틸아미노)에틸]-7-(메톡시메틸)-2-(2-메틸티아졸-5-일)-N-[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-일]-6,7-디하이드로피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(1.00 eq, 18mg, 0.0320mmol)의 용액에 DCM 1M 내 삼브롬화붕소 용액(2.00 eq, 0.064mL, 0.0641mmol)을 첨가하고 혼합물을 주위 온도에서 18시간 동안 교반하였다. 삼브롬화붕소 용액을 추가로 첨가하고 UPLC 분석에 의해 나타난 바와 같이 반응을 완료하기 위해 교반해야 했다. 반응 혼합물을 MeOH(1mL)로 조심스럽게 켄칭한 다음 물로 켄칭했다. 층을 분리하고 수성물질을 DCM으로 2회 추출했다. 유기물을 Na2SO4로 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켰다. 조 물질을 DCM(암모니아 완충액) 내 1% 내지 5% MeOH로 용리하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 [(7R)-8-[2-(디메틸아미노)에틸]-2-(2-메틸티아졸-5-일)-4-[[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-일]아미노]-6,7-디하이드로피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-7-일]메탄올(7.0mg, 0.0129mmol, 40.36% 수율)을 백색 고체로 얻었다.

[0656] UPLC-MS(4분, 산성): rt = 1.84분, m/z = 520.4 [M+H]+, 96% 순도

[0657] 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.70 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.32 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.99 (ddd, J = 8.1, 7.0, 1.3 Hz, 1H), 6.96 - 6.87 (m, 1H), 6.11 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.38 (d, J = 10.3 Hz, 2H), 3.94 (dt, J = 13.7, 6.7 Hz, 1H), 3.76 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.61 - 3.50 (m, 2H), 3.50 - 3.34 (m, 2H), 3.02 (dd, J = 14.8, 5.3 Hz, 1H), 2.84 (q, J = 15.5, 12.4 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.24 (s, 6H), 2.11 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 1.95 (ddt, J = 14.2, 8.9, 4.8 Hz, 1H). 용매 신호 하의 3H.

[0658] **실시예 37에 대한 중간체**

[0659] **37.1 (3R)-N-[5-[2-[2-[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시에틸아미노]에톡시]-2,6-디클로로-피리미딘-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-아민**

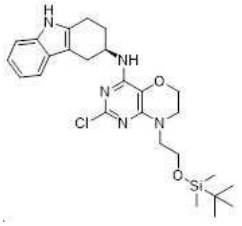


[0660] 메탄올(5mL) 내 (3R)-N-[5-(2-아미노에톡시)-2,6-디클로로-피리미딘-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-아민;염산염(1.00 eq, 300mg, 0.700mmol) 및 (tert-부틸디메틸 실릴옥시)아세트알데히드(1.30 eq, 0.19mL, 0.910mmol)의 교반된 용액을 나트륨 시아노보로하이드라이드(3.00 eq, 132mg, 2.10mmol)로 처리하고 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 물(25mL)을 첨가하여 반응을 켄칭하고 디클로로메탄(2 x 60mL)으로 추출하였다. 생성된 용액을 포화 염수 용액(25mL)으로 순차적으로 세정하였다. 유기상을 그 다음 분리하고 건조시킨 후(Na2SO4) 농축 건조시켰다. 조 물질을 iso-Hex 내 EtOAc(0%에서 100%; v/v)를 사용하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (3R)-N-[5-[2-[2-[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시에틸아미노]에톡시]-2,6-디클로로-피리미딘-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-아민(180mg, 0.180mmol, 25.70% 수율)을 밀랍 같은 백색 고체로 얻었다.

[0661] UPLC-MS 분석: (2분, 염기성): rt = 1.51분, m/z = 550.3/552.3/554.3 [M+H]+, 55% 순도.

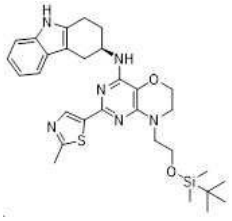
[0662] 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.76 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.87 (s, 1H), 7.34 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.27 (dt, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.06 - 6.98 (m, 1H), 6.98 - 6.89 (m, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.05 - 3.94 (m, 2H), 3.72 - 3.58 (m, 2H), 3.58 - 3.43 (m, 1H), 3.14 - 3.04 (m, 1H), 2.99 - 2.83 (m, 4H), 2.75 - 2.63 (m, 3H), 2.21 - 2.11 (m, 1H), 2.06 - 1.95 (m, 1H), 0.93 - 0.76 (m, 9H), 0.12 - -0.10 (m, 6H).

[0663] **37.2 8-[2-[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시에틸]-2-클로로-N-[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-일]-6,7-디하이드로피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민**



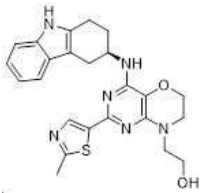
[0664] (3R)-N-[5-[2-[2-[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시 에틸아미노]에톡시]-2,6-디클로로-피리미딘-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-아민(1.00 eq, 180mg, 0.180mmol)을 사용하여 일반 방법 4에 따라 제조하여 8-[2-[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시에틸]-2-클로로-N-[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-일]-6,7-디하이드로피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(130mg, 0.177mmol, 98.44% 수율)을 회백색 고체로 얻었다. UPLC-MS 분석(2분, 염기성): rt = 1.49분, m/z = 514.3/516.3 [M+H]+, 70% 순도. 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.65 (s, 1H), 7.27 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 8.1, 4.9 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.88 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.09 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.71 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.51 (t, J = 4.3 Hz, 3H), 2.97 - 2.75 (m, 4H), 2.67 - 2.53 (m, 2H), 2.03 - 1.88 (m, 2H), 0.80 (s, 9H), -0.06 (s, 6H).

[0665] **37.3 8-[2-[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시에틸]-2-(2-메틸티아졸-5-일)-N-[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-일]-6,7-디하이드로피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민**



[0666] 8-[2-[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시에틸]-2-클로로-N-[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-일]-6,7-디하이드로피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(1.00 eq, 120mg, 0.163mmol) 및 2-메틸-5-(테트라메틸-1,3, 2-디옥사보롤란-2-일)-1,3-티아졸(1.50 eq, 55mg, 0.245mmol)을 사용하여 일반 방법 5b에 따라 제조됨. 조 물질을 iso-Hex 내 0에서 60%(v/v) EtOAc의 구배로 용리하는 컬럼 크로마토그래피(20g 컬럼)에 의해 정제하여 8-[2-[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시에틸]-2-(2-메틸티아졸-5-일)-N-[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-일]-6,7-디하이드로피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(75mg, 0.124mmol, 75.60% 수율)을 담황색 오일로 얻었다. UPLC-MS 분석: (2분, 염기성): rt = 1.53분, m/z = 577.4 [M+H]+, 97% 순도. 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.70 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.31 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.25 (dt, J = 7.9, 0.9 Hz, 1H), 7.06 - 6.95 (m, 1H), 6.94 - 6.85 (m, 1H), 6.03 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.81 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.64 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.57 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.01 (dd, J = 14.8, 5.3 Hz, 1H), 2.94 - 2.74 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.57 - 2.52 (m, 1H), 2.16 - 2.05 (m, 1H), 2.01 - 1.91 (m, 1H), 0.85 (s, 9H), 0.04 (s, 6H).

[0667] **실시예 37 2-[2-(2-메틸티아졸-5-일)-4-[[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-일]아미노]-6,7-디하이드로피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-8-일]에탄올**

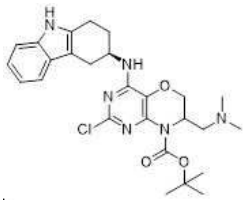


[0668] MeCN(2.4704mL) 내 8-[2-[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시에틸]-2-(2-메틸티아졸-5-일)-N-[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-일]-6,7-디하이드로피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(1.00 eq, 75mg, 0.124mmol)의 용액에, 디옥산 내 염화수소(30.0 eq, 0.93mL, 3.71mmol) 4M 용액을 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 반응물을 농축 건조시켜 잔류물을 얻었고, 이를 MTBE(10mL) 및 Et2O(5mL x 3)로 마쇄하여 2-[2-(2-메틸티아졸-5-일)-4-[[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-일]아미노]-6,7-디하이드로피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-8-일]에탄올(36mg, 0.0778mmol, 63.01% 수율)을 황색 고체로 얻었다. UPLC-MS 분석: (4분, 염기성): rt = 1.93분, m/z = 463.1 [M+H]+, 100% 순도. 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.76 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.36 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.33 - 7.26 (m, 1H), 7.08 - 6.99 (m, 1H), 6.99 - 6.91 (m, 1H), 6.14 (bs, 1H), 4.48 - 4.40 (m, 1H), 4.21 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 3.78 - 3.50 (m, 6H),

3.05 (dd, J = 14.9, 5.2 Hz, 1H), 2.98 - 2.82 (m, 2H), 2.75 - 2.68 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.20 - 2.08 (m, 1H), 2.08 - 1.95 (m, 1H). 1H 관찰되지 않음.

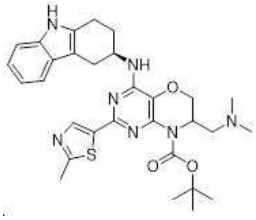
[0669] **실시예 38에 대한 중간체**

[0670] **38.1 tert-부틸 2-클로로-7-[(디메틸아미노)메틸]-4-[[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-일]아미노]-6,7-디하이드로피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-8-카르복실레이트**



[0671] DMF(6.6817mL) 내 2,4-디클로로-6-[[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-일]아미노]피리미딘-5-올(1.00 eq, 0.35g, 1.00mmol), [(2R)-2-(tert-부톡시카보닐아미노)-3-(디메틸아미노)프로필]메탄설포네이트(1.44 eq, 0.45g, 1.44mmol)(메실레이트는 상응하는 N-Boc 아미노 알코올로부터 합성되어 어떠한 정제도 없이 사용됨) 및 탄산세슘(2.00 eq, 0.65g, 2.00mmol)의 혼합물을 110℃에서 24시간 동안 교반하였다. 혼합물을 냉각시킨 다음 분쇄된 얼음과 물(100mL)에 부었다. 생성된 침전물을 여과한 다음 DCM/MeOH(9:1) 혼합물에 용해시키고, Na2SO4로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 조 물질을 iso-Hex 내 EtOAc(0%에서 100%; v/v)와 그 다음 EtOAc 내 MeOH(0%에서 20%; v/v)의 구배로 용리하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 tert-부틸 2-클로로-7-[(디메틸아미노)메틸]-4-[[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-일]아미노]-6,7-디하이드로피리미도[5, 4-b][1,4]옥사진-8-카르복실레이트(155mg, 0.266mmol, 26.53% 수율)을 갈색 고체로 얻었다. 참고: 두 입체중심 중 하나의 라세미화로 인해 부분입체이성질체의 혼합물로 단리된 생성물. UPLC-MS 분석: (2분, 염기성): rt = 1.29분, m/z = 513.3/515.3 [M+H]+, 88% 순도. 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.71 (s, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 2H), 7.27 - 7.23 (m, 1H), 7.02 - 6.97 (m, 1H), 6.95 - 6.91 (m, 1H), 4.53 - 4.47 (m, 1H), 4.39 - 4.26 (m, 1H), 4.06 - 3.98 (m, 1H), 3.03 - 2.94 (m, 2H), 2.87 - 2.78 (m, 2H), 2.41 - 2.31 (m, 1H), 2.27 - 2.17 (m, 7H), 2.11 - 1.93 (m, 3H), 1.49 (s, 9H).

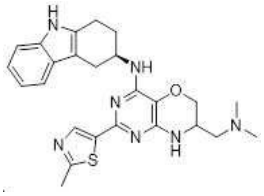
[0672] **38.2 tert-부틸 7-[(디메틸아미노)메틸]-2-(2-메틸티아졸-5-일)-4-[[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-일]아미노]-6,7-디하이드로피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-8-카르복실레이트**



[0673] tert-부틸 2-클로로-7-[(디메틸아미노)메틸]-4-[[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-일]아미노]-6,7-디하이드로피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-8-카르복실레이트(1.00 eq, 165mg, 0.212mmol) 및 2-메틸-5-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3-티아졸(1.50 eq, 72mg, 0.318mmol)을 사용하여 일반 방법 5b에 따라 제조됨. 조 물질을 iso-Hex 내 0에서 100%(v/v) EtOAc의 구배와 그 다음 EtOAc 내 0에서 20%(v/v) MeOH의 구배로 용리하는 컬럼 크로마토그래피(20g 컬럼)에 의해 정제하여 tert-부틸 7-[(디메틸아미노)메틸]-2-(2-메틸티아졸-5-일)-4-[[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-일]아미노]-6,7-디하이드로피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-8-카르복실레이트(90mg, 0.127mmol, 59.65% 수율)를 황색 오일로 얻었다. 참고: 이전 단계에서 두 입체중심 중 하나의 라세미화로 인해 부분입체이성질체의 혼합물로 단리된 생성물.

[0674] UPLC-MS 분석: (2분, 염기성): rt = 1.29/1.30분, m/z = 576.3 [M+H]+, 81% 순도.

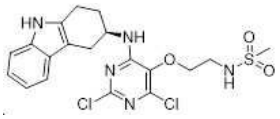
[0675] **실시예 38 7-[(디메틸아미노)메틸]-2-(2-메틸티아졸-5-일)-N-[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-일]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민**



[0676] DCM(1.1959mL) 내 tert-부틸 7-[(디메틸아미노)메틸]-2-(2-메틸티아졸-5-일)-4-[[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-일]아미노]-6,7-디하이드로피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-8-카르복실레이트(1.00 eq, 150mg, 0.229mmol)의 용액에, 디옥산 내 염화수소(25.0 eq, 1.4mL, 5.73mmol) 4M 용액을 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축 건조하여 잔류물을 얻었으며, 이를 Et2O(10mL)로 마쇄하고 여과했다. 조 물질을 prep HPLC(기본 방법)에 의해 정제하여 7-[(디메틸아미노)메틸]-2-(2-메틸티아졸-5-일)-N-[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-일]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(12mg, 0.0241mmol, 10.50% 수율)을 회백색 고체로 얻었다. 참고: 이전 단계에서 두 입체중심 중 하나의 라세미화로 인해 부분입체이성질체의 혼합물로 단리된 생성물. UPLC-MS 분석: (4분, 염기성): rt = 1.96/1.97분, m/z = 476.3 [M+H]+, 97% 순도. 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.71 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.33 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.29 - 7.20 (m, 1H), 7.06 - 6.97 (m, 1H), 6.97 - 6.88 (m, 1H), 6.80 - 6.70 (m, 1H), 6.21 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.48 - 4.34 (m, 1H), 4.12 - 3.96 (m, 2H), 3.68 - 3.56 (m, 1H), 3.07 - 2.97 (m, 1H), 2.97 - 2.78 (m, 2H), 2.72 - 2.63 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.42 - 2.26 (m, 2H), 2.20 (s, 6H), 2.15 - 2.06 (m, 1H), 2.04 - 1.91 (m, 1H).

[0677] **실시예 39에 대한 중간체**

[0678] **39.1 N-[2-[2,4-디클로로-6-[[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-일]아미노]피리미딘-5-일]옥시에틸]메탄술폰아미드**

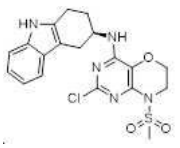


[0679] DCM(6.1576mL) 내 (3R)-N-[5-(2-아미노에톡시)-2,6-디클로로-피리미딘-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-아민;염산염(1.00 eq, 0.30g, 0.616mmol) 및 트리에틸-아민(2.00 eq, 0.17mL, 1.23mmol)의 용액에, 메탄술포닐 클로라이드(1.10 eq, 0.052mL, 0.677mmol)를 0℃에서 점적부가하고, 반응 혼합물을 3시간에 걸쳐 실온으로 따뜻하게 두었다. 반응 혼합물을 DCM(30mL)으로 희석한 다음 유기상을 1N HCl(3 x 15mL)로 세정하고 Na2SO4로 건조시키고 여과하고 농축 건조시켰다. 조 물질을 iso-Hex 내 EtOAc(0%에서 100%; v/v)의 구배로 용리하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 N-[2-[2,4-디클로로-6-[[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-일]아미노]피리미딘-5-일]옥시에틸]메탄술폰아미드(290mg, 0.536mmol, 87.11% 수율)를 점성의 담황색 오일로 얻었다.

[0680] UPLC-MS 분석: (2분, 염기성): rt = 1.12분, m/z = 470.2/472.2/474.2 [M+H]+, 100% 순도.

[0681] 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.74 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.33 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.25 (dt, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.07 - 6.97 (m, 1H), 6.95 - 6.85 (m, 1H), 4.40 - 4.25 (m, 1H), 4.09 - 4.02 (m, 2H), 3.38 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.04 (dd, J = 14.8, 5.4 Hz, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.92 - 2.79 (m, 2H), 2.76 - 2.64 (m, 1H), 2.17 - 2.07 (m, 1H), 2.08 - 1.99 (m, 1H).

[0682] **39.2 2-클로로-8-메틸술포닐-N-[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-일]-6,7-디하이드로피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민**



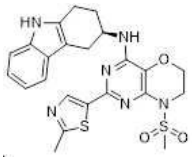
[0683] 1,4-디옥산(4.0691mL) 내 N-[2-[2,4-디클로로-6-[[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-일]아미노]피리미딘-5-일]옥시에틸메탄술폰아미드(220mg, 0.407mmol) 및 제3인산칼륨(121mg, 0.570mmol)의 혼합물에, 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(Pd2(dba)3)(7.5mg, 0.00814mmol) 및 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸크산텐(크산트포스)(14mg, 0.0244mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고 셀라이트를 통해 여과한 다음 여액을 증발 건조시켰다. 조 물질을 iso-Hex 내 EtOAc(0%에서 80%; v/v)의 구배로 용리하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-클로로-8-메틸술포닐-N-[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-일]-6,7-디하이드로피리미도[5,4-

b][1,4]옥사진-4-아민(130mg, 0.291mmol, 71.42% 수율)을 회백색 고체로 얻었다.

[0684] UPLC-MS 분석: (2분, 염기성): rt = 1.14분, m/z = 434.3/436.3 [M+H]+, 97% 순도.

[0685] 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.72 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.36 - 7.29 (m, 1H), 7.31 - 7.21 (m, 1H), 7.03 - 6.97 (m, 1H), 6.96 - 6.87 (m, 1H), 4.43 - 4.24 (m, 3H), 3.97 - 3.88 (m, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.01 - 2.93 (m, 1H), 2.93 - 2.78 (m, 2H), 2.73 - 2.62 (m, 1H), 2.09 - 2.00 (m, 2H).

[0686] **실시예 39 8-메틸술포닐-2-(2-메틸티아졸-5-일)-N-[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-일]-6,7-디하이드로피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민**

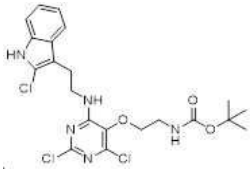


[0687] 2-클로로-8-메틸술포닐-N-[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-일]-6,7-디하이드로피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(115mg, 0.257mmol) 및 2-메틸-5-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3-티아졸(1.50 eq, 87mg, 0.386mmol)을 사용하여 일반 방법 5b에 따라 제조하여 8-메틸술포닐-2-(2-메틸티아졸-5-일)-N-[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-일]-6,7-디하이드로피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(107mg, 0.215mmol, 83.81% 수율)을 회백색 고체로 얻었다. UPLC-MS 분석: (4분, 염기성): rt = 1.93분, m/z = 497.2 [M+H]+, 100% 순도.

[0688] 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.74 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.41 - 7.29 (m, 1H), 7.29 - 7.20 (m, 1H), 7.11 - 6.95 (m, 2H), 6.95 - 6.87 (m, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.39 - 4.27 (m, 2H), 3.95 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.03 (dd, J = 14.9, 5.3 Hz, 1H), 2.98 - 2.80 (m, 2H), 2.78 - 2.68 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.17 - 2.08 (m, 1H), 2.08 - 1.96 (m, 1H).

[0689] **실시예 40에 대한 중간체**

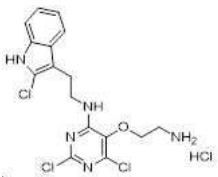
[0690] **40.1 tert-부틸 N-[2-[2,4-디클로로-6-[2-(2-클로로-1H-인돌-3-일)에틸아미노]피리미딘-5-일]옥시에틸]카르바메이트**



[0691] tert-부틸 N-[2-(2,4,6-트리클로로피리미딘-5-일)옥시에틸]카르바메이트(857mg, 2.50mmol) 및 2-(2-클로로-1H-인돌-3-일)에탄아민 염산염(578mg, 2.50mmol)(트립타민 염산염을 염소화하여 합성하고, 어떠한 정제도 없이 사용됨)을 사용하여 일반 방법 2a에 따라 제조됨. 반응물을 농축 건조시키고 조 물질을 헥산 대 4:1 헥산:EtOAc로 용리하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 tert-부틸 N-[2-[2,4-디클로로-6-[2-(2-클로로-1H-인돌-3-일)에틸아미노]피리미딘-5-일]옥시에틸]카르바메이트(570mg, 1.14mmol, 45.53% 수율)를 갈색 고체로 얻었다.

[0692] UPLC-MS 분석: (4분, 염기성): rt = 2.31분, m/z = 500.0/502.0/504.0 [M+H]+, 100% 순도. 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 11.67 (s, 1H), 8.09 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.63 - 7.56 (m, 1H), 7.27 (dt, J = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.15 - 6.99 (m, 3H), 3.87 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.53 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.23 (q, J = 5.6 Hz, 2H), 2.99 - 2.91 (m, 2H), 1.37 (s, 9H).

[0693] **40.2 5-(2-아미노에톡시)-2,6-디클로로-N-[2-(2-클로로-1H-인돌-3-일)에틸]피리미딘-4-아민;염산염**

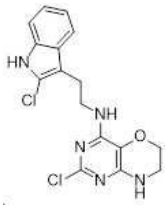


[0694] tert-부틸 N-[2-[2,4-디클로로-6-[2-(2-클로로-1H-인돌-3-일)에틸아미노]피리미딘-5-일]옥시에틸]카르바메이트(570mg, 1.14mmol)를 사용하여 일반 방법 3에 따라 제조하여 5-(2-아미노에톡시)-2,6-디클로로-N-[2-(2-클로로-1H-인돌-3-일)에틸]피리미딘-4-아민;염산염(330mg, 0.755mmol, 66.33% 수율)을 황색 고

체로 얻었다.

[0695] UPLC-MS 분석(4분, 염기성): rt = 1.90분, m/z = 400.0/402.0/404.0 [M+H]+, 99% 순도. 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 11.70 (s, 1H), 8.36 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.22 (s, 3H), 7.64 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.28 (dt, J = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 7.14 - 7.10 (m, 1H), 7.10 - 7.00 (m, 1H), 4.09 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.56 - 3.49 (m, 2H), 3.25 - 3.18 (m, 2H), 3.00 - 2.92 (m, 2H).

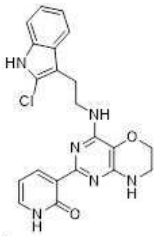
[0696] **40.3 2-클로로-N-[2-(2-클로로-1H-인돌-3-일)에틸]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민**



[0697] 5-(2-아미노에톡시)-2,6-디클로로-N-[2-(2-클로로-1H-인돌-3-일)에틸]피리미딘-4-아민;염산염(370mg, 0.846mmol)을 사용하여 일반 방법 4에 따라 제조됨. 반응 혼합물 부피를 건조로 감소시키고 조 물질을 3:1 및 1:1 헥산:EtOAc를 사용하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-클로로-N-[2-(2-클로로-1H-인돌-3-일)에틸]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(120mg, 0.329mmol, 38.93% 수율)을 갈색 고체로 얻었다.

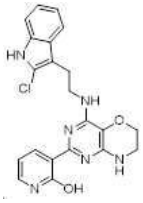
[0698] UPLC-MS 분석(4분, 염기성): rt = 1.87분, m/z = 364.0/366.0 [M+H]+, 75% 순도. 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 11.62 (s, 1H), 7.69 - 7.62 (m, 1H), 7.26 (dt, J = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 7.10 (ddd, J = 8.2, 7.1, 1.2 Hz, 1H), 7.02 (ddd, J = 8.1, 7.1, 1.1 Hz, 1H), 6.69 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.07 - 3.98 (m, 2H), 3.47 - 3.35 (m, 4H), 2.91 - 2.83 (m, 2H).

[0699] **실시예 40 3-(4-((2-(2-클로로-1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일)피리딘-2(1H)-온**



[0700] 2-클로로-N-[2-(2-클로로-1H-인돌-3-일)에틸]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(120mg, 0.329mmol) 및 (2-하이드록시-3-피리딜)보론산(46mg, 0.329mmol)을 사용하여 일반 방법 5b에 따라 제조됨. 조 물질을 prep HPLC에 의해 정제하여 3-[4-[2-(2-클로로-1H-인돌-3-일)에틸아미노]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일]피리딘-2-올(3.0mg, 0.00709mmol, 2.15% 수율)을 황색 고체로 얻었다.

[0701] 실시예 40은 케토-에놀 호변이성화를 겪는다. 이는 또한 다음 형태로 존재할 수도 있다: 3-(4-((2-(2-클로로-1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일)피리딘-2-올

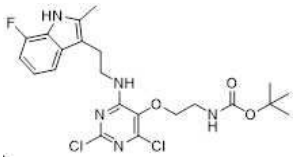


[0702] UPLC-MS 분석(4분, 염기성): rt = 1.71분, m/z = 423.1/425.1 [M+H]+, 100% 순도.

[0703] 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 11.64 (s, 1H), 8.51 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.12 (m, 1H), 7.56 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.26 (dt, J = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.10 (ddd, J = 8.1, 7.1, 1.3 Hz, 1H), 7.08 - 6.98 (m, 1H), 6.91 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 4.13 (t, J = 4.2 Hz, 2H), 3.59 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.46 (m, J = 4.7 Hz, 2H), 3.01 - 2.92 (m, 2H).

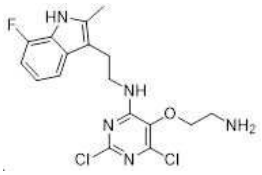
[0704] **실시예 41에 대한 중간체**

[0705] **41.1 tert-부틸 N-[2-[2,4-디클로로-6-[2-(7-플루오로-2-메틸-1H-인돌-3-일)에틸아미노]피리미딘-5-일]옥시에틸]카르바메이트**



[0706] tert-부틸 N-[2-(2,4,6-트리클로로피리미딘-5-일)옥시에틸]카르바메이트(400mg, 1.17mmol) 및 2-(7-플루오로-2-메틸-1H-인돌-3-일)에탄아민 옥살레이트(330mg, 1.17mmol)를 사용하여 일반 방법 2a에 따라 제조됨. 반응물을 농축 건조시키고 잔류물을 20:1 MeCN:MeOH에서 마쇄하고 여과하고, 디에틸 에테르로 세정하여 tert-부틸 N-[2-[2,4-디클로로-6-[2-(7-플루오로-2-메틸-1H-인돌-3)-일)에틸아미노]피리미딘-5-일]옥시에틸]카르바메이트(500mg, 1.00mmol, 85.93% 수율)를 갈색 고체로 얻었다. UPLC-MS 분석: (2분, 염기성): rt = 1.30분, m/z = 498.2/500.2/502.2 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 11.20 (s, 1H), 8.06 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.90 (td, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 6.84 - 6.75 (m, 1H), 3.87 (h, J = 6.2 Hz, 2H), 3.47 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.25 (q, J = 5.3 Hz, 2H), 2.94 - 2.86 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.38 (d, J = 2.0 Hz, 9H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-D6) δ -134.21.

[0707] **41.2 5-(2-아미노에톡시)-2,6-디클로로-N-[2-(7-플루오로-2-메틸-1H-인돌-3-일)에틸] 피리미딘-4-아민**

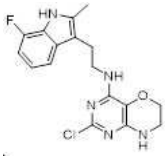


[0708] tert-부틸 N-[2-[2,4-디클로로-6-[2-(7-플루오로-2-메틸-1H-인돌-3-일)에틸아미노]피리미딘-5-일]옥시에틸]카르바메이트(500mg, 1.00mmol)를 사용하여 일반 방법 3에 따라 제조됨. 조 물질을 EtOAc/MeOH(염기성 완충액, TEA)를 사용하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 5-(2-아미노에톡시)-2,6-디클로로-N-[2-(7-플루오로-2-메틸-1H-인돌-3-일)에틸]피리미딘-4-아민(210mg, 0.527mmol, 52.56% 수율)을 회백색 고체로 얻었다.

[0709] UPLC-MS 분석(4분, 염기성): rt = 1.96분, m/z = 398.0/400.0/402.0 [M+H]+, 94% 순도. 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 11.21 (s, 1H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.90 (td, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 11.4, 7.8 Hz, 1H), 3.79 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.51 - 3.41 (m, 2H), 2.96 - 2.86 (m, 2H), 2.80 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H). 3H 관찰되지 않음.

[0710] 19F NMR (376 MHz, DMSO-D6) δ -134.18 (dd, J = 11.7, 4.8 Hz).

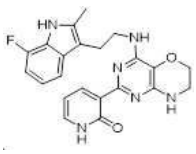
[0711] **41.3 2-클로로-N-[2-(7-플루오로-2-메틸-1H-인돌-3-일)에틸]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민**



[0712] 5-(2-아미노에톡시)-2,6-디클로로-N-[2-(7-플루오로-2-메틸-1H-인돌-3-일)에틸]피리미딘-4-아민(192mg, 0.483mmol)을 사용하여 일반 방법 4에 따라 제조하여 2-클로로-N-[2-(7-플루오로-2-메틸-1H-인돌-3-일)에틸]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(170mg, 0.470mmol, 97.27% 수율)을 회백색 고체로 얻었다.

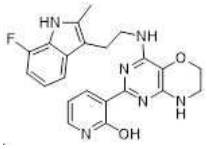
[0713] UPLC-MS 분석(4분, 염기성): rt = 1.75분, m/z = 362.0/364.0 [M+H]+, 94% 순도. 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 11.14 (s, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.88 (td, J = 7.8, 4.9 Hz, 1H), 6.79 (ddd, J = 11.5, 7.8, 0.9 Hz, 1H), 6.61 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.05 (dd, J = 4.9, 3.7 Hz, 2H), 3.38 (s, 4H), 2.87 - 2.77 (m, 2H), 2.33 (s, 3H).

[0714] **실시예 41 3-[4-[2-(7-플루오로-2-메틸-1H-인돌-3-일)에틸아미노]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일]-1H-피리딘-2-온**



[0715] 2-클로로-N-[2-(7-플루오로-2-메틸-1H-인돌-3-일)에틸]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-

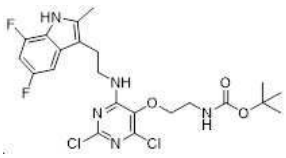
b][1,4]옥사진-4-아민(85mg, 0.235mmol) 및 (2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)보론산(1.50eq, 49mg, 0.352mmol)을 사용하여 일반 방법 5b에 따라 제조됨. 조 물질을 iso-Hex 내 EtOAc(0%에서 100%; v/v)와 그 다음 EtOAc 내 MeOH(0%에서 20%; v/v)의 구배로 용리하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 3-[4-[2-(7-플루오로-2-메틸-1H-인돌-3-일)에틸아미노]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일]-1H-피리딘-2-온(40mg, 0.0932mmol, 39.69% 수율)을 담황색 고체로 얻었다. 실시예 41은 케토-에놀 호변이성화를 겪는다. 이는 또한 다음 형태로 존재할 수도 있다: 3-(4-((2-(7-플루오로-2-메틸-1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일)피리딘-2-올



[0716] UPLC-MS 분석(4분, 염기성): rt = 1.86분, m/z=421.4 [M+H]+, 98% 순도. 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 11.15 (s, 1H), 8.46 (dd, J=7.6, 2.1 Hz, 1H), 8.14 (dd, J=4.8, 2.1 Hz,1H), 7.43 - 7.28 (m,2H), 7.01 - 6.86 (m, 2H), 6.85 - 6.69 (m,2H), 4.14 (t, J=4.3 Hz, 2H), 3.54 (q, J =7.0 Hz, 2H), 3.47 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 2.91 (t, J=7.6 Hz, 2H),2.34 (s, 3H). 1H 관찰되지 않음. 19F NMR (376 MHz, DMSO-D6) δ -134.27.

[0717] **실시예 42에 대한 중간체**

[0718] **42.1 tert-부틸 N-[2-[2,4-디클로로-6-[2-(5,7-디플루오로-2-메틸-1H-인돌-3-일)에틸아미노]피리미딘-5-일]옥시에틸]카르바메이트**



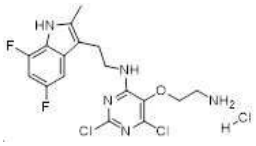
[0719] tert-부틸 N-[2-(2,4,6-트리클로로피리미딘-5-일)옥시에틸]카르바메이트(350mg, 1.02mmol) 및 2-(5,7-디플루오로-2-메틸-1H-인돌-3-일)에탄아민;염산염(413mg, 1.02mmol)을 사용하여 일반 방법 2a에 따라 제조됨. 반응물을 증발시킨 후 잔류물을 물에 현탁시키고 생성된 침전물을 여과하여 수집하였다. 조 물질을 iso-Hex 내 EtOAc(0%에서 80%; v/v)의 구배로 용리하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 tert-부틸 N-[2-[2,4-디클로로-6-[2-(5,7-디플루오로-2-메틸-1H-인돌-3-일)에틸아미노]피리미딘-5-일]옥시에틸]카르바메이트(230mg, 0.343mmol, 33.57% 수율)를 회백색 고체로 얻었다.

[0720] UPLC-MS 분석(2분, 염기성): rt = 1.29분, m/z = 516.2/518.1/520.1 [M+H]+, 77% 순도.

[0721] 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 11.28 (s, 1H), 8.01 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 9.6, 2.2 Hz, 1H), 7.09 - 6.99 (m, 1H), 6.85 - 6.73 (m, 1H), 3.84 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.42 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.22 (q, J = 5.5 Hz, 2H), 2.82 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.34 (s, 9H).

[0722] 19F NMR (376 MHz, DMSO-D6) δ -123.23, -130.75.

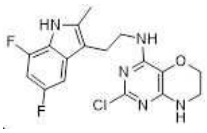
[0723] **42.2 5-(2-아미노에톡시)-2,6-디클로로-N-[2-(5,7-디플루오로-2-메틸-1H-인돌-3-일)에틸]피리미딘-4-아민;염산염**



[0724] tert-부틸 N-[2-[2,4-디클로로-6-[2-(5,7-디플루오로-2-메틸-1H-인돌-3-일)에틸아미노]피리미딘-5-일]옥시에틸]카르바메이트(225mg, 0.336mmol)를 사용하여 일반 방법 3에 따라 제조하여 5-(2-아미노에톡시)-2,6-디클로로-N-[2-(5,7-디플루오로-2-메틸-1H-인돌-3-일)에틸]피리미딘-4-아민;HCl(210mg, 0.325mmol, 96.78% 수율)을 회백색 고체로 얻었다. UPLC-MS 분석(2분, 염기성): rt = 1.20분, m/z = 416.3/418.2/420.2 [M+H]+, 81% 순도. 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 11.29 (s, 1H), 8.42 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.29 (s, 3H), 7.17 (dd, J = 9.5, 2.2 Hz, 1H), 6.86 - 6.72 (m, 1H), 4.08 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.43 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 3.25 - 3.15 (m, 2H), 2.88 - 2.80 (m, 2H), 2.31 (d, J = 6.4 Hz, 3H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-D6) δ -123.16 (t, J = 9.5 Hz), -130.72 (d, J = 11.2 Hz).

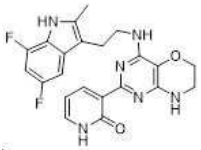
[0725] **42.3 2-클로로-N-[2-(5,7-디플루오로-2-메틸-1H-인돌-3-일)에틸]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥**

사진-4-아민

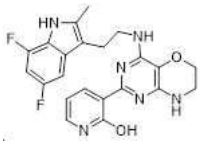


[0726] 5-(2-아미노에톡시)-2,6-디클로로-N-[2-(5,7-디플루오로-2-메틸-1H-인돌-3-일)에틸]피리미딘-4-아민;염산염(190mg, 0.340mmol)을 사용하여 일반 방법 4에 따라 제조하여 2-클로로-N-[2-(5,7-디플루오로-2-메틸-1H-인돌-3-일)에틸]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(150mg, 0.336mmol, 98.75% 수율)을 베이지색 고체로 얻었다. UPLC-MS 분석(2분, 염기성): rt = 1.21분, m/z = 380.3/382.2 [M+H]+, 67% 순도. 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 11.22 (s, 1H), 7.16 (dt, J = 9.6, 2.5 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.84 - 6.70 (m, 1H), 6.58 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.09 - 3.91 (m, 2H), 3.33 (q, J = 3.3 Hz, 2H), 3.30 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.81 - 2.67 (m, 2H), 2.34 - 2.20 (m, 3H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-D6) δ -123.40, -130.96.

[0727] **실시예 42 3-[4-[2-(5,7-디플루오로-2-메틸-1H-인돌-3-일)에틸아미노]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일]-1H-피리딘-2-온**



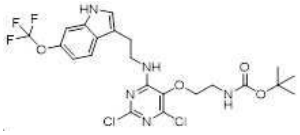
[0728] 2-클로로-N-[2-(5,7-디플루오로-2-메틸-1H-인돌-3-일)에틸]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(90mg, 0.201mmol) 및 (2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)보론산(1.50 eq, 42mg, 0.302mmol)을 사용하여 일반 방법 5b에 따라 제조됨. 조 물질을 iso-Hex 내 EtOAc(0%에서 100%; v/v)의 구배와 그 다음 EtOAc 내 MeOH(0%에서 20%; v/v)의 구배로 용리하는 컬럼 크로마토그래피(20g 카트리지)에 의해 정제하여 3-[4-[2-(5,7-디플루오로-2-메틸-1H-인돌-3-일)에틸아미노]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일]-1H-피리딘-2-온(40mg, 0.0912mmol, 45.29% 수율)을 황색 고체로 얻었다. 실시예 42는 케토-에놀 호변이성화를 겪는다. 이는 또한 다음 형태로 존재할 수도 있다: 3-(4-((2-(5,7-디플루오로-2-메틸-1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일)피리딘-2-올



[0729] UPLC-MS 분석(4분, 염기성): rt = 1.90분, m/z = 439.3 [M+H]+, 100% 순도. 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 11.22 (s, 1H), 8.41 (dd, J = 7.6, 2.1 Hz, 1H), 8.10 (dd, J = 4.8, 2.1 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.08 (dd, J = 9.7, 2.2 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 7.5, 4.8 Hz, 1H), 6.82 - 6.72 (m, 1H), 6.69 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 4.09 (t, J = 4.2 Hz, 2H), 3.49 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.42 (s, 2H), 2.83 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H). 1H 관찰되지 않음. 19F NMR (376 MHz, DMSO-D6) δ -123.40, -130.90.

[0730] **실시예 43에 대한 중간체**

[0731] **43.1 tert-부틸 N-[2-[2,4-디클로로-6-[2-[6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-3-일]에틸아미노] 피리미딘-5-일]옥시에틸]카르바메이트**



[0732] tert-부틸 N-[2-(2,4,6-트리클로로피리미딘-5-일)옥시에틸]카르바메이트(0.50g, 1.46mmol) 및 2-[6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-3-일]에탄아민(356mg, 1.46mmol)을 사용하여 일반 방법 2a에 따라 제조됨.

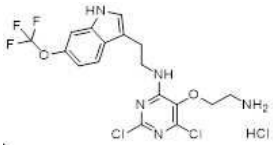
[0733] 용매를 감압 하에 증발 건조시키고 조 물질을 DCM 내 MeOH(0%에서 5%; v/v)의 구배로 용리하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 tert-부틸 N-[2-[2,4 -디클로로-6-[2-[6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-3-일]에틸아미노]피리미딘-5-일]옥시에틸]카르바메이트(676mg, 1.07mmol, 73.22% 수율))를 베이지색 고체로 얻었다.

[0734] UPLC-MS 분석(2분, 산성): rt = 1.33분, m/z = 550.2/552.2/554.2 [M+H]+, 87% 순도.

[0735] 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 11.09 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 2.6 Hz, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.01 - 6.94 (m, 1H), 3.90 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.61 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.31 - 3.23 (m, 2H), 2.98 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.38 (d, J = 1.8 Hz, 9H).

[0736] 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) δ -56.71.

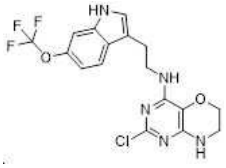
[0737] **43.2 5-(2-아미노에톡시)-2,6-디클로로-N-[2-[6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-3-일]에틸]피리미딘-4-아민;염산염**



[0738] tert-부틸 N-[2-[2,4-디클로로-6-[2-[6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-3-일]에틸아미노]피리미딘-5-일]옥시에틸]카르바메이트(676mg, 1.23mmol)를 사용하여 일반 방법 3에 따라 제조하여 5-(2-아미노에톡시)-2,6-디클로로-N-[2-[6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-3-일]에틸]피리미딘-4-아민;염산염(645mg, 1.22mmol, 99.26% 수율)을 갈색 고체로 얻었다.

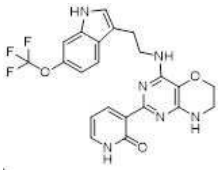
[0739] UPLC-MS 분석(2분, 산성): rt = 0.98분, m/z = 450.2/452.2/454.2 [M+H]+, 92% 순도. 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 11.13 (s, 1H), 8.43 (d, J = 35.9 Hz, 4H), 7.76 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.35 - 7.29 (m, 2H), 6.97 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.61 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.22 (s, 2H), 2.98 (t, J = 7.5 Hz, 2H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) δ -56.70.

[0740] **43.3 2-클로로-N-[2-[6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-3-일]에틸]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민**

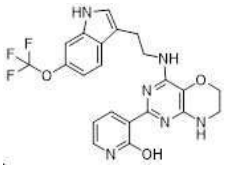


[0741] 5-(2-아미노에톡시)-2,6-디클로로-N-[2-[6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-3-일]에틸]피리미딘-4-아민;염산염(676mg, 1.39mmol)을 사용하여 일반 방법 4에 따라 제조됨. 용매를 감압 하에 증발 건조시키고, 조 물질을 DCM 내 MeOH(0%에서 10%; v/v)의 구배로 용리하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-클로로-N-[2-[6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-3-일]에틸]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(320mg, 0.565mmol, 56.00% 수율)을 갈색 고체로 얻었다. UPLC-MS 분석(2분, 산성): rt = 1.15분, m/z = 414.2/416.2 [M+H]+, 73% 순도.1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 11.05 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 5.8, 2.2 Hz, 2H), 7.12 (s, 1H), 6.95 (ddd, J = 8.7, 2.2, 1.1 Hz, 1H), 6.67 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.06 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.50 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.38 (p, J = 3.7 Hz, 2H), 2.93 - 2.85 (m, 2H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) δ -56.70.

[0742] **실시예 43 3-(4-((2-(6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일)피리딘-2(1H)-온**



[0743] 2-클로로-N-[2-[6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-3-일]에틸]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(1.00 eq, 320mg, 0.773mmol) 및 (2-하이드록시-3-피리딜)보론산(1.50 eq, 161mg, 1.16mmol)을 사용하여 일반 방법 5b에 따라 제조됨. 조 물질을 DCM 내 MeOH 구배(0%에서 10%; v/v)로 용리하는 컬럼 크로마토그래피(20g 카트리지)와 후속하는 prep HPLC(기본 방법)에 의해 정제하여 3-[4-[2-[6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-3-일]에틸아미노]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일]피리딘-2-올(19mg, 0.0404mmol, 5.23% 수율)을 황색 고체로 얻었다. 실시예 43은 케토-에놀 호변이성화를 겪는다. 이는 또한 다음 형태로 존재할 수도 있다: 3-(4-((2-(6-(트리플루오로메톡시)-1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일)피리딘-2-올

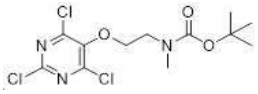


[0744] UPLC-MS 분석(4분, 염기성): rt = 2.01분, m/z = 473.3 [M+H]+, 99% 순도.

[0745] 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 11.09 (s, 1H), 8.50 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.42 - 7.25 (m, 3H), 6.96 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 6.78 (s, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.00 (s, 2H). 1H 신호 관찰되지 않음. 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) δ -56.69.

[0746] **실시예 44에 대한 중간체**

[0747] **44.1 tert-부틸 N-메틸-N-[2-(2,4,6-트리클로로피리미딘-5-일)옥시에틸]카르바메이트**

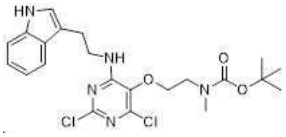


[0748] 2,4,6-트리클로로피리미딘-5-올(0.30g, 1.43mmol) 및 tert-부틸 N-(2-하이드록시에틸)-N-메틸-카르바메이트(0.29mL, 1.71mmol)를 사용하여 일반 방법 1에 따라 제조됨. 조 물질을 헵탄 내 EtOAc(0%에서 45%; v/v)의 구배로 용리하는 컬럼 크로마토그래피(40g 카트리지)에 의해 정제하여 tert-부틸 N-메틸-N-[2-(2,4,6-트리클로로피리미딘-5-일)옥시에틸]카르바메이트(130mg, 0.365mmol, 25.51% 수율)를 무색 오일로 얻었다.

[0749] UPLC-MS 분석(2분, 염기성): rt = 1.27분, 이온화 없음, 100% 순도.

[0750] 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 4.16 (s, 2H), 3.53 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.85 (s, 3H), 1.35 (s, 9H).

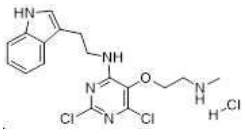
[0751] **44.2 tert-부틸 N-[2-[2,4-디클로로-6-[2-(1H-인돌-3-일)에틸아미노]피리미딘-5-일]옥시에틸]-N-메틸-카르바메이트**



[0752] 에탄올(1.8mL) 내 tert-부틸 N-메틸-N-[2-(2,4,6-트리클로로피리미딘-5-일)옥시에틸]카르바메이트(1.00 eq, 120mg, 0.336mmol) 및 트립타민(1.11 eq, 60mg, 0.374mmol)을 사용하여 일반 방법 2a에 따라 제조됨. 반응물을 농축 건조시켜 유성 잔류물을 얻었으며, 이를 교반하면서 물(25mL)에 현탁시켰다. 생성된 현탁액을 여과하고 고체를 진공 하에 건조시켜 tert-부틸 N-[2-[2,4-디클로로-6-[2-(1H-인돌-3-일)에틸아미노]피리미딘-5-일]옥시에틸]-N-메틸-카르바메이트(145mg, 0.284mmol, 84.32% 수율)를 백색 고체로 얻었다.

[0753] UPLC-MS 분석(2분, 염기성): rt = 1.30분, m/z = 480.2/482.2/484.1 [M+H]+, 94% 순도. 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.81 (s, 1H), 8.05 (d, J = 41.3 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.94 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 18.9 Hz, 2H), 3.57 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.46 (s, 2H), 2.94 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 2.83 (s, 3H), 1.36 (s, 9H).

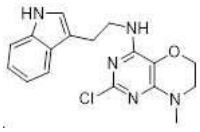
[0754] **44.3 2,6-디클로로-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-5-[2-(메틸아미노)에톡시]피리미딘-4-아민;염산염**



[0755] tert-부틸 N-[2-[2,4-디클로로-6-[2-(1H-인돌-3-일)에틸아미노]피리미딘-5-일]옥시에틸]-N-메틸-카르바메이트(140mg, 0.274mmol)를 사용하여 일반 방법 3에 따라 제조하여 2,6-다이클로로-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-5-[2-(메틸아미노)에톡시]피리미딘-4-아민;염산염(125mg, 0.258mmol, 94.17% 수율)을 베이지색 고체로 얻었다.

[0756] UPLC-MS 분석(2분, 염기성): rt = 1.20분, m/z = 380.3/382.2/384.2 [M+H]+, 86% 순도. 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.86 (s, 1H), 9.29 (s, 2H), 8.50 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.30 - 7.17 (m, 1H), 7.07 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.99 (q, J = 8.1 Hz, 1H), 4.18 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.63 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.12 - 2.95 (m, 4H), 2.60 (t, J = 5.3 Hz, 3H).

[0757] **44.4 2-클로로-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-8-메틸-6,7-디하이드로피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민**



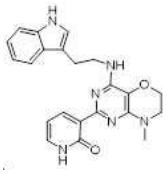
[0758] 2,6-디클로로-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-5-[2-(메틸아미노)에톡시]피리미딘-4-아민;염산염(1.00 eq, 120mg, 0.2476mmol)을 사용하여 일반 방법 4에 따라 제조하여 2-클로로-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-8-메틸-6,7-디하이드로 피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(90mg, 0.246mmol, 99.36% 수율)을 회백색 고체로 얻었다.

[0759] UPLC-MS 분석(2분, 염기성): rt = 1.13분, m/z = 344.1/346.1 [M+H]+, 94% 순도.

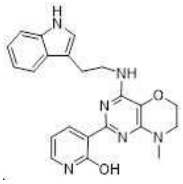
[0760] 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.75 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.07 - 6.96 (m, 1H), 6.96 - 6.89 (m, 1H), 6.55 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.11 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.47 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.38 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.85 (t, J = 7.7 Hz, 2H).

[0761] **실시예 44**

3-(4-((2-(1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일)피리딘-2(1H)-온

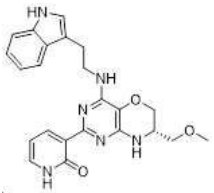


[0762] 2-클로로-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-8-메틸-6,7-디하이드로피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(85mg, 0.232mmol) 및 (2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)보론산(48mg, 0.349mmol)을 사용하여 일반 방법 5b에 따라 제조됨. 조 물질을 iso-Hex 내 EtOAc(0-100%; v/v)와 그 다음 EtOAc 내 MeOH(0-10%; v/v)의 구배로 용리하는 컬럼 크로마토그래피(20g 카트리지)에 의해 정제하여 3-[4-[2-(1H-인돌-3-일)에틸아미노]-8-메틸-6,7-디하이드로피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일]피리딘-2-올(24mg, 0.0567mmol, 24.38% 수율)을 회백색 고체로 얻었다. 실시예 44는 케토-에놀 호변이성화를 겪는다. 이는 또한 다음 형태로 존재할 수도 있다: 3-(4-((2-(1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일)피리딘-2-올



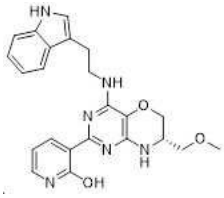
[0763] UPLC-MS 분석(4분, 염기성): rt = 1.82분, m/z = 403.4 [M+H]+, 95% 순도. 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.84 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.58 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.12 - 7.03 (m, 1H), 7.04 - 6.91 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 4.24 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.64 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.99 (t, J = 7.6 Hz, 2H). 1H 관찰되지 않음.

[0764] **실시예 45: (S)-3-(4-((2-(1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-7-(메톡시메틸)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일)피리딘-2(1H)-온**



[0765] (7S)-2-클로로-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7-(메톡시메틸)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(150mg, 0.401mmol) 및 (2-하이드록시-3-피리딜)보론산(84mg, 0.602mmol)을 사용하여 일반 방법 5b에 따라 제조됨. 조 물질을 물 구배(5%에서 95% 산성 완충액) 내 MeCN으로 용리하는 역상 컬럼 크로마토그래피(23g 카트리지)에 의해 정제하여 3-[(7S)-4-[2-(1H-인돌-3-일)에틸아미노]-7-(메톡시메틸)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일]피리딘-2-올(41mg, 0.0920mmol, 22.92% 수율)을 황색 고체로 얻었다. 실시예 45는 케토-에놀 호변이성화를 겪는다. 이는 또한 다음 형태로 존재할 수도 있다: (S)-3-(4-((2-(1H-

인돌-3-일)에틸)아미노)-7-(메톡시메틸)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일)피리딘-2-올

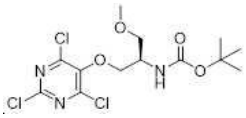


[0766] UPLC-MS 분석(4분, 산성): rt = 1.32분, m/z = 433.4 [M+H]+, 97% 순도. 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.84 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.19 - 8.06 (m, 1H), 7.58 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.34 (dd, J = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.10 - 7.03 (m, 1H), 7.03 -6.90 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 4.18 - 3.99 (m, 2H), 3.73 (s, 1H), 3.66 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.48 - 3.40 (m, 2H), 2.99 (t, J = 7.6 Hz, 2H). 4H 관찰되지 않음.

[0767] 1H NMR (400MHz, 메탄올-D4) δ 8.54 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.63 - 7.55 (m, 1H), 7.29 (dq, J = 8.1, 1.1 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.09 - 7.03 (m, 1H), 7.03 - 6.94 (m, 1H), 6.81 (dd, J = 7.5, 5.5 Hz, 1H), 4.19 - 4.07 (m, 2H), 3.78 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 3.52 - 3.43 (m, 2H), 3.40 (s, J = 1.0 Hz, 3H), 3.08 (t, J = 7.2 Hz, 2H).

[0768] **실시예 46에 대한 중간체**

[0769] **46.1 tert-부틸 N-[(1R)-1-(메톡시메틸)-2-(2,4,6-트리클로로피리미딘-5-일)옥시-에틸]카르바메이트**

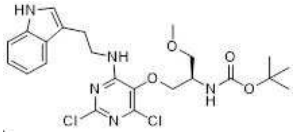


[0770] 2,4,6-트리클로로피리미딘-5-올(1.00 eq, 0.30g, 1.43mmol) 및 tert-부틸 N-[(1S)-1-(하이드록시메틸)-2-메톡시-에틸]카르바메이트(1.10 eq, 0.32g, 1.57mmol)를 사용하여 일반 방법 1에 따라 제조됨. 조 물질을 이소-헥산 내 18-20% EtOAc로 용리하는 컬럼 크로마토그래피(40g 컬럼)에 의해 정제하여 tert-부틸 N-[(1R)-1-(메톡시메틸)-2-(2,4,6-트리클로로피리미딘-5-일)옥시-에틸]카르바메이트(380mg, 0.983mmol, 68.77% 수율)를 백색 고체로 얻었다.

[0771] UPLC-MS 분석: (2분, 염기성): rt = 1.22분, 이온화 없음, 100% 순도.

[0772] 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 6.97 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.19 (dd, J = 9.8, 4.8 Hz, 1H), 4.07 (dd, J = 9.7, 6.4 Hz, 1H), 3.98 - 3.91 (m, 1H), 3.43 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.28 (s, 3H), 1.39 (s, 9H).

[0773] **46.2 tert-부틸 N-[(1R)-1-[[2,4-디클로로-6-[2-(1H-인돌-3-일)에틸아미노]피리미딘-5-일]옥시메틸]-2-메톡시-에틸]카르바메이트**

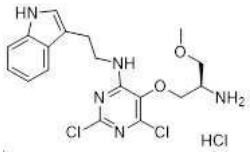


[0774] 에탄올(4.2mL) 내 tert-부틸 N-[(1R)-1-(메톡시메틸)-2-(2,4,6-트리클로로피리미딘-5-일)옥시-에틸]카르바메이트(1.00 eq, 0.38g, 0.983mmol) 및 트립타민(1.05 eq, 0.17g, 1.03mmol)을 사용하여 일반 방법 2a에 따라 제조됨. 반응물을 농축 건조시켜서 유성 잔류물을 얻었으며, 이를 교반하면서 물(10mL)에 현탁시켰다. 생성된 현탁액을 여과하고 고체를 진공 하에 건조시켜 tert-부틸 N-[(1R)-1-[[2,4-디클로로-6-[2-(1H-인돌-3-일)에틸아미노]피리미딘-5-일]옥시메틸]-2-메톡시-에틸]카르바메이트(534mg, 0.942mmol, 95.81% 수율)를 회백색 고체로 얻었다.

[0775] UPLC-MS 분석(2분, 염기성): rt = 1.29분, m/z =510.3/512.3/514.3 [M+H]+, 95% 순도.

[0776] 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.84 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.67 - 7.59 (m, 1H), 7.35 (dt, J = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.12 - 7.06 (m, 1H), 7.05 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.99 (ddd, J = 8.0, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.88 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 3.63 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.09 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 2.99 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.40 (s, 9H).

[0777] **46.3 2,6-디클로로-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-5-[(2R)-2-아미노-3-메톡시-프로폭시] 피리미딘-4-아민;염산염**

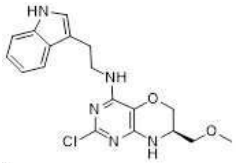


[0778] tert-부틸 N-[(1R)-1-[[2,4-디클로로-6-[2-(1H-인돌-3-일)에틸아미노]피리미딘-5-일]옥시메틸]-2-메톡시-에틸]카르바메이트(1.00 eq, 0.53g, 1.05mmol)를 사용하여 일반 방법 3에 따라 제조하여 5-[(2R)-2-아미노-3-메톡시-프로폭시]-2,6-디클로로-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]피리미딘-4-아민;염산염(465mg, 0.937mmol, 89.54% 수율)을 베이지색 고체로 얻었다.

[0779] UPLC-MS 분석(2분, 염기성): rt = 1.13분, m/z = 410.3/412.3/414.2 [M+H]+, 92% 순도.

[0780] 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.85 (s, 1H), 8.59 (s, 3H), 8.48 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.37 - 7.30 (m, 1H), 7.20 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.10 - 7.03 (m, 1H), 7.02 - 6.95 (m, 1H), 4.21 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.06 (dd, J = 10.1, 5.6 Hz, 1H), 3.75 - 3.68 (m, 1H), 3.69 - 3.58 (m, 4H), 3.32 (s, 3H), 3.04 - 2.93 (m, 2H).

[0781] **46.4 (7R)-2-클로로-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7-(메톡시메틸)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민**

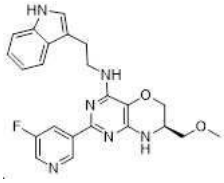


[0782] 5-[(2R)-2-아미노-3-메톡시-프로폭시]-2,6-디클로로-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]피리미딘-4-아민;염산염(1.00 eq, 0.47g, 0.937mmol)을 사용하여 일반 방법 4에 따라 제조하여 (7R)-2-클로로-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7-(메톡시메틸)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(0.34g, 0.833mmol, 88.97% 수율)을 베이지색 고체로 얻었다.

[0783] UPLC-MS 분석(2분, 염기성): rt = 1.06분, m/z = 374.2/376.1 [M+H]+, 93% 순도.

[0784] 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.79 (s, 1H), 7.66 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.12 - 7.03 (m, 1H), 7.03 - 6.94 (m, 1H), 6.72 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.04 (dd, J = 10.7, 4.0 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 10.7, 2.9 Hz, 1H), 3.70 - 3.59 (m, 1H), 3.52 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.38 - 3.33 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.90 (t, J = 7.7 Hz, 2H).

[0785] **실시예 46: (7R)-2-(5-플루오로-3-피리딜)-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7-(메톡시메틸)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민**



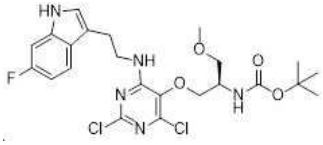
[0786] (7R)-2-클로로-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7-(메톡시메틸)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(1.00 eq, 100mg, 0.249mmol) 및 5-플루오로피리딘-3-보론산(2.00 eq, 70mg, 0.498mmol)을 사용하여 일반 방법 5b에 따라 제조됨. 조 물질을 iso-Hex 내 0에서 100%(v/v) EtOAc 구배로 용리하는 컬럼 크로마토그래피(20g 컬럼)에 의해 정제하여 (7R)-2-(5-플루오로-3-피리딜)-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7-(메톡시메틸)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(62mg, 0.143mmol, 57.36% 수율)을 회백색 고체로 얻었다.

[0787] UPLC-MS 분석(4분, 염기성): rt = 1.86분, m/z = 435.4 [M+H]+, 100% 순도.

[0788] 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.81 (s, 1H), 9.23 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.30 - 8.16 (m, 1H), 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.34 (dt, J = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.15 - 7.03 (m, 2H), 7.03 - 6.93 (m, 1H), 6.56 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.13 - 4.01 (m, 2H), 3.78 - 3.65 (m, 3H), 3.45 - 3.35 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.99 (dd, J = 8.9, 6.4 Hz, 2H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-D6) δ -128.10.

[0789] **실시예 47에 대한 중간체**

[0790] **47.1 tert-부틸 N-[(1R)-1-[[2,4-디클로로-6-[2-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸아미노]피리미딘-5-일]옥시메틸]-2-메톡시-에틸]카르바메이트**

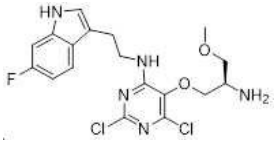


[0791] 에탄올(4.3mL) 내 tert-부틸 N-[(1R)-1-(메톡시메틸)-2-(2,4,6-트리클로로피리미딘-5-일)옥시-에틸]카르바메이트(1.00 eq, 250mg, 0.647mmol) 및 2-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)에탄아민(1.10 eq, 127mg, 0.714mmol)을 사용하여 일반 방법 2a에 따라 제조됨. 반응물을 농축 건조시켜 유성 잔류물을 얻었으며, 이를 교반하면서 물(50mL)에 현탁시켰다. 생성된 현탁액을 여과하고 고체를 진공 하에 건조시켜 tert-부틸 N-[(1R)-1-[[2,4-디클로로-6-[2-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸아미노]피리미딘-5-일]옥시메틸]-2-메톡시-에틸]카르바메이트(290mg, 0.472mmol, 73.00% 수율)를 백색 고체로 얻었다.

[0792] UPLC-MS 분석(2분, 염기성): rt = 1.29분, m/z = 529.3/531.3/533.3 [M+H]+, 86% 순도.

[0793] 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.88 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.58 (dd, J = 8.6, 5.5 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 10.2, 2.3 Hz, 1H), 7.02 - 6.91 (m, 1H), 6.80 (ddd, J = 9.8, 8.6, 2.4 Hz, 1H), 3.94 - 3.78 (m, 3H), 3.70 - 3.39 (m, 2H), 3.38 - 3.30 (m, 2H), 3.21 (d, J = 15.4 Hz, 3H), 2.92 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.34 (d, J = 0.8 Hz, 9H).

[0794] **47.2 2,6-디클로로-N-[2-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸]-5-[(2R)-2-아미노-3-메톡시-프로폭시]피리미딘-4-아민**

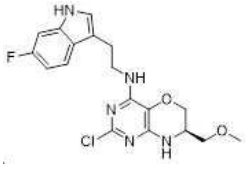


[0795] tert-부틸 N-[(1R)-1-[[2,4-디클로로-6-[2-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸아미노]피리미딘-5-일]옥시메틸]-2-메톡시-에틸]카르바메이트(220mg, 0.416mmol)를 사용하여 일반 방법 3에 따라 제조됨. 반응물을 농축하고 조 물질을 EtOAc/MeOH(TEA 내 1%)를 사용하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 2,6-디클로로-N-[2-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸]-5-[(2R)-2-아미노-3-메톡시-프로폭시]피리미딘-4-아민(70mg, 0.159mmol, 38.08% 수율)을 회백색으로 얻었다.

[0796] UPLC-MS 분석(2분, 염기성): rt = 1.18분, m/z = 428.0/430.0/432.0 [M+H]+, 97% 순도.

[0797] 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.87 (s, 1H), 7.56 (dd, J = 8.7, 5.5 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.07 (ddd, J = 10.2, 2.4, 0.5 Hz, 1H), 6.80 (ddd, J = 9.8, 8.6, 2.4 Hz, 1H), 4.05 (q, J = 5.3 Hz, 2H), 3.88 (dd, J = 9.9, 3.7 Hz, 1H), 3.61 - 3.49 (m, 3H), 3.22 (s, 1H), 3.20 (s, 4H), 3.01 (dd, J = 13.5, 7.1 Hz, 1H), 2.92 (t, J = 7.4 Hz, 2H). 1H 피크는 관찰되지 않음.

[0798] **47.3 (7R)-2-클로로-N-[2-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸]-7-(메톡시메틸)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민**



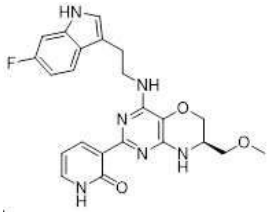
[0799] 5-[(2R)-2-아미노-3-메톡시-프로폭시]-2,6-디클로로-N-[2-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸]피리미딘-4-아민(70mg, 0.163mmol)을 사용하여 일반 방법 4에 따라 제조하여 (7R)-2-클로로-N-[2-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸]-7-(메톡시메틸)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(50mg, 0.115mmol, 70.27% 수율)을 베이지색 고체로 얻었다. 반응에는 140℃에서 총 13시간 동안 다중 마이크로파 조사 주기가 필요하다는 점에 유의한다.

[0800] UPLC-MS 분석(2분, 염기성): rt = 1.07분, m/z = 392.3/394.3 [M+H]+, 90% 순도.

[0801] 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.83 (s, 1H), 7.61 (dd, J = 8.6, 5.6 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 10.2, 2.4 Hz, 1H), 6.82 - 6.75 (m, 1H), 6.71 (t, J = 5.9 Hz,

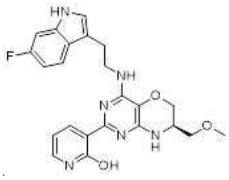
1H), 4.03 - 3.85 (m, 3H), 3.60 (s, 2H), 3.44 (dd, J = 8.5, 6.3 Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.87 - 2.79 (m, 2H).

[0802] **실시예 47 (R)-3-(4-((2-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-7-(메톡시메틸)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일)피리딘-2(1H)-온**



[0803] (7R)-2-클로로-N-[2-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸]-7-(메톡시메틸)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(50mg, 0.128mmol) 및 (2-하이드록시-3-피리딜)보론산(27mg, 0.191mmol)을 사용하여 일반 방법 5b에 따라 제조됨. 조 물질을 물 구배(5%에서 95% 산성 완충액) 내 MeCN으로 용리하는 역상 컬럼 크로마토그래피(23g 카트리지)에 의해 정제하여 3-[(7R)-4-[2-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸아미노]-7-(메톡시메틸)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일]피리딘-2-올(11mg, 0.0232mmol, 18.18% 수율)을 황색 고체로 얻었다.

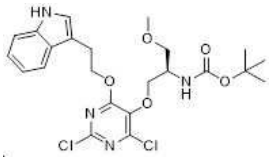
[0804] 실시예 47은 케토-에놀 호변이성화를 겪는다. 이는 또한 다음 형태로 존재할 수도 있다: (R)-3-(4-((2-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-7-(메톡시메틸)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일)피리딘-2-올



[0805] UPLC-MS 분석(4분, 산성): rt = 1.34분, m/z = 451.3 [M+H]+, 95% 순도. 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.91 (s, 1H), 8.47 (brs, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.11 (brs, 1H), 7.55 (dd, J = 8.7, 5.5 Hz, 1H), 7.51 (brs, 1H), 7.21 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 10.2, 2.4 Hz, 1H), 6.92 (brs, 1H), 6.89 - 6.78 (m, 2H), 4.15 - 4.01 (m, 2H), 3.73 (m, 1H), 3.65 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.45 - 3.35 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.02 - 2.93 (t, 2H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-D6) δ -122.36 (td, J = 10.0, 5.5 Hz).

[0806] **실시예 48에 대한 중간체**

[0807] **48.1 tert-부틸 N-[(1R)-1-[[2,4-디클로로-6-[2-(1H-인돌-3-일)에톡시]피리미딘-5-일]옥시메틸]-2-메톡시-에틸]카르바메이트**

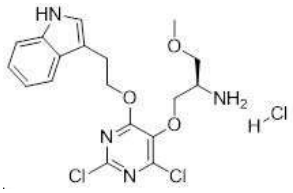


[0808] -40℃에서 tert-부틸 N-[(1R)-1-(메톡시메틸)-2-(2,4,6-트리클로로피리미딘-5-일)옥시-에틸]카르바메이트(590mg, 1.53mmol) 및 트립토폴(246mg, 1.53mmol)을 사용하여 일반 방법 2b에 따라 제조됨. 조 물질을 8:1에서 3:1 헥산:EtOAc로 용리하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 tert-부틸 N-[(1R)-1-[[2,4-디클로로-6-[2-(1H-인돌-3-일)에톡시]피리미딘-5-일]옥시메틸]-2-메톡시-에틸]카르바메이트(350mg, 0.684mmol, 44.85% 수율)를 백색 고체로 얻었다.

[0809] UPLC-MS 분석(4분, 염기성): rt = 2.28분, 이온화 없음, 98% 순도.

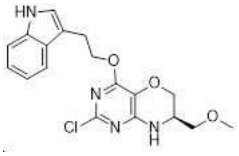
[0810] 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.89 (s, 1H), 7.63 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.35 (dq, J = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.08 (ddd, J = 8.2, 6.6, 1.2 Hz, 1H), 7.00 (ddt, J = 7.8, 6.9, 0.8 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.62 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 4.08 (dd, J = 10.2, 5.2 Hz, 1H), 4.03 - 3.91 (m, 1H), 3.90 - 3.81 (m, 1H), 3.33 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.22 (d, J = 7.4 Hz, 5H), 1.37 (s, 9H).

[0811] **48.2 (2R)-1-[2,4-디클로로-6-[2-(1H-인돌-3-일)에톡시]피리미딘-5-일]옥시-3-메톡시-프로판-2-아민;염산염**



[0812] tert-부틸 N-[(1R)-1-[[2,4-디클로로-6-[2-(1H-인돌-3-일)에톡시]피리미딘-5-일]옥시메틸]-2-메톡시-에틸]카르바메이트(1.00 eq, 350mg, 0.657mmol)를 사용하여 일반 방법 3에 따라 제조하여 (2R)-1-[2,4-디클로로-6-[2-(1H-인돌-3-일)에톡시]피리미딘-5-일]옥시-3-메톡시-프로판-2-아민;염산염(210mg, 0.422mmol, 64.25% 수율)을 보라색 고체로 얻었다. UPLC-MS 분석(2분, 염기성): rt = 1.13분, m/z = 411.2/413.1/415.2 [M+H]+, 90% 순도. 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.95 (s, 1H), 8.39 (s, 3H), 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.66 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 4.16 (q, J = 2.4 Hz, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.23 (t, J = 7.1 Hz, 2H). 1H는 관찰되지 않았으며 물 피크와 중첩했을 가능성이 있다.

[0813] **48.3 (7R)-2-클로로-4-[2-(1H-인돌-3-일)에톡시]-7-(메톡시메틸)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진**

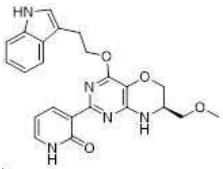


[0814] (2R)-1-[2,4-디클로로-6-[2-(1H-인돌-3-일)에톡시]피리미딘-5-일]옥시-3-메톡시-프로판-2-아민;염산염(180mg, 0.402mmol)을 사용하여 일반 방법 4에 따라 제조하여 (7R)-2-클로로-4-[2-(1H-인돌-3-일)에톡시]-7-(메톡시메틸)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진(150mg, 0.344mmol, 85.61% 수율)을 회백색 고체로 얻었다.

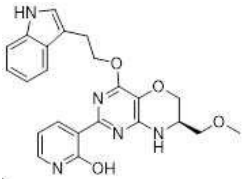
[0815] UPLC-MS 분석(2분, 염기성): rt = 1.09분, m/z = 375.2/377.1 [M+H]+, 86% 순도.

[0816] 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.83 (s, 1H), 7.97 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.94 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.40 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 4.06 - 3.86 (m, 2H), 3.65 (s, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.07 (t, J = 7.3 Hz, 2H). 2H 관찰되지 않음; 물 신호 아래.

[0817] **실시예 48 3-[(7R)-4-[2-(1H-인돌-3-일)에톡시]-7-(메톡시메틸)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일]-1H-피리딘-2-온**



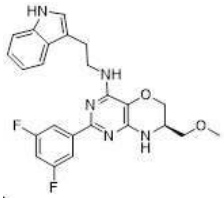
[0818] (7R)-2-클로로-4-[2-(1H-인돌-3-일)에톡시]-7-(메톡시메틸)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진(100mg, 0.229mmol) 및 (2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)보론산(48mg, 0.344mmol)을 사용하여 일반 방법 5b에 따라 제조됨. 조 물질을 iso-Hex 내 EtOAc(0-100%; v/v)와 그 다음 EtOAc 내 MeOH(0-10%; v/v)의 구배로 용리하는 컬럼 크로마토그래피(20g 카트리지)에 의해 정제하고 이어서 물(0.1% NH3) 내 MeCN(0.1% NH3)(0%에서 95%; v/v)의 구배로 용리하는 역상 컬럼 크로마토그래피(12g 카트리지)에 의해 정제하여 3-[(7R)-4-[2-(1H-인돌-3-일)에톡시]-7-(메톡시메틸)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일]-1H-피리딘-2-온(47mg, 0.105mmol, 45.84% 수율)을 회백색 고체로 얻었다. 실시예 48은 케토-에놀 호변이성화를 겪는다. 이는 또한 다음 형태로 존재할 수도 있다: (R)-3-(4-(2-(1H-인돌-3-일)에톡시)-7-(메톡시메틸)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일)피리딘-2-올



[0819] UPLC-MS 분석(4분, 염기성): rt = 1.64분, m/z = 343.3 [M+H]+, 97% 순도. 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 13.86 (s, 1H), 10.89 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.61 (d, J =

7.9 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.07 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.98 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.79 (s, 1H), 3.42 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.18 (s, 2H), 2.54 (s, 3H).

[0820] **실시예 49 (7R)-2-(3,5-디플루오로페닐)-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7-(메톡시메틸)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민**

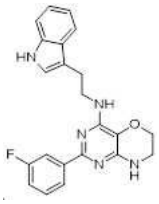


[0821] (7R)-2-클로로-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7-(메톡시메틸)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(1.00 eq, 150mg, 0.373mmol) 및 3,5-디플루오로벤젠보론산(1.00 eq, 59mg, 0.373mmol)을 사용하여 일반 방법 5b에 따라 제조됨. 조 물질을 iso-Hex 내 0에서 100%(v/v) EtOAc의 구배로 용리하는 컬럼 크로마토그래피(40g 컬럼)에 의해 정제하여 (7R)-2-(3,5-디플루오로페닐)-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7-(메톡시메틸)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(58mg, 0.128mmol, 34.43% 수율)을 황색 고체로 얻었다.

[0822] UPLC-MS 분석(4분, 염기성): rt = 2.18분, m/z = 452.4 [M+H]+, 100% 순도.

[0823] 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.82 (s, 1H), 7.90 - 7.77 (m, 2H), 7.72 - 7.58 (m, 1H), 7.35 (dt, J = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.26 (tt, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.14 - 7.03 (m, 1H), 7.03 - 6.91 (m, 2H), 6.53 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.18 - 3.99 (m, 2H), 3.82 - 3.59 (m, 3H), 3.47 - 3.35 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.04 - 2.94 (m, 2H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-D6) δ -110.24.

[0824] **실시예 50 2-(3-플루오로페닐)-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민**



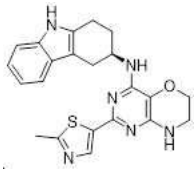
[0825] 2-클로로-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(1.00 eq, 75mg, 0.227mmol) 및 3-플루오로벤젠보론산(1.50 eq, 48mg, 0.341mmol)을 사용하여 일반 방법 5a에 따라 제조됨. 반응 혼합물 부피를 진공 하에 건조로 감소시키고 조 생성물을 MeCN +0.1%NH3/물 +0.1% NH3으로 용리하는 역상 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-(3-플루오로페닐)-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(17mg, 0.0423mmol, 18.62% 수율)을 베이지색 고체로 얻었다.

[0826] UPLC-MS 분석(4분, 염기성): rt = 2.01분, m/z = 390.3 [M+H]+, 97% 순도.

[0827] 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.81 (s, 1H), 8.07 (dt, J = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 8.02 - 7.88 (m, 1H), 7.65 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.46 (td, J = 8.1, 6.1 Hz, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 1H), 7.28 - 7.15 (m, 2H), 7.13 - 7.03 (m, 1H), 7.03 - 6.94 (m, 1H), 6.82 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.34 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.14 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 3.71 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.52 - 3.38 (m, 2H), 3.06 - 2.92 (m, 2H).

[0828] 19F NMR (376 MHz, DMSO-D6) δ -113.94.

[0829] **실시예 51 2-(2-메틸티아졸-5-일)-N-[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-일]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민**



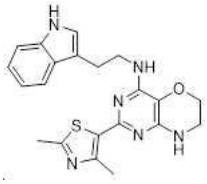
[0830] 2-클로로-N-[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-일]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(1.00 eq, 70mg, 0.197mmol) 및 2-메틸-5-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3-티아졸(1.50 eq, 66mg, 0.295mmol)을 사용하여 일반 방법 5b에 따라 제조됨. 조 물질을 iso-Hex 내 0에서

100%(v/v) EtOAc의 구배로 용리하는 컬럼 크로마토그래피(20g 컬럼)에 의해 정제하여 2-(2-메틸티아졸-5-일)-N-[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-일]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(60mg, 0.143mmol, 72.87% 수율)을 회백색 고체로 얻었다.

[0831] UPLC-MS 분석(4분, 염기성): rt = 2.23분, m/z = 419.2 [M+H]+, 100% 순도.

[0832] 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.72 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.33 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.26 (dt, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.03 - 6.95 (m, 1H), 6.95 - 6.85 (m, 2H), 6.10 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.49 - 4.33 (m, 1H), 4.20 - 4.05 (m, 2H), 3.51 - 3.35 (m, 2H), 3.02 (dd, J = 14.9, 5.3 Hz, 1H), 2.95 - 2.76 (m, 2H), 2.72 - 2.62 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.17 - 2.06 (m, 1H), 2.04 - 1.92 (m, 1H).

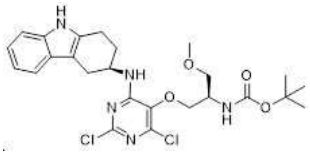
[0833] **실시예 52 2-(2,4-디메틸티아졸-5-일)-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민**



[0834] 2-클로로-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(1.00 eq, 100mg, 0.303mmol) 및 2,4-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3-티아졸(1.50 eq, 109mg, 0.455mmol)을 사용하여 일반 방법 5b에 따라 제조됨. 조 물질을 iso-Hex(95-100% EtOAc로 용리된 생성물) 내 0에서 100%(v/v) EtOAc의 구배로 용리하는 컬럼 크로마토그래피(24g 컬럼)에 의해 정제하여 2-(2,4-디메틸티아졸-5-일)-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(87mg, 0.214mmol, 70.58% 수율)을 회백색 고체로 얻었다. UPLC-MS 분석(4분, 염기성): rt = 1.77분, m/z = 407.3 [M+H]+, 100% 순도. 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.81 (s, 1H), 7.60 - 7.55 (m, 1H), 7.35 - 7.31 (m, 1H), 7.15 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.09 - 7.03 (m, 1H), 7.00 - 6.93 (m, 1H), 6.79 - 6.75 (m, 1H), 6.32 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.13 - 4.06 (m, 2H), 3.62 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.44 - 3.35 (m, 2H), 3.00 - 2.90 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.55 (s, 3H).

[0835] **실시예 53에 대한 중간체**

[0836] **53.1 tert-부틸 N-[(1R)-1-[[2,4-디클로로-6-[[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-일]아미노]피리미딘-5-일]옥시메틸]-2-메톡시-에틸]카르바메이트**

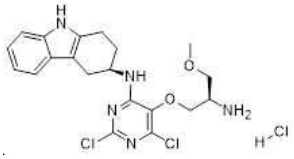


[0837] 50℃에서 에탄올(3.4483mL) 내 tert-부틸 N-[(1R)-1-(메톡시메틸)-2-(2,4,6-트리클로로피리미딘-5-일)옥시-에틸]카르바메이트(1.00 eq, 0.20g, 0.476mmol) 및 (R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-아민(1.10 eq, 0.097g, 0.523mmol)을 사용하여 일반 방법 2a에 따라 제조됨. 반응물을 농축 건조시켜 유성 잔류물을 얻었으며, 이를 물(20mL)에 분산시켰다. 생성된 현탁액을 여과하여 tert-부틸 N-[(1R)-1-[[2,4-디클로로-6-[[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-일]아미노]피리미딘-5-일]옥시메틸]-2-메톡시-에틸]카르바메이트(0.26g, 0.461mmol, 96.89% 수율)를 회백색 고체로 얻었다.

[0838] UPLC-MS 분석(2분, 염기성): rt = 1.35분, m/z = 536.1/538.1/540.1 [M+H]+, 97% 순도.

[0839] 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.74 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.25 (dt, J = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05 - 6.96 (m, 1H), 6.96 - 6.87 (m, 1H), 4.40 - 4.27 (m, 1H), 4.11 - 4.01 (m, 1H), 3.98 - 3.90 (m, 1H), 3.40 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.06 (dd, J = 14.9, 5.3 Hz, 1H), 2.94 - 2.79 (m, 2H), 2.76 - 2.66 (m, 1H), 2.21 - 2.10 (m, 1H), 2.09 - 1.93 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.17 - 1.02 (m, 1H).

[0840] **53.2 (3R)-N-[5-[(2R)-2-아미노-3-메톡시-프로폭시]-2,6-디클로로-피리미딘-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-아민;염산염**

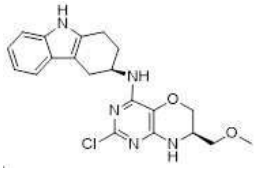


[0841] tert-부틸 N-[(1R)-1-[[2,4-디클로로-6-[[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-일]아미노]피리미딘-5-일]옥시메틸]-2-메톡시-에틸]카르바메이트(1.00 eq, 0.25g, 0.452mmol)를 사용하여 일반 방법 3에 따라 제조하여 (3R)-N-[5-[(2R)-2-아미노-3-메톡시-프로폭시]-2,6-디클로로-피리미딘-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-아민;염산염(0.23g, 0.452mmol, 100.08% 수율)을 베이지색 고체로 얻었다.

[0842] UPLC-MS 분석(2분, 염기성): rt = 1.21분, m/z = 436.3.0/438.2/440.3 [M+H]+, 93% 순도.

[0843] 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.77 (s, 1H), 8.57 (s, 3H), 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.29 - 7.21 (m, 1H), 7.05 - 6.96 (m, 1H), 6.93 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 4.45 - 4.33 (m, 1H), 4.29 (dd, J = 10.2, 4.0 Hz, 1H), 4.14 - 4.06 (m, 1H), 3.80 - 3.71 (m, 1H), 3.70 - 3.65 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.11 - 2.95 (m, 2H), 2.95 - 2.76 (m, 3H), 2.12 - 2.04 (m, 1H).

[0844] **53.4 (7R)-2-클로로-7-(메톡시메틸)-N-[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-일]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민**

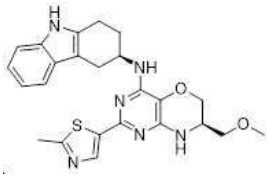


[0845] (3R)-N-[5-[(2R)-2-아미노-3-메톡시-프로폭시]-2,6-디클로로-피리미딘-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-아민;HCl(1.00 eq, 200mg, 0.393mmol)을 사용하여 일반 방법 4에 따라 제조되어 (7R)-2-클로로-7-(메톡시메틸)-N-[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-일]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(0.16g, 0.384mmol, 97.64% 수율)을 베이지색 고체로 얻었다.

[0846] UPLC-MS 분석(2분, 염기성): rt = 1.12분, m/z = 400.3/402.3 [M+H]+, 96% 순도.

[0847] 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.70 (s, 1H), 7.41 - 7.27 (m, 2H), 7.24 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.91 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.30 - 4.17 (m, 1H), 4.12 - 3.93 (m, 2H), 3.65 (s, 1H), 3.38 - 3.34 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.94 (dd, J = 14.9, 5.3 Hz, 1H), 2.88 - 2.76 (m, 2H), 2.69 - 2.56 (m, 1H), 2.07 - 1.90 (m, 2H), 1.11 - 1.00 (m, 1H).

[0848] **실시예 53 (7R)-7-(메톡시메틸)-2-(2-메틸티아졸-5-일)-N-[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-일]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민**



[0849] (7R)-2-클로로-7-(메톡시메틸)-N-[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-일]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(1.00 eq, 90mg, 0.216mmol) 및 2-메틸-5-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3-티아졸(1.50 eq, 73mg, 0.324mmol)을 사용하여 일반 방법 5b에 따라 제조됨. 조물질을 iso-Hex 내 0에서 100%(v/v) EtOAc와 그 다음 EtOAc/MeOH(5-7% MeOH로 용리된 생성물)의 구배로 용리하는 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(20g 컬럼)에 의해 정제하여, (7R)-7-(메톡시메틸)-2-(2-메틸티아졸-5-일)-N-[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-일]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(48mg, 0.104mmol, 48.03% 수율)을 회백색 고체로 얻었다.

[0850] UPLC-MS 분석(4분, 염기성): rt = 1.93분, m/z = 463.4 [M+H]+, 98% 순도.

[0851] 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.74 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.33 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.30 - 7.20 (m, 1H), 7.07 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.03 - 6.96 (m, 1H), 6.92 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.12 - 3.98 (m, 2H), 3.73 - 3.62 (m, 1H), 3.44 - 3.36 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.01 (dd, J = 15.0, 5.3 Hz, 1H), 2.87 (d, J = 21.8 Hz, 2H), 2.66 (s, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.10 (d, J =

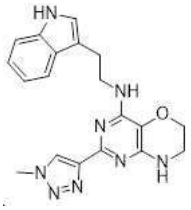
12.4 Hz, 1H), 2.02 - 1.89 (m, 1H).

[0852] **실시예 54 [(7R)-2-(2-메틸티아졸-5-일)-4-[[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-일]아미노]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-7-일]메탄올**



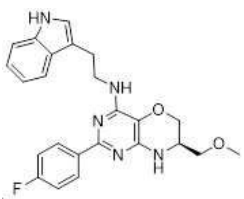
[0853] DCM(2mL) 내 (7R)-7-(메톡시메틸)-2-(2-메틸티아졸-5-일)-N-[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-일]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(1.00 eq, 23mg, 0.0497mmol)을 DCM 1M 내 삼브롬화붕소 용액(1.00 eq, 0.050mL, 0.0497mmol)을 첨가하고 혼합물을 주위 온도에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 MeOH(0.5mL)로 조심스럽게 켄칭하고 증발시켰다. 조 물질을 DCM 내 MeOH(0%에서 5%; v/v)의 구배로 용리하는 실리카 상의 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 [(7R)-2-(2-메틸티아졸-5-일)-4-[[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-일]아미노]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-7-일]메탄올(9.0mg, 0.0187mmol, 37.53% 수율)을 백색 고체로 얻었다. UPLC-MS 분석(4분, 염기성): rt = 1.67분, m/z = 449.4 [M+H]+, 93% 순도. 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.70 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.32 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.25 (dt, J = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 6.99 (ddd, J = 8.1, 7.0, 1.3 Hz, 1H), 6.95 - 6.88 (m, 2H), 6.17 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.93 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.07 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 3.56 - 3.45 (m, 2H), 3.42 - 3.33 (m, 1H), 3.01 (dd, J = 14.9, 5.3 Hz, 1H), 2.84 (td, J = 16.2, 10.0 Hz, 2H), 2.71 - 2.61 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.14 - 2.07 (m, 1H), 1.96 (qd, J = 10.8, 5.9 Hz, 1H).

[0854] **실시예 55 N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-2-(1-메틸트리아졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민**



[0855] 2-클로로-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(1.00 eq, 200mg, 0.606mmol) 및 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸(1.00 eq, 126mg, 0.606mmol)을 사용하여 일반 방법 5b에 따라 제조됨. 반응 혼합물을 농축하고, 생성물을 DCM/EtOAc 혼합물에 침전시켰다. 조 물질을 MeCN/물 0%-95% 구배로 용리하는 역상 크로마토그래피(16g 카트리지)에 이어 prep HPLC(기본 방법)에 의해 정제하여 N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-2-(1)-메틸트리아졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(2.3mg, 0.00599mmol, 0.98% 수율)을 백색 고체로 얻었다. UPLC-MS 분석(6분, 염기성): rt = 2.41분, m/z = 377.1 [M+H]+, 98% 순도. 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.98 (s, 1H), 7.61 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.01 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.15 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.81 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.50 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 3.03 (t, J = 7.1 Hz, 2H).

[0856] **실시예 56 (7R)-2-(4-플루오로페닐)-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7-(메톡시메틸)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민**



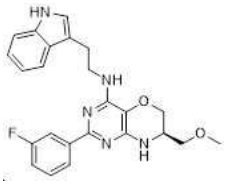
[0857] (7R)-2-클로로-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7-(메톡시메틸)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(55mg, 0.137mmol) 및 4-플루오로벤젠보론산(38mg, 0.274mmol)을 사용하여 일반 방법 5b에 따라 제조됨. 반응 혼합물 부피를 진공 하에서 건조로 감소시켰다. 조 물질을 4:1 및 2:1 헥산:EtOAc를 사용하여 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (7R)-2-(4-플루오로페닐)-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7-(메톡시메틸)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(22mg, 0.0508mmol, 37.09% 수율)을 백색 고체로

얻었다. UPLC-MS 분석(4분, 염기성): rt = 2.07분, m/z =434.4 [M+H]+, 100% 순도.

[0858] 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.80 (s, 1H), 8.29 - 8.19 (m, 2H), 7.61 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.34 (dt, J = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.27 - 7.16 (m, 3H), 7.07 (ddd, J = 8.1, 7.0, 1.2 Hz, 1H), 6.98 (ddd, J = 7.9, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.37 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.05 (qd, J = 10.6, 3.5 Hz, 2H), 3.69 (dt, J = 8.9, 6.5 Hz, 3H), 3.45 - 3.33 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.03 - 2.94 (m, 2H).

[0859] 19F NMR (376 MHz, DMSO-D6) δ -113.49 - -113.60 (m)

[0860] **실시예 57 (7R)-2-(3-플루오로페닐)-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7-(메톡시메틸)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민**



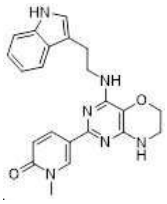
[0861] (7R)-2-클로로-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7-(메톡시메틸)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(50mg, 0.0976mmol) 및 3-플루오로벤젠보론산(27mg, 0.195mmol)을 사용하여 일반 방법 5b에 따라 제조됨. 반응 혼합물 부피를 진공 하에서 건조로 감소시켰다. 조 물질을 4:1 및 2:1 헥산:EtOAc를 사용하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (7R)-2-(3-플루오로페닐)-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7-(메톡시메틸)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(16mg, 0.0365mmol, 37.43% 수율)을 회백색 고체로 얻었다.

[0862] UPLC-MS 분석(4분, 염기성): rt = 2.09분, m/z = 434.4 [M+H]+, 99% 순도.

[0863] 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.81 (s, 1H), 8.06 (dt, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.94 (ddd, J = 11.0, 2.8, 1.4 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.45 (td, J = 8.0, 6.1 Hz, 1H), 7.34 (dt, J = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 7.28 - 7.16 (m, 2H), 7.07 (ddd, J = 8.1, 6.9, 1.2 Hz, 1H), 6.97 (ddd, J = 8.0, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.44 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.06 (qd, J = 10.6, 3.5 Hz, 2H), 3.74 - 3.64 (m, 3H), 3.46 - 3.32 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.99 (dd, J = 8.9, 6.4 Hz, 2H).

[0864] 19F NMR (376 MHz, DMSO-D6) δ -113.90 (ddd, J = 10.9, 8.6, 6.1 Hz).

[0865] **실시예 58 5-[4-[2-(1H-인돌-3-일)에틸아미노]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일]-1-메틸-피리딘-2-온**

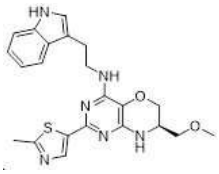


[0866] 2-클로로-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(150mg, 0.455mmol) 및 1-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2(1H)-온(160mg, 0.682mmol)을 사용하여 일반 방법 5b에 따라 제조됨. 조 물질을 iso-Hex 내 EtOAc(0%에서 100%; v/v)와 그 다음 EtOAc 내 MeOH(0%에서 15%; v/v)의 구배로 용리하는 컬럼 크로마토그래피(40g 카트리지)에 의해 정제하여 5-[4-[2-(1H-인돌-3-일)에틸아미노]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일]-1-메틸-피리딘-2-온(110mg, 0.273mmol, 60.09% 수율)을 베이지색 고체로 얻었다.

[0867] UPLC-MS 분석(4분, 염기성): rt = 1.54분, m/z = 403.1 [M+H]+, 100% 순도.

[0868] 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.80 (s, 1H), 8.35 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.16 (dd, J = 9.5, 2.4 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.39 - 7.30 (m, 1H), 7.19 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 8.1, 6.9 Hz, 1H), 7.03 - 6.91 (m, 1H), 6.66 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.21 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.09 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 3.67 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.41 (q, J = 3.0 Hz, 2H), 2.96 (t, J = 7.6 Hz, 2H).

[0869] **실시예 59 (7R)-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7-(메톡시메틸)-2-(2-메틸티아졸-5-일)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민**

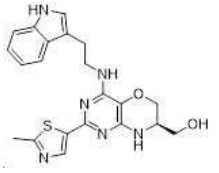


[0870] (7R)-2-클로로-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7-(메톡시메틸)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(300mg, 0.746mmol) 및 2-메틸-5-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3-티아졸(218mg, 0.970mmol)을 사용하여 일반 방법 5b에 따라 제조됨. 반응 혼합물을 진공 하에 농축 건조시켰다. 조 물질을 3:1 및 1:1 헥산:EtOAc로 용리하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (7R)-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7-(메톡시메틸)-2-(2-메틸티아졸-5-일)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(157mg, 0.360mmol, 48.19% 수율)을 백색 고체로 얻었다.

[0871] UPLC-MS 분석(2분, 염기성): rt = 1.09분, m/z = 437.1 [M+H]+, 100% 순도.

[0872] 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.80 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.65 (ddt, J = 7.8, 1.3, 0.7 Hz, 1H), 7.34 (dt, J = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.07 (ddd, J = 8.2, 7.0, 1.2 Hz, 1H), 7.03 - 6.95 (m, 2H), 6.45 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.03 (qd, J = 10.6, 3.5 Hz, 2H), 3.70 - 3.57 (m, 3H), 3.38 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.95 (dd, J = 9.0, 6.4 Hz, 2H), 2.64 (s, 3H).

[0873] **실시예 60 [(7R)-4-[2-(1H-인돌-3-일)에틸아미노]-2-(2-메틸티아졸-5-일)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-7-일]메탄올**

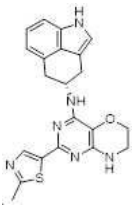


[0874] DCM(4mL) 내 (7R)-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7-(메톡시메틸)-2-(2-메틸티아졸-5-일)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(140mg, 0.321mmol)에 DCM 1M 내 삼브롬화붕소 용액(0.38mL, 0.385mmol)을 첨가하고 혼합물을 3시간 동안 주변 온도에서 교반하였다. 반응 혼합물을 MeOH(1mL) 및 물(4mL)로 조심스럽게 켄칭한 다음 DCM으로 2회 추출하고 유기물을 Na2SO4로 건조시키고 여과하고 농축 건조시켰다. 조 물질을 물 구배(5%에서 95% 염기성 완충액) 내 MeCN으로 용리하는 역상 컬럼 크로마토그래피(4g 컬럼)에 의해 정제하여 [(7R)-4-[2-(1H-인돌-3-일)에틸아미노]-2-(2-메틸티아졸-5-일)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-7-일]메탄올(22mg, 0.0521mmol, 16.24% 수율)을 회백색 고체로 얻었다.

[0875] UPLC-MS 분석(4분, 염기성): rt = 1.56분, m/z = 423.1 [M+H]+, 100% 순도.

[0876] 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.80 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.65 (ddt, J = 7.8, 1.3, 0.7 Hz, 1H), 7.34 (dt, J = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.07 (ddd, J = 8.2, 7.0, 1.3 Hz, 1H), 6.99 (ddd, J = 7.9, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.11 - 3.99 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.54 - 3.42 (m, 2H), 3.40 - 3.31 (m, 1H), 2.95 (dd, J = 9.0, 6.4 Hz, 2H), 2.64 (s, 3H). 1H 관찰되지 않음

[0877] **실시예 61 2-(2-메틸티아졸-5-일)-N-[(4R)-1,3,4,5-테트라하이드로벤조[cd]인돌-4-일]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민**



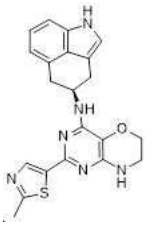
[0878] 임의 지정이 이루어졌다: 2-(2-메틸티아졸-5-일)-N-[(4R)-1,3,4,5-테트라하이드로벤조[cd]인돌-4-일]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(29mg, 0.0717mmol, 7.49% 수율). 화학적 순도: 99.51%, m/z = 405.21

[0879] 거울상이성질체 과잉: 100. UPLC-MS 분석(4분, 염기성): rt = 1.75분, m/z = 405.1 [M+H]+, 100% 순도.

[0880] 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.60 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.10 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.01 - 6.91 (m, 3H), 6.88 (s, 1H), 6.67 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.96 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.53 (dt, J = 9.0, 4.5 Hz, 1H),

4.05 (t, J = 4.1 Hz, 2H), 3.35 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 3.03 (dt, J = 12.3, 7.4 Hz, 3H), 2.85 (dd, J = 15.0, 9.6 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H). 거울상이성질체 R에 임의로 지정됨

[0881] **실시예 62 2-(2-메틸티아졸-5-일)-N-[(4S)-1,3,4,5-테트라하이드로벤조[cd]인돌-4-일]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민**



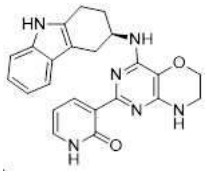
[0882] 임의 지정이 이루어졌다: 2-(2-메틸티아졸-5-일)-N-[(4S)-1,3,4,5-테트라하이드로벤조[cd]인돌-4-일]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(36mg, 0.0881mmol, 9.20% 수율). 화학적 순도: 98.75%, m/z = 405.21

[0883] 거울상이성질체 과잉: 97.0.

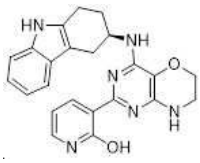
[0884] UPLC-MS 분석(4분, 염기성): rt = 1.75분, m/z = 405.1 [M+H]+, 100% 순도.

[0885] 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.60 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.10 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.98 - 6.93 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.71 - 6.60 (m, 1H), 5.96 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.53 (dt, J = 9.0, 4.5 Hz, 1H), 4.05 (t, J = 4.2 Hz, 2H), 3.35 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 3.09 - 2.95 (m, 3H), 2.86 (dd, J = 15.4, 9.5 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H). 거울상이성질체 S에 임의로 지정됨

[0886] **실시예 63 3-[4-[[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-일]아미노]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일]-1H-피리딘-2-온**

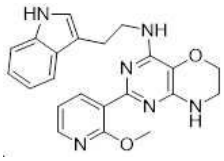


[0887] 2-클로로-N-[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-일]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(75mg, 0.198mmol) 및 (2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)보론산(1.50eq, 41mg, 0.297mmol)을 사용하여 일반 방법 5b에 따라 제조됨. 조 물질을 iso-Hex 내 EtOAc(0%에서 100%; v/v)와 그 다음 EtOAc 내 MeOH(0%에서 15%; v/v)의 구배로 용리하는 컬럼 크로마토그래피(20g 카트리지)에 의해 정제하여 3-[4-[[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-일]아미노]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일]-1H-피리딘-2-온(24mg, 0.0579mmol, 29.23% 수율)을 황색 고체로 얻었다. 실시예 63은 케토-에놀 호변이성화를 겪는다. 이는 또한 다음 형태로 존재할 수도 있다: (R)-3-(4-((2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-일)아미노)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일)피리딘-2-올



[0888] UPLC-MS 분석(4분, 염기성): rt = 1.76분, m/z = 415.2 [M+H]+, 100% 순도. 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.73 (s, 1H), 8.53 - 8.46 (m, 1H), 8.11 (dd, J = 4.8, 2.1 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.28 - 7.24 (m, 1H), 7.03 - 6.97 (m, 1H), 6.94 - 6.89 (m, 2H), 6.60 - 6.49 (m, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.03 (dd, J = 14.9, 5.3 Hz, 1H), 2.87 (q, J = 13.3 Hz, 2H), 2.74 (dd, J = 14.9, 9.5 Hz, 1H), 2.20 - 2.08 (m, 1H), 2.06 - 1.92 (m, 1H). 1H 관찰되지 않음.

[0889] **실시예 64 N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-2-(2-메톡시-3-피리딜)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민**

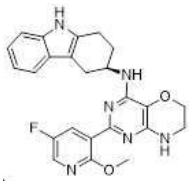


[0890] 2-클로로-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(80mg, 0.243mmol) 및 (2-메톡시-3-피리딜)보론산(1.50eq, 56mg, 0.364mmol)을 사용하여 일반 방법 5b에 따라 제조됨. 추가 양의 보론산, 촉매 및 리간드를 첨가하고 반응물을 100℃에서 24시간 동안 교반했다. 조 물질을 iso-Hex 내 EtOAc(0%에서 100%; v/v)와 그 다음 EtOAc 내 MeOH(0%에서 5%; v/v)의 구배로 용리하는 컬럼 크로마토그래피(40g 카트리지)에 의해 정제하여 N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-2-(2-메톡시-3-피리딜)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(45mg, 0.112mmol, 46.09% 수율)을 베이지색 고체로 얻었다.

[0891] UPLC-MS 분석(4분, 염기성): rt = 1.62분, m/z = 403.1 [M+H]+, 100% 순도.

[0892] 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.73 (s, 1H), 8.18 (dd, J = 4.9, 2.0 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 7.3, 2.0 Hz, 1H), 7.62 - 7.57 (m, 1H), 7.30 (dt, J = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.06 - 7.00 (m, 2H), 6.86 - 6.80 (m, 1H), 6.79 - 6.74 (m, 1H), 6.27 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.17 - 4.08 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.61 - 3.51 (m, 2H), 3.45 - 3.35 (m, 2H), 2.98 - 2.89 (m, 2H).

[0893] **실시예 65 2-(5-플루오로-2-메톡시-3-피리딜)-N-[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-일]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민**



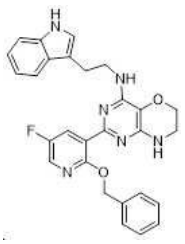
[0894] 2-클로로-N-[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-일]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(130mg, 0.329mmol) 및 5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-보론산(84mg, 0.493mmol)을 사용하여 일반 방법 5b에 따라 제조됨. 조 물질을 iso-Hex 내 EtOAc(0%에서 100%; v/v)와 그 다음 EtOAc 내 MeOH(0%에서 10%; v/v)의 구배로 용리하는 컬럼 크로마토그래피(20g 카트리지)에 의해 정제하여 2-(5-플루오로-2-메톡시-3-피리딜)-N-[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-일]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(112mg, 0.251mmol, 76.29% 수율)을 황색 고체로 얻었다.

[0895] UPLC-MS 분석(4분, 염기성): rt = 1.89분, m/z = 447.2 [M+H]+, 100% 순도.

[0896] 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.64 (s, 1H), 8.09 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.77 - 7.65 (m, 1H), 7.28 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.19 (dt, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.01 - 6.91 (m, 1H), 6.91 - 6.81 (m, 2H), 5.99 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.35 - 4.21 (m, 1H), 4.10 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.37 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.00 (dd, J = 14.9, 5.3 Hz, 1H), 2.83 - 2.72 (m, 2H), 2.58 (dd, J = 15.0, 9.1 Hz, 1H), 2.13 - 2.02 (m, 1H), 2.01 - 1.87 (m, 1H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-D6) δ -139.81.

[0897] **실시예 66에 대한 중간체**

[0898] **66.1 2-(2-벤질옥시-5-플루오로-3-피리딜)-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민**



[0899] 2-클로로-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(120mg, 0.364mmol) 및 2-(벤질옥시)-5-플루오로피리딘-3-일보론산(135mg, 0.546mmol)을 사용하여 일반 방법 5b에 따라 제조됨. 조 물질을 iso-Hex 내 EtOAc(0%에서 100%; v/v)와 그 다음 EtOAc 내 MeOH(0%에서 15%; v/v)의 구배로 용리하는 컬럼 크로마토그래피(20g 카트리지)에 의해 정제하여 2-(2-벤질옥시-5-플루오로-3-피리딜)-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사

진-4-아민(105mg, 0.190mmol, 52.30% 수율)을 회백색 고체로 얻었다.

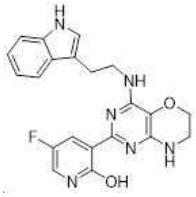
[0900] UPLC-MS 분석(4분, 염기성): rt = 2.20분, m/z = 497.2 [M+H]+, 97% 순도.

[0901] 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.71 (s, 1H), 8.14 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.6, 3.1 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.38 - 7.33 (m, 2H), 7.26 (dt, J = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.21 - 7.13 (m, 3H), 7.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.98 (ddd, J = 8.1, 6.9, 1.2 Hz, 1H), 6.82 - 6.73 (m, 2H), 6.27 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.09 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 3.53 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.38 (q, J = 3.7 Hz, 2H), 2.91 - 2.82 (m, 2H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-D6) δ -139.38.

[0902] **실시예 66 3-(4-((2-(1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일)-5-플루오로피리딘-2(1H)-온**



[0903] 에탄올(3.8265mL) 내 2-(2-벤질옥시-5-플루오로-3-피리딜)-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(95mg, 0.191mmol)의 용액에 활성탄상 팔라듐(10% Pd)(30mg, 0.191mmol)을 첨가하고 반응물을 분자 수소 분위기 하에서 실온에서 18시간 동안 교반시켰다. 현탁액을 셀라이트를 통해 여과하고 여액을 증발 건조시켰다. 조 물질을 iso-Hex 내 EtOAc(0%에서 100%; v/v)의 구배로 용리하는 컬럼 크로마토그래피(20g 카트리지)에 의해 정제하여 5-플루오로-3-[4-[2-(1H-인돌-3-일)에틸아미노]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일]피리딘-2-올(49mg, 0.119mmol, 62.39% 수율)을 회백색 고체로 얻었다. 실시예 66은 케토-에놀 호변이성화를 겪는다. 이는 또한 다음 형태로 존재할 수도 있다: 3-(4-((2-(1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일)-5-플루오로피리딘-2-올

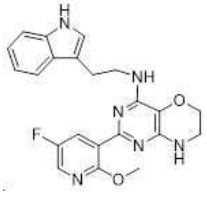


[0904] UPLC-MS 분석(4분, 염기성): rt = 1.79분, m/z =407.3 [M+H]+, 99% 순도.

[0905] 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.84 (s, 1H), 8.30 (dd, J = 9.1, 3.3 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.34 (dt, J = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.11 - 7.04 (m, 1H), 7.02 - 6.94 (m, 1H), 6.84 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.21- 4.11 (m, 2H), 3.72 - 3.60 (m, 2H), 3.47 (q, J = 3.8 Hz, 2H), 3.04 - 2.93 (m, 2H). 1H 관찰되지 않음.

[0906] 19F NMR (376 MHz, DMSO-D6) δ -139.71.

[0907] **실시예 67 2-(5-플루오로-2-메톡시-3-피리딜)-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민**



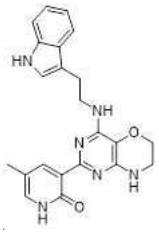
[0908] 2-클로로-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(85mg, 0.232mmol) 및 5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-보론산(59mg, 0.348mmol)을 사용하여 일반 방법 5b에 따라 제조됨. 조 물질을 iso-Hex 내 EtOAc(0%에서 100%; v/v)와 그 다음 EtOAc 내 MeOH(0%에서 10%; v/v)의 구배로 용리하는 컬럼 크로마토그래피(20g 카트리지)에 의해 정제하여 2-(5-플루오로-2-메톡시-3-피리딜)-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(65mg, 0.155mmol, 66.65% 수율)을 회백색 고체로 얻었다.

[0909] UPLC-MS 분석(4분, 염기성): rt = 1.77분, m/z = 421.3 [M+H]+, 99% 순도.

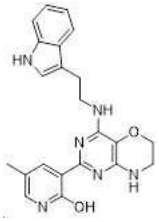
[0910] 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.82 - 10.68 (m, 1H), 8.18 (dd, J = 3.1, 1.0 Hz, 1H), 7.80 - 7.71 (m, 1H), 7.60 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.30 (dt, J = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 2.3, 1.0 Hz, 1H), 7.09 - 6.98 (m, 1H), 6.91 - 6.77 (m, 2H), 6.38 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.12 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 3.80 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 3.56 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.41 (s, 2H), 2.99 - 2.87 (m, 2H).

[0911] 19F NMR (376 MHz, DMSO-D6) δ -139.90 (d, J = 0.9 Hz).

[0912] **실시예 68 3-(4-((2-(1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일)-5-메틸피리딘-2(1H)-온**



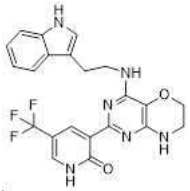
[0913] DCM(2mL) 내 N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-2-(2-메톡시-5-메틸-3-피리딜)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(80mg, 0.192mmol)에 DCM 1M 내 삼브롬화붕소 용액(0.091mL, 0.960mmol)을 첨가하고, 혼합물을 주위 온도에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 MeOH(1mL)로 조심스럽게 켄칭하고 농축 건조시켰다. 조 물질을 이소-헥산 내 EtOAc(0%에서 100%; v/v)의 구배로 용리하는 컬럼 크로마토그래피(20g 카트리지)에 이어 prep HPLC에 의해 정제하여 원하는 생성물 3-[4-[2-(1H-인돌-3-일)에틸아미노]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일]-5-메틸-피리딘-2-올(30mg, 0.0745mmol, 38.81% 수율)을 백색 고체로 얻었다. 실시예 68은 케토-에놀 호변이성화를 겪는다. 이는 또한 다음 형태로 존재할 수도 있다: 3-(4-((2-(1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일)-5-메틸피리딘-2-올



[0914] UPLC-MS 분석(6분, 염기성): rt = 3.10분, m/z = 403.2 [M+H]+, 100% 순도.

[0915] 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.82 (s, 1H), 8.34 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.96 - 7.90 (m, 1H), 7.57 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.20 - 7.14 (m, 1H), 7.03 (ddt, J = 8.2, 6.9, 1.4 Hz, 1H), 6.99 -6.90 (m, 1H), 6.73 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 3.61 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.42 (s, 2H), 2.96 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H). 1H 관찰되지 않음.

[0916] **실시예 69 3-(4-((2-(1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2(1H)-온**



[0917] N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-2-[2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(70mg, 0.149mmol)을 디옥산(5.0mL, 20.0mmol) 내 염화수소 4N으로 처리하고 혼합물을 70℃에서 18시간 동안 가열하였다. 반응물을 농축 건조시키고 잔류물을 DCM 내 15-30% 메탄올로 용리하는 컬럼 크로마토그래피(12g 컬럼)에 의해 정제하여 3-[4-[2-(1H-인돌-3-일)에틸아미노]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-올(39mg, 0.0836mmol, 56.22% 수율)을 황색 고체로 얻었다. 실시예 69는 케토-에놀 호변이성화를 겪는다. 이는 또한 다음 형태로 존재할 수도 있다: 3-(4-((2-(1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-올



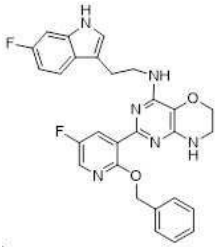
[0918] UPLC-MS 분석(4분, 염기성): rt = 1.50분, m/z = 457.3 [M+H]+, 100% 순도.

[0919] NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.84 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.53 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.02 (ddd, J = 10.7, 6.0, 2.5 Hz, 2H), 6.93 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 4.13 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 3.62 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.46 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 3.00 - 2.92 (m, 2H). 1H 관찰되지 않음.

[0920] 19F NMR (376 MHz, DMSO-D6) δ -59.66.

[0921] **실시예 70에 대한 중간체**

[0922] **70.1 2-(2-벤질옥시-5-플루오로-3-피리딜)-N-[2-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민**

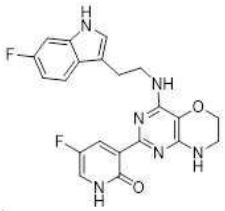


[0923] 2-클로로-N-[2-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(100mg, 0.288mmol) 및 2-(벤질옥시)-5-플루오로피리딘-3-일보론산(107mg, 0.431mmol)을 사용하여 일반 방법 5b에 따라 제조됨. 조 물질을 iso-Hex 내 EtOAc(0%에서 100%; v/v)의 구배로 용리하는 컬럼 크로마토그래피(20g 카트리지)에 의해 정제하여 2-(2-벤질옥시-5-플루오로-3-피리딜)-N-[2-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(80mg, 0.140mmol, 48.66% 수율)을 황색 고체로 얻었다.

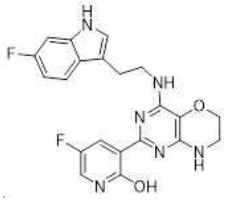
[0924] UPLC-MS 분석(2분, 염기성): rt = 1.23분, m/z = 515.3 [M+H]+, 94% 순도.

[0925] 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.79 (s, 1H), 8.14 (dd, J = 3.1, 1.8 Hz, 1H), 7.81 - 7.70 (m, 1H), 7.52 (dd, J = 8.4, 6.0 Hz, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 2H), 7.19 - 7.13 (m, 3H), 7.07 - 6.99 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.63 - 6.56 (m, 1H), 6.30 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.51 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.38 (s, 2H), 2.84 (t, J = 7.6 Hz, 2H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-D6) δ -139.36.

[0926] **실시예 70 5-플루오로-3-(4-((2-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일)피리딘-2(1H)-온**



[0927] 에탄올(3.1485mL) 내 2-(2-벤질옥시-5-플루오로-3-피리딜)-N-[2-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(90mg, 0.157mmol)의 용액에 활성탄 상 팔라듐 페이스트(5% Pd)(60mg, 0.157mmol)를 첨가하고 반응물을 분자 수소 분위기 하에 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 현탁액을 셀라이트를 통해 여과하고, 여액을 증발 건조시켰다. 조 물질을 DCM/MeOH(1:1, 2mL)로 마쇄하여 5-플루오로-3-[4-[2-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸아미노]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일]피리딘-2-올(25mg, 0.0577mmol, 36.67% 수율)을 회백색 고체로 얻었다. 실시예 70은 케토-에놀 호변이성화를 겪는다. 이는 또한 다음 형태로 존재할 수도 있다: 5-플루오로-3-(4-((2-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일)피리딘-2-올



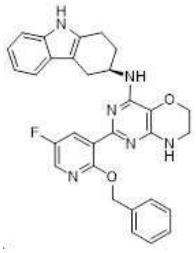
[0928] UPLC-MS 분석(4분, 염기성): rt = 1.85분, m/z = 425.3 [M+H]+, 99% 순도.

[0929] 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.91 (s, 1H), 8.25 (dd, J = 9.0, 3.2 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 8.7, 5.5 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 10.2, 2.3 Hz, 1H), 6.88 - 6.77 (m, 2H), 4.16 (t, J = 4.2 Hz, 2H), 3.65 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.51 - 3.42 (m, 2H), 3.02- 2.92 (m, 2H). 1H 관찰되지 않음.

[0930] 19F NMR (376 MHz, DMSO-D6) δ -122.36, -139.73.

[0931] **실시예 71에 대한 중간체**

[0932] **71.1 2-(2-벤질옥시-5-플루오로-3-피리딜)-N-[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-일]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민**

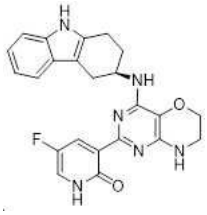


[0933] 2-클로로-N-[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-일]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(80mg, 0.202mmol) 및 2-(벤질옥시)-5-플루오로피리딘-3-일보론산(75mg, 0.304mmol)을 사용하여 일반 방법 5b에 따라 제조됨. 조 물질을 iso-Hex 내 EtOAc(0%에서 100%; v/v)의 구배로 용리하는 컬럼 크로마토그래피(20g 카트리지)에 의해 정제하여 원하는 생성물 2-(2-벤질옥시-5-플루오로-3-피리딜)-N-[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-일]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(50mg, 0.0957mmol, 47.28% 수율)을 황색 고체로 얻었다.

[0934] UPLC-MS 분석(4분, 염기성): rt = 2.29분, m/z = 523.2 [M+H]+, 97% 순도.

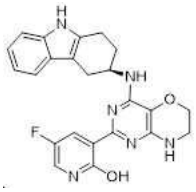
[0935] 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.62 (s, 1H), 8.08 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 8.6, 3.1 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.36 - 7.34 (m, 1H), 7.23 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.20 - 7.10 (m, 4H), 6.93 (ddd, J = 8.1, 7.1, 1.3 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 8.0, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.99 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.36 (s, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.46 - 3.35 (m, 2H), 2.90 (dd, J = 14.9, 5.3 Hz, 1H), 2.69 (s, 2H), 2.58 (dd, J = 15.1, 9.2 Hz, 1H), 1.95 (s, 2H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-D6) δ -139.32.

[0936] **실시예 71 (R)-5-플루오로-3-(4-((2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-일)아미노)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일)피리딘-2(1H)-온**



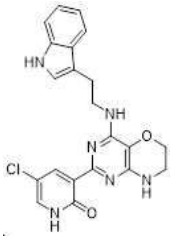
[0937] 에탄올(3.4445mL) 내 2-(2-벤질옥시-5-플루오로-3-피리딜)-N-[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-일]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(45mg, 0.0775mmol)의 용액에 활성탄 상 팔라듐 페이스트(5% Pd)(30mg, 0.0775mmol)을 첨가하고, 반응물을 분자 수소 분위기 하에 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 현탁액을 셀라이트를 통해 여과하고, 여액을 증발 건조시켰다. 조 물질을 DCM/MeOH(1:1, 2mL)로 마쇄하여 5-플루오로-3-[4-[[(3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-일]아미노]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일]피리딘-2-올(13mg, 0.0301mmol, 38.79% 수율)을 회백색 고체로 얻었다. 실시예 71은 케토-에놀 호변이성화를 겪는다. 이는 또한 다음 형태로 존재할 수도 있다: (R)-5-플루오로-3-(4-

((2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-3-일)아미노)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일)피리딘-2-올

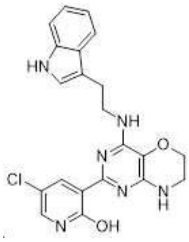


[0938] UPLC-MS 분석(4분, 염기성): rt = 1.97분, m/z = 433.3 [M+H]+, 100% 순도. 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.71 (s, 1H), 8.32 - 8.19 (m, 1H), 8.08 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.29 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.88 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.05 - 2.64 (m, 4H), 2.17 - 2.05 (m, 1H), 2.04 - 1.88 (m, 1H). 1H 관찰되지 않음 19F NMR (376 MHz, DMSO-D6) δ -139.61.

[0939] **실시예 72 3-(4-((2-(1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일)-5-클로로피리딘-2(1H)-온**



[0940] DCM(10mL) 내 2-(5-클로로-2-메톡시-3-피리딜)-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(80mg, 0.183mmol)에 DCM 1M 내 삼브롬화붕소 용액(0.087mL, 0.916mmol)을 첨가하고 혼합물을 주위 온도에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 MeOH(2mL)로 조심스럽게 켄칭하고 농축 건조시켰다. 조 물질을 이소-헥산 내 EtOAc(0%에서 100%; v/v)의 구배로 용리하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 5-클로로-3-[4-[2-(1H-인돌-3-일)에틸아미노]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일]피리딘-2-올(18mg, 0.0404mmol, 22.08% 수율)을 황색 고체로 얻었다. 실시예 72는 케토-에놀 호변이성화를 겪는다. 이는 또한 다음 형태로 존재할 수도 있다: 3-(4-((2-(1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일)-5-클로로피리딘-2-올

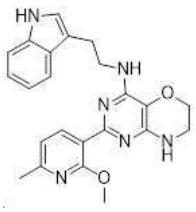


[0941] UPLC-MS 분석(4분, 염기성): rt = 1.93분, m/z = 423.3/425.3 [M+H]+, 95% 순도.

[0942] 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.81 (s, 1H), 8.47 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.56 (dt, J = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.30 (dt, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.03 (ddd, J = 8.1, 7.0, 1.3 Hz, 1H), 6.96 (ddd, J = 8.0, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 6.84 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.12 (t, J = 4.2 Hz, 2H), 3.66 - 3.57 (m, 2H), 3.46 - 3.41 (m, 2H), 2.99 - 2.91 (m, 2H). 1H 관찰되지 않음.

[0943] **실시예 73에 대한 중간체**

[0944] **73.1 N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-2-(2-메톡시-6-메틸-3-피리딜)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민**



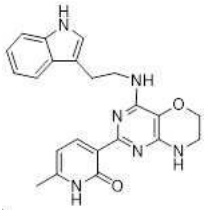
[0945] 2-클로로-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민

(1.00 eq, 150mg, 0.455mmol) 및 2-메톡시-6-메틸피리딘-3-보론산(1.50 eq, 114mg, 0.682mmol), 일반 방법 5b에 따라 제조됨. 조 물질을 헥산 내 EtOAc(50%에서 100%; v/v)의 구배로 용리하는 컬럼 크로마토그래피(20g 카트리지)에 의해 정제하여 원하는 생성물 N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-2-(2-메톡시-6-메틸-3-피리딜)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(76mg, 0.168mmol, 37.01% 수율)을 베이지색 고체로 얻었다.

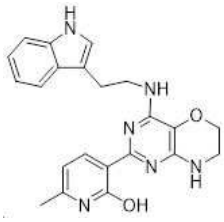
[0946] UPLC-MS 분석(2분, 염기성): rt = 1.17분, m/z = 417.4 [M+H]+, 92% 순도.

[0947] 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.75 (s, 1H), 7.72 (dd, J = 7.3, 5.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.86 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.25 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.79 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 3.55 (s,2H), 3.40 (s,2H), 2.94 (s, 2H), 2.43 (d, J=4.0 Hz, 3H).

[0948] **실시예 73 3-[4-[2-(1H-인돌-3-일)에틸아미노]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일]-6-메틸-1H-피리딘-2-온**



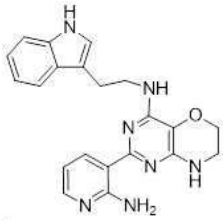
[0949] N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-2-(2-메톡시-6-메틸-3-피리딜)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(76mg, 0.183mmol)을 디옥산 내 염화수소 4N(6.1mL, 24.6mmol)으로 처리하고 혼합물을 70℃에서 18시간 동안 가열하였다. 반응물을 농축 건조시키고 잔류물을 EtOAc로 용리하는 컬럼 크로마토그래피(12g 카트리지)에 의해 정제하여 원하는 생성물 3-[4-[2-(1H-인돌-3-일)에틸아미노]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일]-6-메틸-1H-피리딘-2-온(55mg, 0.132mmol, 72.23% 수율)을 황색 고체로 얻었다. 실시예 73은 케토-에놀 호변이성화를 겪는다. 이는 또한 다음 형태로 존재할 수도 있다: 3-(4-((2-(1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일)-6-메틸피리딘-2-올



[0950] UPLC-MS 분석(4분, 염기성): rt = 1.81분, m/z = 403.4 [M+H]+, 96% 순도.

[0951] 1H NMR 0.12 (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.84 (s, 1H), 8.44 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.13 - 6.94 (m, 2H), 6.62 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.00 (s, 2H), 2.38 (s, 3H). 1H 관찰되지 않음.

[0952] **실시예 74 2-(2-아미노-3-피리딜)-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민**



[0953] 2-클로로-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7,8-디하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-4-아민(100mg, 0.294mmol) 및 3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-아민(97mg, 0.441mmol), 일반 방법 5b에 따라 제조됨. 조 물질을 DCM 내 MeOH(5%에서 10%; v/v)의 구배로 용리하는 컬럼 크로마토그래피(20g 카트리지)에 이어 prep HPLC(기본 방법)에 의해 정제하여 표제 화합물(52mg, 0.129mmol, 43.80% 수율)을 황색 고체로 얻었다.

[0954] UPLC-MS 분석(4분, 염기성): rt = 1.66분, m/z = 388.3 [M+H]+, 96% 순도.

[0955] 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.83 (s, 1H), 8.78 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 5.8, 1.8 Hz,

1H), 7.56 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.10 - 7.03 (m, 1H), 7.02 - 6.96 (m, 1H), 6.89 (dd, J = 7.7, 5.8 Hz, 1H), 6.57 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.20 - 4.09 (m, 2H), 3.66 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.46 (s, 2H), 2.98 (t, J = 7.5 Hz, 2H). 2H 관찰되지 않음.

[0956] ***시험관내* 검정 1: U937 세포에서 AhR 길항작용(Promega P450-Glo™ 검정)**

[0957] AhR 길항작용은 U937 세포(인간 조직구 림프종으로부터 유래된 골수 계통 세포주)에서 평가되었다. 리간드는 세포질에서 AhR과 결합하고, AhR-리간드 복합체는 핵으로 전위되어 AhR 핵 전위자(Arnt)와 이종이합체를 형성한다. 이 복합체는 CYP1A1 프로모터의 5' 상류 영역에서의 생체이물 반응 요소(XRE)와 결합하여 CYP1A1 발현을 증강시킨다. CYP1A1 활성은 후속적으로 루시페린-CEE가 루시페린으로 전환되고, 차례로 루시퍼라제와 반응하여 빛을 생성하는 것을 평가하여 결정된다. 생성된 빛의 양은 시토크롬 P450 활성에 정비례한다.

[0958] Ultraculture 무혈청 배지(Lonza)에서의 U937 세포를 둥근 바닥 96 웰 조직 배양 플레이트에 웰당 100,000개 세포로 도말했다. 7가지 농도의 테스트 화합물(최종 [DMSO] 1%)을 첨가하고 300 μM KYNA를 첨가하기 전에 10분 동안 인큐베이션했다. 그런 다음 플레이트를 37℃, ≥85% 습도, 5% CO_2의 인큐베이터에 24시간 동안 두었다. 상등액을 흡인한 후 CYP1A1 기질 Luciferin-CEE([최종] 83 μM)를 첨가하고 3시간 동안 인큐베이션한 후 루시페린 검출 시약을 첨가하여 반응을 중단시키고 20분 후에 발광성을 판독했다.

[0959] ***시험관내* 검정 2: CYP1A1 억제 검정**

[0960] 시험 화합물의 직접적인 CYP1A1 억제 활성을 또한 Promega P450-Glo™ 검정 시스템을 사용하여 평가했다. 7가지 농도의 테스트 화합물을 ½ 면적 백색 96 웰 플레이트에 첨가했다. Cypex CYP1A1 박토솜([최종] 0.5pmol) 및 CYP1A1 기질 Luciferin-CEE([최종] 30 μM)를 0.1M 인산칼륨 완충액에서 제조하고 테스트 화합물과 함께 37℃에서 5분간 인큐베이션했다. 그런 다음 0.2mM NADPH를 플레이트에 첨가하고 37℃에서 10분간 인큐베이션했다. 루시페린 검출 시약을 첨가하여 반응을 중단시키고 20분 후에 발광을 판독하였다.

[0961] ***시험관내* 검정 3: 인간 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)에서의 AhR 길항작용 - 인터루킨-22(IL-22) 방출의 억제.**

[0962] PBMC는 Lymphoprep™을 사용하여 인간 말초 혈액으로부터 단리하고 10% 소 태아 혈청, 1% 페니실린-스트렙토마이신 및 1% 비-필수 아미노산을 함유하는 RPMI 배지에서 mL당 1 x 10^6개 세포로 희석했다. PBMC를 후속적으로 CD3/CD28 효능제 혼합물(인간 T Cell TransAct™(Miltenyi Biotec)) 100,000개 세포당 1 μl로 활성화시킨 다음 둥근 바닥 96 웰 조직 배양 플레이트에 웰당 100,000개 세포로 도말했다. 자극 1시간 후 7가지 농도의 각 테스트 화합물 또는 비히클(최종 [DMSO] 0.2%)을 첨가했다. 그런 다음 플레이트를 37℃, ≥85% 습도, 5% CO_2의 인큐베이터에 72시간 동안 두었다가 배지를 제거하고 사이토카인 분석까지 -20℃에서 보관했다. IL-22는 제조업체의 지침에 따라 인간 IL-22 DuoSet ELISA(R&D systems)를 사용하여 측정하였다. *시험관내* 검정의 결과는 하기 표 1에 나타내었다.

[0963] 표 1 - *시험관내* 검정의 결과

EG	CD3/CD28 유도된 IL-22 방출의 hPBMC 억제:av. pIC50	U937 길항제 pIC50-VAF347: av. pIC50	EG	CD3/CD28 유도된 IL-22 방출의 hPBMC 억제:av. pIC50	U937 길항제 pIC50-VAF347: av. pIC50
1	8.72	9.14	38	7.05	7.18
2	7.25	7.6	39		7.05
3	8.4	8.45	40		7.82
4	7.08	7.79	41		7.71
5	9.02	8.73	42		6.68
6	8.87	8.11	43		8.15
7	8.02	8.04	44	> 8.81	7.99
8	8.98	8.95	45	> 8.99	8.42
9	9.18	9.29	46	> 8.87	9.12
10	8.09	8.34	47		8.49
11	6.28	7.04	48	8.79	8.36
12	6.85	7.05	49	8.16	8.47
13	< 5.75	6.64	50	7.65	8.26
14	7	7.13	51		6.69
15		7.05	52		7.75
16		7.48	53	6.12	7.09
17	8.78	8.42	54	6.3	6.64
18		6.35	55	< 5.70	6.12
19	7.61	7.29	56	7.73	7.92
20	7.36	7.04	57	8.7	8.51
21	8.84	8.56	58		6.46
22	< 5.70	6.91	59	8.49	8.42
23		6.34	60	8.13	8.37
24	8.54	8.58	61	5.9	6.47
25	8.77	8.57	62	6.88	7.3
26	9.14	8.32	63	6.8	7.03

[0964]

27	8.67	8.31	64	6.84	7.21
28	9.21	9.29	65		< 6.09
29	8.52	8.66	66	9.49	8.99
30	8.4	8.26	67		7.18
31		7.79	68		7.48
32	7.84	8.6	69		7.09
33	7.87	7.85	70	9.19	8.8
34	< 5.70	< 6.12	71	7.16	6.9
35	6.01	< 6.00	72		7.83
36	5.97	< 6.00	73		6.73
37	6.91	6.6	74	8.54	7.92

[0965]