



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년06월25일
(11) 등록번호 10-2824092
(24) 등록일자 2025년06월18일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 487/04 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) A61P 1/10 (2006.01)
A61P 1/18 (2006.01) A61P 11/00 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01) A61P 27/02 (2006.01)
A61P 27/04 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 487/04 (2022.08)
A61K 31/519 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2023-7033420(분할)
(22) 출원일자(국제) 2017년11월17일
심사청구일자 2023년10월26일
(85) 번역문제출일자 2023년09월26일
(65) 공개번호 10-2023-0146104
(43) 공개일자 2023년10월18일
(62) 원출원 특허 10-2019-7017510
원출원일자(국제) 2017년11월17일
심사청구일자 2020년11월16일
(86) 국제출원번호 PCT/US2017/062148
(87) 국제공개번호 WO 2018/094137
국제공개일자 2018년05월24일
(30) 우선권주장
62/423,919 2016년11월18일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
WO2009062118 A2*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자
시스텍 파이프로스 파운데이션
미국, 매릴랜드 20814, 베데스다 스위트 1100엔,
몽고메리 애비뉴 4550
- (72) 발명자
스트로바호, 조셉, 월터
미국, 미주리 63385, 웬즈빌 크로켓 크릭 드라이브 114
럼버그, 데이비드, 크리스토퍼
미국, 코네티컷 06420, 살렘 포시스 로드 227
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
장훈

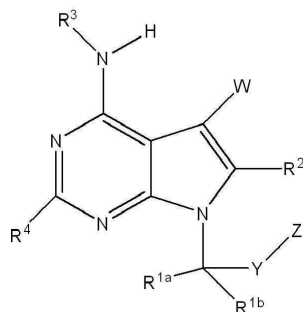
전체 청구항 수 : 총 28 항

심사관 : 이진홍

(54) 발명의 명칭 CFTR 강화제로서의 피롤로피리미딘

(57) 요약

본 발명은 화학식 I의 화합물 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다.



I

R^{1a} , R^{1b} , R^2 , R^3 , R^4 , W, Y, 및 Z는 본원에 기재된 바와 같다. 이 화합물은 낭포성 섬유증 막전도 조절인자(CFTR)의 강화제이다. 본 발명은 또한 선택적으로 추가의 치료제와 병용되는 상기 화합물을 포함하는 약학 조성물, 및 상기 화합물을 투여함으로써 인간을 비롯한 포유 동물에서 CFTR을 강화시키는 방법을 개시한다. 이 화합물은 (뒷면에 계속)

낭포성 섬유증 (CF), 천식, 기관지 확장증, 만성폐쇄성폐질환 (COPD), 변비, 당뇨병, 안구 건조증, 췌장염, 부비동염, 쇼그렌 증후군 및 기타 CFTR 관련 질환의 치료에 유용하다.

(52) CPC특허분류

A61K 45/06 (2013.01)
A61P 1/10 (2018.01)
A61P 1/18 (2018.01)
A61P 11/00 (2018.01)
A61P 11/06 (2018.01)
A61P 27/02 (2018.01)
A61P 27/04 (2018.01)
A61P 3/10 (2018.01)
A61P 43/00 (2018.01)

(72) 발명자

마시아스, 존, 폴

미국, 매사추세츠 01742, 콩코드 메인 스트리트 1338

소라렌센, 아틀리

미국, 매사추세츠 01775, 스토크 박스보로 로드 240

데니, 라지아, 알드린

미국, 매사추세츠 02067, 샤론 해롤드 스트리트 40

자프, 크리스토프, 월프강

미국, 캘리포니아 94134, 샌프란시스코 #140 익세 커티브 파크 불리바드 301

엘바움, 다니엘

미국, 매사추세츠 02462, 뉴먼 셰린 로드 25

가브린, 로리, 크림

미국, 펜실베이니아 19085, 빌라노바 클레어몬트 로드 306

에프레모브, 이반, 빅토로비치

미국, 매사추세츠 02467, 체스넛 페이슨 로드 83

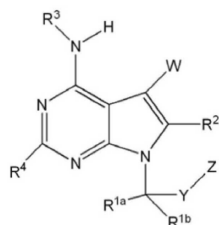
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 1 의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:

[화학식 1]



상기 식에서,

W는 5원 내지 6원 사이클로알킬 또는 N, O 및 S(O)_n으로 이루어진 군으로부터 각각의 경우를 위해 독립적으로 선택된 1개, 2개, 3개, 또는 4개 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 6원 헤테로사이클로알킬로 선택적으로 융합된, 페닐;

N, O 및 S(O)_n으로 이루어진 군으로부터 각각의 경우를 위해 독립적으로 선택된 1개, 2개, 3개, 또는 4개 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 10원 헤테로아릴;

N, O 및 S(O)_n으로 이루어진 군으로부터 각각의 경우를 위해 독립적으로 선택된 1개, 2개, 3개, 또는 4개 헤테로원자를 포함하는 4원 내지 7원 헤테로사이클로알킬; 및

C₃-C₇ 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 것이고;

상기 페닐, 5원 내지 10원 헤테로아릴, 4원 내지 7원 헤테로사이클로알킬 및 C₃-C₇ 사이클로알킬은 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개 R⁵로 선택적으로 치환된 것이고;

Y는 N, O 및 S(O)_n으로 이루어진 군으로부터 각각의 경우를 위해 독립적으로 선택된 1개, 2개, 3개, 또는 4개 헤테로원자를 포함하는 5원 헤테로아릴이고; 상기 5원 헤테로아릴은 할로, C₁-C₆ 알킬, 및 C₁-C₆ 할로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개 치환기로 선택적으로 치환된 것이고;

Z는 페닐, C₁-C₆ 알킬, 및 C₃-C₇ 사이클로알킬, N, O 및 S(O)_n으로 이루어진 군으로부터 각각의 경우를 위해 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 헤테로아릴, 및 N, O 및 S(O)_n으로 이루어진 군으로부터 각각의 경우를 위해 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개 헤테로원자를 포함하는 4원 내지 7원 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 것이고; 상기 페닐, C₁-C₆ 알킬, C₃-C₇ 사이클로알킬, 5원 또는 6원 헤테로아릴 및 4원 내지 7원 헤테로사이클로알킬은 각각 독립적으로 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개 R⁶로 선택적으로 치환된 것이고;

R^{1a} 및 R^{1b}는 각각 -H, -OH, 할로, C₁-C₆ 알킬, C₃-C₇ 사이클로알킬, 및 N, O 및 S(O)_n으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개 헤테로원자를 포함하는 4원 내지 7원 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 것이고; 상기 C₁-C₆ 알킬기는 할로, -OH, C₁-C₃ 알콕시, C₃-C₇ 사이클로알킬, 및 N, O 및 S(O)_n으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개 헤테로원자를 포함하는 4원 내지 7원 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개 치환기로 선택적으로 치환된 것이고; 상기 각각의 C₃-C₇ 사이클로알킬 및 각각의 4원 내지 7원 헤테로사이클로알킬은 -OH, 할로, 및 C₁-C₆ 알킬로 이루어진 군으로부터 각각의 경우를 위해 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개

치환기로 선택적으로 치환된 것이거나;

또는 R^{1a} 및 R^{1b} 는 그들에 부착된 탄소와 함께 C_3-C_7 사이클로알킬 또는 N, O 및 $S(O)_n$ 으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개 헤테로원자를 포함하는 4원 내지 7원 헤테로사이클로알킬을 형성하고; 상기 C_3-C_7 사이클로알킬 및 4원 내지 7원 헤테로사이클로알킬은 -OH, 할로, 및 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개 치환기로 각각 선택적으로 치환된 것이고;

R^2 는 -H, 할로, -CN, C_1-C_6 알킬 및 C_1-C_6 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 것이고;

R^3 및 R^4 는 -H, C_1-C_6 알킬 및 C_1-C_6 할로알킬로 이루어진 군으로부터 각각의 경우를 위해 독립적으로 선택된 것이고;

각각의 경우에서 R^5 는 할로, -CN, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, $-OR^7$, $-N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-SR^7$, 옥소, C_2-C_7 알콕시알킬, $-S(O)_2C_1-C_6$ 알킬, $-C(O)R^7$, 및 N, O 및 $S(O)_n$ 으로 이루어진 군으로부터 각각의 경우를 위해 각각 독립적으로 선택된 1개, 2개, 3개 또는 4개 헤테로원자를 포함하는 5원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 것이고, 상기 5원 헤테로아릴은 할로, -CN, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, $-OR^7$, $-N(R^7)_2$ 및 $-SR^7$ 로 이루어진 군으로부터 각각의 경우를 위해 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개 치환기로 선택적으로 치환된 것이고;

각각의 경우에서 R^6 는 할로, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, $-OR^7$, $-N(R^7)_2$ 및 $-SR^7$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 것이고;

R^7 은 -H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 및 C_3-C_7 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 것이며;

각각의 경우에서 n은 독립적으로 0, 1, 또는 2이다.

청구항 2

제1항에 있어서,

R^3 및 R^4 는 모두 -H인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 3

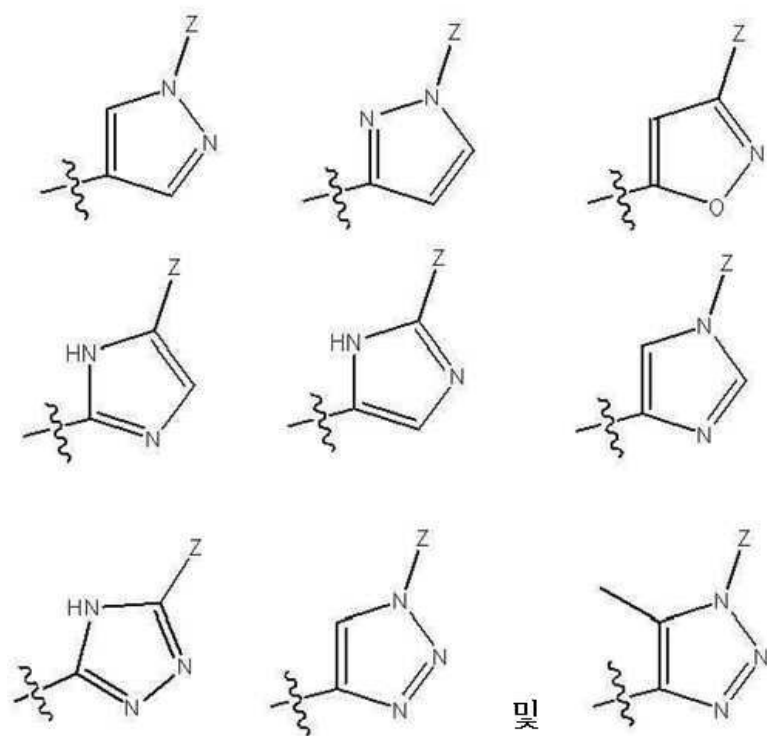
제2항에 있어서,

Y는 피라졸릴, 트리아졸릴, 이미다졸릴 및 이소옥사졸릴로 이루어진 군으로부터 선택된 것이고, 이들의 각각은 C_1-C_6 알킬로 선택적으로 치환된 것인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 4

제2항에 있어서,

잔기 Y-Z는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 구조를 포함하는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



청구항 5

제3항에 있어서,

W는 1개, 2개 또는 3개 R^5 로 선택적으로 치환된 페닐인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 6

제3항에 있어서,

W는 1개, 2개 또는 3개 R^5 로 각각 선택적으로 치환된, 피리미디닐, 피리디닐, 피라지닐, 및 피라졸릴로 이루어진 군으로부터 선택된 것인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

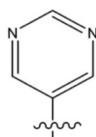
청구항 7

제3항에 있어서,

W는 1개, 2개 또는 3개 R^5 로 선택적으로 치환된 C_3 - C_7 사이클로알킬인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 8

제6항에 있어서,



W는 1개, 2개 또는 3개 R^5 로 선택적으로 치환된 이고; 각각의 경우에서 R^5 는 $-OCH_3$, $-CHF_2$, $-CF_3$, 및 $-N(CH_3)_2$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 것인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 9

제3항에 있어서,

Z는 1개, 2개, 또는 3개 R⁶로 각각 선택적으로 치환된, 페닐, C₃-C₇ 사이클로알킬, 및 C₁-C₆ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 것인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 10

제9항에 있어서,

Z는 1개 또는 2개 플루오로 또는 클로로로 선택적으로 치환된 페닐인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 11

제9항에 있어서,

Z는 C₁-C₆ 알킬 또는 C₃-C₇ 사이클로알킬인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 12

제2항에 있어서,

R²는 -H, -CN, 및 -Br로 이루어진 군으로부터 선택된 것인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 13

4-아미노-5-[2-(디플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7-[(1S)-1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]에틸]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴;

4-아미노-5-[2-(디플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7-[(1R)-1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]에틸]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴;

4-아미노-7-[(1S)-1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]프로필]-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴;

4-아미노-7-[(1R)-1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]프로필]-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴;

4-아미노-7-[(1R)-1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]에틸]-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴;

4-아미노-7-[(1S)-1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]에틸]-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴;

4-아미노-7-[(1S)-1-[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]에틸]-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴;

4-아미노-7-[(1R)-1-[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]에틸]-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴;

4-아미노-7-[(1R)-143-(2-플루오로페닐)-1,2-옥사졸-5-일]에틸]-5-(2-메톡시피리미딘-5-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴;

4-아미노-7-[(1S)-143-(2-플루오로페닐)-1,2-옥사졸-5-일]에틸]-5-(2-메톡시피리미딘-5-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴;

4-아미노-7-[(1S)-1-[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필]-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴;

4-아미노-7-[(1S)-1-[1-(2,3-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필]-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴;

- 4-아미노-7-[(1S)-1-[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]프로필]-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴;
- 4-아미노-7-[(1R)-1-[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]프로필]-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴;
- 4-아미노-7-[(1S)-1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필]-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴;
- 4-아미노-7-[[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]메틸]-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴;
- 4-아미노-5-[2-(디플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7-[[1-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]메틸]-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴;
- 4-아미노-7-[[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸]-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴;
- 6-브로모-7-[[1-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]메틸]-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- 5-[4-(사이클로프로필옥시)페닐]-7-[[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸]-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- 5-사이클로부틸-7-[(1S)-1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸]-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- 5-(4-클로로페닐)-7-[(1S)-1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸]-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- 5-[6-(사이클로프로필옥시)피리딘-3-일]-7-[(1S)-1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸]-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- 5-(6-메톡시피리딘-3-일)-7-[(1S)-1-(1-페닐-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)프로필]-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- 7-[(1S)-1-(1-페닐-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)프로필]-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- 5-(4-클로로페닐)-7-[(1S)-1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필]-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- 7-[(1S)-1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필]-5-(3-메톡시피라진-2-일)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- 7-[(1S)-1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필]-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- 5-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)-7-[(1S)-1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필]-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- 5-[6-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일]-7-[(1S)-1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필]-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- 7-[(1S)-1-[1-(3,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필]-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- 7-[(1S)-1-[1-(3,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필]-5-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- 7-[(1S)-1-[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필]-5-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민;

- 7-((1S)-1-[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- 7-((1S)-1-[1-(2,3-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- 7-((1S)-1-[1-(2,5-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- 7-((1S)-1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]프로필}-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- 7-((1S)-1-[2-(2,4-디플루오로페닐)-1H-이미다졸-4-일]프로필}-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- 7-((1S)-1-[1-(2,5-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- 7-((1S)-1-[1-(2,3-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- 7-((1S)-1-[1-(2,4-디플루오로페닐)-5-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- 7-[[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸]-5-(2-메톡시-6-메틸피리딘-3-일)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- 7-[[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸]-5-[2-메톡시-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- 4-아미노-7-((1S)-1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴;
- 4-아미노-7-((1S)-1-[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴;
- 4-아미노-7-((1S)-1-[1-(2-플루오로페닐)-5-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴;
- 4-아미노-7-((1R)-1-[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴;
- 4-아미노-7-((1R)-1-[1-(2,3-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴;
- 4-아미노-7-((1R)-1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴;
- 4-아미노-5-[2-(디플루오로메톡시)피리미딘-5-일]-7-((1S)-1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴;
- 4-아미노-5-(4-클로로페닐)-7-[[1-(프로판-2-일)-1H-피라졸-4-일]메틸]-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴;
- 4-아미노-5-(4-클로로페닐)-7-[[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸]-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴;
- 5-(2-플루오로-4-메톡시페닐)-7-[[1-[2-(2-플루오로페닐)-1H-이미다졸-5-일]에틸]-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- 5-(3-플루오로-4-메틸페닐)-7-[[1-[2-(2-플루오로페닐)-1H-이미다졸-5-일]에틸]-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민;

- 7-{1-[2-(2-플루오로페닐)-1H-이미다졸-5-일]에틸}-5-[4-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- 5-(4-에톡시-3-플루오로페닐)-7-{[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- 5-(4-클로로-2-메톡시페닐)-7-{[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- 5-[4-(디플루오로메톡시)페닐]-7-{[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- 7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-5-[4-(메틸설파닐)페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- 5-[4-(디플루오로메톡시)페닐]-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- 5-[2-플루오로-4-(메틸sulfonyl)페닐]-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- 5-(4-클로로-3-플루오로페닐)-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- 5-(3-클로로-5-플루오로페닐)-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- 5-사이클로프로필-7-{(1S)-1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- 4-(4-아미노-7-{(1S)-1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)-2-플루오로벤조나이트릴;
- 5-[4-(사이클로프로필옥시)페닐]-7-{(1S)-1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- 5-(4-메톡시피리미딘-5-일)-7-[(1S)-1-(1-페닐-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)프로필]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- 7-{(1S)-1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-(4-메톡시피리미딘-5-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- 5-[2-(디플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7-{(1S)-1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- 5-[2-(디메틸아미노)피리미딘-5-일]-7-{(1S)-1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- 7-{(1R)-1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-(1H-피라졸-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- 7-{(1S)-1-[1-(4-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-(4-메톡시피리미딘-5-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- 7-{(1S)-1-[1-(3,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-(4-메톡시피리미딘-5-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- 7-{(1R)-1-[1-(3,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- 7-{(1S)-1-[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-(4-메톡시피리미딘-5-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민;

- 7-((1R)-1-[1-(2,3-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필)-5-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- 5-사이클로프로필-7-((1S)-1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- 7-((S)-사이클로프로필[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸)-5-(4-메톡시피리미딘-5-일)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- 7-((1S)-1-[1-(2-플루오로페닐)-5-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸)-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- 5-(4-클로로페닐)-7-((1S)-1-[3-(2-플루오로페닐)-1,2-옥사졸-5-일]에틸)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- 7-((1S)-1-[3-(2-플루오로페닐)-1,2-옥사졸-5-일]에틸)-5-(2-메톡시피리미딘-5-일)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- 5-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)-7-([1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- 5-[2-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일]-7-([1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- 7-([1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸)-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- 7-([1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸)-5-[4-메톡시-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- 7-([1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸)-5-[4-메톡시-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- 5-(4-클로로페닐)-7-{2-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로판-2-일}-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- 5-(4-클로로페닐)-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-6-메틸-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- 5-(4-클로로페닐)-7-{[2-(2-플루오로페닐)-1H-이미다졸-5-일]메틸}-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- 5-(4-클로로페닐)-7-[(2-페닐-1H-이미다졸-5-일)메틸]-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- 7-((S)-사이클로프로필[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸)-5-(4-메톡시피리미딘-5-일)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- 7-((1S)-1-[1-(2-플루오로페닐)-5-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸)-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- 5-(4-클로로페닐)-7-((1S)-1-[3-(2-플루오로페닐)-1,2-옥사졸-5-일]에틸)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- 7-((1S)-1-[3-(2-플루오로페닐)-1,2-옥사졸-5-일]에틸)-5-(2-메톡시피리미딘-5-일)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- 5-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)-7-([1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- 5-[2-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일]-7-([1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- 7-([1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸)-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- 7-([1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸)-5-[4-메톡시-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민;

7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민;

7-([1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸)-5-[4-메톡시-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민;

5-(4-클로로페닐)-7-{2-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로판-2-일}-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민;

5-(4-클로로페닐)-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-6-메틸-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민;

5-(4-클로로페닐)-7-{[2-(2-플루오로페닐)-1H-이미다졸-5-일]메틸}-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민; 및

5-(4-클로로페닐)-7-[(2-페닐-1H-이미다졸-5-일)메틸]-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민으로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 14

4-아미노-7-((1S)-1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]에틸)-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴;

4-아미노-7-((1S)-1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]프로필)-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴;

4-아미노-7-((1R)-1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]프로필)-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴;

4-아미노-7-((1S)-1-[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]에틸)-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴;

4-아미노-7-((1S)-1-[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필)-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴;

4-아미노-7-((1S)-1-[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]프로필)-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴;

4-아미노-7-((1R)-1-[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]프로필)-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴; 및

4-아미노-7-([1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]메틸)-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴 로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 15

4-아미노-7-((1S)-1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]에틸)-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴 구조에 의해 나타나는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 16

4-아미노-7-((1S)-1-[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]프로필)-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴 구조에 의해 나타나는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 17

치료가 필요한 환자에서 낭포성 섬유증, 천식, 기관지 확장증, 만성폐쇄성폐질환(COPD), 변비, 당뇨병, 안구 건조증, 체장염, 부비동염 또는 쇼그렌 증후군을 치료하는 데 사용하기 위한, 치료학적으로 유효한 양의 제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 따른 화합물 하나 이상 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 18

제17항에 있어서,

낭포성 섬유증을 치료하는 데 사용하기 위한, 약학적 조성물.

청구항 19

제17항에 있어서,

하나 이상의 추가적인 치료제를 더 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 20

제19항에 있어서,

상기 하나 이상의 추가적인 치료제는 CFTR 강화제(potentiator), CFTR 교정제(corrector), 상피세포 나트륨 채널(ENaC) 저해제, CFTR 증폭제(amplifier), CFTR 안정화제(stabilizer), 관독-통과제(read-through agent), 올리고뉴클레오타이드 패치, 자가포식 유도제(autophagy inducer), 및 단백질 항상성 조절제(proteostasis modulator)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 것인, 약학적 조성물.

청구항 21

제20항에 있어서,

상기 CFTR 강화제는 각각의 경우 VX-770(이바카프토(Ivacaftor)), GLPG-1837, GLPG-2451, QBW-251, FDL-176, FDL-129, CTP-656, 및 PTI-P271로 이루어진 군으로부터 선택된 것인, 약학적 조성물.

청구항 22

제20항에 있어서,

상기 CFTR 교정제는 각각의 경우 VX-809(루마카프토(lumacaftor)), VX-661(테자카프토(tezacaftor)), VX-983, VX-152, VX-440, VX-659, GLPG-2737, P247-A, GLPG-2222, GLPG-2665, GLPG-2851, FDL-169, 및 PTI-C1811로 이루어진 군으로부터 선택된 것인, 약학적 조성물.

청구항 23

제20항에 있어서,

상기 상피세포 나트륨 채널(ENaC) 저해제는 각각의 경우 SPX-101, QBW-276 및 VX-371로 이루어진 군으로부터 선택된 것인, 약학적 조성물.

청구항 24

제20항에 있어서,

상기 CFTR 증폭제는 각각의 경우 PTI-428 및 PTI-130로 이루어진 군으로부터 선택된 것인, 약학적 조성물.

청구항 25

제20항에 있어서,

상기 CFTR 안정화제는 N-91115(카보손스타트(Cavosonstat))인, 약학적 조성물.

청구항 26

제20항에 있어서,

상기 관독-통과제는 아탈루렌(ataluren)인, 약학적 조성물.

청구항 27

제20항에 있어서,

상기 올리고뉴클레오타이드 패치는 QR-010인, 약학적 조성물.

청구항 28

제20항에 있어서,

상기 자가포식 유도제는 각각의 경우 CX-4945와 시스테아민 및 에피갈로카테킨 갈레이트(EGCG)의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인, 약학적 조성물.

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 낭포성 섬유증 막전도 조절인자 (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator, CFTR)의 저분자 강화제에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 추가의 치료제와 선택적으로 병용되는 강화제를 포함하는 약학적 조성물 및 저분자 CFTR 강화제의 투여에 의한 인간을 비롯한 포유동물에서의 CFTR의 강화 방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한 인간을 포함하는 포유동물에서 CFTR 강화제를 이용한 낭포성 섬유증 및 다른 질환의 치료에 관한 것이다. 더욱 구체적으로, 본 발명은 낭포성 섬유증 (CF), 천식, 기관지 확장증, 만성폐쇄성폐질환 (COPD), 변비, 당뇨병, 안구 건조증, 췌장염, 부비동염, 쇼그렌 증후군 및 기타 CFTR 관련 질환의 치료에 유용한 2,5,6,7-사치환된(tetrasubstituted)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 유도체에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 낭포성 섬유증 (CF)은 백인에게 영향을 미치는 가장 흔한 치명적인 유전병이다. CF는 2000 명의 출생 중 1 건 내지 3000 명의 출생 중 1건의 발병률을 나타내는 상염색체 열성 질환이다 (Cutting, G.R., Accurso, F., Ramsey, B. W., and Welsh, M. J., Online Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease, McGraw-Hill, 2013). 전 세계적으로 7 만 명이 넘는 사람들이 감염되어 있으며 그 중 약 33,000 명이 미국에 있다 (www.cff.org/What-is-CF/About-Cystic-Fibrosis/). CF의 특징은 과도한 점액 분비 및 점액 제거의 결함 (defective mucus clearance)으로, 기도에서 장애, 감염 및 염증을 유발한다; 췌장 기능 부전; 및 땀 안의 염화물 (sweat chloride) 농도 상승. CF는 폐, 췌장, 위장, 간, 담즙 및 생식 기관에 영향을 미치는 다중 시스템 질환이다 (R. D. Coakley *et al.*, in Cystic Fibrosis, Eds. Hodson, M., Geddes, D., and Bush, A., Edward Arnold, Third Ed., 2007, pp. 59-68).

[0003] 대부분의 환자에게 있어서, 그 질병의 근본 원인을 언급하지 않는 지지 치료 (supportive therapies)에 대한 높

은 부담이 있다. 지지 치료는 물리적 기도 청결 기법, 흡입 약물 (점액 용해제, 항생제, 및 고장 식염수 (hypertonic saline)), 경구-항염증제, 췌장 효소 대체제, 영양 보충제를 포함한다 (Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 2011 Annual Data Report to the Center Directors, Cystic Fibrosis Foundation, Bethesda, Maryland, 2012). 낭포성 섬유증 환자의 생존 평균 나이는 40 세이다.

[0004] 낭포성 섬유증은 다른 조직뿐만 아니라 상피 세포에서 발견되는 이온 채널인 CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator)에 대한 유전자 돌연변이에 의해 유발된다. CFTR은 기도, 내장, 췌장 및 땀샘의 상피 세포의 첨단막 (apical membrane)에서 발견된다 (G. R. Cutting, Accurso, F., Ramsey, B. W., and Welsh, M. J., Online Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease, McGraw-Hill, 2013). CFTR의 돌연변이는 6 가지 유형으로 분류된다 (Welsh, M. J., and Smith, A. E., Cell, 1993, 73, 1251-1254 and Sloane, P. A., and Rowe, S. M., Curr. Opin. Pulm. Med., 2010, 16, 591-597): 1) 결실, 넌센스 또는 프레 임쉬프트 돌연변이로 인한 조기 종결 (premature termination), 2) 부적절한 접합으로 인한 소포체의 불완전한 트래픽킹 아웃(defective trafficking out), 3) 부적절한 게이팅, 4) 채널 기공의 변화로 인한 컨덕턴스 감소, 5) 변경된 스플라이싱 (splicing)으로 인한 채널 생성 감소, 및 6) 원형질막으로부터의 엔도시토시스의 증가.

[0005] CFTR에서 거의 2,000 개의 다른 돌연변이가 CF를 일으키는 것으로 알려져 있다. CFTR의 Phe508 (F508del)의 결실은 CFTR 대립 유전자의 약 70 %에서 발생한다 (Bobadilla, J. L. *et al.*, Human Mutation, 2002, 19, 575-606). 약 50 %의 환자가 F508del 동형 접합체 및 ca. 40 %는 이형 접합체이므로 F508del의 적어도 하나의 카피 (copy)가 환자의 약 90 %에 존재한다. G551D는 세 번째로 흔한 돌연변이이며 환자의 약 4 %에 존재한다 (Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 2011 Annual Data Report to the Center Directors, Cystic Fibrosis Foundation, Bethesda, Maryland, 2012).

[0006] F508del 돌연변이는 채널 밀도를 감소시키고 채널 게이팅을 손상시키기 때문에 CFTR 기능의 상실을 초래한다. 첨단막에서의 채널 밀도는 단백질의 잘못된 접합 (misfolding)으로 인해 감소된다. 잘못 접합된 (misfolded) CFTR은 세포의 품질 관리 메커니즘에 의해 인식되고 분해된다 (Ward, C. L. and Kopito, R. R., J. Biol. Chem., 1994, 269, 25710-25718). F508del 기능은 채널 개방 확률이 현저히 줄어들기 때문에 (게이팅 결함) 더욱 줄어든다 (Dalemans, W. *et al.*, Nature, 1991, 354, 526-528). G551D 돌연변이는 정상 폴딩을 갖는 단백질을 생성하지만 게이팅을 손상시킨다 (Illek, B. *et al.*, Am. J. Physiol., 1999, 277, C833-C839).

[0007] '교정제 (correctors)'라고 불리는 저분자는 F508del CFTR의 폴딩/트래픽킹 결함을 역전시키고 원형질 막에서 CFTR 채널의 밀도를 증가시키는 것으로 확인되었다 (Pedemonte, N. *et al.*, J. Clin. Invest., 2005, 115, 2564-2571, Van Goor, F. *et al.*, Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol., 2006, 290, L1117-1130, Van Goor, F. *et al.*, Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 2011, 108, 18843-18848). '강화제 (potentiators)'는 돌연변이 CFTR의 채널 개방 가능성을 증가시키는 작은 분자로서, 게이팅 결함을 역전시킨다. F508del의 약리학적 수선 (repair)은 폴딩 및 게이팅 결함을 처리하기 위해 적어도 교정제 및 강화제가 필요하다고 여겨지지만 반면 G551D는 강화제만으로 혜택 (benefit)을 볼 수 있다.

[0008] Kalydeco® (ivacaftor, VX-770)는 G551D의 게이팅 특성을 개선시키는 상용화된 강화제이다.. G551D 환자에 있어서, 이는 폐 기능을 현저하게 향상시키고 (FEV1 예측치 10-13 % 증가) 체중을 증가시키고 폐 악화 빈도를 감소 시켰다 (Ramsey, B. W. *et al.*, New Eng. J. Med., 2011, 365, 1663-1672, Davies, J. C. *et al.*, Am. J. Resp. Crit. Care Med., 2013, 187, 1219-1225). Kalydeco®는 G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N 및 S549R 돌연변이를 가진 사람에게도 승인되었으며 부분 기능을 가진 돌연변이를 포함한 다른 돌연변이에 대한 적용이 조사되고 있다.

[0009] Kalydeco® 단독 요법은 F508del 동형 접합체 환자에서 현저한 개선을 가져 오지 않았지만 (Flume, P. A. *et al.*, Chest, 2012, 142, 718-724), Kalydeco®와 교정제 (VX-809, lumacaftor 또는 VX-661, tezacaftor)의 병용은 폐 기능의 완전한 향상을 가져왔다 (FEV1 예측치 3 - 4 % 증가). (Wainwright, C. E. *et al.*, N. Engl. J. Med., 2015, 373, 220-231, Pilewski, J. M. *et al.*, J. Cystic Fibrosis, 2015, 14, Suppl. 1, S1). VX-809와 Kalydeco® 병용 요법 (Orkambi®)은 F508del 동형 접합체 환자용으로 상용화된 치료법이다.

[0010] G551D 환자 집단과 F508del 환자 집단 모두에 대해 향상된 치료법이 환자에게 더 많은 혜택을 줄 것으로 기대된다. 대부분의 G551D 환자는 G551D/F508del 화합물 이형 접합자이며 교정제 VX-661과 Kalydeco®를 함께 사용하면 Kalydeco® 단독 치료에 비해 폐 기능이 더욱 향상된다 (Pilewski, J. M. *et al.*, J. Cystic Fibrosis, 2015, 14, Suppl. 1, S1).

[0011] 중등도의 CFTR 기능 장애와 관련된 CFTR의 돌연변이는 낭포성 섬유증과 함께 특정 질병 징후를 공유하는 환자에서 명백히 나타나지만 낭포성 섬유증에 대한 진단 기준을 충족시키지 못한다. 이러한 환자에서 상피 세포층의 CFTR 기능 장애가 발생하여 낭포성 섬유증을 특징짓는 것과 유사한 비정상적인 점액 및 내분비 분비물을 유발할 수 있다. CFTR 장애는 또한 후천적일 수 있다. 담배 연기, 공해 및 먼지를 포함하여 미립자 자극제를 만성적으로 흡입하면 CFTR 이온 채널 활성이 감소 될 수 있다.

[0012] CFTR 활성의 조절은 또한 CFTR에 의해 매개되는 분비 질환 및 기타 단백질 접힘 (folding) 질환과 같은 CFTR의 돌연변이에 의해 직접적으로 야기되지 않는 다른 질환에 유리할 수 있다. CFTR은 유체 이동, 단백질 가용화, 점액 점도 및 효소 활성을 조절하기 위해 많은 세포의 상피를 가로질러 클로라이드 및 바이카보네이트 플럭스를 조절한다.

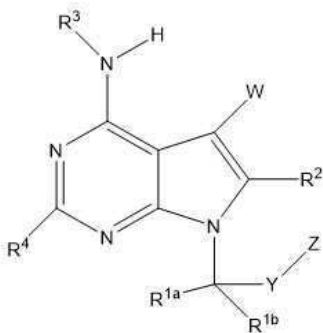
[0013] CFTR의 결함은 간이나 췌장을 포함한 많은 기관의 기도 또는 덕트 막힘을 유발할 수 있다. 강화제는 세포막에 존재하는 CFTR의 게이팅 활성을 향상시키는 화합물이다. 점액의 농축, 체액 조절 장애, 점액 청소 (mucus clearance) 장애 또는 염증과 조직 파괴로 이어지는 막힌 덕트를 포함하는 모든 질병이 강화제의 후보가 될 수 있다. 그러므로, CFTR의 강화제 (potentiators)로서 작용하는 신규한 저분자에 대한 상당한 치료적 필요성 (therapeutic need)이 존재한다.

[0014] 낭포성 섬유증 외에, CFTR 관련 질병이나 CFTR 활성 조절로부터 혜택을 받을 수 있는 기타 질병은 천식, 기관지 확장증, 만성폐쇄성폐질환 (COPD), 변비, 당뇨병, 안구 건조증, 췌장염, 부비동염 및 쇼그렌 증후군을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다.

발명의 내용

[0015] 발명의 요약

[0016] 본 발명의 제1 측면의 제1 실시양태는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이고,



I

[0017]

[0018] 여기서,

[0019] W는 5원 내지 6원 사이클로알킬 또는 N, O 및 (S)_n으로 이루어진 군으로부터 각각의 경우를 위해 독립적으로 선택된 1개, 2개, 3개, 또는 4개 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 6원 헤테로사이클로알킬로 선택적으로 융합된, 페닐;

[0020] N, O 및 (S)_n으로 이루어진 군으로부터 각각의 경우를 위해 독립적으로 선택된 1개, 2개, 3개, 또는 4개 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 10원 헤테로아릴;

[0021] N, O 및 (S)_n으로 이루어진 군으로부터 각각의 경우를 위해 독립적으로 선택된 1개, 2개, 3개, 또는 4개 헤테로원자를 포함하는 4원 내지 7원 헤테로사이클로알킬; 및

[0022] C₃-C₇ 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 것이고;

[0023] 상기 페닐, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬 및 사이클로알킬은 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개 R⁵로 선택적으로 치환된 것이고;

[0024] Y는 N, O 및 (S)_n으로 이루어진 군으로부터 각각의 경우를 위해 독립적으로 선택된 1개, 2개, 3개, 또는 4개 헤테

테로원자를 포함하는 5원 헤테로아릴이고; 상기 헤테로아릴은 할로, C_1-C_6 알킬, 및 C_1-C_6 할로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개 치환기로 선택적으로 치환된 것이고;

[0025] Z는 페닐, C_1-C_6 알킬, 및 C_3-C_7 사이클로알킬, N, 0 및 $(S)_n$ 으로 이루어진 군으로부터 각각의 경우를 위해 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 헤테로아릴, 및 N, 0 및 $(S)_n$ 으로 이루어진 군으로부터 각각의 경우를 위해 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개 헤테로원자를 포함하는 4원 또는 7원 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 것이고; 상기 페닐, 알킬, 사이클로알킬, 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬은 각각 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개 R^6 로 선택적으로 치환된 것이고;

[0026] R^{1a} 및 R^{1b} 는 각각 -H, -OH, 할로, C_1-C_6 알킬, C_3-C_7 사이클로알킬 및 N, 0 및 $(S)_n$ 으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개 헤테로원자를 포함하는 4원 내지 7원 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 것이고; 상기 C_1-C_6 알킬기는 할로, -OH, C_1-C_3 알콕시, C_3-C_7 사이클로알킬 및 N, 0 및 $(S)_n$ 으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개 헤테로원자를 포함하는 4원 내지 7원 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1개, 2개, 3개 치환기로 선택적으로 치환된 것이고; 상기 각각 C_3-C_7 사이클로알킬 및 각각 4원 내지 7원 헤테로사이클로알킬은 -OH, 할로, 및 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 각각의 경우를 위해 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개 치환기로 선택적으로 치환된 것이고;

[0027] 또는 R^{1a} 및 R^{1b} 는 그들에 부착된 탄소와 함께 C_3-C_7 사이클로알킬 또는 N, 0 및 $(S)_n$ 으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개 헤테로원자를 포함하는 4원 내지 7원 헤테로사이클로알킬을 형성하고; 상기 각각 C_3-C_7 사이클로알킬 및 각각 4원 내지 7원 헤테로사이클로알킬은 -OH, 할로, 및 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개 치환기로 선택적으로 치환된 것이고;

[0028] R^2 는 -H, 할로, -CN, C_1-C_6 알킬 및 C_1-C_6 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 것이고;

[0029] R^3 및 R^4 는 -H, C_1-C_6 알킬 및 C_1-C_6 할로알킬로 이루어진 군으로부터 각각의 경우를 위해 독립적으로 선택된 것이고;

[0030] 각각의 경우에서 R^5 는 할로, -CN, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, $-OR^7$, $-N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(=O)R^7$, $-SR^7$, 옥소, C_2-C_7 알콕시알킬, $-S(=O)_2C_1-C_6$ 알킬, $-C(=O)R^7$, 및 N, 0 및 $(S)_n$ 으로 이루어진 군으로부터 각각의 경우를 위해 각각 독립적으로 선택된 1개, 2개, 3개 또는 4개 헤테로원자를 포함하는 5원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 것이고, 상기 헤테로아릴은 할로, -CN, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, $-OR^7$, $-N(R^7)_2$ 및 $-SR^7$ 로 이루어진 군으로부터 각각의 경우를 위해 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개 치환기로 선택적으로 치환된 것이고;

[0031] 각각의 경우에서 R^6 는 할로, C_1-C_6 알킬 및 C_1-C_6 할로알킬, $-OR^7$, $-N(R^7)_2$ 및 $-SR^7$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 것이고;

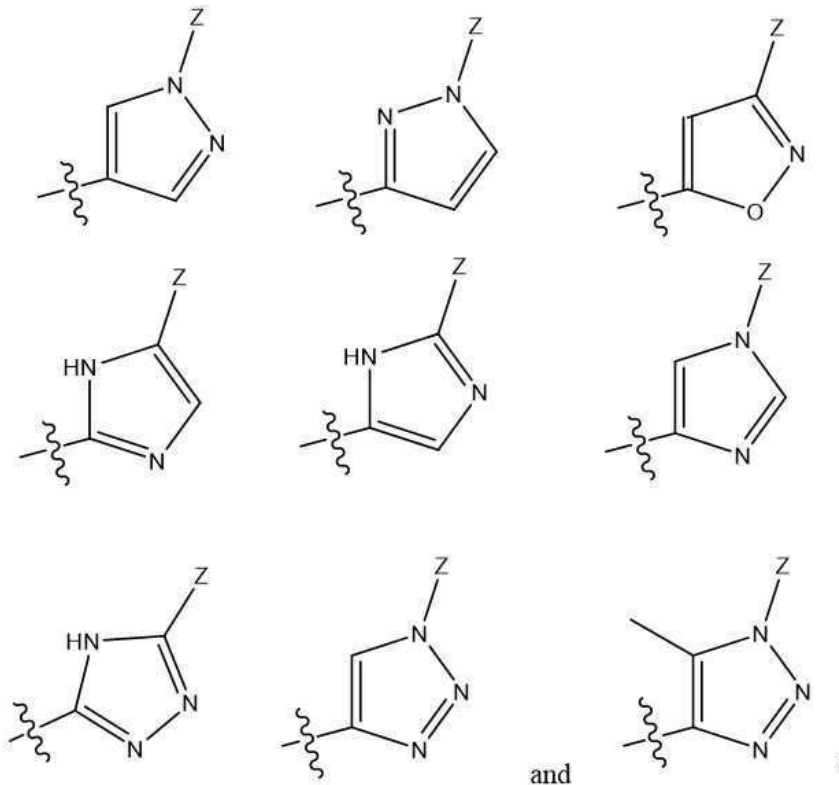
[0032] R^7 은 -H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_3-C_7 사이클로알킬, 및 C_1-C_6 알킬 C_3-C_7 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 각각의 경우에 독립적으로 선택된 것이며;

[0033] 각각의 경우에서 n은 독립적으로 0, 1, 또는 2이다.

[0034] 본 발명의 제1 측면의 제2 실시양태는, R^3 및 R^4 가 모두 -H인 제1 실시양태의 화합물; 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0035] 본 발명의 제1 측면의 제3 실시양태는, Y가 피라졸, 트리아졸, 이미다졸 또는 이소옥사졸이고, 이의 각각은 C_1-C_6 알킬로 선택적으로 치환된 제2 실시양태의 화합물; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다.

[0036] 본 발명의 제1 측면의 제4 실시양태는, 잔기 Y-Z는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 제2 실시양태의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다:



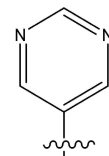
[0037]

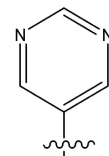
[0038] 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

[0039] 본 발명의 제1 측면의 제5 실시양태는, W가 1, 2 또는 3 개의 R^5 로 선택적으로 치환된 페닐인 제3 실시양태의 화합물; 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0040] 본 발명의 제1 측면의 제6 실시양태는, W가 1개, 2개 또는 3개 R^5 로 각각 선택적으로 치환된, 피리미딘일, 피리딘일, 피라진일, 및 피라졸일로 이루어진 군으로부터 선택된 것인, 제3 실시양태의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0041] 본 발명의 제1 측면의 제7 실시양태는, W가 1개, 2개 또는 3개 R^5 로 선택적으로 치환된, C_3 - C_7 사이클로알킬인, 제3 실시양태의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.



[0042] 본 발명의 제1 측면의 제8 실시양태는, W는 1개, 2개 또는 3개 R^5 로 선택적으로 치환된,  이고; 각각의 경우에서 R^5 는 $-OCH_3$, $-CHF_2$, $-CF_3$, 및 $-N(CH_3)_2$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 것인, 제6 실시양태의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0043] 본 발명의 제1 측면의 제9 실시양태는 Z가 1개, 2개, 또는 3개 R^6 로 각각 선택적으로 치환된, 페닐, C_3 - C_7 사이클로알킬, 및 C_1 - C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 것인, 제3 실시양태의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0044] 본 발명의 제1 측면의 제10 실시양태는 Z가 1개 또는 2개 플루오로 또는 클로로로 선택적으로 치환된, 페닐인, 제9 실시양태의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

- [0045] 본 발명의 제1 측면의 제11 실시양태는, Z가 C₁-C₆ 알킬 또는 C₃-C₇ 사이클로알킬인, 제9 실시양태의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.
- [0046] 본 발명의 제1 측면의 제12 실시양태는, R²가 -H, -CN, 및 -Br로 이루어진 군으로부터 선택된 것인, 제2 실시양태의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.
- [0047] 본 발명의 제1 측면의 제13 실시양태는,
- [0048] 4-아미노-5-[2-(디플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7-[(1S)-1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]에틸]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴;
- [0049] 4-아미노-5-[2-(디플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7-[(1R)-1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]에틸]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴;
- [0050] 4-아미노-7-[(1S)-1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]프로필]-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴;
- [0051] 4-아미노-7-[(1R)-1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]프로필]-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴;
- [0052] 4-아미노-7-[(1R)-1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]에틸]-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴;
- [0053] 4-아미노-7-[(1S)-1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]에틸]-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴;
- [0054] 4-아미노-7-[(1S)-1-[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]에틸]-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴;
- [0055] 4-아미노-7-[(1R)-1-[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]에틸]-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴;
- [0056] 4-아미노-7-[(1R)-1-[3-(2-플루오로페닐)-1,2-옥사졸-5-일]에틸]-5-(2-메톡시피리미딘-5-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴;
- [0057] 4-아미노-7-[(1S)-1-[3-(2-플루오로페닐)-1,2-옥사졸-5-일]에틸]-5-(2-메톡시피리미딘-5-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴;
- [0058] 4-아미노-7-[(1S)-1-[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필]-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴;
- [0059] 4-아미노-7-[(1S)-1-[1-(2,3-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필]-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴;
- [0060] 4-아미노-7-[(1S)-1-[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]프로필]-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴;
- [0061] 4-아미노-7-[(1R)-1-[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]프로필]-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴;
- [0062] 4-아미노-7-[(1S)-1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필]-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴;
- [0063] 4-아미노-7-[[1-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]메틸]-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴;
- [0064] 4-아미노-7-[[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]메틸]-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴;
- [0065] 4-아미노-5-[2-(디플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7-[[1-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]메틸]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴;

- [0066] 4-아미노-7-([1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸)-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴;
- [0067] 6-브로모-7-([1-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]메틸)-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- [0068] 5-[4-(사이클로프로필옥시)페닐]-7-([1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- [0069] 5-사이클로부틸-7-((1S)-1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- [0070] 5-(4-클로로페닐)-7-((1S)-1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- [0071] 5-[6-(사이클로프로필옥시)피리딘-3-일]-7-((1S)-1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- [0072] 5-(6-메톡시피리딘-3-일)-7-((1S)-1-(1-페닐-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)프로필)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- [0073] 7-((1S)-1-(1-페닐-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)프로필)-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- [0074] 5-(4-클로로페닐)-7-((1S)-1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- [0075] 7-((1S)-1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필)-5-(3-메톡시피라진-2-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- [0076] 7-((1S)-1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필)-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- [0077] 5-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)-7-((1S)-1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- [0078] 5-[6-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일]-7-((1S)-1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- [0079] 7-((1S)-1-[1-(3,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필)-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- [0080] 7-((1S)-1-[1-(3,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필)-5-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- [0081] 7-((1S)-1-[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필)-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- [0082] 7-((1S)-1-[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필)-5-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- [0083] 7-((1S)-1-[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필)-5-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- [0084] 7-((1S)-1-[1-(2,3-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필)-5-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- [0085] 7-((1S)-1-[1-(2,5-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필)-5-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- [0086] 7-((1S)-1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]프로필)-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민;

- [0087] 7-((1S)-1-[2-(2,4-디플루오로페닐)-1H-이미다졸-4-일]프로필)-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- [0088] 7-((1S)-1-[1-(2,5-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필)-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- [0089] 7-((1S)-1-[1-(2,3-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필)-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- [0090] 7-((1S)-1-[1-(2,4-디플루오로페닐)-5-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필)-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- [0091] 7-([1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸)-5-(2-메톡시-6-메틸피리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- [0092] 7-([1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸)-5-[2-메톡시-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- [0093] 4-아미노-7-((1S)-1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸)-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴;
- [0094] 4-아미노-7-((1S)-1-[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸)-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴;
- [0095] 4-아미노-7-((1S)-1-[1-(2-플루오로페닐)-5-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸)-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴;
- [0096] 4-아미노-7-((1R)-1-[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필)-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴;
- [0097] 4-아미노-7-((1R)-1-[1-(2,3-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필)-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴;
- [0098] 4-아미노-7-((1R)-1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필)-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴;
- [0099] 4-아미노-5-[2-(디플루오로메톡시)피리미딘-5-일]-7-((1S)-1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴;
- [0100] 4-아미노-5-(4-클로로페닐)-7-([1-(프로판-2-일)-1H-피라졸-4-일]메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴;
- [0101] 4-아미노-5-(4-클로로페닐)-7-([1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴;
- [0102] 5-(2-플루오로-4-메톡시페닐)-7-([1-[2-(2-플루오로페닐)-1H-이미다졸-5-일]에틸]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민);
- [0103] 5-(3-플루오로-4-메틸페닐)-7-([1-[2-(2-플루오로페닐)-1H-이미다졸-5-일]에틸]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민);
- [0104] 7-([1-[2-(2-플루오로페닐)-1H-이미다졸-5-일]에틸]-5-[4-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민);
- [0105] 5-(4-에톡시-3-플루오로페닐)-7-([1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- [0106] 5-(4-클로로-2-메톡시페닐)-7-([1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- [0107] 5-[4-(디플루오로메톡시)페닐]-7-([1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민;

- [0108] 7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-5-[4-(메틸설파닐)페닐]-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- [0109] 5-[4-(디플루오로메톡시)페닐]-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- [0110] 5-[2-플루오로-4-(메틸설파닐)페닐]-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- [0111] 5-(4-클로로-3-플루오로페닐)-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- [0112] 5-(3-클로로-5-플루오로페닐)-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- [0113] 5-사이클로프로필-7-{(1S)-1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- [0114] 4-(4-아미노-7-{(1S)-1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-5-일)-2-플루오로벤조나이트릴;
- [0115] 5-[4-(사이클로프로필옥시)페닐]-7-{(1S)-1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- [0116] 5-(4-메톡시피리미딘-5-일)-7-{(1S)-1-(1-페닐-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)프로필}-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- [0117] 7-{(1S)-1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-(4-메톡시피리미딘-5-일)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- [0118] 5-[2-(디플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7-{(1S)-1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- [0119] 5-[2-(디메틸아미노)피리미딘-5-일]-7-{(1S)-1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- [0120] 7-{(1R)-1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-(1H-피라졸-3-일)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- [0121] 7-{(1S)-1-[1-(4-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-(4-메톡시피리미딘-5-일)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- [0122] 7-{(1S)-1-[1-(3,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-(4-메톡시피리미딘-5-일)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- [0123] 7-{(1R)-1-[1-(3,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- [0124] 7-{(1S)-1-[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-(4-메톡시피리미딘-5-일)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- [0125] 7-{(1R)-1-[1-(2,3-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- [0126] 5-사이클로프로필-7-{(1S)-1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- [0127] 7-{(S)-사이클로프로필[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸}-5-(4-메톡시피리미딘-5-일)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- [0128] 7-{(1S)-1-[1-(2-플루오로페닐)-5-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민;

- [0129] 5-(4-클로로페닐)-7-((1S)-1-[3-(2-플루오로페닐)-1,2-옥사졸-5-일]에틸)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- [0130] 7-((1S)-1-[3-(2-플루오로페닐)-1,2-옥사졸-5-일]에틸)-5-(2-메톡시피리미딘-5-일)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- [0131] 5-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)-7-([1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- [0132] 5-[2-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일]-7-([1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- [0133] 7-([1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸)-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- [0134] 7-([1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸)-5-[4-메톡시-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- [0135] 7-([1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸)-5-[4-메톡시-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- [0136] 5-(4-클로로페닐)-7-{2-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로판-2-일}-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- [0137] 5-(4-클로로페닐)-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-6-메틸-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- [0138] 5-(4-클로로페닐)-7-([2-(2-플루오로페닐)-1H-이미다졸-5-일]메틸)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- [0139] 5-(4-클로로페닐)-7-[(2-페닐-1H-이미다졸-5-일)메틸]-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- [0140] 5-(4-클로로페닐)-7-[(3-사이클로헥실-1,2-옥사졸-5-일)메틸]-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- [0141] 7-({1-[4-(디플루오로메틸)페닐]-1H-피라졸-4-일}메틸)-5-(2-메톡시피리딘-3-일)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- [0142] 7-((1S)-1-[1-(2,3-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필)-5-(4-메톡시피리미딘-5-일)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- [0143] 4-아미노-5-[6-(사이클로프로필옥시)피리딘-3-일]-7-((1S)-1-[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴; 및
- [0144] 4-아미노-7-((1S)-1-[1-(3,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필)-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴로 이루어진 군에서 선택되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.
- [0145] 본 발명의 제1 측면의 제14 실시양태는,
- [0146] 7-((1S)-1-[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필)-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민;
- [0147] 4-아미노-7-([1-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]메틸)-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴;
- [0148] 4-아미노-7-((1S)-1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]에틸)-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴;
- [0149] 4-아미노-7-((1S)-1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]프로필)-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴;
- [0150] 4-아미노-7-((1R)-1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]프로필)-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴;
- [0151] 4-아미노-7-((1S)-1-[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]에틸)-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-

7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴;

- [0152] 4-아미노-7-[(1S)-1-[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필]-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴;
- [0153] 4-아미노-7-[(1S)-1-[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]프로필]-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴;
- [0154] 4-아미노-7-[(1R)-1-[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]프로필]-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴; 및
- [0155] 4-아미노-7-[(1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일)메틸]-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴로 이루어진 군에서 선택되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.
- [0156] 본 발명의 제1 측면의 제15 실시양태는, 7-[(1S)-1-[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필]-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.
- [0157] 본 발명의 제1 측면의 제16 실시양태는, 4-아미노-7-[(1-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일)메틸]-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.
- [0158] 본 발명의 제1 측면의 제17 실시양태는, 4-아미노-7-[(1S)-1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]에틸]-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.
- [0159] 본 발명의 제1 측면의 제18 실시양태는, 4-아미노-7-[(1S)-1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]프로필]-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.
- [0160] 본 발명의 제1 측면의 제18 실시양태는, 4-아미노-7-[(1S)-1-[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]프로필]-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.
- [0161] 본 발명의 제2 측면의 제1 실시양태는, 치료학적으로 유효한 양의 제1 측면의 제1 내지 제19 실시양태 중 어느 하나에 따른 화합물, 또는 상기 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염을 그 치료가 필요한 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 그 치료가 필요한 환자에서의 낭포성 섬유증, 천식, 기관지 확장증, 만성폐쇄성폐질환(COPD), 변비, 당뇨병, 안구 건조증, 체장염, 부비동염 또는 쇼그렌 증후군의 치료방법이다.
- [0162] 본 발명의 제2 측면의 제2 실시양태는, 치료학적으로 유효한 양의 제1 측면의 제1 내지 제19 실시양태 중 어느 하나에 따른 화합물, 또는 상기 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염을 그 치료가 필요한 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 그 치료가 필요한 환자에서의 낭포성 섬유증의 치료방법이다.
- [0163] 본 발명의 제3 측면의 제1 실시양태는, 낭포성 섬유증의 치료에 사용하기 위한 제1 측면의 제1 내지 제19 실시양태 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.
- [0164] 본 발명의 제4 측면의 제1 실시양태는, 치료학적으로 유효한 양의 제1 측면의 제1 내지 제19 실시양태 중 어느 하나에 따른 화합물, 또는 그 약학적으로 허용가능한 염과 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물이다.
- [0165] 본 발명의 제4 측면의 제2 실시양태는, 하나 이상의 추가적인 치료제를 포함하는, 제4 측면의 제1 실시양태의 약학적 조성물이다.
- [0166] 본 발명의 제4 측면의 제3 실시양태는, CFTR 강화제(potentiator), CFTR 교정제(corrector), 상피세포 나트륨 채널(ENaC) 저해제, CFTR 증폭제(amplifier), CFTR 안정화제(stabilizer), 관독-통과제(read-through agent), 올리고뉴클레오타이드 패치, 자가포식 유도제(autophagy inducer), 및 단백질 항상성 조절제(proteostasis modulator)로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 추가적인 치료제를 포함하는, 제4 측면의 제2 실시양태의 약학적 조성물이다.
- [0167] 본 발명의 제4 측면의 제4 실시양태는, 제4 측면의 제3 실시양태의 약학적 조성물이고, 여기서 CFTR 강화제는

각각의 경우에서 VX-770(이바카프토(Ivacaftor)), GLPG-1837, GLPG-2451, QBW-251, FDL-176, FDL-129, CTP-656, 및 PTI-P271로 이루어진 군으로부터 선택된다.

- [0168] 본 발명의 제4 측면의 제5 실시양태는, 제4 측면의 제3 실시양태의 약학적 조성물이고, 여기서 CFTR 교정제는 각각의 경우에서 VX-809(루마카프토(lumacaftor)), VX-661(테자카프토(tezacaftor)), VX-983, VX-152, VX-440, VX-659, GLPG-2737, P247-A, GLPG-2222, GLPG-2665, GLPG-2851, FDL-169, 및 PTI-C1811로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0169] 본 발명의 제4 측면의 제6 실시양태는, 제4 측면의 제3 실시양태의 약학적 조성물이고, 여기서 상피세포 나트륨 채널(ENaC) 저해제는 각각의 경우에서 SPX-101, QBW-276 및 VX-371로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0170] 본 발명의 제4 측면의 제7 실시양태는 제4 측면의 제3 실시양태의 약학적 조성물이고, 여기서 상기 CFTR 증폭제는 각각의 경우에서 PTI-428 및 PTI-130으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0171] 본 발명의 제4 측면의 제8 실시양태는 제4 측면의 제3 실시양태의 약학적 조성물이고, 여기서 CFTR 안정화제는 N-91115(카보손스타트(Cavosonstat))이다.
- [0172] 본 발명의 제4 측면의 제9 실시양태는 제4 측면의 제3 실시양태의 약학적 조성물이고, 여기서 관독-통과제는 아탈루렌(ataluren)(PTC124)이다.
- [0173] 본 발명의 제4 측면의 제10 실시양태는 제4 측면의 제3 실시양태의 약학적 조성물이고, 여기서 자가포식 유도제는 각각의 경우에서 CX-4945와 시스테아민 및 에피갈로카테킨 갈레이트(EGCG)의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0174] 본 발명의 제5 측면의 제1 실시양태는 제4 측면의 제1 내지 제10 실시양태 중 어느 하나에 따른 약학적 조성물을 그 치료가 필요한 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 그 치료가 필요한 환자에서의 낭포성 섬유증의 치료 방법이다.
- [0175] 본 발명의 제6 측면의 제1 실시양태는 낭포성 섬유증의 치료에 사용하기 위한 제4 측면의 제1 내지 제10 실시양태 중 어느 하나에 따른 약학적 조성물이다.
- [0176] 정의
- [0177] 용어 "알킬 (alkyl)"은 선형 또는 분지쇄 포화 하이드로카르빌 치환기 (즉, 수소 제거에 의해 탄화수소로부터 수득된 치환기)를 의미한다; 일 실시양태에서는 1 내지 6 개의 탄소 원자이다(즉, C₁-C₆ 알킬). 그러한 치환기의 예로는 메틸, 에틸, 프로필 (n-프로필 및 이소프로필을 포함), 부틸 (n-부틸, 이소부틸, sec-부틸 및 tert-부틸 포함), 펜틸, 이소아밀 및 헥실 등이 포함된다.
- [0178] 용어 "할로알킬 (haloalkyl)"은 알킬 상의 하나 이상의 수소가 할로젠 원자로 치환된 알킬을 나타낸다. 용어 "C₁-C₆ 할로알킬"은 1 개, 2 개, 3 개, 4 개, 5 개 또는 6 개의 수소 원자가 할로젠으로 치환된, 본원에서 정의된 C₁-C₆ 알킬기를 지칭한다. 2 개 이상의 수소 원자가 할로젠 원자로 치환된 특정 실시양태에서, 할로젠 원자는 모두 서로 동일하다. 2 개 이상의 수소 원자가 할로젠 원자로 치환된 다른 실시양태에서, 할로젠 원자는 모두 서로 동일하지는 않다. 할로알킬의 예는 클로로메틸, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 1,1-디플루오로에틸, 2-플루오로에틸, 2,2-디플루오로에틸, 2-클로로-3-플루오로펜틸 등을 포함한다.
- [0179] 용어 "알콕시 (alkoxy)"는 산소 원자에 차례로 결합된 선형 또는 분지쇄 포화 하이드로카르빌 치환기 (즉, 수소 제거에 의해 탄화수소로부터 수득된 치환기)를 지칭한다; 일 실시양태에서 1 내지 6 개의 탄소 원자이다(즉, C₁-C₆ 알콕시). 그러한 치환기의 예는 메톡시, 에톡시, 프로폭시 (n-프로폭시 및 이소프로폭시 포함), 부톡시 (n-부톡시, 이소부톡시, sec-부톡시 및 tert-부톡시 포함), 펜톡시 등을 포함한다.
- [0180] 용어 "사이클로알킬 (cycloalkyl)"은 포화된 카보사이클릭 분자로부터 수소 원자를 제거함으로써 수득되고, 특정 탄소 원자 수를 갖는 카보사이클릭 치환기를 지칭한다. 일 실시양태에서, 사이클로알킬 치환체는 3 내지 7 개의 탄소 원자를 갖는다 (즉, C₃-C₇ 사이클로 알킬). 사이클로알킬의 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 및 사이클로헵틸을 포함한다. 용어 "사이클로알킬"은 모노-, 바이- 및 트리사이클릭 포화 카보사이클, 가교 및 융합된 고리 카보사이클과 스피로- 융합된 (spiro-fused) 고리계 (ring system) 을 포함한다.
- [0181] 본원에서 사용된 "헤테로사이클로알킬 (heterocycloalkyl)"이란 용어는 헤테로 원자 N, O 또는 S(0)n을 함유하

는 모노사이클릭 고리계를 지칭한다. 용어 "헤테로사이클로알킬"은 특정 수의 고리 원자를 함유하는 포화 또는 부분 포화된 고리 구조로부터 수소를 제거함으로써 수득된 치환기를 말하며, 여기서 고리 원자 중 하나 이상은 헤테로 원자 (즉, 산소, 질소 또는 황)이고, 나머지 고리 원자는 탄소, 산소, 질소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다. 헤테로사이클로알킬 치환기가 기 또는 치환기로 치환되는 경우, 기 또는 치환기는 질소 헤테로원자에 결합될 수 있거나, 적절하게 고리 탄소 원자에 결합될 수 있다. 일부 경우, 하나 이상의 헤테로 원자를 포함하는 사이클릭 치환기 (즉, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬)의 원자의 수는 접두어 "x 내지 y 원 (membered)"로 표시되고, 여기서 x가 최소이고 y가 치환기의 사이클릭 잔기 (cyclic moiety)를 형성하는 최대 원자 수이다.

[0182] 따라서, 예를 들어, "4 내지 7 원 헤테로사이클로알킬"은 헤테로사이클로알킬의 사이클릭 잔기에 하나 이상의 헤테로 원자를 포함하여 4 내지 7 개의 원자를 함유하는 헤테로사이클로알킬을 지칭한다. 단일-고리 헤테로사이클로알킬의 예는 아제티딘, 옥세타닌, 티에타닌, 디히드로푸라닌, 테트라히드로티오펜, 디히드로티오펜, 테트라히드로티오펜, 피롤리딘, 피롤리딘, 이미다졸리딘, 이미다졸리딘, 피라졸리딘, 피라졸리딘, 티아졸리딘, 이소티아졸리딘, 티아졸리딘, 이소티아졸리딘, 디히드로피라닌, 피페리딘, 모르폴리딘, 피페라지닌, 아제피딘, 옥세피딘 및 디아제피딘을 포함한다.

[0183] 용어 "헤테로아릴 (heteroaryl)"은 고리 원자 중 하나 이상이 헤테로 원자 (즉, 산소, 질소 또는 황)이고 나머지 고리 원자는 탄소, 산소, 질소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 특정 개수의 고리 원자를 포함하는 방향족 고리 구조를 지칭한다. 5 내지 6 원 헤테로아릴은 5 또는 6 개의 고리 원자를 가지며 고리 원자 중 하나 이상이 N, O 또는 S(O)_n인 방향족 고리계이다. 유사하게, 5 내지 10 원 헤테로아릴은 5 내지 10 개의 고리 원자를 갖는 방향족 고리계이며, 고리 원자 중 하나 이상은 N, O 또는 S(O)_n이다. 헤테로아릴은 단일 고리 또는 2 개의 융합된 고리일 수 있다.

[0184] 헤테로아릴 치환기의 예는 피리디닐, 피라지닐, 피리미디닐 및 피리다지닐과 같은 6 원 고리 치환기; 트리아졸릴, 이미다졸릴, 푸라닐, 티오펜, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 티아졸릴, 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5- 또는 1,3,4- 옥사디아졸릴 및 이소티아졸릴과 같은 5원 고리 치환체; 벤조티오프라닐, 이소벤조티오프라닐, 벤즈 이소옥사졸, 벤즈옥사졸릴, 푸리닐 및 안트라닐과 같은 6/5-원 융합 고리 치환기; 및 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 신놀리닐, 퀴나졸리닐 및 1,4- 벤즈옥사지닐과 같은 6/6-원 융합 고리를 포함한다. 헤테로아릴 치환기를 갖는 기(group)에서, 기(group)에 결합된 헤테로아릴 치환기의 고리 원자는 하나 이상의 헤테로원자일 수 있거나, 또는 고리 탄소 원자일 수 있으며, 여기서 고리 탄소 원자가 하나 이상의 헤테로 원자와 동일한 고리에 존재할 수 있거나, 고리 탄소 원자가 하나 이상의 헤테로 원자와 상이한 고리에 존재할 수 있다. 유사하게, 헤테로아릴 치환기가 기 또는 치환기로 치환되면, 기 또는 치환기는 하나 이상의 헤테로원자에 결합될 수 있거나, 또는 고리 탄소 원자에 결합될 수 있으며, 여기서 고리 탄소 원자가 하나 이상의 헤테로원자와 동일한 고리에 존재할 수 있거나 또는 고리 탄소 원자가 하나 이상의 헤테로원자와 상이한 고리에 존재할 수 있다. 용어 "헤테로아릴"은 또한 피리디닐 N- 사이드 및 피리딘 N-옥사이드 고리를 함유하는 기를 포함한다. 2-융합-고리 헤테로아릴의 예는 인돌리지닐, 피라노피롤릴, 4H-퀴놀리닐, 푸리닐, 나프티리디닐, 피리도피리디닐 (피리도 [3,4-b]-피리디닐, 피리도 [3,2-b]-피리디닐, 또는 피리도 [4,3-5]-피리디닐을 포함), 피롤로피리디닐, 피라졸로피리디닐 및 이미다조티아졸릴 및 푸테리디닐을 포함한다.

[0185] 융합-고리 헤테로아릴의 다른 예는 벤조-융합된 헤테로아릴, 예컨대 인돌릴, 이소인돌릴, 인돌레니닐 (indoleninyl), 이소인다졸릴, 벤즈아지닐 (퀴놀리닐 또는 이소퀴놀리닐 포함), 프탈라지닐, 퀴녹살리닐, 벤조 디아지닐 (신놀리닐 또는 퀴나졸리닐 포함), 벤조피라졸릴, 벤조티오피라닐, 벤즈옥사졸릴, 인독사지닐, 안트라닐릴, 벤조디옥솔릴 (benzodioxolyl), 벤조디옥사닐, 벤즈옥사디아졸릴, 벤조푸라닐, 이소벤조푸라닐, 벤조티에닐, 이소벤조티에닐, 벤조티아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조트리아졸릴, 벤즈옥사지닐, 벤즈이소옥사지닐을 포함한다. 상기 기들(groups)은, 상기 언급된 기들로부터 유래된 것과 같이, 가능한 경우, C-결합된 (C-attached) 또는 N-결합된 (N-attached) 것일 수 있다. 예를 들어, 피롤로부터 유래된 기는 피롤-1-일 (N-결합된) 또는 피롤-3-일(C-결합된) 것일 수 있다. 또한, 이미다졸로부터 유래된 기는 이미다졸-1-일(N-결합된) 또는 이미다졸-2-일(C-결합된) 것일 수 있다.

[0186] 용어 "할로 (halo)" 또는 "할로젠 (halogen)"은 플루오로 (-F로 나타낼 수 있음), 클로로 (-Cl로 나타낼 수 있음), 브로모 (-Br로 나타낼 수 있음) 또는 아이오도 (-I로 나타낼 수 있음)를 지칭한다.

[0187] 용어 "수소 (hydrogen)"는 수소 치환기를 지칭하며, -H로 나타낼 수 있다.

[0188] 용어 "하이드록시 (hydroxy)" 또는 "하이드록실 (hydroxyl)"은 -OH를 지칭한다. 하나 이상의 하이드록실 치환기

가 부착된 탄소를 갖는 화합물은, 예를 들어, 알콜, 에놀 및 페놀을 포함한다.

[0189] 용어 "페닐 (phenyl)"은 수소 원자의 제거에 의해 벤젠으로부터 유도된 라디칼 $-C_6H_5$ 를 갖는 방향족 고리를 지칭한다. 페닐은 선택적으로 5 또는 6 원 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬 고리와 융합되어 2 환 (bicyclic) 화합물을 형성할 수 있다.



[0190] 이러한 2 환 (bicyclic) 화합물의 예는 1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌, 2,3-디하이드로벤조[1,4]옥사진, 2,3-디하이드로-1H- 인텐, 이소인돌린, 2,3-디하이드로벤조[1,4]디옥산이다.

[0191] 치환기가 기(group)로부터 "독립적으로 선택되는" 것으로 기술되는 경우, 치환기의 각각의 경우는 다른 것과 독립적으로 선택된다. 따라서, 각각의 치환기는 다른 치환기(들)와 동일하거나 상이할 수 있다.

[0192] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "화학식 I (formula (I))", "화학식 I (formula (I))", "화학식 I (Formula (I))" 또는 "화학식 I (Formula I)"은 "본 발명의 화합물 (들)"로 지칭될 수 있다.

[0193] 상기 용어는 또한 수화물, 용매화물, 이성질체, 결정형 및 비결정형, 동형체 (isomorphs), 다형체 (polymorphs) 및 이들의 대사산물을 포함하는 모든 형태의 화학식 I의 화합물을 포함하도록 정의된다. 예를 들어, 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 비용매화 및 용매화된 형태로 존재할 수 있다. 용매 또는 물이 타이트하게(tightly) 결합되면 복합체는 습도에 관계없이 잘 정의된 (well-defined) 화학량론 (stoichiometry)을 가질 것이다. 그러나, 용매 또는 물이 채널 용매화물 및 흡습성(hygroscopic) 화합물에서와 같이 약하게 결합되는 경우, 물/용매 함량은 습도 및 건조 조건에 의존할 것이다. 그러한 경우에는 비화학량론 (non-stoichiometry)이 기준(norm)이 될 것이다.

[0194] 본 발명의 화합물은 포접 화합물 (clathrates) 또는 다른 복합체로서 존재할 수 있다. 예를 들어 포접 화합물, 약물-숙주 포괄 복합체 (drug-host inclusion complexes)와 같은 복합체는 본 발명의 범위 내에 포함되고 여기서 상기 약물 및 숙주는 화학양론적 또는 비화학양론적 양으로 존재한다. 또한 화학양론적 또는 비화학양론적 양으로 존재할 수 있는 둘 이상의 유기 및/또는 무기 성분을 함유하는 본 발명의 화합물의 복합체가 포함된다. 생성된 착체는 이온화되거나, 부분적으로 이온화되거나, 또는 비이온화 될 수 있다. 이러한 착물에 대한 리뷰에 대해서는, J. Pharm. Sci., 64 (8), 1269-1288, Haleblan, J.K. (August 1975)를 참조한다.

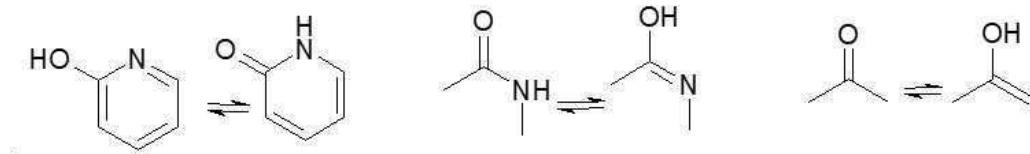
[0195] 본 발명의 화합물은 비대칭 (asymmetric) 탄소 원자를 가질 수 있다. 본 발명의 화합물의 탄소-탄소 결합은 실선(solid line)(——), 실선 쐼기(solid wedge)() , 점선 쐼기 (dotted wedge)()를 사용하여 본원에서 묘사될 수 있다. 비대칭 탄소 원자에 대한 결합을 나타내는 실선의 사용은 그 탄소 원자에서 모든 가능한 입체 이성질체 (예를 들어, 특정 거울상 이성질체, 라세미 혼합물 등)가 포함됨을 나타내는 것을 의미한다. 비대칭 탄소 원자에 대한 결합을 나타내는 실선 또는 점선 쐼기의 사용은 표시된 입체 이성질체만 포함되는 것을 나타낸다. 화학식 I의 화합물은 하나 이상의 비대칭 탄소 원자를 함유할 수 있다. 상기 화합물에서, 비대칭 탄소 원자에 대한 결합을 나타내는 실선의 사용은 모든 가능한 입체 이성질체가 포함되는 것을 의미한다. 예를 들어, 다르게 언급되지 않는 한, 화학식 I의 화합물은 거울상 이성질체 및 부분입체 이성질체 또는 라세미체 및 이의 혼합물로서 존재할 수 있다. 화학식 I의 화합물에서 하나 이상의 비대칭 탄소 원자와의 결합을 묘사하는 실선의 사용 및 동일 화합물 내의 다른 비대칭 탄소 원자와의 결합을 나타내는 실선 또는 점선 쐼기의 사용은 부분 입체 이성질체의 혼합물이 존재한다는 것을 의미한다. 화학식 I의 입체 이성질체는, 하나 이상의 유형의 이성질 현상 (isomerism)을 나타내는 화합물을 비롯하여, 본 발명의 화합물의 시스 및 트랜스 이성질체, 광학 이성질체 예컨대 R 및 S 거울상 이성질체, 부분 입체 이성질체, 기하 이성질체, 회전 이성질체, 형태 이성질체 (conformational isomers) 및 호변체 (tautomers); 이들의 혼합물 (라세미체 및 부분입체 이성질체 쌍(pairs)와 같은)을 포함한다. 또한 산 부가 또는 염기 부가 염을 포함하고, 여기서 반대이온(counterion)은 광학 활성, 예를 들어, D-락테이트 또는 L-리신, 또는 라세미 체, 예를 들어 DL-타르트레이트 또는 DL-아르기닌이다.

[0196] 어떤 라세미체가 결정화될 때, 2 가지 다른 유형의 결정이 가능하다. 제 1 유형은 상기 언급된 라세미 화합물 (진정한 라세미체)이며, 여기서 등 몰량 (equimolar amounts)의 두 가지 거울상 이성질체를 함유하는 하나의 균질 형태의 결정이 생성된다. 두 번째 유형은 라세미 혼합물 또는 복합체 (conglomerate)이며, 여기서 두 가지 형태의 결정이 각각의 단일 거울상 이성질체를 포함하는 등 몰량으로 생성된다.

[0197] 본 발명은 본 발명의 화합물의 호변 형태를 포함한다. 구조 이성질체가 저에너지 장벽을 통해 상호 전환될 수 있는 경우, 호변이성 (tautomeric isomerism)('tautomerism')이 발생할 수 있다. 이는 예를 들어 이미노, 케토

또는 옥심기를 함유하는 본 발명의 화합물에서의 양성자 호변이성 또는 방향족 잔기 (aromatic moiety)를 함유하는 화합물에서 소위 원자가 (valence) 호변이성의 형태를 취할 수 있다. 단일 화합물은 하나 이상의 이성질 현상의 유형을 나타낼 수 있다. 고체 및 액체 형태의 호변 이성질체의 다양한 비(ratio)는 화합물을 분리하는데 사용되는 특정 결정화 기술뿐만 아니라 분자상의 다양한 치환기에 의존한다.

[0198] 본 발명의 화합물에 의해 제시되는 잠재적인 호변 이성질체의 유형의 예로는 하이드록시피리딘 ⇌ 피리딘; 아미드 ⇌ 하이드록실-이민 및 케토 ⇌ 에놀 호변이성:



[0199]

[0200] 본 발명의 화합물은 무기산 또는 유기산으로부터 유도된 염의 형태로 사용될 수 있다. 특정 화합물에 따라, 화합물의 염은, 예를 들어 다양한 온도 및 습도에서 향상된 약학적 안정성, 또는 물 또는 오일에서의 바람직한 용해도와 같은 하나 이상의 염의 물리적 특성 때문에 유리할 수 있다. 일부 경우에, 화합물의 염은 또한 화합물의 분리, 정제 및/또는 용해 (resolution)를 돕기 위해 사용될 수 있다. 염을 환자에게 투여하고자하는 경우 (예를 들어, 시험관 내에서 사용하는 것과는 대조적으로), 염은 바람직하게는 약학적으로 허용 가능하다. 용어 "약학적으로 허용가능한 염 (pharmaceutically acceptable salt)"은 화학식 I의 화합물을, 그의 음이온이 일반적으로 인간의 소비에 적합한 것으로 간주되는 산 또는 그의 양이온이 일반적으로 인간의 소비에 적합한 것으로 간주되는 염기와 조합하여 제조된 염을 지칭한다. 약학적으로 허용되는 염은 모 화합물 (parent compound)에 비해 수용성이 더 크기 때문에 본 발명의 방법의 생성물로서 특히 유용하다. 의학에서 사용하기 위해, 본 발명의 화합물의 염은 무독성 "약학적으로 허용 가능한 염"이다. "약학적으로 허용 가능한 염"이라는 용어 내에 포함되는 염은 유리 염기를 적합한 유기 또는 무기산과 반응시킴으로써 일반적으로 제조되는 본 발명의 화합물의 무독성 염을 지칭한다.

[0201] 가능한 경우, 본 발명의 화합물의 적합한 약학적으로 허용 가능한 산 부가 염은 염산, 브롬화수소산, 플루오린화수소산, 붕산, 플루오린화붕소산, 인산, 메타인산, 질산, 탄산, 술폰산 및 황산과 같은 무기산, 및 아세트산, 벤젠술폰산, 벤조산, 시트르산, 에탄술폰산, 푸마르산, 글루콘산, 글리콜산, 이소티온산, 젖산, 락토바이온산, 말레산, 말산, 메탄술폰산, 트리플루오로메탄술폰산, 술폰산, 톨루엔술폰산, 타르트르산 및 트리플루오로아세트산과 같은 유기산으로부터 유도된 것들을 포함한다. 적합한 유기산은 일반적으로, 예를 들어, 지방족, 지방족, 방향족, 방향지방족 (araliphatic), 헤테로사이클릭, 카르복실릭 및 술폰릭 류의 유기산을 포함한다.

[0202] 적합한 유기산의 특정 예는 아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 포르메이트, 프로피오네이트, 숙시네이트, 글리콜레이트, 글루코네이트, 디글루코네이트, 락테이트, 말레이트, 타르타르산, 시트레이트, 아스코르베이트, 글루쿠로네이트, 말레에이트, 푸마레이트, 피루베이트, 아스파테이트, 글루타메이트, 벤조에이트, 안트라닐산, 스테아레이트, 살리실레이트, p-하이드록시벤조에이트, 페닐아세테이트, 만델레이트, 엠보네이트 (파모에이트), 메탄술폰에이트, 에탄술폰에이트, 벤젠술폰에이트, 판토텐에이트, 톨루엔술폰에이트, 2-하이드록시에탄술폰에이트, 술파닐레이트, 사이클로헥실아미노술폰에이트, p-하이드록시부티레이트, 갈락타레이트, 갈락투로네이트, 아디페이트, 알지네이트, 부티레이트, 캄포레이트 (camphorate), 캄포술폰에이트 (camphorsulfonate), 사이클로헥탄프로피오네이트, 도데실설페이트, 글리코헵타노에이트, 글리세로포스페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 니코티네이트, 2-나프탈레술폰에이트, 옥살레이트, 팔모에이트 (palmoate), 펙틴에이트, 3-페닐프로피오네이트, 피크레이트, 피발에이트, 티오시아네이트 및 운데카노에이트를 포함한다.

[0203] 또한, 본 발명의 화합물이 산성 잔기 (acidic moiety)를 갖는 경우, 이의 약학적으로 허용 가능한 염에는 알칼리 금속염, 즉 나트륨 또는 칼륨염; 칼슘 또는 마그네슘염과 같은 알칼리 토금속염; 및 적합한 유기 리간드, 예를 들어 4 급 암모늄염 (quaternary ammonium salts)으로 형성된 염이 포함된다. 다른 실시양태에서, 염기 염 (base salts)은 알루미늄염, 아르기닌, 벤자틴, 콜린, 디에틸아민, 디올 아민, 글리신, 리신, 메글루민, 올라민, 트로메타민 및 아연 염을 포함하는 무독성 염을 형성하는 염기로부터 형성된다.

[0204] 유기 염 (organic salts)은 2 급, 3 급 또는 4 급 아민 염, 예컨대 트로메타민, 디에틸아민, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 클로로프로카인, 콜린, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, 메글루민 (N-메틸글루카민), 및 프로카인으로부터 제조될 수 있다. 염기성 질소-함유 기는 저급 알킬 (C₁-C₆) 할라이드 (예 : 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸 클로라이드, 브로마이드 및 아이오다이드), 디알킬 설페이트 (즉, 디메틸, 디에틸, 디부틸 및 디아밀 설페이트), 장

쇄 할라이드 (예 : 데실, 라우릴, 미리스틸 및 스테아릴 클로라이드, 브로마이드 및 아이오다이드), 아릴알킬 할라이드 (예, 벤질 및 펜에틸 브로마이드) 및 기타와 같은 제제로 4급화될 수 있다.

[0205] 일 실시양태에서, 산 및 염기의 헤미염 (hemisalt), 예를 들어 헤미설페이트 및 헤미칼 염이 형성될 수도 있다.

[0206] 또한, 본 발명의 범위 내에, 본 발명의 화합물의 소위 "전구 약물"이 있다. 따라서, 약리학적 활성을 거의 또는 전혀 갖지 않을 수 있는 본 발명의 화합물의 특정 유도체는 신체 내 또는 신체 상에 투여될 때, 예를 들어 가수 분해적 절단에 의해 원하는 활성을 갖는 본 발명의 화합물로 전환될 수 있다. 이러한 유도체를 "전구 약물 (prodrugs)"이라고 한다. 프로드럭의 사용에 관한 더 자세한 정보는 "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi and V. Stella, Eds.), American Chemical Society, 1975 Washington, D.C. 및 "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987 (E.B. Roche, Ed.) American Pharmaceutical Association 에서 찾을 수 있다. 본 발명에 따른 전구 약물은 예를 들어 Bundgaard, H. 1985. Design of Prodrugs. New York: Elsevier에 기술 된 바와 같이 임의의 화학식 I의 화합물에 존재하는 적절한 작용기를 당업자에게 공지된 "프로-모이어티 (pro-moieties)" 로 대체함으로써 제조될 수 있다.

[0207] 본 발명은 또한 화학식 I에서 열거된 것들과 동일한 동위 원소 표지 화합물을 포함하나 사실상 하나 이상의 원자는 일반적으로 자연계에서 발견되는 원자질량 또는 질량수와 다른 원자질량 또는 질량수를 갖는 원자로 대체될 수 있다. 본 발명의 화합물에 혼입될 수 있는 동위 원소의 예로는 ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{11}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , 및 ^{36}Cl 와 같은 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 황, 불소 및 염소의 동위원소를 각각 포함한다. 상기 동위 원소 및/또는 다른 원자의 다른 동위 원소를 함유하는 본 발명의 화합물, 이의 전구 약물 및 상기 화합물 또는 상기 전구 약물의 약학적으로 허용 가능한 염은 본 발명의 범위 내에 있다. 본 발명의 특정 동위 원소 표지된 화합물, 예를 들어 ^3H 및 ^{14}C 와 같은 방사성 동위 원소가 혼입된 화합물은 약물 및/또는 기질 조직 분포 분석에 유용하다. 삼중화된, 즉 3H 및 탄소-14, 즉 ^{14}C 동위 원소가 제조 및 검출 용이성 때문에 특히 바람직하다. 또한, 중수소, 즉 2H 와 같은 더 무거운 동위 원소로의 치환은 보다 큰 대사 안정성, 예를 들어 증가된 생체 내 반감기 또는 감소된 투여량 요건으로 인한 특정 치료 이점을 제공할 수 있으며, 따라서 일부 상황에서 바람직할 수 있다.

[0208] 동위 원소로 표지된 본 발명의 화학식 I의 화합물 및 이의 전구 약물은, 비-동위 원소 표지된 시약을 용이하게 입수할 수 있는 동위 원소 표지된 시약으로 대체함으로써, 하기 반응식 및/또는 실시예 및 제조예에 개시된 절차를 수행하는 것에 의해 일반적으로 제조될 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0209] 전형적으로, 본 발명의 화합물은 본원에 기재된 바와 같은 증상 (condition)을 치료하는데 유효한 양으로 투여된다. 본 발명의 화합물은 임의의 적합한 경로에 의해 이러한 경로에 적합한 약학 조성물의 형태로, 및 의도된 치료에 효과적인 용량으로 투여된다. 의학적 증상 (medical condition)의 진행을 치료하는데 필요한 화합물의 치료학적으로 유효한 투여량은 의학 분야에 익숙한 전임상 및 임상적 접근법을 사용하여 당업자에 의해 용이하게 확인된다.

[0210] 본원에서 사용된 용어 "치료하는 (treating)"이란 달리 명시되지 않는 한, 상기 용어가 적용되는 질환 또는 증상의 진행을 역전시키거나, 완화시키거나, 또는 억제하거나, 그러한 용어가 적용되는 질환 또는 증상, 또는 그러한 질환 또는 증상의 하나 이상의 징후를 예방하는 것을 의미한다.

[0211] 본원에 사용된 용어 "치료 (treatment)"는 달리 명시되지 않는 한, "치료하는 (treating)"이 바로 위에 정의된 바와 같이 치료하는 행위를 지칭한다. 용어 "치료하는 (treating)"은 또한 대상 (subject)의 보조제 (adjuvant) 및 신-보조제 (neo-adjuvant) 치료를 포함한다. 본 발명의 화합물은 경구 투여될 수 있다. 경구 투여는 삼키는 것을 포함하여, 화합물이 위장관에 들어 가도록 하거나, 또는 구강 또는 설하 투여가 사용될 수 있으며, 이로 인해 화합물은 입으로부터 직접 혈류에 들어간다.

[0212] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 또한 혈류, 근육 또는 내부 기관으로 직접 투여될 수 있다. 비경구 투여를 위한 적절한 수단은 정맥 내, 동맥 내, 복강 내, 척수강 내, 심실 내, 요도 내, 흉골 내, 두개 내, 근육 내 및 피하를 포함한다. 비경구 투여에 적합한 장치는 니들 (마이크로니들 포함) 주사기, 바늘 없는(니들-프리) 주사기 및 주입 기술을 포함한다.

[0213] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 피부 또는 점막에 국소적으로, 즉 피부 또는 경피로 투여될 수

있다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 또한 비강 내로 또는 흡입에 의해 투여될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 직장으로 또는 질로 (vaginally) 투여될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 또한 눈 또는 귀에 직접 투여될 수 있다.

- [0214] 상기 화합물을 함유하는 화합물 및/또는 조성물에 대한 투여 요법은 환자의 유형, 연령, 체중, 성 및 의학적 상태를 비롯한 다양한 요인에 기초한다; 증상의 중증도; 투여 경로; 및 사용된 특정 화합물의 활성을 포함한다. 따라서 용량 요법은 다양할 수 있다. 하루에 체중 1 킬로그램 당 약 0.01 mg 내지 약 100 mg의 투여량 수준이 상기 언급된 증상(condition)의 치료에 유용하다. 일 실시양태에서, 본 발명의 화합물의 총 1 일 투여량 (단일 투여 또는 분할 투여로 투여됨)은 전형적으로 약 0.01 내지 약 100 mg/kg이다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물의 총 1 일 투여량은 약 0.1 내지 약 50 mg/kg이고, 다른 실시양태에서는 약 0.5 내지 약 30 mg/kg이다 (즉, 체중 kg 당 본 발명의 화합물 mg). 일 실시양태에서, 투여량은 0.01 내지 10 mg/kg/일(day)이다. 또 다른 실시양태에서, 투여량은 0.1 내지 1.0 mg/kg/일이다. 투여 단위 조성물 (dosage unit compositions)은 1 일 투여량을 구성하는 양 (amount) 또는 이의 서브멀티플 (submultiple)을 함유할 수 있다. 많은 경우, 화합물의 투여는 하루에 복수 회 (전형적으로 4 회 이하) 반복된다. 필요한 경우 총 일일 투여량을 증가시키기 위해 하루에 복수 회 투여량이 사용될 수 있다.
- [0215] 경구 투여의 경우, 조성물은 약 0.01 mg 내지 약 500 mg의 활성 성분 또는 다른 실시양태에서 약 1 mg 내지 약 100 mg의 활성 성분을 함유하는 정제 형태로 제공될 수 있다. 정맥 내 투여시, 투여량은 일정한 속도로 주입하는 동안 약 0.1 내지 약 10 mg/kg/분(minute)의 범위일 수 있다.
- [0216] 본 발명에 따른 적합한 대상 (subjects)은 포유 동물 대상을 포함한다. 본 발명에 따른 포유 동물은 개, 고양이, 소, 염소, 말, 양, 돼지, 설치류, 토끼류 (lagomorphs), 영장류 등을 포함하지만 이에 한정되지 않으며 자궁 내 포유류를 포함한다. 일 실시양태에서, 인간이 적합한 대상이다. 인간 대상(피험자)은 성별과 발달 단계와 무관하게 대상이 될 수 있다.
- [0217] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 본원에서 언급된 증상의 치료를 위한 약제의 제조를 위한 본 발명의 하나 이상의 화합물의 용도를 포함한다.
- [0218] 상기 언급된 증상의 치료를 위해, 본 발명의 화합물은 화합물 그 자체로서 투여될 수 있다. 대안적으로, 약학적으로 허용 가능한 염은 모 화합물에 비해 수용성이 크기 때문에 의학적 용도에 적합하다.
- [0219] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 약학적 조성물을 포함한다. 이러한 약학적 조성물은 약학적으로 허용 가능한 담체와 함께 본 발명의 화합물을 포함한다. 담체는 고체, 액체 또는 둘 다(both) 일 수 있고, 0.05 내지 95 중량 %의 활성 화합물을 함유할 수 있는 단위-투여량 조성물 (unit-dose composition), 예를 들어 정제로서 화합물과 함께 제제화될 수 있다. 본 발명의 화합물은 표적 약물 담체로서 적합한 폴리머와 결합될 수 있다. 다른 약리학적 활성 물질도 존재할 수 있다.
- [0220] 본 발명의 화합물은 임의의 적합한 경로, 바람직하게는 그러한 경로에 적합한 약학 조성물의 형태로, 및 의도된 치료에 효과적인 투여량으로 투여될 수 있다. 활성 화합물 및 조성물은 예를 들어, 경구, 직장, 비경구 또는 국소 투여될 수 있다.
- [0221] 고형 투여 형태 (solid dose form)의 경구 투여는 예를 들어 경질 또는 연질 캡슐, 환 (pills), 카시에 (cachet), 로젠지 (lozenges) 또는 태블릿 (tablet)과 같은 개별 단위로 제공될 수 있으며, 각각 소정의 양 (predetermined amount)의 적어도 하나의 본 발명의 화합물을 함유한다.
- [0222] 고형 투여 형태의 경구 투여는 예를 들어, 경질 또는 연질 캡슐, 환제와 같은 개별 단위로 제공될 수 있으며, 카시에 (cachet), 로젠지 (lozenges) 또는 태블릿 (tablet)를 포함하며, 이들은 각각 소정의 양의 본 발명의 적어도 하나의 화합물을 함유한다.
- [0223] 또 다른 실시양태에서, 경구 투여는 분말 또는 과립 형태일 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 경구 투여는 분무-진조된 분산물일 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 경구 투여 형태는 예를 들어 로젠지 (lozenges)와 같이 설하 (sub-lingual)투여이다. 이러한 고형 투여 형태에서, 화학식 I의 화합물은 통상적으로 하나 이상의 보조제와 조합된다. 이러한 캡슐 또는 태블릿은 제어 방출 제제를 함유할 수 있다. 캡슐, 태블릿 및 환의 경우, 투여 형태는 또한 완충제를 포함할 수 있거나 장용성 코팅제 (enteric coatings)로 제조될 수 있다.
- [0224] 또 다른 실시양태에서, 경구 투여는 액체 투여 형태일 수 있다. 경구 투여를 위한 액체 투약 형태는 예를 들어 당해 기술 분야에서 통상적으로 사용되는 불활성 희석제 (예: 물)를 함유하는 약학적으로 허용 가능한 유제, 용

액, 현탁액, 시럽 및 엘릭서 (elixirs)를 포함한다. 이러한 조성물은 또한 습윤제, 유화제, 현탁제, 향미제 (예: 감미료) 및/또는 방향제와 같은 보조제를 포함할 수 있다.

- [0225] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 비경구 투여 형태를 포함한다. "비경구 투여"는 예를 들어, 피하 주사, 정맥 주사, 복강 내 주사, 근육 주사, 흉골 내 주사 및 주입을 포함한다. 주사용 제형 (예를 들어, 멸균 주사 가능한 수성 또는 유성 현탁액)은 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 사용하여 공지된 기술에 따라 제제화될 수 있다.
- [0226] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 국소 투여 형태를 포함한다. "국소 투여"는 예를 들어, 경피용 패치 또는 이온토포레시스 기구를 통한 경피 투여, 안내 투여, 또는 비내 투여 또는 흡입 투여를 포함한다. 국소 투여용 조성물은 또한 예를 들어 국소 젤,
- [0227] 프레이, 연고 및 크림을 포함한다.
- [0228] 국소 제형은 피부 또는 다른 영향받는 부위를 통한 활성 성분의 흡수 또는 침투를 증진시키는 화합물을 포함할 수 있다. 본 발명의 화합물이 경피 장치에 의해 투여되는 경우, 투여는 리저버 (reservoir) 및 다공성 막 타입 또는 다양한 고체 매트릭스 중 어느 하나의 패치를 사용하여 수행될 것이다.
- [0229] 이 목적을 위한 일반적인 제제에는 젤, 하이드로젤, 로션, 용액, 크림, 연고, 더스팅 파우더 (dusting powders), 드레싱, 폼, 필름, 피부 패치, 웨이퍼, 임플란트, 스폰지, 섬유, 봉대 및 마이크로에멀전이 포함된다. 리포솜이 또한 사용될 수 있다. 전형적인 담체는 알코올, 물, 미네랄 오일, 액체 페트로라툼, 백색 페트로라툼, 글리세린, 폴리에틸렌 글리콜 및 프로필렌 글리콜을 포함한다. 침투 증진제가 혼입될 수 있다; 예를 들어, Sci., 88 (10), 955-958, by Finnin and Morgan (October 1999)를 참조한다.
- [0230] 눈에 대한 국소 투여에 적합한 제제는 예를 들어, 본 발명의 화합물이 적합한 담체에 용해되거나 현탁된 점안제를 포함한다. 안구 또는 귀(aural)에 대한 투여에 적합한 전형적인 제제는 등장성, pH- 조절된 무균 식염수 내의 미세화된 현탁액 또는 용액의 드롭(drop)일 수 있다. 안구 및 귀(aural)에 대한 투여에 적합한 다른 제제는 연고, 생분해성 (예를 들어, 흡수성 젤 스폰지, 콜라겐) 및 비생분해성 (예: 실리콘) 임플란트, 웨이퍼, 렌즈 및 니오솜 (niosomes) 또는 리포솜과 같은 미립자 또는 소포 시스템을 포함한다. 가교 결합된 폴리아크릴산, 폴리비닐알콜, 히알루론산, 셀룰로오스 중합체 (cellulosic polymer), 예를 들어 (하이드록시프로필)메틸 셀룰로오스, 하이드록시에틸 셀룰로오스 또는 메틸 셀룰로오스 또는 헤테로 다당류 중합체, 예를 들어 젤란 검 (gelan gum)과 같은 폴리머가 벤잘코늄 클로라이드와 같은 보존제와 함께 혼입될 수 있다. 이러한 제제는 또한 이온토포레시스로 전달될 수 있다.
- [0231] 비내 투여 또는 흡입에 의한 투여의 경우, 본 발명의 활성 화합물은 환자에 의해 압착되거나 펌핑된 펌프 스프레이 용기로부터의 용액 또는 현탁액의 형태로, 또는 적절한 추진체를 사용한 가압 용기 또는 네블라이저로부터 전달되는 에어로졸 스프레이 형태로 편리하게 전달된다.
- [0232] 비내 투여에 적합한 제제는 전형적으로 건조 분말 흡입기로부터 건조 분말 (단독 또는 혼합물로서, 예를 들어, 락토오스와 건조 블렌드에서, 또는 혼합 성분 입자로서 예를 들어 포스파티딜콜린과 같은 인지질과 혼합된)의 형태로, 또는 적절한 추진체 예를 들어 1,1,1,2-테트라플루오로에탄 또는 1,1,1,2,3,3,3-헥사플루오로프로판의 사용하거나 사용하지 않는 가압 용기, 펌프, 스프레이, 아토마이저 (바람직하게는 전기유체역학을 사용하여 미세 미스트 (fine mist)를 생성하는 분무기) 또는 네블라이저로부터의 에어로졸 스프레이로서의 형태로 투여된다. 비강 내 사용을 위해, 분말은 생체접착제, 예를 들어, 키토산 또는 사이클로 텍스트린을 포함할 수 있다.
- [0233] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 직장 투여 형태를 포함한다. 그러한 직장 투여 형태는 예를 들어 좌약의 형태일 수 있다. 코코아 버터는 전통적인 좌제 기재 (suppository base)이지만, 다양한 대안이 적절하게 사용될 수 있다.
- [0234] 약학적 기술 분야에서 공지된 다른 담체 물질 및 투여 방식이 또한 사용될 수 있다. 본 발명의 약학적 조성물은 효과적인 제형 및 투여 절차와 같은 공지된 약학 기법 중 임의의 방법으로 제조될 수 있다. 효과적인 제제 및 투여 절차에 관한 상기 고려 사항은 당업계에 공지되어 있으며 표준 교과서에 기재되어 있다. 약물의 제형은 예를 들어 Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, 1975; Lieberman et al., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker, New York, N.Y., 1980; 및 Kibbe et al., Eds., Handbook of Pharmaceutical Excipients (3rd ed.), American Pharmaceutical Association, Washington, 2000에서 논의되었다.

- [0235] 본 발명의 화합물은 다양한 조건 또는 질병 상태의 치료에 단독으로 또는 다른 치료제와 함께 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물(들) 및 다른 치료제(들)는 동시에 (동일한 투여 형태 또는 별개의 투여 형태로) 또는 순차적으로 투여될 수 있다.
- [0236] 2 개 이상의 화합물은 동시에 (simultaneously), 동시에 (concurrently) 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 추가로, 동시 투여는 투여하기 전에 화합물을 혼합함으로써 또는 동일한 시점에서 그러나 상이한 해부학적 (anatomic) 위치에서 또는 상이한 투여 경로를 사용하여 화합물을 투여함으로써 수행될 수 있다.
- [0237] 용어 "동시 투여 (concurrent administration)", "공동 투여 (co-administration)", "동시 투여 (simultaneous administration)" 및 "동시에 투여 됨 (administered simultaneously)"은 화합물이 병용 투여됨을 의미한다.
- [0238] 본 발명은 화학식 I에서 제공된 것과 같은 CFTR 강화제 화합물 및 하나 이상의 추가의 약학적 활성제 (들)의 조합물의 용도를 포함한다. 활성제의 조합이 투여되는 경우, 이들은 연속적으로 또는 동시에, 별도의 투여 형태로 또는 단일 투여 형태로 조합하여 투여될 수 있다. 따라서, 본 발명은 또한 다음의 양(amount)을 포함하는 약학적 조성물을 포함한다: (a) 화학식 I의 화합물 또는 이 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 제1 약제; (b) 제2 약학적 활성제; (c) 선택적으로 제3의 약학적 활성제; 및 (d) 약학적으로 허용 가능한 담체, 비히클 또는 희석제.
- [0239] 다양한 약학적 활성제는 치료될 질환, 장애 또는 증상에 따라 화학식 I의 화합물과 함께 사용하기 위해 선택될 수 있다. 예를 들어, 낭포성 섬유증을 치료하는데 사용하기 위한 약학적 조성물은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과, 하나 이상의 제제 예컨대 CFTR 조절제, 예를 들어 다른 CFTR 강화제, CAL (CFTR-관련 리간드) 억제제를 포함하는 CFTR 교정제, CFTR 생산 교정제 또는 관독-통과제 (read-through agent), CFTR-Dab2 (Disabled homolog 2) 억제제를 포함하는 CFTR 안정화제, 또는 CFTR 증폭제; 상피 소듐 채널 (ENaC) 억제제/차단제; 올리고 뉴클레오티드 패치; 자가포식 유도제 (autophagy inducer); 히스톤 탈아세틸화 효소 (HDAC) 억제제를 포함하는 단백질 항상성 조절제 (proteostasis modulator); 점액 용해제, 기관지 확장제, 항생제, 항감염제, 항염증제, 항콜린성, 비만 세포 안정화제, 코르티스테로이드, 영양제 또는 효소 대체물과 같은 보조 치료제 (supportive therapies)를 포함할 수 있다.
- [0240] 병용(combination)에는 특정 등급 (particular class)의 제제로부터 둘 이상의 제제가 포함될 수 있다; 예를 들어, 화학식 I의 화합물과 2 개 이상의 CFTR 교정제의 병용. 화학식 I의 화합물 및 이의 조성물과 병용하여(조합하여) 사용될 수 있는 약학적 활성제는 다음을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다:
- [0241] (i) CFTR 강화제, 예컨대 VX-770 (ivacaftor), GLPG-1837, GLPG-2451, QBW-251, GLPG-3067, FDL-129, CTP-656, FDL-176, PTI-P271, 및 CTP-656;
- [0242] (ii) CFTR 교정제, 예컨대 VX-809 (lumacaftor), VX-661 (tezacaftor), VX-983 VX-152, VX-440, VX-659, GLPG-2737, P247-A, FDL-169, FDL-304, GLPG-2222, GLPG-2665, GLPG-2851, PTI-C1811, NU-001, 및 NU-002
- [0243] (iii) CFTR 증폭제 (amplifiers), 예컨대 PTI-428 및 PTI-130
- [0244] (iv) 관독-통과제 (Read-through agents), 예컨대 아탈루렌 (ataluren)
- [0245] (v) CFTR 안정화제, 예컨대 N91115 (cavosonstat, S-니트로소글루타치온(nitrosoglutathione) 리덕타아제 및 "GSNOR" 억제제)
- [0246] (vi) 상피 (epithelial) 소듐 채널 (ENaC) 억제제, 예컨대 SPX-101, QBW-276 및 VX-371;
- [0247] (vii) 올리고뉴클레오티드 패치, 예컨대 QR-010
- [0248] (viii) 자가포식 (autophagy) 유도제, 예컨대 CX-4945, 시스테아민 및 EGCG (epigallocatechin gallate), 시스 타민 및 라파마이신의 병용(조합)
- [0249] (ix) 단백질 항상성 (proteostasis) 조절제, 예컨대 4-페닐부티레이트 (4-PBA)를 포함하는 히스톤 탈아세틸화 효소(histone deacetylase, HDAC) 억제제
- [0250] (x) 지지 치료 (Supportive therapies), 예컨대 알부테롤, 살메테롤, 시프로플록사신, 플루티카손, 프레드니손, 이프라트로퓜 브로마이드, 리파아제, 프로테아제 및 아밀라아제
- [0251] 본 발명은 전술한 치료 방법을 수행하는데 사용하기에 적합한 키트를 추가로 포함한다. 일 실시양태에서, 키트는 하나 이상의 추가의 치료제와 선택적으로 병용된 하나 이상의 본 발명의 화합물을 포함하는 제1 투여형

(first dosage form) 및 본 발명의 방법을 수행하기에 충분한 양으로 존재하는 투여량을 위한 용기를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 키트는 선택적으로 하나 이상의 추가의 치료제와 함께 하나 이상의 본 발명의 화합물을 포함한다.

[0252] 일반적인 합성 기법(schemes)

[0253] 본 발명의 화합물은 유사한 구조의 화합물의 제조를 위한 당업계에 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 특히, 본 발명의 화합물은 하기 반응식을 참조하여 기술된 절차 또는 실시예에 기재된 특정 방법에 의해, 또는 둘 중 어느 하나와 유사한 방법으로 제조될 수 있다.

[0254] 당업자는 하기 반응식에 설명된 실험 조건은, 나타낸 전환 반응을 수행하기 위한 적합한 조건의 예시이며, 화학식 (I)의 화합물의 제조에 사용되는 정확한 조건을 변화시키는 것이 필요할 수 있거나 바람직할 수 있음을 이해할 것이다. 반응식에서 기술된 것과 다른 순서로 변환을 수행하거나, 하나 이상의 변환(transformations)을 변형시켜(modify) 본 발명의 목적하는 화합물을 제공하는 것이 필요하거나 바람직할 수 있음이 또한 이해될 수 있다.

[0255] 화학식 I의 모든 유도체는 하기 제시된 일반적인 방법에 기재된 절차 또는 이의 일상적 변형에 의해 제조될 수 있다. 본 발명은 또한 여기에 사용된 임의의 신규한 중간체에 추가하여, 화학식 I의 유도체의 제조 방법 중 임의의 하나 이상을 포함한다. 당업자는 하기 반응이 열적으로 또는 마이크로파 조사하에 가열될 수 있음을 이해할 것이다.

[0256] 하기 경로는, 실시예 및 제조예에서 언급된 것을 포함하여, 화학식 I의 화합물을 합성하는 방법을 예시한다. 당업자는 본 발명의 화합물 및 이의 중간체가 본원에 구체적으로 기술된 방법 이외의 방법에 의해, 예를 들어 본원에 기재된 방법의 적용에 의해, 예를 들어 당업계에 공지된 방법에 의해 제조될 수 있음을 이해할 것이다. 합성, 작용기 상호 전환, 보호기의 사용 등에 대한 적합한 가이드는 예를 들면 다음과 같다: "Comprehensive Organic Transformations" by RC Larock, VCH Publishers Inc. (1989); "Advanced Organic Chemistry" by J. March, Wiley Interscience (1985); "Designing Organic Synthesis" by S Warren, Wiley Interscience (1978); "Organic Synthesis - The Disconnection Approach" by S Warren, Wiley Interscience (1982); "Guidebook to Organic Synthesis" by RK Mackie and DM Smith, Longman (1982); "Protective Groups in Organic Synthesis" by TW Greene and PGM Wuts, John Wiley and Sons, Inc. (1999); 및 "Protecting Groups" by PJ Kocienski, Georg Thieme Verlag (1994); 및 상기 표준 연구(standard work)의 임의의 업데이트 버전.

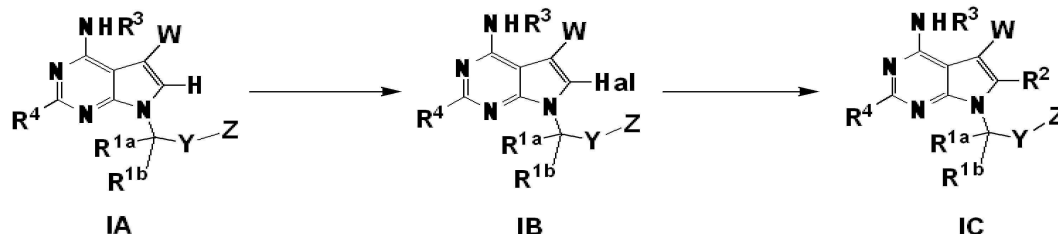
[0257] 또한, 당업자는 바람직하지 않은 부반응을 방지하기 위해 하나 이상의 민감성 기(sensitive groups)를 보호하는 것이 본 발명의 화합물의 합성의 임의의 단계에서 필요하거나 바람직할 수 있음을 이해할 것이다. 특히, 아미노 또는 카르복실산 기를 보호하는 것이 필요하거나 바람직할 수 있다. 본 발명의 화합물의 제조에 사용된 보호기는 통상적인 방식으로 사용될 수 있다. 예를 들어, 본원에 참고로 인용된 in 'Greene's Protective Groups in Organic Synthesis' by Theodora W Greene and Peter GM Wuts, fifth edition, (John Wiley and Sons, 2014)를 참조한다. 이는 그러한 그룹을 제거하는 방법을 설명한다.

[0258] 하기 일반 합성 방법에서, 달리 특정하지 않는 한, 치환기(치환체)는, 상기 화학식 I의 화합물을 참조로 하여, 상기 정의된 바와 같다. 용매의 비율이 주어지면, 그 비율은 달리 명시하지 않는 한 부피 기준이다.

[0259] 본 발명의 화합물은 유사한 구조의 화합물의 제조를 위한 당업계에 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 특히, 본 발명의 화합물은 하기 반응식을 참조하여 기술된 절차 또는 실시예에 기재된 특정 방법에 의해 또는 둘 중 어느 하나와 유사한 방법으로 제조될 수 있다. 당업자는 하기 반응식에 설명된 실험 조건이 제시된 전환 반응을 수행하기 위한 적합한 조건의 예시이며, 화학식 1의 화합물의 제조에 사용된 정확한 조건을 변화시키는 것이 필요하거나 바람직할 수 있음을 이해할 것이다.

[0260] 제1 프로세스에 따르면, 반응식 1에 도시된 바와 같이 화학식 (IA)의 화합물 ($R^2 = CN$ 인 화합물)은 화학식 (IA) 및 (IB)의 화합물로부터 제조될 수 있다.

[0261] 반응식 1



[0262]

[0263] 반응식 1에서, 화학식 (IA)의 화합물은 화학식 (IB)의 화합물로 전환되고, 여기서 적합한 할로겐화제, 예컨대 N-(Hal)숙신이미드 (succinimide), 바람직하게는 NBS, 0 °C와 같은 적절한 온도에서 DCM 또는 DMF와 같은 적절한 용매 중에서, 예컨대 N-(Hal)숙신이미드 (succinimide), 바람직하게는 NBS와 같은 할로겐화제를 이용한 처리에 의해, Hal는 클로로, 브로모 또는 아이오도 (바람직하게는 브로모)이다.

[0264] 당업자는 Br과 같은 적절한 할로겐 기를 구체적으로 도입하기 위한 대안적인 방법이 다른 시약, 용매 및 온도를 사용하여 달성될 수 있음을 또한 알고 있다. 화학식 (IB)의 화합물은 적절한 온도에서 DMF 또는 NMP와 같은 적절한 용매 중에서 Pd(dppf)Cl₂ (또는 Pd₂(dba)₃ 플러스 dppf)와 같은 적합한 촉매의 존재하에 Zn(CN)₂ 또는 CuCN과 같은 시안화물의 적합한 유기금속 소스로 처리하는 것에 의해 화학식 IC의 화합물로 전환된다. 당업자는 대체 커플링 파트너, 금속 및 용매 조합을 포함하는 대안적인 유기 금속 커플링 전략이 사용될 수 있음을 또한 알고 있다. 당업자는 화학식 (IB)의 화합물이 상기 기재된 바와 같이 제조되고 분리되거나 화학식 (IC)의 화합물을 유도하는 순차적 반응 전략에서 분리하지 않고 그 자리에서 제조됨을 잘 이해하고 있다.

[0265] 화학식 IA, IB 또는 IC의 화합물의 경우 R^{1a} 및 R^{1b}가 상이한 그룹 (예를 들어, R^{1a}가 (C₁-C₃) 알킬이고 R^{1b}가 H인 경우)은 키랄 중심의 존재를 유도하고, 당업자는 화학식 (IA), (IB) 또는 (IC)의 화합물의 (+) 및 (-) - 거울상 이성질체 모두를 획득하기 위해 SFC 크로마토그래피와 같은 적합한 분리 방법을 사용하여 개개의 거울상 이성질체가 획득될 수 있음을 잘 알고 있다.

[0266] 화학식 (IA), (IB) 또는 (IC)의 화합물의 개개의 거울상 이성질체가 전술한 바와 같이 제조되고 분리되거나 적절한 분리 기술, 예를 들어 필요한 거울상 이성질체를 분리하는 필요한 것으로 판단되는 적합한 이동상으로 용리시키는 적합한 키랄 고정상을 사용하는 HPLC와 같은 대안적인 분리 기술을 사용하여 분리될 수 있음을 당업자는 잘 이해하고 있다.

[0267] 제2 프로세스에 따라, 반응식 2에 도시된 바와 같이 화학식 (II) 및 (III)의 화합물로부터 화학식 (ID)의 화합물 (R² = H, CN, (C₁-C₃) 알킬)을 제조할 수 있다.

[0268] 반응식 2



[0269]

[0270] 반응식 2에서, Hal이 클로로, 브로모 또는 아이오도인 화학식 (ID)의 화합물은 필요하다면 보로닉(boronic) 에스테르 형성에 앞서 스즈키 (Suzuki) 교차-커플링(결합) 반응과 같은 적합한 유기금속 교차-커플링 반응을 사용하여 화학식 (II) 및 (III)의 화합물로부터 제조될 수 있다. 전형적인 스즈키 교차-커플링(결합) 조건은 열적으로 또는 마이크로파 조사하에서 상승된 온도에서, 수성 디옥산 또는 메탄올 중에서 무기 염기의 존재하에, 적합한 포스핀 리간드를 함유하는 팔라듐 촉매를 포함한다. 바람직한 조건은 실온 내지 120 °C에서 수성 디옥산 또는 메탄올 중의 소듐, 세슘 또는 포타슘 카보네이트와 함께 Pd(OAc)₂, Pd(dppf)Cl₂ 또는 Pd(PPh₃)₄를 포함한다.

[0271] 전형적인 보로닉(boronic) 에스테르 형성 조건은 환류시 디옥산 중의 화학식 W-Q의 화합물 (여기서 Q = 클로로,

브로모 또는 아이오도)와 함께 비스피나콜라토디보론 (bispinacolatodiboron), Pd(dppf)Cl₂ 및 포타슘 아세테이트를 포함한다.

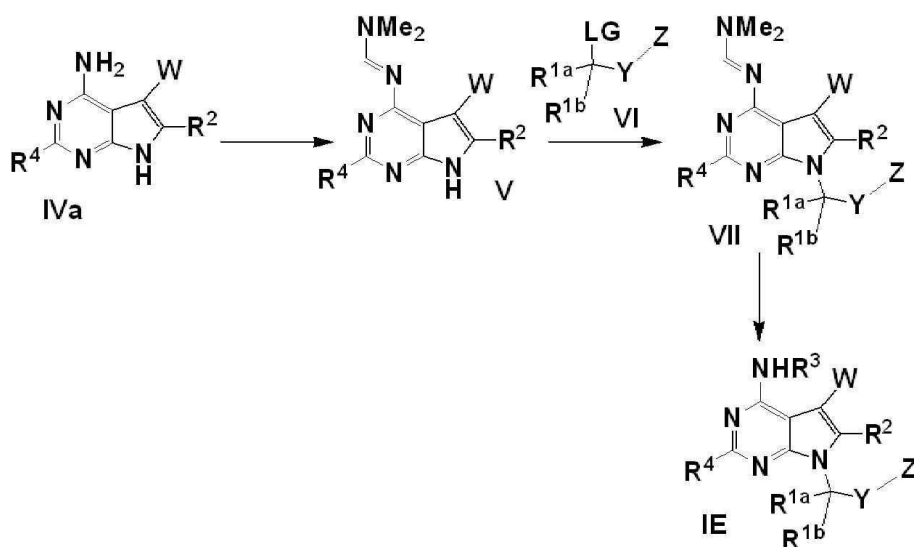
[0272] 대안적으로, 화학식 (ID)의 화합물은 화학식 (II) 및 화학식 (III)의 화합물 (Q = SnRy3이고, Ry는 알킬 (예를 들어, 부틸))을 필요에 따라 아릴스탈난 (arylstannane) 형성 반응에 앞서 사용하여 미기타-코스기-스틸 (Migita-Kosugi-Stille) 커플링과 같은 대체 교차-커플링(교차) 전략에 의해 제조될 수 있다.

[0273] 화학식 (ID)의 화합물은 또한, 실온과 같은 적합한 온도에서, THF와 같은 적합한 용매 중에서, s-Phos와 같은 적합한 포스핀 리간드 존재 하에서, Pd(OAc)₂와 같은 팔라듐 촉매와 함께 화학식 (III) (여기서, Q = ZnBr)과 같은 적절한 아연 시약을 사용하여 화학식 (II)의 화합물로부터 제조될 수 있다.

[0274] 화학식 (ID)의 화합물은 또한, 50 °C와 같은 적당한 온도에서, 무기 염기의 존재에서의 팔라듐 촉매의 존재하에, 화학식 (II)의 화합물 및 화학식 (III)의 화합물 (여기서 Q = H)을 사용하는 C-H 활성화 전략에 의해 제조될 수 있다. 전형적인 조건은 소듐 아세테이트 및 Bu₄NCI과 함께 Pd(OAc)₂를 포함한다. 당업자는 대안 조건이 이용 가능하고 기질의 반응성에 따라 선택될 수 있음을 알 것이다. 화학식 (III)의 화합물은 상업적으로 또는 본원에 기재된 방법과 유사하게 수득될 수 있다.

[0275] 제3 프로세스에 따라, 반응식 3에 도시된 바와 같이 화학식 (IVa), (V), (VI) 및 (VII)의 화합물로부터 화학식 (IE)의 화합물을 제조할 수 있다.

[0276] 반응식 3



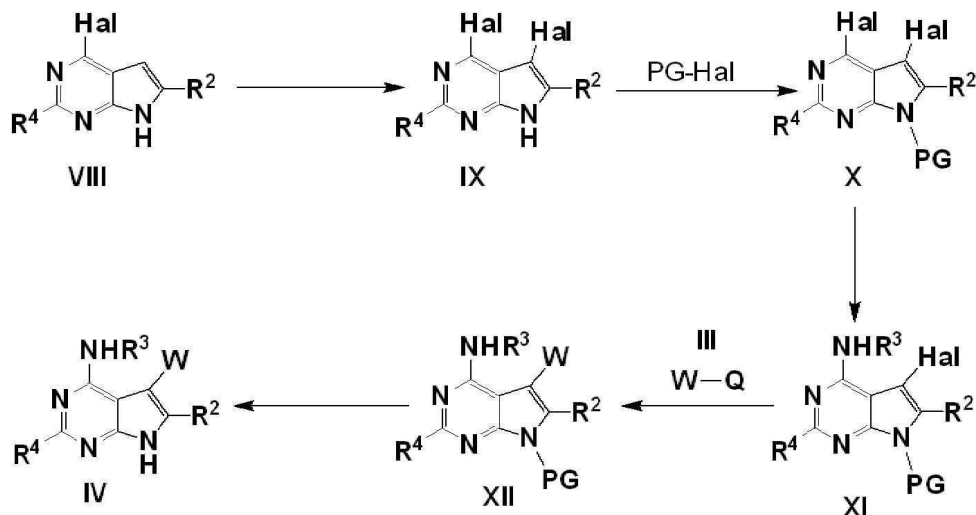
[0277]

[0278] 반응식 3에서, 화학식 (IE)의 화합물 (R² 및 R³은 H임)은 밀폐된 튜브 내에서 적절한 시간(예컨대, 18 시간) 동안, 70 °C와 같은 적합한 온도에서, MeOH와 같은 적절한 용매 중의 수성 암모늄 하이드록사이드 용액의 반응에 의해 화학식 (VII)의 화합물로부터 제조될 수 있다.

[0279] 화학식 (VII)의 화합물은 80 °C와 같은 적합한 온도에서 DMF와 같은 적합한 용매 중의 Cs₂CO₃와 같은 적합한 염기의 존재하에서, 화학식 (V) 및 (VI)의 화합물 (LG는 할로젠, 특히 염소 원자 또는 메실레이트와 같은 적합한 이탈기임)과의 적절한 알킬레이션 반응에 의해 제조될 수 있다. 화학식 (VI)의 화합물은 상업적으로 또는 본원에 기재된 방법과 유사하게 수득될 수 있다. 화학식 (V)의 화합물은 실온 내지 100 °C, 바람직하게는 50 °C의 적합한 온도에서 DMF-DMA와의 반응에 의해 화학식 (IVa)의 화합물로부터 제조될 수 있다.

[0280] 화학식 (IV)의 화합물은 반응식 4에 도시된 바와 같이 화학식 (III), (VIII), (IX), (X), (XI) 및 (XII)의 화합물로부터 제조될 수 있다.

반응식 4

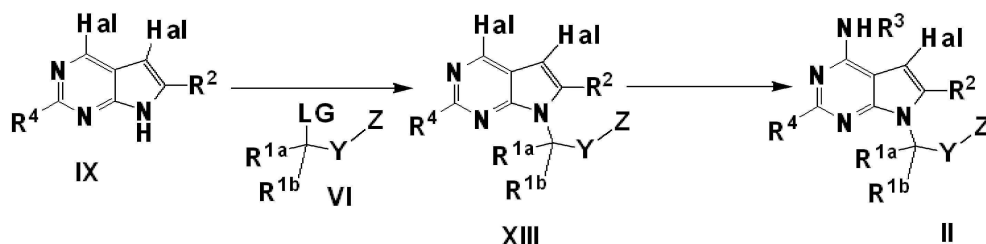


반응식 4에서, Hal은 클로로, 브로모 또는 아이오도이고; PG는 당업자에 의해 이해되는 적합한 보호기이다; 화학식 III의 화합물 (W-Q)은 반응식 2에서 정의된 바와 같다. 화학식 (IX)의 화합물은 화학식 (VIII)의 화합물의 할로겐화에 의해 제조될 수 있다. 화학식 (IX)의 화합물은 적절한 온도 예컨대 0 °C에서, DCM 또는 DMF와 같은 적절한 용매에서, 적절한 할로겐화제, 예컨대 N-(Hal)숙신이미드, 바람직하게는 NIS로 화학식 (VIII)의 화합물을 처리함으로써 제조될 수 있다. 당업자는 또한 대체 시약, 용매 및 온도를 사용하여 아이오드와 같은 적합한 할로겐 기를 특이적으로 도입하기 위한 대안적인 방법이 달성 가능하다는 것을 알고 있다. 당업자는 또한 할로겐, 용매 및 온도 조합의 다른 소스를 포함하는 대안적 할로겐화 전략이 사용될 수 있음을 알고 있다.

당업자는 화학식 (IX)의 화합물을 상기 기재된 바와 같이 제조하고 단리시키거나 화학식 (X)의 화합물을 유도하는 순차적 반응 전략에서 단리하지 않고 그 자리에서 제조함을 잘 이해할 수 있다. 화학식 (IX)의 화합물은, 적절한 온도 예컨대 0 °C 내지 실온에서, 적절한 용매 예컨대 THF에서, SEMCl와 화학식 (IX)의 화합물 및 적합한 염기, 예컨대 NaH와의 반응에 의한 적합한 보호기, 예컨대 트리메틸실릴옥시메틸 (SEM)을 사용하여 화학식 (IX)의 화합물로부터 제조될 수 있다. 화학식 (XI)의 화합물 (R³은 H 임)은, 밀폐된 튜브 내에서 적절한 시간 예컨대 18 시간 동안, 적당한 온도 예컨대 70 °C에서 MeOH와 같은 적합한 용매 중의 수성 암모늄 하이드록사이드 용액의 반응에 의해, 화학식 (X)의 화합물로부터 제조될 수 있다. 또한, 화학식 (XI)의 화합물 (R³은 (C₁-C₃) 알킬임)은, 밀폐된 튜브 내에서 적당한 온도 예컨대 70 °C의 온도에서 THF와 같은 적당한 용매 중의 메틸아민과 같은 적절한 1급 아민과의 반응에 의해, 화학식 (X)의 화합물로부터 제조될 수 있다. 화학식 (XII)의 화합물은, 반응식 2에 기술된 바와 같이, 만일 필요하다면 보로닉 에스테르 반응에 앞서, 스즈키 교차-커플링(결합) 반응과 같은 적합한 유기금속 교차-커플링 반응을 사용하여 화학식 (XI) 및 (III)의 화합물로부터 제조될 수 있다. 전형적인 보로닉 에스테르 형성 조건은 환류하에서 디옥산 중의 화학식 (III)의 화합물 (여기서, Q = Hal)과 함께 비스피나콜라토디보론, Pd(dppf)Cl₂ 및 포타슘 아세테이트를 포함한다. 대안적으로, 화학식 XII의 화합물은, 필요에 따라 아릴스탄난 (arylstannane) 형성 반응에 앞서 화학식 (XII) 및 화학식 (III)의 화합물 (여기서 Q = SnR₃^y)을 사용하는 Migita-Kosugi-Stille 커플링과 같은 대체 (alternative) 교차-커플링 전략에 의해 제조될 수 있다. 화학식 (IV)의 화합물은, 적절한 온도 예컨대 0 °C 내지 실온에서, 선택적으로 적합한 용매 예컨대 DCM 에서, 순수한(neat) TFA와 같은 적절한 탈보호 방법 (deprotection method)을 사용하여, 화학식 (XII)의 화합물 (여기서 PG = SEM)로부터 제조될 수 있다. 당업자는, 0 °C 내지 70 °C와 같은 적절한 온도에서, THF와 같은 적합한 용매에서, TBAF와 같은 대안적인 탈보호 방법을 사용할 수 있음을 잘 알고 있다.

화학식 II의 화합물은 반응식 5에 도시된 바와 같이 Hal이 클로로, 브로모 또는 아이오도인 화학식 (VI), (IX) 및 (XIII)의 화합물로부터 제조될 수 있다.

[0286] 반응식 5

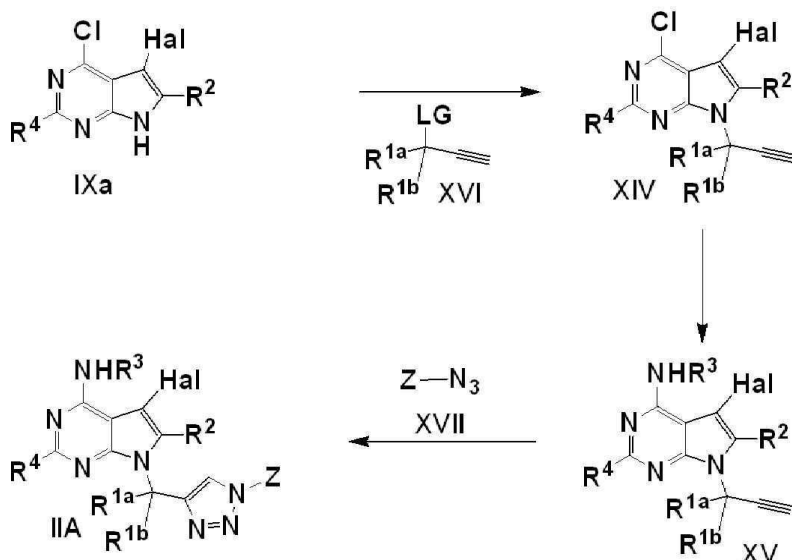


[0287]

[0288] 화학식 (XIII)의 화합물은, 적합한 온도 예컨대 80 °C에서, DMF와 같은 적합한 용매에서, 적합한 염기 예컨대 Cs₂CO₃의 존재하에서, 화학식 (IX) 및 화학식 (VI)의 화합물 (LG는 할로젠, 특히 염소 원자 또는 메실레이트와 같은 적합한 이탈기임)로부터 제조될 수 있다. 당업자는 적합한 온도 예컨대 0 °C 내지 실온에서 THF와 같은 적합한 용매에서 DIAD 및 PPh₃과 같은 적절한 알코올을 활성화 시약을 사용하는 화학식 (IX) 및 (VI)의 화합물 (여기서 LG는 OH임)과의 미츠노부 (Mitsunobu) 반응과 같은 화학식 (XIII)의 화합물을 제조하기 위한 대안적인 방법이 이용 가능하다는 것을 잘 알고 있다. 화학식 (II)의 화합물 (R³은 H임)은 밀폐된 튜브 내에서 적절한 시간 예컨대 18 시간 동안 70 °C와 같은 적당한 온도에서 MeOH와 같은 적합한 용매 중의 수성 암모늄 하이드록사이드 용액의 반응에 의해 화학식 (XIII)의 화합물로부터 제조될 수 있다. 또한, 화학식 (II)의 화합물 (R³은 (C₁-C₃) 알킬임)은 밀폐된 튜브 내에서 적절한 온도 예컨대 70 °C에서, THF와 같은 적절한 용매에서 메틸아민과 같은 적절한 1급 아민과의 반응에 의해 화학식 (XIII)의 화합물로부터 제조될 수 있다.

[0289] 반응식 6에 도시된 바와 같이, 화학식 (IIA)의 화합물 (여기서 Y는 1,2,3-트리아졸임)은 화학식 (IXa), (XIV), (XV), (XVI) 및 (XVII)의 화합물로부터 제조될 수 있고, 여기서 Hal은 클로로가 클로로, 브로모 또는 아이오도이다.

[0290] 반응식 6



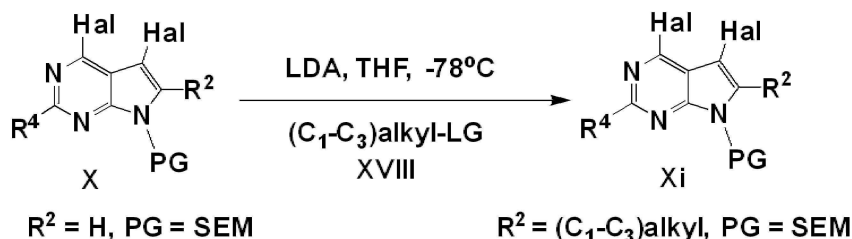
[0292]

[0293] 화학식 (IIA)의 화합물은, 적합한 온도 예컨대 0 °C 내지 실온에서, 적합한 용매 예컨대 톨루엔 및 tBuOH 및 적합한 염기 예컨대 DIPEA 하에서 CuI와 같은 촉매를 사용한 적합한 1,3-쌍극 (dipolar) 고리 부가 반응 예컨대 구리 촉매된 클릭 반응을 사용하여, 화학식 (XV) 및 (XVII)의 화합물로부터 제조될 수 있다. 당업자는 헤테로사이클 형성의 다른 방법이 또한 가능하다는 것을 잘 이해하고 있다. 화학식 (XV)의 화합물 (R³은 H임)은 밀폐된 튜브 내에서 적절한 시간 예컨대 18 시간 동안 적절한 온도 예컨대 70 °C에서 적합한 용매, 예컨대 MeOH 중의 수성 암모늄 하이드록사이드 용액의 반응에 의해 화학식 (XIV)의 화합물로부터 제조될 수 있다. 또한, 화학식 XV의 화합물 (R³은 (C₁-C₃) 알킬임)은 밀폐된 튜브 내에서 적절한 온도 70°C에서 적절한 용매, 예컨대 THF 중에서 메틸 아민과 같은 적절한 1 급 아민과의 반응에 의해 화학식 (XIV)의 화합물로부터 제조될 수 있다. 화학식

XIV의 화합물은, 필요하다면 적합한 작용기 상호-전환 반응 예컨대 당업자에게 공지된 방법을 사용하여 알코올 (LG = OH)을 클로라이드 (LG = Cl)로 전환시키는 반응에 앞서, 적합한 온도 예컨대 80 °C에서 적합한 용매 예컨대 DMF 에서 적합한 염기 예컨대 Cs₂CO₃의 존재하에서, 화학식 (IXa) 및 화학식 (XVI)의 화합물 (LG는 적합한 이탈기, 예컨대 할로젠, 특히 염소 원자 또는 메실레이트임)로부터 제조될 수 있다.

[0294] 반응식 7에 도시된 바와 같이, 화학식 (Xi)의 화합물 (여기서 R² = (C₁-C₃)알킬, PG = SEM이고 Hal은 클로로, 브로모 또는 아이오도임)은 화학식 (X)의 화합물 (여기서 R² = H이고 Hal은 클로로, 브로모 또는 아이오도임)로부터 제조될 수 있다.

[0295] 반응식 7

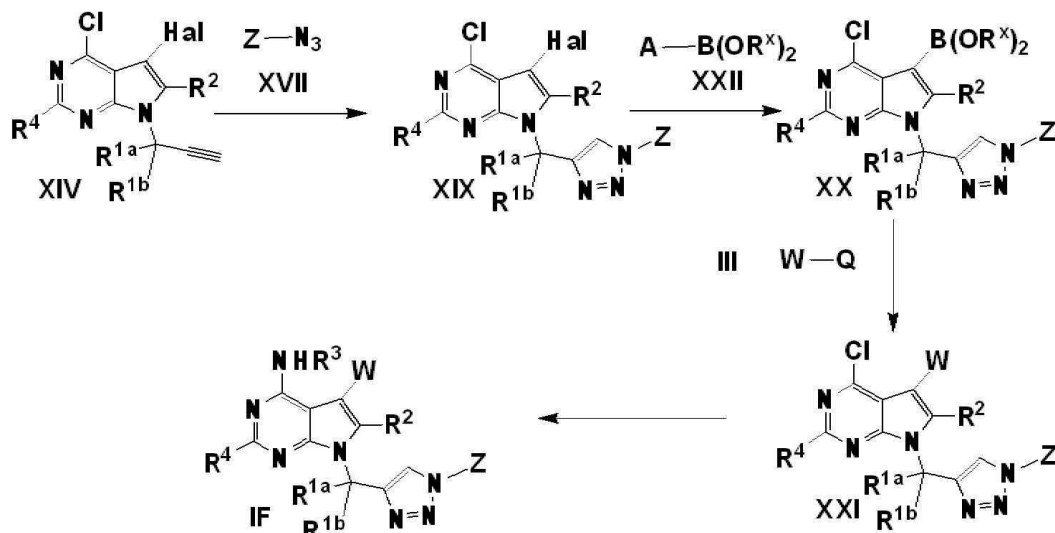


[0296]

[0297] 화학식 (Xi)의 화합물 (여기서 R² = (C₁-C₃) 알킬 및 PG = SEM)은, 적합한 용매 예컨대 THF 중에서, 적합한 온도 예컨대 -78°C에서 적합한 비양자성(aprotic) 염기 예컨대 LDA를 사용하여, 화학식 (X)의 화합물 (여기서 R² = H 및 PG = SEM) 및 화학식 (XVIII)의 화합물로부터 제조될 수 있다. 당업자는, 선택적인 리간드-유도된 탈양성자화-알킬레이션의 대안적인 방법이 적절한 용매 중에서 적합한 온도에서 대안적인 PG, 염기 및 알킬화 그룹 조합과 함께 사용될 수 있다는 것을 잘 이해할 수 있다.

[0298] 반응식 8에 도시된 바와 같이, 화학식 (IF)의 화합물은 화학식 (III), (XVII), (XIV), (XIX), (XX), (XXI) 및 (XXII)의 화합물로부터 제조될 수 있고, 여기는 Q는 Hal이고 Hal은 클로로, 브로모 또는 아이오도이다.

[0299] 반응식 8



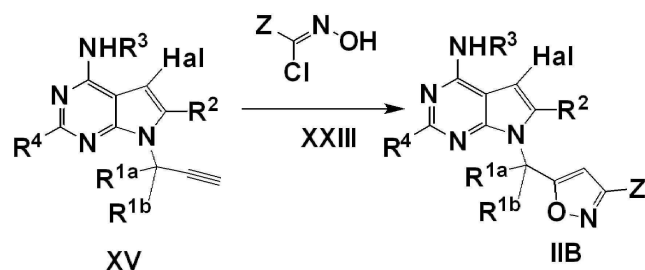
[0300]

[0301] 화학식 (IF)의 화합물은 반응식 4, 5 및 6과 유사하게 적절한 할로젠 치환에 의해 화학식 (XXI)의 화합물로부터 제조될 수 있다. 화학식 (XXI)의 화합물은 반응식 8에 기재된 바와 같은 스즈키 교차-커플링 반응과 같은 적합한 유기금속 교차-커플링 반응에 의해 화학식 (XX) 및 화학식 (III)의 화합물 (여기서 Q = Hal)로부터 제조될 수 있다. 전형적인 스즈키 교차-커플링 조건은 열적으로 또는 마이크로파 조사하에서 상승된 온도에서 수성 디옥산 또는 메탄올 중에서, 무기 염기의 존재하에 적합한 포스핀 리간드를 함유하는 팔라듐 촉매를 포함한다. 바람직한 조건은 실온 내지 120 °C에서 수성 디옥산 또는 메탄올 중의 소듐, 세슘 또는 칼륨 카보네이트와 함께 Pd(OAc)₂, Pd(dppf)Cl₂ 또는 Pd(PPh₃)₄ 를 포함한다. 화학식 (XX)의 화합물은 보로닉 에스테르 형성 반응에 의해

화학식 (XIX) 및 (XXII)의 화합물로부터 제조될 수 있다. 전형적인 보로닉 에스테르 형성 조건은 환류하에서 디옥산 중의 비스피나콜라토디보론과 함께 Pd(dppf)Cl₂ 및 포타슘 아세테이트를 포함한다. 화학식 (XIX)의 화합물은, 적합한 온도 예컨대 대 0 °C 내지 실온에서 적합한 용매, 예컨대 톨루엔 및 tBuOH 및 적합한 염기, 예컨대 DIPEA 하에서 CuI와 같은 촉매를 사용한 적절한 1,3-쌍극 고리 부가 반응 예컨대 구리 촉매된 클릭 반응을 사용하여, 화학식 (XIV) 및 (XVII)의 화합물로부터 제조될 수 있다. 당업자는 헤테로사이클 형성의 대안적 방법이 가능하다는 것을 또한 잘 이해하고 있다.

[0302] 화학식 (IIB)의 화합물은 반응식 9에 도시된 바와 같이 화학식 (XV) 및 (XXIII)의 화합물로부터 제조될 수 있고, Hal은 클로로, 브로모 또는 아이오도이다.

[0303] 반응식 9

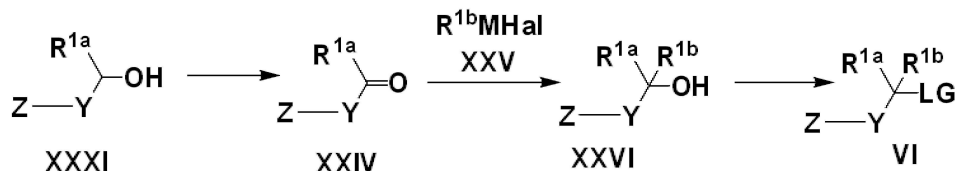


[0304]

[0305] 화학식 (IIB)의 화합물은 적절한 시간 예컨대 16 시간 동안 적합한 온도 0 °C 내지 60 °C에서 적합한 염기 예컨대 Et₃N의 존재 하에서 적합한 용매 예컨대 톨루엔에서의 적절한 1,3-쌍극 고리 부가 반응에 의해 화학식 (XV) 및 (XXIII)의 화합물로부터 제조될 수 있다.

[0306] 화학식 (VI)의 화합물은 반응식 10에 도시된 바와 같이, 화학식 (XXXI), (XXIV), (XXV) 및 (XXVI)의 화합물로부터 제조될 수 있고, Hal이 클로로, 브로모 또는 아이오도이고; M은 적합한 금속이다.

[0307] 반응식 10

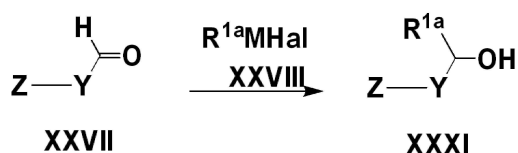


[0308]

[0309] 화학식 (VI)의 화합물 (여기서 LG = Cl)은 순수한(neat) SOCl₂와 같은 적절한 염소 처리 (chlorination)에 의해 또는 적합한 온도에서 적합한 용매 중에서 화학식 (XXVI)의 화합물로부터 제조될 수 있다. 화학식 (XXVI)의 화합물은 적합한 온도 예컨대 0 °C 내지 실온에서 적합한 용매 THF를 사용하여 적합한 금속 (M) 예컨대 Mg를 사용하여 적합한 유기금속 부가 반응에 의해 화학식 (XXIV) 또는 (XXV)의 화합물로부터 제조될 수 있다. 화학식 (XXIV)의 화합물은 적합한 용매 중의 MnO₂와 같은 적합한 시약을 사용하여 화학식 (XXXI)의 화합물의 적절한 산화로부터 제조될 수 있다. 당업자는 또한 대체 산화제 및 용매 조합을 포함하는 다른 산화 전략이 사용될 수 있음을 알고 있다.

[0310] 반응식 11에 도시된 바와 같이, 화학식 (XXXI)의 화합물은 대안적으로 화학식 (XXVII)의 화합물로부터 제조될 수 있고, 여기서 Hal은 클로로, 브로모 또는 아이오도이고; M은 적절한 금속이다.

[0311] 반응식 11



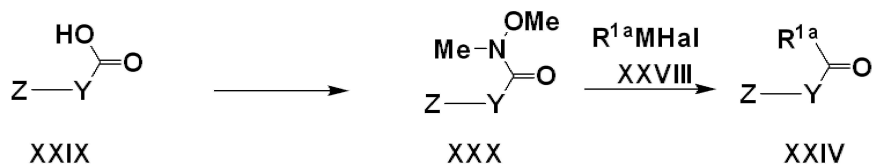
[0312]

[0313] 화학식 (XXXI)의 화합물은 환류하에서 적합한 온도 예컨대 0 °C 에서 THF와 같은 적합한 비양자성 용매에서 화학식 (XXVII)의 화합물 및 화학식 (XXVIII)의 적합한 유기 금속 화합물로부터 제조될 수 있다. 당업자는 상이한

유기 금속 친핵체를 사용하여 알킬 그룹을 알데히드에 첨가하기 위한 대안적인 방법이 유용하다는 것을 잘 알고 있다.

[0314] 반응식 12에 도시된 바와 같이, 화학식 (XXIV)의 화합물은 대안적으로 화학식 (XXVII), (XXIX) 및 (XXX)의 화합물로부터 제조될 수 있고, 여기서 Hal은 클로로, 브로모 또는 아이오도이고; M은 적절한 금속이다.

[0315] 반응식 12



[0316]

[0317] 화학식 (XXIV)의 화합물은 0 °C 내지 실온과 같은 적합한 온도에서 THF와 같은 적합한 용매 중에서 Mg와 같은 적합한 금속 (M)을 사용하여 화학식 (XXX) 및 (XXVIII)의 화합물로부터 제조될 수 있다. 화학식 (XXX)의 화합물은, 적절한 온도 예컨대 0 °C 내지 실온에서 적합한 용매 예컨대 DCM에서, 적합한 펩티드 커플링제 예컨대 HATU 존재하에서 및 적합한 염기 예컨대 DIPEA 존재하에서 화학식 (XXIX)의 화합물 및 N,O-디메틸하이드록실아민으로부터 제조될 수 있다.

[0318] 전술한 모든 일반적인 방법 스킴에서 기술된 화합물의 경우에 R^{1a} 및 R^{1b}는 키랄 중심의 존재를 유도하는 상이한 기(예를 들어, R^{1a}가 (C₁-C₃) 알킬이고 R^{1b}가 H 임)이고 이들 화합물의 (+) 및 (-)-거울상 이성질체 모두를 수득하기 위한 SFC 크로마토그래피와 같은 적절한 분리 방법을 사용하여 각각의 거울상 이성질체가 수득될 수 있음이 당업자에게 잘 이해되어 있다.

[0319] 전술한 일반적인 방법 스킴에 기술된 화합물의 개개의 거울상 이성질체가 전술한 바와 같이 제조 및 분리되거나 요구되는 거울상 이성질체를 분리하는데 필요한 것으로 판단되는 적합한 이동상으로 용리시키는 적합한 키랄 고정상을 사용하는 HPLC와 같은 대안적인 분리 기술을 사용하여 분리된다는 것이 당업자에게 잘 이해되어 있다.

[0320] 하기 비-제한적인 제조예 및 실시예는 본 발명의 화합물 및 염의 제조를 설명한다. 아래에 제시된 실시예 및 제조예 및 전술한 반응식에서, 다음의 약어, 정의 및 분석 과정이 언급될 수 있다. 당업계에서 통상적인 다른 약어가 또한 사용된다. 표준 IUPAC 명명법이 사용되었다.

[0321] 다음의 약어가 사용될 수 있다: AcOH는 아세트산이고; Ar은 아르곤; aq는 수성이다; Bn은 벤질이고; Boc는 tert-부톡시 카보닐이며; Boc₂O는 디-tert-부틸 디 카보네이트이다; br는 브로드(broad)이다; tBu는 tert-부틸이고; tBuOH는 3-급-부탄올이고; n-BuLi는 n-부틸리튬이고; Bu₄NCl은 테트라부틸 암모늄 클로라이드이다; °C는 섭씨도이다; CDCl₃는 듀테로-클로로포름이다; Cs₂CO₃는 세슘 카보네이트이다; CsF는 세슘플로라이드이다. CuCN은 구리 시아나이드이다; CuI는 구리 아이오다이드이다; δ는 화학적 이동이다; d는 이중이다; DCM은 디클로로메탄 또는 메틸렌 클로라이드이다; DIAD는 디이소프로필 아조디카르복실레이트이다; DIPEA는 N-에틸디소프로필아민 또는 N,N-디이소프로필에틸아민이고; DMA는 N,N-디메틸아세트아미드이고; DMAP는 4-디메틸아미노피리딘; DMF는 N,N-디메틸포름아미드이고; DMF-DMA는 N,N-디메틸포름아미드 디메틸 아세탈; DMSO는 디메틸설폭사이드이다; DPPA는 디페닐 포스포릴 아지드이다; Dppf는 1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센; EDA는 에틸렌 디아민이다; Et₂O는 디에틸에테르이고; EtOAc는 에틸 아세테이트이다; EtOH는 에탄올이다; Et₃N은 트리에틸아민이고; Et₃SiH는 트리에틸실란이고; g는 그램이다; HATU는 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘 3-옥시드 핵사플루오로포스페이트이다; HCl은 염산이고; HCO₂H는 포름산; HPLC는 고압 액체 크로마토그래피이다; H₂는 수소이고; H₂O는 물이다; Hr은 hour이고 hrs은 hour이다; K₂CO₃는 포타슘 카보네이트이고; KHSO₄는 황산 수소 칼륨(포타슘 하이드로젠 설페이트)이다; KOAc는 아세트산 칼륨(포타슘 아세테이트)이다; K₃PO₄는 포타슘 포스페이트이다; L은 리터이다; LCMS는 액체 크로마토그래피 질량 분광법이다; LDA는 리튬 디이소프로필아미드 LiAlH₄ 또는 LAH는 리튬 알루미늄 하이드라이드이고; LiCl은 염화 리튬(리튬 클로라이드)이다; LiHMDS는 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드이다; LiOH · H₂O는 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트이다; Li-Selectride®는 리튬 트리-sec-부틸보로하이드라이드이다; m은 멀티플렛(multiplet)이고; M은 몰(molar)이다; MeCN은 아세토니트릴이다; MeMgBr은 메틸 마그네슘 브로마이드이고; MeOH는 메탄올이고; 2-MeTHF는 2-메틸 테트

라하이드로푸란이고; mg은 밀리그램; $MgSO_4$ 는 황산 마그네슘(마그네슘 설페이트)다; MHz는 메가 헤르츠(mega Hertz)이고; min은 분(minutes)이고; mL는 밀리리터; mmol은 밀리몰이다; MnO_2 는 이산화망간이다; mol은 몰(mole); MS m/z는 질량 스펙트럼 피크이고; MTBE는 tert-부틸 메틸 에테르이고; $MsCl$ 은 메실 클로라이드이다; NaCN은 시안화 나트륨(소듐 시아나이드)이다; $NaBH_4$ 는 소듐(나트륨) 보로하이드라이드이고; Na_2CO_3 는 소듐 카보네이트(탄산 나트륨)이고; NaH는 소듐 하이드라이드(수소화 나트륨)이다; $NaHCO_3$ 는 소듐 하이드로젠 카보네이트(탄산 수소 나트륨)이다; $NaHSO_4$ 는 소듐 하이드로젠 설페이트(황산 수소 나트륨)이고; NaHMDS는 소듐 비스(트리메틸실릴 아미드)이다; NaOH는 소듐 하이드록사이드(수산화 나트륨)이다; NaOAc는 소듐 아세테이트(아세트산 나트륨)이다; NaOMe은 소듐 메톡사이드이다; Na_2SO_4 는 소듐 설페이트(황산 나트륨)이다; $Na_2S_2O_3$ 는 소듐 티오설페이트이다; NBS는 N-브로모숙신이미드이다; NCS는 N-클로로숙신이미드이다; NH_3 는 암모니아이고; NH_4Cl 은 암모늄 클로라이드이다; NH_4HCO_3 는 암모늄 하이드로젠 카보네이트이다; $NH_2NH_2 \cdot H_2O$ 는 히드라진 하이드레이트(히드라진 수화물)이고; $NH_2OH \cdot HCl$ 은 하이드록실아민 하이드로클로라이드이고; NH_4OH 는 암모늄 하이드록사이드(수산화 암모늄)이고; NH_4OAc 는 암모늄 아세테이트(아세트산 암모늄)이다; NiI는 니켈 아이오다이드(요오드화 니켈)이다. NIS는 N-아이오도숙신이미드이다; nM은 나노 몰(nanomolar)이다; NMP는 1-메틸-2-피롤리돈; NMR은 핵자기공명이다; Pd/C는 탄소상의 팔라듐(palladium on carbon)이다; $Pd_2(dba)_3$ 는 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐이고; $Pd(dppf)Cl_2$ 는 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)이고; $Pd(OH)_2$ 는 팔라듐 하이드록사이드(수산화 팔라듐)이고; $Pd(OAc)_2$ 는 팔라듐 아세테이트이다; PPh_3 은 트리페닐포스핀; $Pd(PPh_3)_4$ 는 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)이고; 펫. 에테르(Pet. Ether)는 페트로리움 에테르이다; pH는 파워 오브 하이드로젠(power of hydrogen)이고; ppm은 백만분의 일(parts per million)이다; PtO_2 는 플래티늄(IV) 옥사이드(백금(IV) 산화물)이다; q는 쿼텟(quartet)이고; rt는 실온이다; RT는 머무름 시간(retention time); s는 싱글렛(singlet)이다; SCX는 강한 양이온 교환(strong cation exchange)이다; SEM-Cl은 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸 클로라이드이다; SFC는 초임계 유체 크로마토그래피(supercritical fluid chromatography)이다. S-Phos는 2-디사이클로헥실포스피노-2',6'-디메톡시바이페닐; $SOCl_2$ 는 티오닐 클로라이드이다; t는 트리플렛(triplet)이다; T3P는 프로필포스폰산 무수물이고; TBAF는 tert-부틸 암모늄 플루오라이드이고; TBD는 1,5,7-트리아자바이사이클로[4.4.0]데크(dec)-5-엔; TBME는 tert-부틸디메틸 에테르; TFA는 트리플루오로아세트산이고; TFP는 트리(2-푸릴)포스핀이고; THF는 테트라하이드로푸란이고; $Ti(OiPr)_4$ 는 티탄(IV) 이소프로폭사이드이고; TPTU는 2-(2-피리돈-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트이고; μL 는 마이크로 리터이다; μmol 은 마이크로 몰이다; XPhos는 2-디사이클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필바이페닐; $Zn(CN)_2$ 는 징크 시아나이드이다.

- [0322] 1H 및 ^{19}F 핵자기공명(NMR) 스펙트럼은 모든 경우에 제안된 구조와 일치하였다. 특징적인 화학적 시프트(δ)는 주요 피크의 지정을 위해 통상적인 약자를 사용하여 테트라메틸실란(1H -NMR에 대해)에서 ppm 다운필드(parts-per-million downfield) 및 트리클로로 플루오로-메탄(^{19}F NMR에 대해)에서 업필드(upfield)로 주어진다: 예. s, 싱글렛(singlet); d, 더블렛(doublet); t, 트리플렛(triplet); q, 쿼텟(quartet); m, 멀티플렛(multiplet); br, 브로드(broad). 일반적인 용매에는 다음과 같은 약어가 사용되었다: $CDCl_3$, 듀테로클로로포름; $DMSO-d_6$, 듀테로디메틸설풍사이드; 및 $MeOH-d_4$, 듀테로메탄올. 적절한 경우, 호변 이성질체는 NMR 데이터 내에 기록될 수 있다; 일부 교환 가능한 양성자는 보이지 않을 수도 있다.
- [0323] 질량 스펙트럼, MS (m/z)는 전자분무이온화(ESI) 또는 대기압화학적이온화(APCI)를 사용하여 기록되었다.
- [0324] 관련이 있고 별도의 언급이 없는 한, 제공된 m/z 데이터는 동위 원소 ^{19}F , ^{35}Cl , ^{79}Br 및 ^{127}I 에 대한 것이다.
- [0325] 분취 TLC 또는 실리카 겔 크로마토그래피가 사용되는 경우, 당업자는 목적하는 화합물을 정제하기 위한 적절한 용매의 임의의 조합을 선택할 수 있다.
- [0326] 하기는 본 발명의 화합물의 분석 및 정제에 사용되는 분석 및 분취 크로마토그래피 방법이다
- [0327] 분취(preparative) SFC 방법

- [0328] SFC 방법 A1: 컬럼: 룩스 셀룰로오스(Lux Cellulose)-3, 250mm × 21.2mm 5u; 이동상(Mobile Phase) - 등용매 조건: CO₂/MeOH, 80/20 (v/v)); 유속: 80.0 mL/min.
- [0329] SFC 방법 A3: 컬럼: 룩스 셀룰로오스-3, 250mm × 21.2mm 5u; 이동상 A: CO₂; 이동상 B: MeCN/MeOH, 50/50 (v/v); 등용매 조건: 70%A/30%B; 유속: 80.0 mL/min.
- [0330] SFC 방법 A4 : 컬럼: 룩스 셀룰로오스-1 250 mm × 21.2 mm 5u; 이동상 A: CO₂; 이동상 B: MeCN/MeOH, 50/50 (v/v); 등용매 조건: 75%A/25%B; 유속: 80.0 mL/min.
- [0331] SFC 방법 A6: 컬럼: 룩스 셀룰로오스-1, 250mm × 21.2mm 5u; 이동상 A: CO₂; 이동상 B: MeCN/MeOH, 50/50 (v/v); 등용매 조건: 80%A/20%B; 유속: 80.0 mL/min.
- [0332] SFC 방법 A7: 컬럼: 룩스 셀룰로오스-3, 500 mm × 21.2 mm 5u; 이동상 A: CO₂; 이동상 B: MeOH + 0.2 % NH₄OH; 등용매 조건: 70%A/30%B; 유속: 80.0 mL/min.
- [0333] SFC 방법 A9: 컬럼: 룩스 셀룰로오스-3, 500 mm × 21.2 mm 5u; 이동상 A: CO₂; 이동상 B: MeOH + 0.2 % NH₄OH; 등용매 조건: 90%A/10%B; 유속: 80.0 mL/min.
- [0334] SFC 방법 A10: 컬럼: 룩스 셀룰로오스-3, 250 mm × 21.2 mm 5u; 이동상 A: CO₂; 이동상 B: MeOH + 0.2 % NH₄OH; 등용매 조건: 92.5%A/7.5%B; 유속: 80.0 mL/min.
- [0335] SFC 방법 B1: 컬럼: 키랄 테크(Chiral Tech) OJ-H, 250 mm x 21.2 mm 5u; 이동상 A: CO₂; 이동상 B: MeOH + 0.2 % NH₄OH; 등용매 조건: 80%A/20%B; 유속: 80.0 mL/min.
- [0336] SFC 방법 B3: 컬럼: 키랄 테크 OJ-H, 250mm × 50mm 5u; 이동상 A: CO₂; 이동상 B: MeOH + 0.2 % NH₄OH; 등용매 조건: 85%A/15%B; 유속: 250.0 mL/min.
- [0337] SFC 방법 B4: 컬럼: 키랄 테크 OJ-H, 500 mm x 21.2 mm 5u; 이동상 A: CO₂; 이동상 B: MeOH + 0.2 % NH₄OH; 등용매 조건: 75%A/25%B; 유속: 80.0 mL/min.
- [0338] SFC 방법 C1: 컬럼: 키랄 테크 AS-H, 250mm x 21.2mm 5u; 이동상 A: CO₂; 이동상 B: MeOH + 0.2 % NH₄OH; 등용매 조건: 75%A/25%B; 유속: 80.0 mL/min.
- [0339] SFC 방법 C3: 컬럼: 키랄 테크 AS-H, 250 mm x 21.2 mm 5u; 이동상 A: CO₂; 이동상 B: MeOH + 0.2 % NH₄OH; 등용매 조건: 80%A/20%B; 유속 : 80.0 mL/min.
- [0340] SFC 방법 C4: 컬럼: 키랄 테크 AS-H, 250 mm x 21.2 mm 5u; 이동상 A: CO₂; 이동상 B: MeOH + 0.2 % NH₄OH; 등용매 조건: 85%A/15%B; 유속: 80.0 mL/min.
- [0341] SFC 방법 C5 : 컬럼: 키랄 테크 AS-H, 250 mm x 21.2 mm 5u; 이동상 A: CO₂; 이동상 B: MeOH + 0.2 % NH₄OH; 등용매 조건: 85%A/15%B; 유속: 80.0 mL/min.
- [0342] SFC 방법 D1: 키랄 테크 IA 250 mm x 21.5 mm 5u; 이동상 A: CO₂; 이동상 B: IPA; 등용매 조건: 60%A/40%B; 유속: 80.0 mL/min.
- [0343] SFC 방법 D4: 키랄 테크 IA 250 mm x 21.5 mm 5u; 이동상 A: CO₂; 이동상 B: MeOH; 등용매 조건: 60%A/40%B; 유속: 80.0 mL/min.
- [0344] SFC 방법 F1: 키랄 테크 OD-H 500mm x 21.5mm 5u; 이동상 A: CO₂; 이동상 B: 0.2 %의 EtOH + NH₄OH; 등용매 조건: 80%A/20%B; 유속: 80.0 mL/min.
- [0345] 분석 SFC 방법
- [0346] SFC 방법 A2: 컬럼: 룩스 셀룰로오스-3, 250 mm x 4.6 mm 5u; 이동상 A: CO₂; 이동상 B: MeOH; 구배 용리 (시간, %A, %B): (0.00 분, 95%A, 5%B), (1.00 분, 95%A, 5%B) (9.00 분, 40%A, 60%B), (9.50 분, 40%A, 60%B),

(10.00 분, 95%A, 5%B); 유속: 3.0 mL/min.

- [0347] SFC 방법 A5 : 컬럼: 룩스 셀룰로오스-1 250 mm x 4.6 mm 5u; 이동상 A: CO₂; 이동상 B: MeOH/MeCN, 50/50, (v/v); 구배 용리 (시간, %A, %B): (0.00 분, 95%A, 5%B), (1.00 분, 95%A, 5%B), (9.00 분, 40%A, 60%B), (9.50 분, 40%A, 60%B), (10.00 분, 95%A, 5%B); 유속: 3.0 mL/min.
- [0348] SFC 방법 A8: 컬럼: 룩스 셀룰로오스-3, 250 mm x 4.6 mm 5u; 이동상 A: CO₂; 이동상 B: MeOH + 0.2 % NH₄OH; 구배 용리 (시간, %A, %B): (0.00 분, 95%A, 5%B), (1.00 분, 95%A, 5%B), (9.00 분, 40%A, 60%B), (9.50 분, 40%A, 60%B), (10.00 분, 95%A, 5%B); 유속 : 3.0 mL/min.
- [0349] SFC 방법 B2: 컬럼: 키랄 테크 OJ-H, 250 mm x 4.6 mm 5u; 이동상 A: CO₂; 이동상 B: MeOH + 0.2 % NH₄OH; 구배 용리 (시간, %A, %B): (0.00 분, 95%A, 5%B), (1.00 분, 95%A, 5%B), (9.00 분, 40%A, 60%B), (9.50 분, 40%A, 60%B), (10.00 분, 95%A, 5%B); 유속: 3.0 mL/min.
- [0350] SFC 방법 C2: 컬럼: 키랄 테크 AS-H, 250 mm x 4.6 mm 5u; 이동상 A: CO₂; 이동상 B: MeOH + 0.2 % NH₄OH; 구배 용리 (시간, %A, %B): (0.00 분, 95%A, 5%B), (1.00 분, 95%A, 5%B), (9.00 분, 40%A, 60%B), (9.50 분, 40%A, 60%B), (10.00 분, 95%A, 5%B); 유속: 3.0 mL/min.
- [0351] SFC 방법 D2: 컬럼: 키랄 테크 IA 250 mm x 4.6 mm 5u; 이동상 A: CO₂; 이동상 B: MeOH + 0.2 % NH₄OH; 구배 용리 (시간, %A, %B): (0.00 분, 95%A, 5%B), (1.00 분, 95%A, 5%B), (9.00 분, 40%A, 60%B), (9.50 분, 40%A, 60%B), (10.00 분, 95%A, 5%B); 유속: 3.0 mL/min.
- [0352] SFC 방법 D3: 컬럼: 키랄 테크 IA 250 mm x 4.6 mm 5u; 이동상 A: CO₂; 이동상 B: IPA; 구배 용리 (시간, %A, %B): (0.00 분, 95%A, 5%B), (1.00 분, 95%A, 5%B) (9.00 분, 40%A, 60%B), (9.50 분, 40%A, 60%B), (10.00 분, 95%A, 5%B); 유속: 3.0 mL/min.
- [0353] SFC 방법 F2: 컬럼: 키랄 테크 OD-H 250 mm x 4.6 mm 5u ; 이동상 A: CO₂; 이동상 B: 0.2 %의 EtOH + NH₄OH; 구배 용리 (시간, %A, %B): (0.00 분, 95%A, 5%B), (1.00 분, 95%A, 5%B), (9.00 분, 40%A, 60%B), (9.50 분, 40%A, 60%B), (10.00 분, 95%A, 5%B); 유속: 3.0 mL/min.
- [0354] 분취 HPLC 방법
- [0355] HPLC 방법 C20A: 컬럼: 키랄팩 (CHIRALPAK) IC, 2.5 cm I.D. × 25 cm 길이; 등용매 이동상: DCM/MeOH, 95/5 (v/v); 유량: 30 mL/min; 온도: 35 °C.
- [0356] HPLC 방법 C20B: 컬럼: 키랄팩 IC, 5.0 cm I.D. × 25 cm 길이; 등용매 이동상: DCM/MeOH, 95/5 (v/v); 유속: 60 mL/min; 온도: 35 °C.
- [0357] HPLC 방법 C21: 컬럼: 키랄팩 IC, 5.0 cm I.D. × 25 cm 길이; 등용매 이동상: DCM/MeOH, 90/10 (v/v); 유속: 60 mL/min .
- [0358] HPLC 방법 C22A: 컬럼: 키랄팩 IC, 2.5 cm I.D. × 25 cm 길이; 등용매 이동상: DCM/MeOH/DEA, 95/5/0.1 (v/v/v); 유속: 30 mL/min; 온도: 35 °C.
- [0359] HPLC 방법 C22B: 컬럼: 키랄팩 IC, 5.0 cm I.D. × 25 cm 길이; 등용매 이동상: DCM/MeOH/DEA, 95/5/0.1 (v/v/v); 유속: 30 mL/min; 온도: 35 °C.
- [0360] HPLC 방법 C23A: 컬럼: 키랄팩 IC, 5.0 cm I.D. × 25 cm 길이; 등용매 이동상: DCM/EtOH, 90/10 (v/v); 유속: 60 mL/min; 온도: 35 °C.
- [0361] HPLC 방법 C23B: 컬럼: 키랄팩 IC, 2.5 cm I.D. × 25 cm 길이; 등용매 이동상: DCM/EtOH, 90/10 (v/v); 유속: 60 mL/min; 온도: 35 °C.
- [0362] HPLC 방법 C24A: 컬럼: 키랄팩 IC, 5.0 cm I.D. × 25 cm 길이; 등용매 이동상: DCM/EtOH, 95/5 (v/v); 유속: 60 mL/min; 온도: 35 °C.
- [0363] HPLC 방법 C24B: 컬럼: 키랄팩 IC, 2.5 cm I.D. × 25cm 길이; 등용매 이동상: DCM/EtOH, 95/5 (v/v); 유속: 60 mL/min; 온도: 35 °C.

- [0364] HPLC 방법 C25A: 컬럼: 키랄팩 IC, 5.0 cm I.D. × 25 cm 길이; 등용매 이동상: Hex/EtOH, 70/30 (v/v); 유속: 60 mL/min.
- [0365] HPLC 방법 C25B: 컬럼: 키랄팩 IC, 2.0 cm I.D. × 25 cm 길이; 등용매 이동상: Hex/EtOH, 70/30 (v/v); 유속: 9 mL/min.
- [0366] HPLC 방법 C26: 컬럼: CHIRALPAK IC, 5.0 cm I.D. × 25 cm 길이; 등용매 이동상: 헥산/IPA, 70/30 (v/v); 유속: 60 mL/min.
- [0367] HPLC 방법 C27: 컬럼: 키랄팩 IC, 5.0 cm I.D. × 25 cm 길이; 등용매 이동상: 헥산/EtOAc/DEA, 60/40/0.1 (v/v/v); 유속: 60 mL/min; 온도: 35 °C.
- [0368] HPLC 방법 C28: 컬럼: 키랄팩 IC, 2.5 cm I.D. × 25 cm 길이; 등용매 이동상: 헥산/EtOH, 85/15 (v/v); 유속: 30 mL/min.
- [0369] HPLC 방법 C29: 컬럼: 키랄팩 IC, 5.0 cm I.D. × 25 cm 길이; 등용매 이동상: DCM/EtOH, 80/20 (v/v); 유속: 60 mL/min.
- [0370] HPLC 방법 C30: 컬럼: 키랄팩 IC, 5.0 cm I.D. × 25 cm 길이; 등용매 이동상: DCM/EtOH, 75/25 (v/v); 유속: 60 mL/min.
- [0371] HPLC 방법 C31: 컬럼: 키랄팩 IC, 5.0 cm I.D. × 25 cm 길이; 등용매 이동상: DCM/EtOH/DEA, 90/10/0.1 (v/v/v); 유속: 60 mL/min.
- [0372] HPLC 방법 C32: 컬럼: 키랄팩 IC, 5.0 cm I.D. × 25 cm 길이; 등용매 이동상: DCM/EtOH/DEA, 85/15/0.1 (v/v/v); 유속: 60 mL/min.
- [0373] HPLC 방법 C33: 컬럼: 키랄팩 IC, 5.0 cm I.D. × 25 cm 길이; 등용매 이동상: 헥산/EtOH, 50/50 (v/v); 유속: 30 mL/min.
- [0374] HPLC 방법 C34: 컬럼: 키랄팩 IC, 5.0 cm I.D. × 25 cm 길이; 등용매 이동상: 100 % MeOH; 유속: 60 mL/min.
- [0375] HPLC 방법 B4: 컬럼: 키랄셀 (CHIRALCEL) OJ, 2.5 cm I.D. × 25 cm 길이; 등용매 이동상: MeOH/DEA, 90/10 (v/v); 유속: 30 mL/min; 온도: 35 °C.
- [0376] HPLC 방법 B5: 컬럼: 키랄셀 OJ, 2.5 cm I.D. × 25 cm 길이; 등용매 이동상: MeOH/DEA, 100/0.1 (v/v); 유속: 30 mL/min; 온도: 35 °C.
- [0377] HPLC 방법 B6: 컬럼: 키랄셀 OJ, 2.5 cm I.D. × 25 cm 길이; 등용매 이동상: EtOH/DEA, 100/0.1 (v/v); 유속: 30 mL/min; 온도: 35 °C.
- [0378] HPLC 방법 D4: 컬럼: 키랄팩 AD-H, 25 cm I.D. × 250 cm 길이; 등용매 이동상: EtOH/MeCN, 80/20 (v/v); 유속: 20 mL/min; 온도: 35 °C.
- [0379] HPLC 방법 D5: 컬럼: 키랄팩 AD-H, 2.5 cm I.D. × 25 cm 길이; 등용매 이동상: 헥산/EtOH, 70/30 (v/v), 유속: 30 mL/min; 온도: 35 °C.
- [0380] HPLC 방법 D6: 컬럼: 키랄팩 AD-H, 2.5 cm I.D. × 25 cm 길이; 등용매 이동상: MeOH/MeCN 90/10 (v/v); 유속: 30 mL/min.
- [0381] HPLC 방법 D7: 컬럼: 키랄팩 AD-H, 5.0 cm I.D. × 25 cm 길이; 등용매 이동상: 헥산/IPA, 70/30 (v/v); 유속: 60 mL/min.
- [0382] HPLC 방법 E3: 컬럼: 키랄팩 IE, 2.5 cm I.D. × 25 cm 길이; 등용매 이동상: 헥산/EtOH, 70/30 (v/v); 유속: 60 mL/min; 온도: 35 °C.
- [0383] HPLC 방법 E4: 컬럼: 키랄팩 IE, 5.0 cm I.D. × 25 cm 길이; 등용매 이동상: DCM/EtOH, 95/5 (v/v); 유속: 55 mL/min; 온도: 35 °C.
- [0384] HPLC 방법 E5: 컬럼: 키랄팩 IE, 5.0 cm I.D. × 25 cm 길이; 등용매 이동상: 헥산/EtOH, 80/20 (v/v); 유속: 60 mL/min; 온도: 35 °C.
- [0385] HPLC 방법 E6: 컬럼: 키랄팩 IE, 2.5 cm I.D. × 25 cm 길이; 등용매 이동상: 헥산/EtOH/DEA, 50/50/0.1

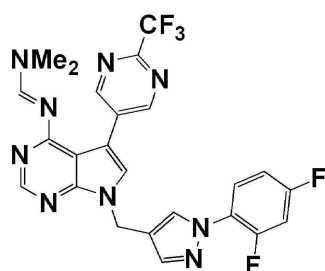
(v/v/v); 유속: 30 mL/min; 온도: 35 °C.

- [0386] HPLC 방법 E8: 컬럼: 키랄팩 IE, 5.0 cm I.D. × 25 cm 길이; 등용매 이동상: 헥산/EtOH, 50/50 (v/v); 유속: 60 mL/min; 온도: 35 °C.
- [0387] HPLC 방법 F1: 컬럼: 키랄팩 AS-H, 5.0 cm I.D. × 25 cm 길이; 등용매 이동상: 헥산/EtOH, 85/15 (v/v); 유속: 60 mL/min; 온도: 35 °C.
- [0388] HPLC 방법 F2: 컬럼: 키랄팩 AS-H, 5.0 cm I.D. × 25 cm 길이; 등용매 이동상: DCM/MeOH, 60/40 (v/v); 유속: 60 mL/min; 온도: 35 °C.
- [0389] HPLC 방법 F4: 컬럼: 키랄팩 AS-H, 5.0 cm I.D. × 25 cm 길이; 등용매 이동상: EtOH/DEA, 100/0.1 (v/v); 유속: 60 mL/min; 온도: 35 °C.
- [0390] HPLC 방법 F7: 컬럼: CHIRALPAK AS-H, 2.0 cm I.D. × 25 cm 길이; 등용매 이동상: Hexane/EtOH/DEA, 50/50/0.2 (v/v/v); 유속: 14 mL/min; 온도: 25 °C.
- [0391] HPLC 방법 F8: 컬럼: 키랄팩 AS-H, 2.5cm I.D. × 25cm 길이; 등용매 이동상: DCM/MeOH, 95/5 (v/v); 유속: 30 mL/min; 온도: 25 °C.
- [0392] HPLC 방법 F9: 컬럼: 키랄팩 AS-H, 5.0 cm I.D. × 25 cm 길이; 등용매 이동상: DCM/EtOH/DEA, 90/10/0.1 (v/v/v); 유속: 60 mL/min; 온도: 25 °C.
- [0393] HPLC 방법 G2: 컬럼: 키랄셀 OD-H, 2.5cm I.D. × 25cm 길이; 등용매 이동상: 헥산/IPA, 60/40 (v/v); 유속: 30 mL/min; 온도: 35 °C.
- [0394] HPLC 방법 G3: 컬럼: 키랄셀 OD-H, 2.0 cm I.D. × 25 cm 길이; 등용매 이동상: IPA/TFA, 100/0.2 (v/v); 유속: 40 mL/min; 온도: 40 °C.
- [0395] HPLC 방법 H1: 컬럼: 키랄셀 OZ-H, 5.0 cm I.D. × 25 cm 길이; 등용매 이동상: 헥산/EtOH, 50/50 (v/v); 30 mL/min의 유속; 온도: 35 °C.
- [0396] HPLC 방법 H3: 컬럼: 키랄셀 OZ-H, 2.5 cm I.D. × 25 cm 길이; 등용매 이동상: 헥산/EtOH, 80/20 (v/v); 유속: 30 mL/min; 온도: 35 °C.
- [0397] HPLC 방법 J1: 컬럼: Xterra RP18 (19 x 250 mm, 10 μ); 이동상 A: 물 중의 20 mM (NH₄)₂CO₃; 이동상 B: MeCN; 구배 용리 (시간, %A, %B): (0 분, 90%A, 10%B), (3 분, 75%A, 25%B), (18 분, 40%A, 60%B), (19 분, 5%A, 95%B), (20 분, 5%A, 95%B); 유속: 16 mL/min;
- [0398] HPLC 방법 K1: 컬럼: YMC C18 Triart (20 x 250 mm 5 μ); 이동상 A: 물 중의 20 mM (NH₄)₂CO₃; 이동상 B: MeCN; 구배 용리 (시간, %A, %B): (0 분, 90%A, 10%B), (3 분, 75%A, 25%B), (18 분, 40%A, 60%B), (19 분, 5%A, 95%B), (20 분, 5%A, 95%B); 유속: 16 mL/min.
- [0399] HPLC 방법 L1: 컬럼: 레프로실 골드 (Reprosil Gold) C18 (30 x 100 mm, 5 μ); 이동상 A: 물 중의 10 mM의 (NH₄)₂CO₃; 이동상 B: MeCN; 구배 용리 (시간, %A, %B): (0 분, 90%A, 10%B), (2 분, 60%A, 40%B) (10 분, 30%A, 70%B), (11 분, 5%A, 95%B), (12 분, 5%A, 95%B); 유속: 30 mL/min.
- [0400] HPLC 방법 L2: 컬럼: 레프로실 골드 (Reprosil Gold) C18 (250 x 20 mm, 5 μ); 이동상 A: 물 중의 20 mM NH₄HCO₃; 이동상 B: MeCN; 구배 용리 (시간, %A, %B): (0 분, 90%A, 10%B), (3 분, 70%A, 30%B) (18 분, 40%A, 60%B), (19 분, 5%A, 95%B); 유속: 20 mL/분.
- [0401] HPLC 방법 N1: 컬럼: 하이드로스피어 (Hydrosphere) C18 (250 x 20mm, 5 μ); 이동상 A: 물 중의 10 mM NH₄OAc; 이동상 B: MeCN; 구배 용리 (시간, %A, %B): (0 분, 90%A, 10%B), (3 분, 70%A, 30%B), (18 분, 40%A, 60%B), (19 분, 5%A, 95%B); 유속: 20 mL/min.
- [0402] HPLC 방법 N2: 컬럼: 하이드로스피어 (Hydrosphere) C18 (250 x 20 mm, 5 μ); 이동상 A: 0.1 % 물 중의 포름산; 이동상 B: MeCN; 구배 용리 (시간, %A, %B): (0 분, 90%A, 10%B), (3 분, 80%A, 20%B), (18 분, 40%A, 60%B), (19 분, 5%A, 95%B); 유속: 20 mL/min.
- [0403] HPLC 방법 P1: 컬럼: 제미니 (Gemini) C18 (100 x 30mm, 5 μ); 이동상 A: 물 중의 20mM NH₄HCO₃; 이동상 B:

MeCN; 유속: 30 mL/min; 구배 용리 (시간, %A, %B): (0 분, 90%A, 10%B), (2 분, 70%A, 30%B), (10 분, 35%A, 65%B), (12 분, 5%A, 95%B).

- [0404] HPLC 방법 Q1: 컬럼: 키랄팩 (CHIRALPAK) IB, 2.0 cm I.D. × 25 cm 길이; 등용매 이동상: Hex/EtOH (50/50) (v/v); 유속: 14 mL/min; 온도: 25 °C.
- [0405] 분석 HPLC 방법
- [0406] HPLC 방법 A [산성]: 컬럼: Acquity BEH C18, 50 × 2.1 mm, 1.7 μ; 이동상: MeCN (0.05 % TFA)-물 (0.05 % TFA); 구배: 2 분에 걸쳐 5 % - 95 % MeCN, 0.5 분 동안 95% MeCN에서 유지; 5 % MeCN으로 2.7 분까지 재-평형; 유속: 0.8 mL/min; 온도: 45 °C.
- [0407] HPLC 방법 B1: 컬럼: 키랄셀 OJ-H, 0.46 cm I.D. × 15 cm 길이; 주입: 20.0 ul; 이동상: MeOH/MeCN, 90/10 (v/v); 유속: 1.0 mL/min; 파장: UV 254 nm; 온도: 35 °C.
- [0408] HPLC 방법 B2: 컬럼: 키랄셀 OJ-H, 0.46 cm I.D. × 15 cm 길이; 주입: 2.0 ul; 이동상: MeOH/DEA, 100/0.1 (v/v); 유속: 1.0 mL/min; 파장: UV 214 nm; 온도: 35 °C.
- [0409] HPLC 질량 B3: 컬럼: 키랄셀 OJ-H, 0.46 cm I.D. × 길이 15 cm; 주입: 1.0 ul; 이동상: EtOH; 유속: 1.0 mL/min; 파장: UV 214 nm; 온도: 35 °C.
- [0410] HPLC 방법 C1: 컬럼: 키랄팩 IC, 0.46 cm I.D. × 25 cm 길이; 이동상: DCM/EtOH, 95/5 (v/v); 유속: 1.0 mL/min; 파장: UV 214 nm; 온도: 25 °C.
- [0411] HPLC 방법 C2: 컬럼: 키랄팩 IC, 0.46 cm I.D. × 15 cm 길이; 이동상: DCM/EtOH, 95/5 (v/v); 유속: 1.0 mL/min; 파장: UV 214 nm; 온도: 25 °C.
- [0412] HPLC 방법 C3: 컬럼: 키랄팩 IC, 0.46 cm I.D. × 15 cm 길이, 이동상: DCM/EtOH, 98/2 (v/v); 유속: 1.0 mL/min; 파장: UV 254 nm; 온도: 25 °C.
- [0413] HPLC 방법 C4: 컬럼: 키랄팩 IC, 0.46 cm I.D. × 25 cm 길이; 이동상: DCM/MeOH, 95/5 (v/v); 유속: 1.0 mL/min; 온도: 25 °C.
- [0414] HPLC 방법 C5: 컬럼: 키랄팩 IC, 0.46 cm I.D. × 15 cm 길이, 5 μ; 이동상: DCM/MeOH, 95/5 (v/v); 유속: 1.0 mL/min; 파장: UV 254 nm; 온도: 35 °C.
- [0415] HPLC 방법 C6: 컬럼: 키랄팩 IC, 0.46 cm I.D. × 15 cm 길이; 이동상: DCM/EtOH, 90/10 (v/v); 유속: 1.0 mL/min; 파장: UV 254 nm; 온도: 25 °C.
- [0416] HPLC 방법 C7: 컬럼: 키랄팩 IC, 0.46 cm I.D. × 15 cm 길이; 이동상: DCM/MeOH/DEA, 95/5/0.1 (v/v/v); 유속: 1.0 mL/min; 파장: UV 214 nm; 온도: 35 °C.
- [0417] HPLC 방법 C8: 컬럼: 키랄팩 IC, 0.46 cm I.D. × 15 cm 길이; 이동상: MeOH; 유속: 1.0 mL/min; 파장: UV 214 nm; 온도: 35 °C.
- [0418] HPLC 방법 C9: 컬럼: 키랄팩 IC, 0.46 cm I.D. × 15 cm 길이; 이동상: DCM/MeOH, 90/10 (v/v); 유속: 1.0 mL/min; 파장: UV 254 nm; 온도: 35 °C.
- [0419] HPLC 방법 C10: 컬럼: 키랄팩 IC, 0.46 cm I.D. × 15 cm 길이; 이동상: DCM/EtOH/DEA, 90/10/0.1 (v/v/v); 유속: 1.0 mL/min; 파장: UV 254 nm; 온도: 25 °C.
- [0420] HPLC 방법 C11: 컬럼: 키랄팩 IC, 0.46 cm I.D. × 25 cm 길이; 이동상: 헥산/EtOH, 70/30 (v/v); 유속: 1.0 mL/min; 파장: UV 214 nm; 온도: 35 °C.
- [0421] HPLC 방법 C12: 컬럼: 키랄팩 IC, 0.46 cm I.D. × 길이 15 cm; 이동상: 헥산/EtOH, 85/15 (v/v); 유속: 1.0 mL/min; 파장: UV 214 nm; 온도: 35 °C.
- [0422] HPLC 방법 C13: 컬럼: 키랄팩 IC, 0.46 cm I.D. × 15 cm 길이; 이동상: 헥산/EtOAC/DEA, 60/40/0.1 (v/v/v); 유속: 1.0 mL/min; 파장: UV 214 nm; 온도: 35 °C.
- [0423] HPLC 방법 C14: 컬럼: 키랄팩 IC, 0.46 cm I.D. × 15 cm 길이; 이동상: 헥산/EtOH, 80/20 (v/v); 유속: 1.0 mL/min; 파장: UV 214 nm; 온도: 35 °C.

- [0424] HPLC 방법 C15: 컬럼: 키랄팩 IC, 0.46 cm I.D. × 15 cm 길이; 이동상: 헥산/EtOH/DEA, 50/50/0.1 (v/v/v); 유속: 1.0 mL/min; 파장: UV 214 nm; 온도: 35 °C.
- [0425] HPLC 방법 C16: 컬럼: 키랄팩 IC, 0.46 cm I.D. × 15cm 길이; 이동상: MeOH/ MeCN, 90/10 (v/v); 유속: 1.0 mL/min; 파장: UV 214 nm; 온도: 35 °C.
- [0426] HPLC 방법 C16A: 컬럼: 키랄팩 IC, 0.46 cm I.D. × 25 cm 길이; 이동상: DCM/EtOAc/DEA, 85/15/0.1 (v/v/v); 유속: 1.0 mL/min; 파장: UV 254 nm; 온도: 35 °C.
- [0427] HPLC 방법 C17: 컬럼: 키랄팩 IC, 0.46 cm I.D. × 25 cm 길이; 이동상: 헥산/EtOH, 50/50 (v/v); 유속: 1.0 mL/min; 파장: UV 254 nm; 온도: 35 °C.
- [0428] HPLC 방법 D1: 컬럼: 키랄팩 AD-H, 0.46 cm I.D. × 15 cm 길이; 이동상 EtOH/MeCN, 80/20 (v/v); 유속 1.0 mL/min; 파장 UV 214 nm; 온도: 35 °C. HPLC 방법 D2: 컬럼: 키랄팩 AD-H, 0.46 cm I.D. × 15 cm 길이; 이동상: 헥산 /EtOH, 70/30 (v/v); 유속: 1.0 mL/min; 파장: UV 214 nm; 온도: 35 °C.
- [0429] HPLC 방법 D3: 컬럼: 키랄팩 AD-H, 0.46 cm I.D. × 15 cm 길이; 이동상: 헥산/ EtOH, 60/40 (v/v); 유속: 1.0 mL/min; 파장: UV 214 nm; 온도: 25 °C.
- [0430] HPLC 방법 E1: 컬럼: 키랄팩 IE, 0.46 cm I.D. × 15 cm 길이; 이동상: 헥산/EtOH, 70/30 (v/v); 유속: 1.0 mL/min; 파장: UV 214 nm; 온도: 25 °C.
- [0431] HPLC 방법 E2: 컬럼: 키랄팩 IE, 0.46 cm ID × 15 cm 길이; 이동상: 헥산/IPA, 70/30 (v/v); 유속: 1.0 mL/min; 파장: UV 254 nm; 온도: 35 °C.
- [0432] HPLC 방법 E7: 컬럼: 키랄팩 IE, 0.46 cm I.D. × 25 cm 길이; 이동상: 헥산/EtOH/DEA, 50/50/0.1 (v/v/v); 유속: 1.0 mL/min; 파장: UV 254 nm; 온도: 35 °C.
- [0433] HPLC 방법 F3: 컬럼: 키랄팩 AS-H, 0.46 cm I.D. × 15 cm 길이; 이동상: 헥산/EtOH, 85/15 (v/v); 유속: 1.0 mL/min; 파장: 254 nm; 온도: 35 °C.
- [0434] HPLC 방법 F5: 컬럼: 키랄팩 AS-H, 0.46 cm I.D. × 15 cm 길이; 이동상: MeOH; 유속: 1.0 mL/min; 파장: 254 nm; 온도: 35 °C.
- [0435] HPLC 방법 G1: 컬럼: 키랄팩 OD-H, 0.46 cm I.D. × 15 cm 길이; 이동상: 헥산/IPA, 60/40 (v/v); 유속: 1.0 mL/min; 파장: 214 nm; 온도: 25 °C.
- [0436] HPLC 방법 H2: 컬럼: 키랄셀 OZ-H, 0.46 cm I.D. × 15 cm 길이; 이동상: 헥산/EtOH, 50/50 (v/v); 유속: 1.0 mL/min; 파장: 214 nm; 온도: 25 °C.
- [0437] HPLC 방법 M1: 컬럼: RESTEK C18 (30 × 2.1) 3u; 온도: 50 °C; 유속: 1.5 mL/min; 주입량: 3 ul; 이동상 A: 물 중의 .05 % HCOOH; 이동상 B: MeCN; 구배 용리 (시간, %A, %B): (0 분, 98%A, 2%B), (0.75 분, 98%A, 2%B), (1.0 분, 90%A, 10%B), (2.0 분, 2%A, 98%B), (2.25 분, 2%A, 98%B).
- [0438] 중간체의 제조
- [0439] 제조예 1: N'-(7-([1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]메틸)-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N,N-디메틸포름아미드



- [0440]
- [0441] 단계 1: DCM (15 mL) 중의 (1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일)메탄올 (제조예 102, 0.698 g, 3.324 mmol)의 용액에 SOCl₂ (0.48 mL, 6.648 mmol)를 N₂하에서 0 °C에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하고, 진공하에서 증발 건조시켜 4-(클로로메틸)-1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-피라졸을 갈색 오일로서 수

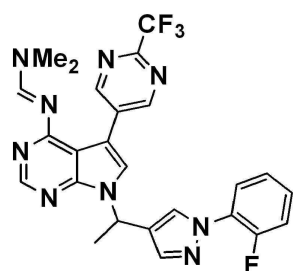
득하였다 (0.74 g, 수율 93 %). 이 물질을 추가 정제없이 다음 반응에 사용 하였다.

[0442]

단계 2: DMF (15 mL) 중의 N,N-디메틸-N'-{5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일}포름이미드아미드 (제조예 17, 0.87 g, 2.591 mmol)의 용액에 Cs₂CO₃ (1.69 g, 5.182 mmol)를 첨가하고 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하였다. 0 °C에서 4-(클로로메틸)-1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-피라졸 (단계 1, 0.74 g, 3.109 mmol)을 적하하고, 혼합물을 60 °C에서 4 시간 동안 교반하였다. 반응물을 진공에서 증발 건조시키고 EtOAc (150 mL)로 희석하고, 염수 (2 X 100 mL)로 세척하고, 건조시켰다 (Na₂SO₄). 유기물을 진공에서 증발 건조시켜 잔류물을 수득하였고, 이를 DCM (0 % - 5 %) 중의 MeOH로 용리하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다 (750 mg, 54 %). ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆): 2.94 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 5.43 (s, 2H), 7.24 (t, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.76 (t, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 9.49 (s, 2H). LCMS m/z = 528.1 [MH]⁺

[0443]

제조예 2: N'-(7-(1-[1-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]에틸)-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N,N-디메틸포름이미드아미드



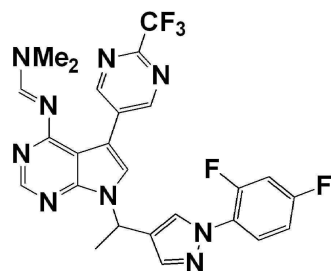
[0444]

[0445]

DCM (20 mL) 중의 1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]에탄올 (869 mg, 4.2 mmol)의 용액에 SOCl₂ (613 μL)를 0 °C에서 첨가하고, 용액을 40 °C에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 증발 건조시키고, N,N-디메틸-N'-[5-(2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일]포름이미드아미드 (제조예 17, 1.4 g, 4.2 mmol), Cs₂CO₃ (5.46 g, 16.8 mmol) 및 DMF (30 mL)를 첨가하고, 반응물을 80 °C에서 14 시간 동안 교반하였다. 냉각된 혼합물을 물 (15 mL)에 붓고 EtOAc (15 mL x 3)로 추출하였다. 혼합유기층을 염수 (20 mL)로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄) 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다 (800 mg, 36 %). LCMS m/z = 524.1 [MH]⁺

[0446]

제조예 3: N'-(7-(1-(1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일)에틸)-5-(2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N,N-디메틸포름이미드아미드



[0447]

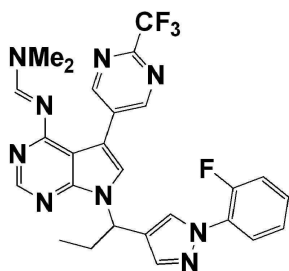
[0448]

DMF (30 mL) 중의 4-(1-클로로에틸)-1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-피라졸 (제조예 146, 1.08 g, 4.45 mmol)의 용액에 (E)-N-메틸(5-(2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일)포름이미드아미드 (제조예 17, 0.99g, 52.97 mmol) 및 Cs₂CO₃ (4.84 g, 14.85 mmol)을 첨가하고 혼합물을 N₂하에서 90 °C에서 6 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 추출하였다 (EtOAc). 혼합 추출물을 세척하고 (염수), 건조시키고 (Na₂SO₄) 진공에서 증발 건조시켰다. 잔류물을 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 (400 mg, 25 %). LCMS m/z = 542.1 [MH]⁺

[0449]

제조예 4: N'-(7-(1-(1-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일)프로필)-5-(2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일)-7H-

피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N,N-디메틸포름이미드아미드



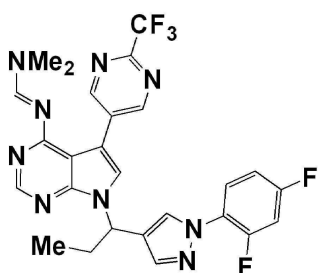
[0450]

[0451]

DMF (30 mL) 중의 4-(1-클로로프로필)-1-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸 (제조 예 100, 0.58 g, 2.42 mmol)의 용액에 N,N-디메틸-N'-(5-(2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)포름이미드아미드 (제조예 17, 0.54 g, 1.61 mmol) 및 Cs₂CO₃ (2.62 g, 8.05 mmol)을 첨가하고, 반응물을 N₂하에서 하룻밤동안 90 °C에서 교반하였다. 반응물을 H₂O로 담금질 (quenching)하고 EtOAc (100 mL x 2)로 추출하고 혼합 유기물을 염수로 세척하고 건조시키고 진공에서 증발 건조시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (DCM : MeOH = 9 : 1)로 정제하여 표제 화합물 (0.3g, 35 %)을 수득하였다. ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆): 0.80 (t, 3H), 2.31 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 5.97 (t, 1H), 7.30-7.50 (m, 3H), 7.74 (t, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 9.52 (s, 2H). LCMS m/z = 538.1 [MH]⁺

[0452]

제조예 5: N'-(7-(1-(1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일)프로필)-5-(2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N,N-디메틸포름이미드아미드



[0453]

[0454]

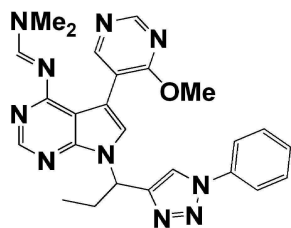
단계 1: DCM (40 mL) 중의 1-(1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일)프로판-1-올 (제조예 104, 1.0 g, 4.2 mmol)의 용액에 SOCl₂ (976 mg, 8.4 mmol)를 0 °C에서 적하하였다. 반응물을 실온에서 3 시간 동안 교반하고 증발 건조시켜 갈색 오일로서 4-(1-클로로프로필)-1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-피라졸 (1.1g, 크루드)을 수득하고, 이를 추가 정제없이 다음 단계에서 직접 사용하였다. LCMS m/z = 253.2 [MH]⁺

[0455]

단계 2: DMF (30 mL) 중의 N,N-디메틸-N'-(5-(2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)포름이미드아미드 (제조예 17, 1.44 g, 4.28 mmol)의 혼합물에 Cs₂CO₃ (6.95 g, 21.4 mmol) 및 4-(1-클로로프로필)-1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-피라졸 (1.1g, 4.28mmol)을 첨가하고, 혼합물을 80 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에서 증발시키고, 잔류물을 물 (50 mL)과 EtOAc (30 mL) 사이에 분배시켰다. 층을 분리하고 수성상을 추가 EtOAc (30 mL x 3)로 추출하였다. 혼합 유기 추출물을 건조시키고 (Na₂SO₄), 감압하에서 증발 건조 하였다. 잔류물을 20 분 내에 0 내지 10 %의 디클로로메탄 중의 메탄올로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 갈색의 고체로서 수득하였다 (단계 2에 대해 650 mg, 27%). ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆): 0.83 (t, 3H), 2.33 (q, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 5.96 (q, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 9.52 (s, 2 H). LCMS m/z = 556.2 [MH]⁺

[0456]

제조예 6: N'-(5-(4-메톡시피리미딘-5-일)-7-[1-(1-페닐-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)프로필]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N,N-디메틸포름이미드아미드



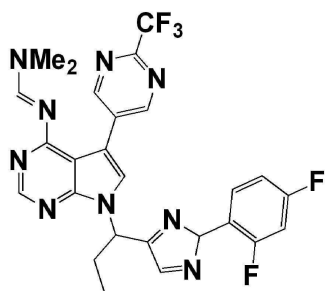
[0457]

[0458]

DMF (20 mL) 중의 N'-[5-(4-메톡시피리미딘-5-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-N,N-디메틸이미도포름아미드 (제조예 19, 1 g, 3.36 mmol) 및 4-(1-클로로프로필)-1-페닐-1H-1,2,3-트리아졸 (제조예 119, 895 mg, 4.06 mmol)의 교반된 용액에 Cs₂CO₃ (2.74 g, 8.41 mmol)를 첨가하고 반응물을 5 시간 동안 60 °C에서 교반하였다. 냉각된 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고 물로 세척한 후 염수로 세척하였다. 유기상을 건조시키고 (Na₂SO₄), 진공에서 농축시켰다. 조생성물을 MeOH : DCM (3:97)으로 용리시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다 (1g, 61.7 %). ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆): 0.85 (t, 3H), 2.38 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 6.11 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.72 (d, 2H), 8.95 (s, 1H). LCMS m/z = 482.8 [MH]⁺

[0459]

제조예 7: N'-(7-(1-(2-(2,4-디플루오로페닐)-2H-이미다졸-4-일)프로필)-5-(2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N,N-디메틸포름아미드아미드



[0460]

[0461]

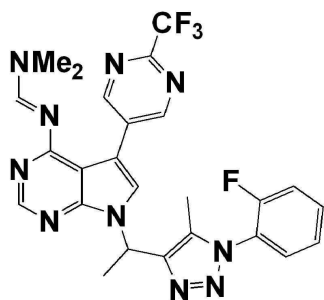
단계 1: DCM (50 mL) 중의 1-(2-(2,4-디플루오로페닐)-1H-이미다졸-4-일)프로판-1-올 (제조예 137, 1.4 g, 5.88 mmol)의 용액에 SOCl₂ (5 mL)를 적하하였다. 반응물을 실온에서 2 시간 동안 교반하고, 진공에서 증발 건조시켜 4-(1-클로로프로필)-2-(2,4-디플루오로페닐)-1H-이미다졸을 수득하여 단계 2에서 직접 사용하였다 (1.4 g, 92%).

[0462]

단계 2: DMF (50 mL) 중의 N,N-디메틸-N'-(5-(2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)포름아미드아미드 (제조예 17, 1.22 g, 3.64 mmol)의 용액에 4-(1-클로로프로필)-2-(2,4-디플루오로페닐)-1H-이미다졸 (단계 1, 1.4 g, 5.45 mmol) 및 Cs₂CO₃ (5.93 g, 18.2 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 하룻밤 동안 90 °C에서 교반하고 냉각시키고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고 건조시키고 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (DCM:MeOH = 9:1)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 (450 mg, 22%). LCMS m/z = 556.1 [MH]⁺

[0463]

제조예 8: N'-(7-(1-(1-(2-플루오로페닐)-5-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)에틸)-5-(2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N,N-디메틸포름아미드아미드



[0464]

[0465]

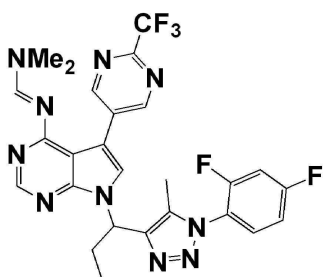
DMF (30 mL) 중의 N,N-디메틸-N'-(5-(2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)포름이미드아미드 (제조예 17, 839 mg, 2.5 mmol)의 용액에 Cs₂CO₃ (3.25 g, 10 mmol) 및 4-(1-클로로에틸)-1-(2-플루오로페닐)-5-메틸-1H-1,2,3-트리아졸 (제조예 114, 600mg, 2.5mmol)을 첨가하였다.

[0466]

혼합물을 80 °C에서 16 시간 동안 교반하고, 냉각된 반응 혼합물을 물 (20 mL)에 붓고 EtOAc (15 mL x 3)로 추출하였다. 혼합 추출물을 염수 (10 mL)로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄) 진공에서 증발 건조시켰다. 잔류물을 펫.에테르(pet.ether)로 연마 (trituration)하여 표제 화합물을 갈색 고체로서 수득하였다 (900 mg, 66 %). LCMS *m/z* = 539.1 [MH⁺]

[0467]

제조예 9: N'-(7-(1-(1-(2,4-디플루오로페닐)-5-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)프로필)-5-(2-피리미딘-5-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N,N-디메틸포름이미드아미드



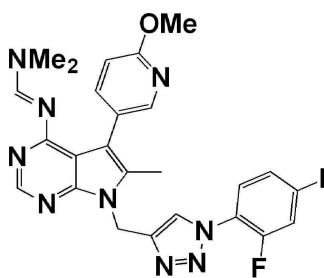
[0468]

[0469]

DMF (80 mL) 중의 4-(1-클로로프로필)-1-(2,4-디플루오로페닐)-5-메틸-1H-1,2,3-트리아졸 (제조예 111, 2.2 g, 8.83 mmol)의 용액에 N,N-디메틸-N'-(5-(2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)포름이미드아미드 (제조예 17, 2.96 g, 8.83 mmol) 및 Cs₂CO₃ (11.5 g, 35.32 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80 °C에서 5 시간 동안 교반하고, 물 (100 mL)에 붓고 EtOAc (50 mL × 3)로 추출하였다. 유기 추출물을 세척하고 (염수 100 mL), 건조시키고 (Na₂SO₄) 진공에서 증발 건조시켰다. 잔류물을 펫.에테르 (pet. ether)(20-80%)에서 EtOAc로 용리시키는 콤비-플래시 (combi-flash)에 의해 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다. ¹HNMR (400MHz, MeOD-d₄): 0.87 (t, 3H), 2.44 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.89 (s, 6H), 6.04 (t, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 9.29 (s, 2H). LCMS *m/z* = 571 [MH⁺]

[0470]

제조예 10: N'-(7-((1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-5-(6-메톡시피리딘-3-일)-6-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N,N-디메틸포름이미드아미드



[0471]

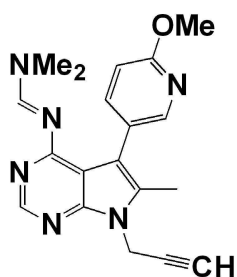
[0472]

톨루엔 (20 mL) 중의 N'-(5-(6-메톡시피리딘-3-일)-6-메틸-7-(프로프-2-인일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-

일)-N,N-디메틸포름아미드 (제조예 11, 0.23 g, 0.66 mmol)의 용액에 N₂하에서 t-BuOH (5 mL), DIPEA (2 mL), 1-아지도-2,4-디플루오로벤젠 (0.26 g, 1.65 mmol) 및 CuI (76 mg, 0.40 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 하룻밤동안 교반하고, 물을 첨가하고 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 수집하고, 염수로 세척하고, 건조시키고, 진공에서 증발 건조시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 9/1)로 정제하여 표제 화합물을 고체로서 수득하였다 (0.22 g, 66.2 %). ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆): 2.50 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 5.67 (s, 2H), 6.83 (d, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.75-7.90 (m, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.68 (s, 2H).

[0473]

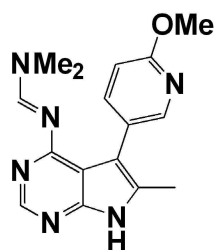
[0474] 제조예 11: N'-(5-(6-메톡시피리딘-3-일)-6-메틸-7-(프로프-2-인-1-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N,N-디메틸포름아미드



[0475]

[0476] DMF (25 mL) 중의 N'-(5-(6-메톡시피리딘-3-일)-6-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N,N-디메틸포름아미드 (제조예 12, 0.42 g, 1.35 mmol)의 용액에 NaH (60%, 81 mg, 2.03 mmol)를 조금씩 첨가하고 10 분 동안 교반하였다. 3-브로모프로프-1-인 (0.24 g, 2.03 mmol)을 첨가하고, 반응물을 하룻밤동안 실온에서 교반하였다. 반응물을 조심스럽게 물로 담금질시키고 EtOAc로 추출하였다. 혼합 유기물을 염수로 세척하고, 건조시키고, 진공에서 증발 건조시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토 그래피 (EtOAc/MeOH = 10/1)로 정제하여 표제 화합물 (0.23 g, 48.9 %)을 회색 고체로서 수득하였다. LCMS *m/z* = 349.2 [MH]⁺

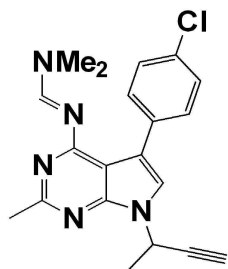
[0477] 제조예 12: N'-(5-(6-메톡시피리딘-3-일)-6-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N,N-디메틸포름아미드



[0478]

[0479] DMF-DMA (30 mL) 중의 5-(6-메톡시피리딘-3-일)-6-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (제조예 23, 0.45 g, 1.7 mmol)의 용액을 100 °C에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공에서 증발 건조시키고 잔류물을 EtOAc 및 NaHCO₃ 용액으로 회석하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고 증발 건조시켜 표제 화합물 (0.42 g, 79.6 %)을 고체로서 수득하였다. LCMS *m/z* = 311.2 [MH]⁺; RT [HPLC 방법 A] = 1.183 분.

[0480] 제조예 13: N'-[7-(부트-3-인-2-일)-5-(4-클로로페닐)-2-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-N,N-디메틸이미도포름아미드



[0481]

[0482]

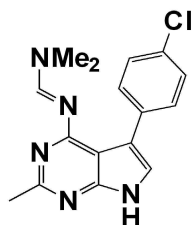
무수 DMF (4 mL) 중의 N'-[7-(부트-3-인-2-일)-5-(4-클로로페닐)-2-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-N,N-다이메틸이미도포름아미드 (제조예 14, 200 mg, 0.637 mmol)의 얼음 냉각된 (ice cooled) 용액에 소듐 에톡사이드 (66.4 mg, 0.96 mmol)을 첨가하고 혼합물을 30 분 동안 교반하였다.

[0483]

3-브로모-1-부틴 (0.134 mL, 1.27 mmol)을 적하하고, 반응물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc로 추출하고, 혼합 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄) 감압하에서 증발시켰다. 조생성물을 EtOAc : 헵탄 (20:80 내지 100:0)으로 용리시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 오일로서 수득하였다. LCMS m/z = 366.1 [MH]⁺

[0484]

제조예 14: N'-(5-(4-클로로페닐)-2-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N,N-디메틸포름아미드아미드



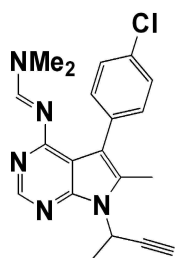
[0485]

[0486]

N,N-디메틸포름아미드 디메틸 아세탈 (4.8 mL) 중의 5-(4-클로로페닐)-2-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (제조예 79, 300 mg, 1.16 mmol)의 용액을 실온에서 1 시간 동안 교반한 다음, 50 °C에서 16 시간 더 교반하였다. 냉각된 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 혼합 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고 감압하에서 증발시켜 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다 (350 mg, 96.2 %). LCMS m/z = 314.1 [MH]⁺

[0487]

제조예 15: N'-(7-(부트-3-인-2-일)-5-(4-클로로페닐)-6-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N,N-디메틸포름아미드아미드

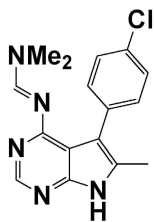


[0488]

[0489]

DMF (1.5 mL) 중의 N'-(5-(4-클로로페닐)-6-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N,N-디메틸포름아미드아미드 (제조예 16, 50 mg, 0.16 mmol)의 교반된 용액에 NaH (9.56 mg, 0.24 mmol)를 0 °C에서 첨가하였다. 15 분 후, 3-브로모-부트-1-인 (0.022 mL, 0.24 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온으로 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물로 세척하고, 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 진공에서 증발 건조시켰다. 잔류물을 50 % EtOAc:헥산을 사용하여 분취-TLC로 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다 (30 mg, 51.5%). ¹HNMR (400MHz, CDCl₃): 1.79 (d, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 6.14 (m, 2H), 7.32 (d, 2H), 7.39 (d, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.50 (br s, 1H).

[0490] 제조예 16: N'-(5-(4-클로로페닐)-6-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N,N-디메틸포름아미드아미드

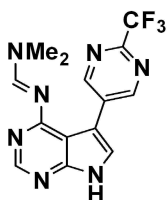


[0491]

[0492] 5-(4-클로로페닐)-6-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (제조예 24, 100.0 mg, 0.4 mmol)에 N,N-디메틸포름아미드디메틸아세탈 (2.0 mL)을 0 °C에서 첨가하고, 실온에서 16 시간 동안 교반 하였다. 반응 혼합물을 증발 건조시키고 EtOAc로 희석하고 물로 세척하고 염수로 세척하고 건조시키고 (Na₂SO₄) 진공에서 증발시켜 표제의 화합물을 얻은 갈색 고체로서 수득하였다 (80.0 mg, 66%). LCMS m/z = 314.2 [MH]⁺

[0493]

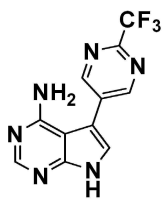
[0494] 제조예 17: N,N-디메틸-N'-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)포름아미드아미드



[0495]

[0496] DMF-DMA (300 mL) 중의 5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (제조예 18, 24 g, 85.7 mmol)의 용액을 100 °C에서 3 시간 동안 가열하였다. 냉각된 혼합물을 진공에서 농축시키고 조생성물을 DCM : MeOH = 20 : 1로 용리시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제의 화합물 (25 g, 87%)을 황색 고체로서 수득하였다. ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆): 2.96 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 7.92 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 9.52 (s, 2H). LCMS m/z = 336.1 [MH]⁺

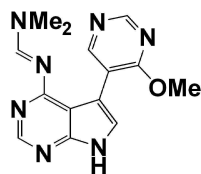
[0497] 제조예 18: 5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민



[0498]

[0499] DCM (200 mL) 중의 5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (제조예 25, 38 g, 92.7 mmol)의 용액에 0 °C에서 TFA (100 mL)를 천천히 첨가하고 반응물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고 암모니아수를 사용하여 pH를 8로 조정하였다. 생성된 혼합물을 16 시간 동안 교반하고 여과하여 표제 화합물 (24 g, 92%)을 황색 고체로서 수득하였다. ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆): 6.53 (s, 2H), 7.61 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 9.06 (s, 2H). LCMS m/z = 243.4, 245.2 [MH]⁺

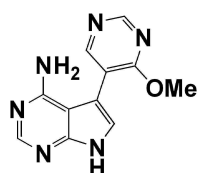
[0500] 제조예 19: N'-[5-(4-메톡시피리미딘-5-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-N,N-디메틸이미도프름아미드



[0501]

[0502] DMF-DMA (45 mL) 중의 5-(4-메톡시피리미딘-5-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (제조예 20, 3 g, 12.38 mmol)의 교반된 용액을 60 °C에서 12 시간 동안 가열하였다. 냉각된 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 생성물을 헥산으로 세척하여 표제 화합물을 회색 고체로서 수득하였다 (3 g, 81.5 %). ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆): 2.77 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 7.48 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 11.98 (s, 1H). LCMS *m/z* = 298.1 [MH]⁺

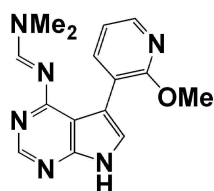
[0503] 제조예 20: 5-(4-메톡시피리미딘-5-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민



[0504]

[0505] DCM (300 mL) 중의 5-(4-메톡시피리미딘-5-일)-7-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (제조예 27, 32 g, 85.90 mmol)의 교반된 용액에 0 °C에서 TFA (131.5 mL, 1718.1 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 잔류물을 MeOH로 희석시키고 암모니아수 (150 mL)를 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 12 시간 동안 교반한 다음, 반응 혼합물을 농축시키고 여과시켰다. 생성된 고체를 물로 세척하고, 이후 10 % MeOH : DCM으로 세척하고 진공하에서 건조시켜 표제 화합물을 회색 고체로서 수득하였다 (18.2 g, 87.5 %). ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆): 3.94 (s, 3H), 6.14 (br s, 2H), 7.26 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 11.82 (s, 1H). LCMS *m/z* = 243.2 [MH]⁺

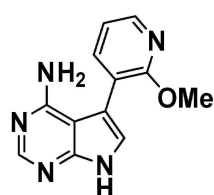
[0506] 제조예 21: N'-(5-(2-메톡시피리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N,N-디메틸포름아미드



[0507]

[0508] DMF-DMA (20 mL) 중의 5-(2-메톡시피리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (제조예 22, 1 g, 4.145 mmol)의 용액을 60 °C에서 6 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에서 증발시키고, 생성된 고체를 Et₂O로 트리튜레이션(trituration)하여 표제 화합물을 옅은 갈색 고체로서 수득하였다 (900 mg, 73 %). ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆): 2.74 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 6.98 (dd, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 11.83 (s, 1H). LCMS *m/z* = 297.4 [MH]⁺

[0509] 제조예 22: 5-(2-메톡시피리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민

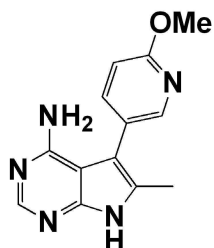


[0510]

[0511] 제조예 190에 기술된 것과 유사한 절차에 따라, 5-(2-메톡시피리딘-3-일)-7-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]-7H-

피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (제조예 26, 20 g, 53.77 mmol)로부터 표제의 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (11 g, 84.5%). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): 3.87 (s, 3H), 5.91 (br s, 2H), 7.07 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.63 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.16 (m, 1H), 11.79 (s, 1H). LCMS m/z = 242.0 [MH] $^+$

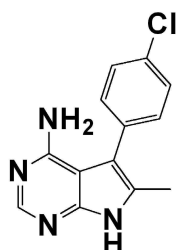
[0512] 제조예 23: 5-(6-메톡시피리딘-3-일)-6-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민



[0513]

[0514] DCM (30 mL) 중의 25% TFA 중의 5-(6-메톡시피리딘-3-일)-6-메틸-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (제조예 28, 0.8 g, 2.1 mmol)의 용액을 하룻밤동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고 과량의 NaHCO_3 용액을 첨가하였다. 혼합물을 DCM으로 추출하고 혼합 유기물을 염수로 세척하고, 건조시키고, 증발 건조시켰다. 잔류물을 TBME로 세척하고 표제 화합물 (0.45 g, 83.9%)을 회색 고체로서 수득하였다. LCMS m/z = 256.2 [MH] $^+$

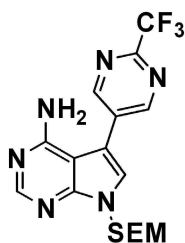
[0515] 제조예 24: 5-(4-클로로페닐)-6-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민



[0516]

[0517] DCM (10.0 mL) 중의 5-(4-클로로페닐)-6-메틸-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (제조예 29, 400 mg, 1.023 mmol)의 교반된 용액에 0 °C에서 TFA (2.4 mL, 30.7 mmol)를 첨가하고 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에서 증발 건조시키고, 잔류물을 메탄올 (3 mL)에 용해시키고 NH_4OH (6 mL)로 처리하고, 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 증발 건조시켜 표제 화합물을 갈색 고체로서 수득하였다 (200 mg, 75 %). LCMS m/z = 259.0 [MH] $^+$

[0518] 제조예 25: 5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민

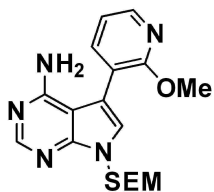


[0519]

[0520] 실온에서 1,4-디옥산 (220 mL) 중의 5-아이오도-7-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (제조예 33, 43 g, 110 mmol), 2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일 보론산 (36.2 g, 132 mmol)의 용액에 H_2O (40 mL) 중의 K_2CO_3 (30 g, 217 mmol) 및 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (8.1 g, 11.1 mmol)를 N_2 하에서 첨가하고 반응물을 100 °C에서 4 시간 동안 교반하였다. 냉각된 반응물을 여과하고, 여액을 감압하에서 농축시켰다. 조생성물을 펫. 에테르(pet. ether) : EtOAc (50 : 50)로 용리시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (38 g, 84 %)을 황색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): 0.00 (s, 9H), 0.93 (t, 2H), 3.64

(t, 2H), 5.64 (s, 2H), 6.73 (br s, 2H), 7.88 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 9.13 (s, 2H). LCMS m/z = 411.1 [MH]⁺

[0521] 제조예 26: 5-(2-메톡시피리딘-3-일)-7-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민



[0522]

[0523] EtOH : 물 (4:1, 750 mL) 중의 5-아이오도-7-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (제조예 33, 25 g, 64.05 mmol)의 교반된 용액에 2-메톡시피리딘-3-일 보론산 (14.69 g, 96.08 mmol), 이어서 Na₂CO₃ (27.15 g, 256.21 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 Ar로 15 분 동안 탈기시켰다. Pd(PPh₃)₄ (7.39 g, 6.4 mmol)를 첨가하고, 반응물을 100 °C에서 3 시간 동안 가열하였다. 냉각된 혼합물을 물로 희석하고 용액을 EtOAc로 추출하였다. 혼합 유기 추출물을 건조시키고 (Na₂SO₄), 감압하에서 농축시켰다. 조생성물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (복합 배치(composite batch)에 대해 40 g, 79 %)을 백색 고체로서 수득하였다. ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆): -0.08 (s, 9H), 0.84 (t, 2H), 3.56 (t, 2H), 3.87 (s, 3H), 5.52 (s, 2H), 6.06 (br s, 2H), 7.10 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.55-7.64 (m, 2H), 8.15 (s, 1H). LCMS m/z = 372.4 [MH]⁺

[0524]

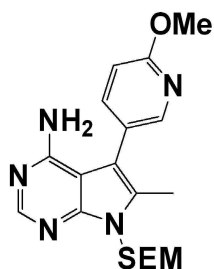
[0525] 제조예 27: 5-(4-메톡시피리미딘-5-일)-7-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민



[0526]

[0527] EtOH : 물 (1.4 L, 4:1) 중의 5-아이오도-7-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (제조예 33, 35 g, 89.68 mmol)의 교반된 용액에 4-메톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란(dioxaborolan)-2-일) 피리미딘 (25.4 g, 107.61 mmol) 이어서 Na₂CO₃ (28.51 g, 269.0 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 15 분 동안 아르곤으로 탈기시켰다. Pd(PPh₃)₄ (10.36 g, 8.97 mmol)를 첨가하고, 반응물을 5 시간 동안 100 °C에서 교반 하였다. 냉각된 혼합물을 물로 희석하고 DCM으로 추출하였다. 혼합 유기 추출물을 건조시키고 (Na₂SO₄), 진공에서 농축시켰다. 조생성물을 아세톤-DCM (30:70)으로 용리시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다 (17.81 g, 53.4 %). ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆): 0.07 (s, 9H), 0.84 (t, 2H), 3.58 (t, 2H), 3.94 (s, 3H), 5.52 (s, 2H), 6.34 (br s, 2H), 7.46 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.77 (s, 1H). LCMS m/z = 373.0 [MH]⁺

[0528] 제조예 28: 5-(6-메톡시피리딘-3-일)-6-메틸-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민



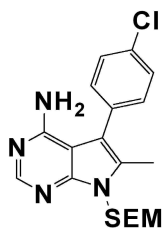
[0529]

[0530]

디옥산 (60 mL) 중의 5-아이오도-6-메틸-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (제조예 34, 1.5 g, 3.7mmol)의 용액에 6-메톡시피리딘-3-일보론산 (0.85 g, 5.6 mmol), NaHCO₃ 용액 (15 mL) 및 Pd(PPh₃)₄ (0.21 g, 0.185 mmol)를 첨가하고 반응물을 N₂하에서 100 °C에서 하룻밤동안 교반하였다. 냉각된 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 혼합 유기물을 염수로 세척하고, 건조시키고 증발 건조시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (헥스. 에테르(pet. ether) : EtOAc = 3 : 1)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다 (0.8g, 56.1 %). ¹HNMR (400MHz, CDCl₃): 0.00 (s, 9H), 0.98 (t, 2H), 2.42 (s, 3H), 3.64 (t, 2H), 4.05 (s, 3H), 5.68 (s, 2H), 6.92 (d, 1H), 7.45-7.75 (m, 3H), 8.26 (s, 1H), 8.33 (s, 1H). LCMS *m/z* = 256.2 [MH]⁺

[0531]

제조예 29: 5-(4-클로로페닐)-6-메틸-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민



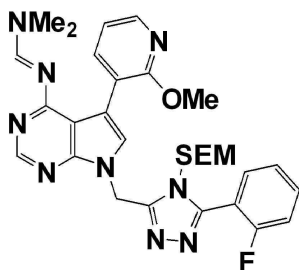
[0532]

[0533]

N₂ 하에서 EtOH-물 (4:1, 20 mL) 중의 5-아이오도-6-메틸-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (제조예 34, 800mg, 1.97mmol), 4-클로로페닐 보론산 (433.2 mg, 2.77 mmol) 및 Na₂CO₃ (838.8 mg, 7.92 mmol)의 탈기된 용액 (degassed solution)에 Pd(PPh₃)₄ (71.5 mg, 0.062 mmol)를 첨가하고, 반응물을 Ar로 15 분간 탈기시켰다. 반응물을 90 °C에서 5 시간 동안 가열하고, Celite®의 플러그를 통해 여과하고 EtOAc (2x30 mL)로 세척하였다. 혼합 여액을 물로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 진공에서 증발 건조시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토 그래피 (헥산 중의 20-25 % EtOAc)로 정제하여 표제 화합물을 얻은 황색 고체로서 수득하였다 (400mg, 51.98 %). ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆): -0.09 (s, 9H), 0.84 (t, 2H), 2.31 (s, 3H), 3.52 (t, 2H), 5.58 (s, 2H), 5.80 (br s, 2H), 7.36 (d, 2H), 7.54 (d, 2H), 8.13 (s, 1H). LCMS *m/z* = 389.0 [MH]⁺

[0534]

제조예 30: N'-(7-((5-(2-플루오로페닐)-4-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸)-5-(2-메톡시피리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N,N-디메틸포름아미드아미드



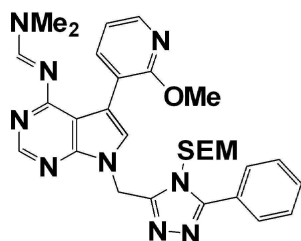
[0535]

[0536]

DMF 중의 N'-(5-(2-메톡시피리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N,N-디메틸포름아미드아미드 (제조예 21, 100 mg, 0.337 mmol)의 교반된 용액에 Cs₂CO₃ (220.02 mg, 0.675 mmol) 이어서 3-(클로로메틸)-5-(2-플루

오로페닐)-4-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸 (제조예 121, 172.6 mg, 0.506 mmol, 이성질체의 혼합물로서)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응물을 얼음물로 희석시키고 EtOAc (30 mL x 2)로 추출하였다. 혼합 추출물을 물, 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 진공에서 증발 건조시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 끈적한 (sticky) 고체로서 수득하였다 (160 mg, 78 %, 2 개의 이성질체의 혼합물). 이성질체의 혼합물을 추가 정제없이 사용하였다. LCMS *m/z* = 602 [MH]⁺

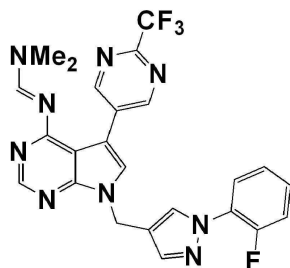
[0537] 제조예 31: N'-(5-(2-메톡시피리딘-3-일)-7-((5-페닐-4-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N,N-디메틸포름아미드아미드



[0538]

[0539] 3-(클로로메틸)-5-페닐-4-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸 (제조예 122, 163.5 mg, 0.506 mmol) 및 N'-(5-(2-메톡시피리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N,N-디메틸포름아미드아미드 (제조예 21, 100 mg, 0.337 mmol)를 사용하여 실시예 30과 유사한 방법으로 이성질체 혼합물로서 표제 화합물을 제조하였다 (140 mg, 71%). ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆): -0.09 (s, 6H), 0.79 (t, 2H), 3.08 (s, 3H), 3.57 (t, 2H), 3.80 (s, 3H), 5.75 (s, 2H), 6.98 (m, 1H), 7.41-7.46 (m, 3H), 7.60 (s, 1H), 7.95 (m, 3H), 8.05 (m, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.71 (s, 1H). LCMS *m/z* = 584.2 [MH]⁺

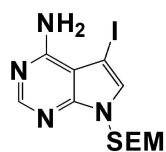
[0540] 제조예 32: N'-(7-((1-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일)메틸)-5-(2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N,N-디메틸포름아미드아미드



[0541]

[0542] DMF-DMA (8 mL) 중의 7-((1-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일)메틸)-5-(2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (실시예 57, 160 mg, 0.352 mmol)의 혼합물을 0.5 시간 동안 90 °C에서 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 조생성물을 수득하고, 이를 DCM 중의 MeOH (0 % - 5 %)로 용리시키는 실리카 컬럼 상에서 콤비-스플래시 (combi-flash)에 의해 표제 화합물을 주황색 고체로서 수득하였다 (110 mg, 61 %). ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆): -0.09 (s, 9H), 0.84 (t, 2H), 2.31 (s, 3H), 3.52 (t, 2H), 5.58 (s, 2H), 5.80 (br s, 2H), 7.36 (d, 2H), 7.54 (d, 2H), 8.13 (s, 1H). LCMS *m/z* = 510.1 [MH]⁺

[0543] 제조예 33: 5-아이오도-7-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민



[0544]

[0545] 디옥산 : MeOH (110 mL, 5:1) 중의 4-클로로-5-아이오도-7-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (제조예 72, 40 g, 97.8 mmol)의 교반된 용액에 NH₄OH(aq) (570 mL)를 첨가하고 생성된 현탁액을 오

토클레이브에서 70 °C에서 2 시간 동안 교반한 후, 90 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. 냉각된 반응 혼합물을 DCM으로 희석하고, 층을 분리하고, 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 진공에서 농축시켰다. 조생 성물을 디에틸 에테르로 트리트레이션 (trituration)하고 감압하에서 건조시켜 표제 화합물을 회백색 고체(32 g, 83.84 %)로 수득하였다. ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆): 0.09 (s, 9H), 0.82 (t, 2H), 3.48 (t, 2H), 5.44 (s, 2H), 6.66 (br s, 2H), 7.56 (s, 1H), 8.12 (s, 1H). LCMS *m/z* = 391.0 [MH]⁺

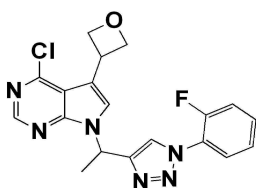
[0546] 제조예 34: 5-아이오도-6-메틸-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민



[0547]

[0548] 디옥산 (25.0 mL)(75 mL) 중의 4-클로로-5-아이오도-6-메틸-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(제조예 73, 1g, 2.36mmol)의 교반된 용액에 NH₄OH를 첨가하고 120 °C에서 16 시간 동안 가열하였다. 반응물을 진공에서 증발 건조시키고 EtOAc (3 x 25 mL)로 추출하고, 물, 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 증발 건조시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다 (400mg, 42.11 %). ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆): -0.10 (s, 9H), 0.82 (t, 2H), 2.38 (s, 3H), 3.45 (t, 2H), 5.54 (s, 2H), 6.58 (br s, 2H), 8.09 (s, 1H). LCMS *m/z* = 405.2 [MH]⁺

[0549] 제조예 35: 4-클로로-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-5-(옥세탄-3-일)피롤로[2,3-d]피리미딘

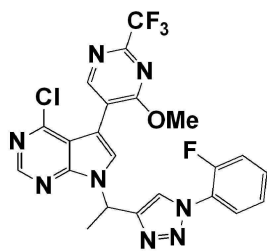


[0550]

[0551] (4-클로로-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-3-일)보론산 (제조예 61, 340 mg, 0.88 mmol), 분말화된 NiI (40 mg, 0.12 mmol) 및 트랜스-2-아미노사이클로헥산올 (20 mg, 0.12 mmol)을 무수 iPrOH (1.25 mL) 및 DMSO (1.75 mL)에 현탁시켰다. NaHMDS (THF 중의 1M, 0.97 mL, 0.97 mmol)를 첨가하고, 현탁액을 N₂ 하에서 탈기시키고, 무수 iPrOH (0.5 mL) 중의 아이오도- 옥세탄 (70 μL, 0.79 mmol)을 첨가하고 반응물을 마이크로파 조사하에서 80 °C에서 30 분 동안 가열하였다. 혼합물을 물과 EtOAc 사이에 분배시키고, 층을 분리시키고, 수성상을 EtOAc로 추출하고, 혼합 유기물을 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 진공 농축시켰다. 조(crude) 황색 오일을 EtOAc : 헵탄 (50 : 50 내지 100 : 0)으로 용리시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 황색 오일로서 수득하였다 (77.4 mg, 14 %). ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆): 1.98 (d, 3H), 4.50-4.60 (m, 3H), 5.04 (m, 2H), 6.38 (q, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.54-7.62 (m, 2H), 7.73 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.70 (s, 2H). LCMS *m/z* = 399.0 [MH]⁺

[0552]

[0553] 제조예 36: 4-클로로-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-5-[4-메톡시-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘



[0554]

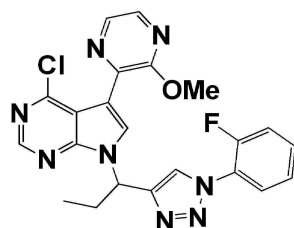
[0555]

EtOH (4.5 mL) 및 H₂O (0.5 mL) 중의 (4-클로로-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)-보론산 (제조예 61, 35 mg, 0.074 mmol), 5-브로모-4-메톡시-2-(트라이플루오로메틸)피리미딘 (제조예 141, 19 mg, 0.074 mmol) 및 Na₂CO₃ (32 mg, 0.3 mmol)의 현탁액을 N₂로 탈기시켰다. Pd(PPh₃)₄ (8 mg)을 첨가하고 반응물을 ~90 °C에서 2 시간 동안 교반하였다. 용매를 N₂ 스트림 하에서 블로우 오프 (blow off)하고, 잔류물을 물과 EtOAc 사이에 분배시키고, 층을 분리하고 수성상을 EtOAc로 추출하였다. 혼합 유기 추출물을 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 정량적 수율로 수득하였다. 생성물을 추가 정제없이 사용하였다. LCMS *m/z* = 519.0 [MH]⁺

[0556]

[0557]

제조예 37: 4-클로로-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-(3-메톡시피라진-2-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘



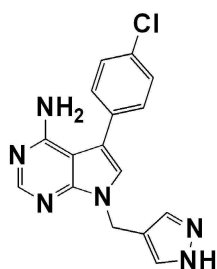
[0558]

[0559]

EtOH (9 mL) 및 H₂O (1.5 mL) 중의 4-클로로-7-(1-(1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)프로필)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (제조예 63, 827 mg, 1.71 mmol), 2-클로로-3-메톡시피라진 (521 mg, 3.61 mmol) 및 Na₂CO₃ (726 mg, 6.85 mmol)의 현탁액을 N₂ 하에서 탈기시켰다. Pd(PPh₃)₄ (198 mg, 0.17 mmol)를 첨가하고 반응물을 90 °C에서 교반하였다. 냉각된 반응물을 물 및 EtOAc 사이에 분배시키고, 층을 분리시키고, 수성상을 EtOAc로 추출하였다. 혼합 유기층을 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 농축시켜 황색 오일을 수득 하였다. EtOAc : DCM (40:60 내지 100 : 0)로 용리시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 회백색 포말 (foam)로 수득 하였다 (370 mg, 46.6 %). ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆): 0.86 (t, 3H), 2.48 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 6.25 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.52-7.62 (m, 2H), 7.84 (m, 1H), 8.22-8.30 (m, 3H), 8.78 (s, 1H), 8.82 (d, 1H). LCMS *m/z* = 465.1 [MH]⁺

[0560]

제조예 38: 5-(4-클로로페닐)-7-(1H-피라졸-4-일메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민



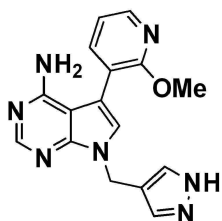
[0561]

[0562]

DMF (120 mL) 중의 5-(4-클로로페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (제조예 80, 5.43 g, 22.2 mmol)의 용액에 Cs₂CO₃ (14.5 g, 44.4 mmol) 및 4-(클로로메틸)-1H-피라졸 하이드로클로라이드 (5.1 g, 33.3 mmol)을 첨가하고 반응물을 12 시간 동안 60 °C로 가열하였다. 냉각된 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc로 추출하고, 유기상을

염수로 세척하고 건조시켰다 (Na_2SO_4). 잔류물을 DCM : MeOH (15 : 1)로 용리하면서 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (1.1g, 15 % 수율). ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6): 5.24 (s, 2H), 6.17 (br s, 2H), 7.40-7.76 (m, 7H), 8.19 (s, 1H), 12.81 (s, 1H). LCMS m/z = 325.2 $[\text{MH}]^+$

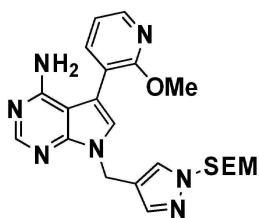
[0563] 제조예 39: 5-(2-메톡시피리딘-3-일)-7-((1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민



[0564]

[0565] DCM (300 mL) 중의 5-(2-메톡시피리딘-3-일)-7-((1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (제조예 40, 22 g, 48.78 mmol)의 용액에 0 °C에서 TFA (37.35 mL, 487.8 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 16 시간 동안 교반 하였다. 반응 혼합물을 농축시키고 냉수로 희석시켰다. 수성 암모니아를 첨가하고, 용액을 실온에서 24 시간 동안 교반 하였다. 생성된 혼합물을 여과하고, 고체를 물, 이어서 디에틸에테르로 세척하고 진공하에서 건조시켰다. 고체를 DCM/MeOH에 현탁시키고 중성 알루미나 베드 (alumina bed)를 통과시켜 정제하여 표제 화합물을 백색으로 수득하였다 (10 g, 67.7 %). ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6): 3.85 (s, 3H), 5.21 (s, 2H), 5.98 (br s, 2H), 7.06 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.43-7.77 (m, 3H), 8.16 (s, 2H), 12.76 (s, 1H). LCMS m/z = 323 $[\text{MH}]^+$

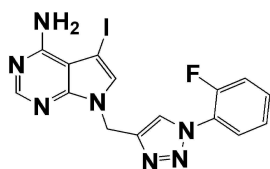
[0566] 제조예 40: 5-(2-메톡시피리딘-3-일)-7-((1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민



[0567]

[0568] EtOH:물 (4:1, 875 mL) 중의 5-아이오도-7-((1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (제조예 74, 35 g, 74.4 mmol)의 교반된 용액에 2-메톡시피리딘-3-일 보론산 (17.07 g, 111.61 mmol), 이어서 Na_2CO_3 (31.54 g, 297.62 mmol)를 첨가하고 혼합물을 Ar로 15 분 동안 탈기시켰다. $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (8.59 g, 7.44 mmol)를 첨가하고, 반응물을 100 °C에서 3 시간 동안 가열하였다. 냉각된 반응 혼합물을 물로 희석하고, 용액을 EtOAc로 추출하고, 혼합 유기 추출물을 건조시키고 (Na_2SO_4), 감압하에서 농축시켰다. 조생성물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (22 g, 65.5 %)을 회백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6): -0.12 (s, 9H), 0.78 (t, 2H), 3.47 (t, 2H), 3.85 (s, 3H), 5.23 (s, 2H), 5.33 (s, 2H), 6.00 (br s, 2H), 7.06 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.16 (s, 2H). LCMS m/z = 452.0 $[\text{MH}]^+$

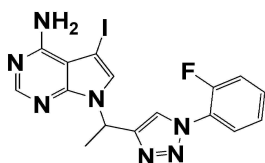
[0569] 제조예 41: 7-([1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸)-5-아이오도-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민



[0570]

[0571] 툴루엔 (1.9 L) 및 t-BuOH (480 mL) 중의 5-아이오도-7-(프로프-2-인-1-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (제조예 85, 60 g, 0.201 mol), CuI (21.08 g, 0.11 mol), DIPEA (347.4 mL, 2.01 mol) 및 1-아지도-2-플루오로벤젠 (56.92 g, 0.362 mol)의 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응물을 헥산 (500 mL)으로 희석하고, 혼합물을 감압하에서 여과하였다. 생성된 고체를 포화 메탄올성 (saturated methanolic) NH_3 : DCM (1:5, 2 L)에 현탁시키고, 셀라이트® (Celite®)를 통해 여과하고, 포화 메탄올성 NH_3 : DCM (1 : 5, 5 x 500 mL)로 세척하였다. 여액을 감압하에서 농축시키고, 잔류물을 디에틸에테르 (200 mL)로 트리튬레이션 (trituration)하고, 여과하고 건조시켜 표제 화합물을 얻은 황색 고체로서 수득하였다 (40 g, 45.9 %). ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6): 5.50 (s, 2H), 6.64 (br s, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.53-7.63 (m, 3H), 7.79 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.57 (s, 1H). LCMS m/z = 436.0 $[\text{MH}]^+$

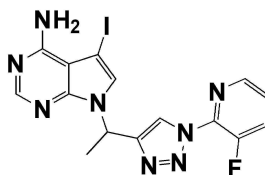
[0572] 제조예 42: 7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-5-아이오도-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민



[0573]

[0574] 툴루엔 (37.5 mL) 중의 7-(부트-3-인-2-일)-5-아이오도-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (제조예 86, 19g, 60.88 mmol)의 교반된 용액에 실온에서 t-BuOH (12.5 mL), CuI (5.80 g, 30.44 mmol) 및 DIPEA (99.75 mL, 547.88 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0 °C로 냉각시키고, 1-아지도-2-플루오로-벤젠 (14.39 g, 103.49 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 생성된 고체를 핫(hot) THF에 현탁시키고, 혼합물을 여과하여 조 물질 (crude material)을 수득하였다. 이 물질을 Et_2O 로 세척하고 진공에서 건조시켜 표제 화합물을 갈색 고체로서 수득하였다 (22.2g, 81.17 %). ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6): 1.87 (d, 3H), 6.21-6.26 (m, 1H), 6.62-6.76 (br s, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.54-7.63 (m, 3H), 7.80-7.84 (m, 1H), 8.17-8.29 (m, 1H), 8.64 (s, 1H). LCMS m/z = 450.0 $[\text{MH}]^+$

[0575] 제조예 43: 7-{1-[1-(3-플루오로피리딘-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-5-아이오도-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민

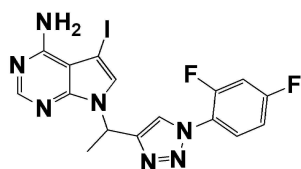


[0576]

[0577] 툴루엔 : tBuOH (3:1) (70 mL) 중의 7-(부트-3-인-2-일)-5-아이오도-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (제조예 86, 700 mg, 2.24 mmol)의 교반된 용액에 2-아지도-3-플루오로피리딘 (제조예 144, 624.16 mg, 4.49 mmol), DIPEA (4.02 mL, 22.44 mmol) 및 CuI (235 mg, 1.23 mmol)를 0 °C에서 N_2 하에서 연속적으로 첨가하고, 반응물을 실온에서 24 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc 로 희석하고, 물로 세척하고 이어서 염수로 세척하였다. 유기층을 건조시키고 (Na_2SO_4) 진공에서 농축시켰다. 조생성물을 MeOH : DCM (4:96)으로 용리시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다 (250 mg, 24.75 %). ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6): 1.88 (d, 3H), 6.22-6.27 (m, 1H), 6.63 (br s, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.69-7.73 (m, 1H), 8.13-8.17 (m, 2H), 8.48 (m, 1H), 8.72 (s, 1H). LCMS m/z = 450.8 $[\text{MH}]^+$

[0578]

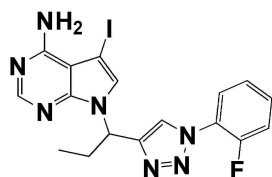
[0579] 제조예 44: 7-{1-[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-5-아이오도-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민



[0580]

[0581] 7-(부트-3-인-2-일)-5-아이오도-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (제조예 86) 및 1-아지도-2,4-디플루오로벤젠 으로부터 제조예 43에 기재된 것과 유사한 절차에 따라 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (2.7 g, 72 %). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): 1.89 (d, 3H), 6.24 (m, 1H), 6.70-6.90 (br s, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.64 (s, 1H). LCMS m/z = 468.0 [MH] $^+$

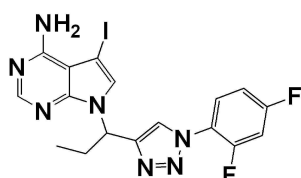
[0582] 제조예 45: 7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-아이오도-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민



[0583]

[0584] 톨루엔 : t-BuOH (100mL, 4 : 1) 중의 5-아이오도-7-(펜트-1-인-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (제조예 87, 3 g, 9.2 mmol)의 용액에 DIPEA (15 mL, 82.8 mmol) 및 CuI (876 mg, 4.6 mmol)를 0 °C에서 첨가하고 이어서 1-아지도-2-플루오로벤젠 (2.2g, 16.06mmol)을 첨가하고 반응물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 에테르 : 헥산 (1 : 4)로 세척하고, 여액을 감압하에서 증발시켜 표제 화합물을 얻은 갈색 고체로서 수득하였다 (3g, 96.15 %). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): 0.80 (t, 3H), 2.32 (m, 2H), 6.04 (m, 1H), 6.64 (br s, 2H), 7.44 (m, 1H), 7.55-7.67 (m, 4H), 7.85 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.48 (s, 1H). LCMS m/z = 463.9 [MH] $^+$

[0585] 제조예 46: 7-{1-[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-아이오도-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민

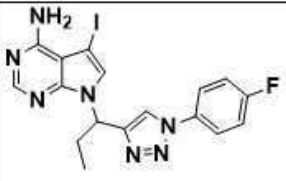
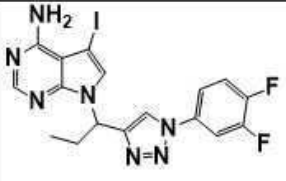
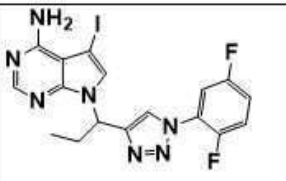


[0586]


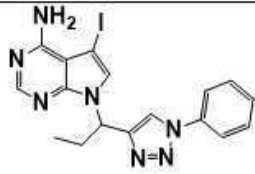
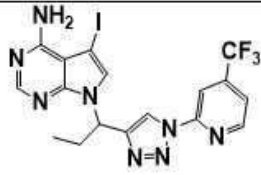
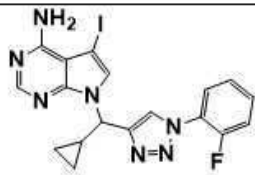
[0587] 톨루엔 (200 mL) 중의 5-아이오도-7-(펜트-1-인-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (제조예 87, 70 g, 214.85 mmol)의 용액에 N_2 하에서 1-아지도-2,4-디플루오로벤젠 (50 g, 322.25 mmol), CuI (24.55 g, 128.9 mmol), DIPEA (177.5 mL, 1.07 mol) 및 t-BuOH (750 mL)를 첨가하고 반응물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 진공하에서 농축시키고, 잔류물을 플래시 (flash) 크로마토 그래피 (DCM : MeOH = 20 : 1로 용리)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (70 g, 67.8 %). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): 0.79 (t, 3H), 2.31 (m, 2H), 6.00 (m, 1H), 6.65 (br s, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.67 (d, 1H). LCMS m/z = 482.0 [MH] $^+$

[0588] 제조예 47 내지 53

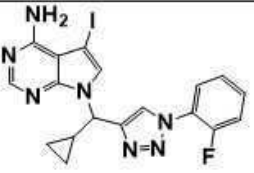
[0589] 실시예 46에 기술된 절차에 따라, 5-아이오도-7-(펜트-1-인-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (제조예 87) 및 적절한 시판 아지드로부터 하기 화합물을 제조하였다.

제조예 번호	구조/명칭	분석 데이터
47	 <p>7-{1-[1-(4-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-아이오도-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민</p>	<p>¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆): 0.78 (t, 3H), 2.25-2.33 (m, 2H), 5.98 (m, 1H), 6.64 (br s, 2H), 7.42-7.58 (m, 3H), 7.97 (m, 2H), 8.17 (s, 1H), 8.88 (s, 1H).</p> <p>LCMS <i>m/z</i> = 463.9 [MH]⁺</p>
48	 <p>7-{1-[1-(3,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-아이오도-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민</p>	<p>¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆): 0.79 (t, 3H), 2.31 (m, 2H), 5.97 (m, 1H), 6.65 (br s, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.79 (m, 1H), 8.08-8.14 (m, 2H), 8.90 (s, 1H).</p> <p>LCMS <i>m/z</i> = 482.0 [MH]⁺</p>
49	 <p>7-{1-[1-(2,5-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-아이오도-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민</p>	<p>¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆): 0.79 (t, 3H), 2.31 (m, 2H), 6.01 (m, 1H), 6.66 (br s, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.63-7.68 (m, 2H), 7.84 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.72 (s, 1H).</p> <p>LCMS <i>m/z</i> = 482.1 [MH]⁺</p>

[0590]

50	 <p>7-({1-[1-(2,3-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-아이오도-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민</p>	¹ HNMR (400MHz, DMSO-d ₆): 0.79 (t, 3H), 2.31 (m, 2H), 6.02 (m, 1H), 6.68 (br s, 2H), 7.44 (m, 1H), 7.63-7.71 (m, 3H), 8.18 (s, 1H), 8.74 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 482.1 [MH] ⁺
51	 <p>5-아이오도-7-({1-[1-페닐-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민</p>	LCMS <i>m/z</i> = 446.1 [MH] ⁺
52	 <p>5-아이오도-7-({1-[1-(4-(트리플루오로메틸) 피리딘-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민</p>	¹ HNMR (400MHz, DMSO-d ₆): 0.81 (t, 3H), 2.34 (m, 2H), 6.03 (m, 1H), 6.63 (br s, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 9.03 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 514.8 [MH] ⁺
53		¹ HNMR (400MHz, DMSO-d ₆): 0.38 (m, 1H), 0.53-0.60 (m, 2H), 0.71 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 5.35 (d, 1H), 6.03 (m, 1H), 6.64 (br s, 2H), 7.45

[0591]

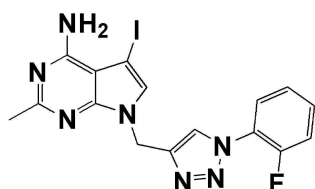
	5-아이오도-7-(1-{1-[4-(트리플루오로메틸) 피리딘-2-일]-1H-1,2,3-트리아졸-4-일}프로필)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	1H), 8.89 (s, 1H), 9.03 (s, 1H). LCMS m/z = 514.8 [MH] ⁺
53	 <p>7-((1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-5-아이오도-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민</p>	¹ HNMR (400MHz, DMSO-d ₆): 0.38 (m, 1H), 0.53-0.60 (m, 2H), 0.71 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 5.35 (d, 1H), 6.03 (m, 1H), 6.64 (br s, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.58-7.68 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.84 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.73 (s, 1H). LCMS m/z = 475.8 [MH] ⁺

[0592]

	7-((1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-5-아이오도-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	(m, 1H), 7.58-7.68 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.84 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.73 (s, 1H). LCMS m/z = 475.8 [MH] ⁺
--	--	--

[0593]

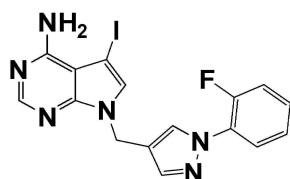
[0594] 제조예 54: 7-((1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-5-아이오도-2-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민



[0595]

[0596] 톨루엔 : t-BuOH (60 mL, 4:1) 중의 5-아이오도-2-메틸-7-프로프-2-인일-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아민 (제조예 89, 3.8, 12.18mmol)의 용액에 DIPEA (16.84 mL, 97.45 mmol), 아이오딘화 구리 (1.16 g, 6.09 mmol) 및 1-아지도-2-플루오로벤젠 (제조예 145, 2.87 g, 20.71 mmol)을 0 °C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응을 진공에서 증발 건조시키고, 물을 첨가한 다음 수산화 암모늄 용액을 첨가하고 생성된 혼합물을 30 분 동안 교반하고 여과하였다 (여액이 무색이 될 때까지 공정을 반복하였다). 고체를 헥산 중의 5 % EtOAc로 세척하고 건조시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (DCM 중의 0.5 % MeOH)로 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득 하였다 (3.35 g, 61.4 %). ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆): 2.56 (s, 3H), 5.51 (s, 4H), 7.19 (s, 1H), 7.25-7.44 (m, 3H), 7.93 (t, 1H), 8.08 (d, 1H). LCMS m/z = 450.0 [MH]⁺

[0597] 제조예 55: 7-((1-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일)메틸)-5-아이오도-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민

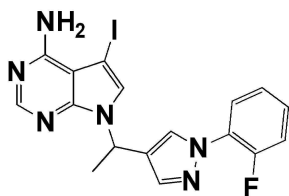


[0598]

[0599] 1,4- 디옥산 (50 mL) 중의 4- 클로로-7-((1-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일)메틸)-5-아이오도-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (제조예 67, 20 g, 44.2 mmol) 및 NH₄OH (100 mL)의 혼합물을 오토클레이브에서 100 °C에서 8

시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과하고, 물로 세척하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (17 g, 89 %). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): 5.27 (s, 2H), 6.63 (br s, 2H), 7.31-7.48 (m, 3H), 7.56 (s, 1H), 7.74-7.79 (m, 2H), 8.16 (s, 1H), 8.25 (d, 1H). LCMS m/z = 434.9 [MH] $^+$

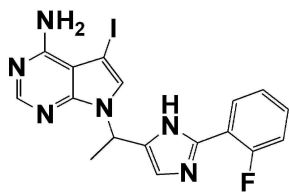
[0600] 제조예 56: 7-1-(1-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일)에틸)-5-아이오도-7H-피롤로 [2,3-d]피리미딘-4-아민



[0601]

[0602] 밀봉된 튜브 내에서 디옥산 (10 mL) 및 $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (30 mL) 중의 4-클로로-7-(1-(1-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일)에틸)-5-아이오도-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (제조예 69, 0.5 g, 1.07 mmol)의 용액을 100 °C에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc (100 mL)로 희석하고 유기층을 수집하고, 염수로 세척하고, 건조시키고 진공에서 증발시켜 표제 화합물 (360 mg, 75 %)을 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): 1.81 (d, 3H), 6.04 (q, 1H), 6.50-6.75 (br s, 2H), 7.30-7.48 (m, 3H), 7.60 (s, 1H), 7.75 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.22 (s, 1H). LCMS m/z = 449.1 [MH] $^+$

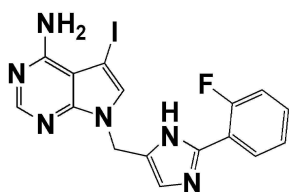
[0603] 제조예 57: 7-(1-(2-(2-플루오로페닐)-1H-이미다졸-5-일)에틸)-5-아이오도-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민



[0604]

[0605] 다음 반응을 4 회 병렬로 (in parallel) 수행하였다. 밀봉된 튜브에서 1,4- 디옥산 (35 mL) 중의 4-클로로-7-(1-(2-(2-플루오로페닐)-1H-이미다졸-5-일)에틸)-5-아이오도-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (제조예 70, 2g, 4.277 mmol)의 교반된 용액에 aq. NH_3 (75 mL)를 첨가하고 생성된 현탁액을 16 시간 동안 130 °C로 가열하였다. 반응물을 진공하에 증발 건조시키고, 잔류물을 H_2O 에 용해시키고 EtOAc로 추출하였다. 혼합 유기물을 물, 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 감압하에서 농축시켜 표제 화합물의 불순물이 섞인 샘플을 갈색 고체로서 수득 하였다 (2.02 g). 4 개의 모든 반응 생성물을 혼합하고 (combined) 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득 하였다 (4.8g, 62.6 %). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): 1.74 (d, 3H), 5.98 (q, 1H), 6.59 (br s, 2H), 7.20-7.43 (m, 5H), 7.94 (t, 1H), 8.13 (s, 1H), 12.19 (s, 1H). LCMS m/z = 449 [MH] $^+$

[0606] 제조예 58: 7-((2-(2-플루오로페닐)-1H-이미다졸-5-일)메틸)-5-아이오도-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민

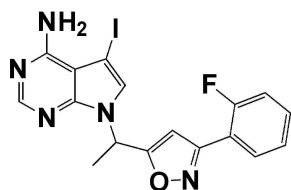


[0607]

[0608] 디옥산 (25.0 mL) 중의 4-클로로-7-[2-(2-플루오로페닐)-3H-이미다졸-4-일 메틸]-5-아이오도-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (제조예 68, 8 g, 17.63 mmol)의 교반된 용액에 NH_4OH (75.0 mL)를 첨가하고 반응물을 120 °C에서 16 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 진공에서 증발 건조시키고, 잔류물을 EtOAc (3 x 100 mL)로 추출하였다. 혼합 유기물을 물로 세척하고, 이어서 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 진공에서 증발 건조시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득 하였다 (4 g, 52 %).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): 2.14 (s, 2H), 6.60 (br s, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.26-7.35 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.94 (t, 1H), 8.14 (s, 1H). LCMS m/z = 435 [MH] $^+$

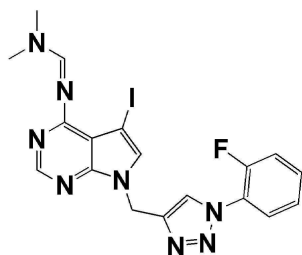
[0609] 제조예 59: 7-(1-(3-(2-플루오로페닐)이소옥사졸-5-일)에틸)-5-아이오도-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민



[0610]

[0611] 톨루엔 (600 mL) 중의 7-(부트-3-인-2-일)-5-아이오도-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (제조예 85, 15, 48.06 mmol) 및 2-플루오로-N-하이드록시벤즈이미도일클로라이드 (제조예 130, 12.51 g, 72.09 mmol)의 교반된 용액에 0 °C에서 Et₃N (11.32 mL, 81.70 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 60 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. 고체를 여과로 제거하고 여액을 증발 건조시키고, 잔류물을 50 % EtOAc : 헥산으로 용리하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다 (11 g, 51 %). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): 1.90 (d, 3H), 6.24 (q, 1H), 6.69 (br s, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.33-7.42 (m, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.86 (t, 1H), 8.13 (s, 1H). LCMS m/z = 450 [MH] $^+$

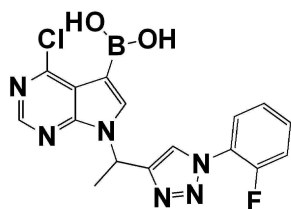
[0612] 제조예 60: N'-(7-((1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-5-아이오도-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N,N-디메틸포름아미드아미드



[0613]

[0614] DMF-DMA (15 mL) 중의 7-((1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-5-아이오도-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (제조예 41, 1.0 g, 2.99 mmol)의 용액을 80 °C에서 하룻밤동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 증발 건조시켜 표제 화합물 (1.1 g, 98 %)을 황색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): 3.20 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 5.58 (s, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.54-7.62 (m, 3H), 7.83 (m, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.87 (s, 1H). LCMS m/z = 491 [MH] $^+$

[0615] 제조예 61: (4-클로로-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)보론산



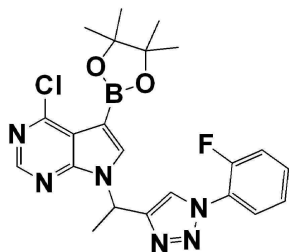
[0616]

[0617] THF (30 mL) 및 물 (40 mL) 중의 4-클로로-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘에 과아이오딘산 나트륨 (2.24 g, 10.5 mmol)을 첨가하고 반응물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 1N HCl을 사용하여 pH 2로 산성화시킨 다음, 물에 붓고 DCM (3x)으로 추출하였다. 혼합 유기물을 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 농축시켰다. 조생성물을 MeOH : EtOAc (0 : 100에서 5:95)로 용리시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화

합물을 회백색 발포체 (foam)로서 수득 하였다 (741 mg, 36.6 %). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): 1.98 (d, 3H), 4.08 (br s, 1H), 6.38 (m, 1H), 6.73 (d, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.54-7.65 (m, 2H), 7.82 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.67 (s, 1H). LCMS m/z = 386.9 [MH] $^+$

[0618]

제조예 62: 4-클로로-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘



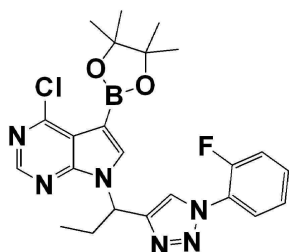
[0619]

[0620]

THF (9.2 mL, 1M, 9.2 mmol) 중의 4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란 용액을 4-클로로-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-5-아이오도-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (제조예 65, 3.44 g, 7.3 mmol), 디옥산 (37 mL) 중의 Et₃N (1.3 mL, 9.2 mmol), Pd₂(dba)₃ (400 mg, 0.37 mmol) 및 XPhos (361 mg, 0.73 mmol)의 현탁액에 첨가하고 반응물을 75 °C에서 18 시간 동안 교반하였다. 냉각된 반응물을 EtOAc로 희석하고, 셀라이트®를 통해 여과하고, 여액을 감압하에서 증발시켰다. 조질 (crude)의 질은 주황색 오일을 EtOAc : 헵탄 (20:80 내지 80:20)으로 용리시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 황색 발포체로서 수득하였다 (2.46 g, 72 %). ^1H NMR (400MHz, CDCl₃): 1.26 (s, 3H), 1.29 (s, 1H), 1.39 (2xs, 6H), 2.10 (d, 3H), 6.43 (m, 1H), 7.26-7.37 (m, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.92-8.01 (m, 3H), 8.76 (s, 1H). LCMS m/z = 469.1 [MH] $^+$

[0621]

제조예 63: 4-클로로-7-(1-(1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)프로필)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘



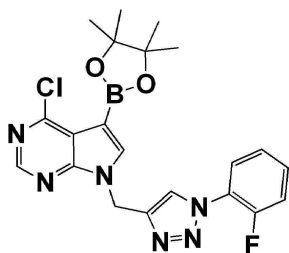
[0622]

[0623]

제조예 62에 기재된 것과 유사한 절차에 따라, 4-클로로-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-아이오도-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (제조예 66)으로부터 표제 화합물을 수득하였다 (827 mg, 69 %). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): 0.86 (t, 3H), 1.32 (s, 12H), 2.48 (m, 2H), 6.15 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.52-7.62 (m, 2H), 7.84 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.82 (d, 1H). LCMS m/z = 483.1 [MH] $^+$

[0624]

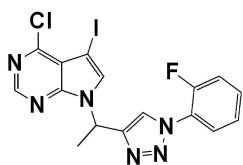
제조예 64: 4-클로로-7-[1-(2-플루오로페닐)-1H-[1,2,3]트리아졸-4-일메틸]-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘



[0625]

[0626] 탈기된 디옥산 (50 mL) 중의 4-클로로-7-[1-(2-플루오로페닐)-1H-[1,2,3]트리아졸-4-일메틸]-5-아이오도-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘 (제조예 95, 2.5 g, 5.507 mmol)의 교반된 용액에 X-Phos (449 mg, 0.551 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (226 mg, 0.275 mmol) 및 4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란 (22.03 mL, 22.03 mmol, THF 중의 1M 졸 (sol))을 첨가하고 혼합물을 실온에서 10 분 동안 교반하였다. Et_3N (3.07 mL, 22.026 mmol)을 첨가하고 75 °C에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트®를 통해 여과하고 진공에서 증발 건조시켰다. 잔류물을 플래시 칼럼 크로마토그래피 (100 % DCM)로 정제하여 표제 화합물을 담황색 고체로서 수득하였다 (2.2g, 88 %). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 1.35 (s, 12H), 5.65 (s, 2H), 7.25-7.32 (m, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.87-7.90 (m, 2H), 8.07 (d, 1H), 8.66 (s, 1H). LCMS m/z = 455.0 $[\text{MH}]^+$

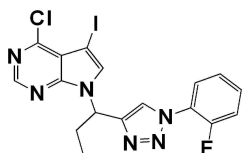
[0627] 제조예 65: 4-클로로-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-5-아이오도-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘



[0628]

[0629] 7-(부트-3-인-2-일)-4-클로로-5-아이오도-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘 (제조예 91, 3.0g, 9.0mmol)을 N_2 하에서 톨루엔 (40 mL) 및 tBuOH (10 mL)에서 현탁시키고, 1-아지도-2-플루오로벤젠 (1.96 g, 13.6 mmol), CuI (0.95 mg, 5.0 mmol) 및 휴닉 염기 (Hunig's base) (16 mL, 90 mmol)을 첨가하고 반응물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc와 물 사이에 분배시키고, 혼합물을 셀라이트®를 통해 여과하고 층을 분리시켰다. 수성상을 EtOAc로 추출하고 혼합 유기 추출물을 건조시키고 (MgSO_4), 여과하고 진공에서 농축시켰다. 얻은 갈색 고체를 Et2O로 트리투레이션 (trituration)하여 잔류 아지드를 제거하였다. 조생성물을 EtOAc : DCM (0 : 100 내지 10:90)로 용리시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 담황색 고체로서 수득하였다 (3.44 g, 81.7 %). ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1.98 (d, 3H), 6.35 (q, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.54-7.61 (m, 2H), 7.84 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.70 (m, 2H). LCMS m/z = 469.1 $[\text{MH}]^+$

[0630] 제조예 66: 4-클로로-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-아이오도-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘



[0631]

[0632] 단계 1: 톨루엔 (40 mL) 및 tBuOH (10 mL) 중의 1-펜틴-3-올 (1 g, 12 mmol)의 용액에 2-플루오로페닐 아지드 (2.26 g, 16.5 mmol), 아이오딘화 구리 (1.25g, 6.5mmol) 및 Hunig's base (10 eq, 118 mmol, 21 mL)를 N_2 하에서 첨가하였다. 현탁액을 실온에서 하룻밤동안 교반하였다. 반응물을 진공에서 농축시키고, EtOAc 및 15 % NH_4OH 사이에 분배시켰다. 수성층을 EtOAc (2x)로 추출하고, 혼합 유기물을 용액이 무색이 될 때까지 15 % NH_4OH (2x)와 함께 격렬하게 진탕시켰다. 유기물을 건조시키고 (MgSO_4), 진공에서 증발 건조시켰다. 잔류물을 50-80-100 % EtOAc/ 헵탄 구배로 용리시키는 바이오타지 (Biotage) 50g 스냅 카트리지 (snap cartridge)를 사용하여 정제하여 1-(1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)프로판-1-올 (2.29g, 86.3 %)을 얻었다. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 1.05 (t, 3H), 1.90-2.20 (m, 3H), 4.95 (m, 1H), 7.30-7.50 (m, 2H), 8.00 (m, 2H), 8.10 (s, 1H). LCMS m/z = 222.2 $[\text{MH}]^+$

[0633] 단계 2: 1-(1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)프로판-1-올 (단계 1, 1 g, 4.5 mmol)을 DCM (24mL)에 용해시켰다. SOCl_2 (5.0 mL, 67.8 mmol)를 천천히 첨가하고, 반응물을 실온에서 2.5 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에 증발 건조시키고, 생성된 갈색 오일을 톨루엔으로 수회 공비시켜 SOCl_2 의 최종 트레이스

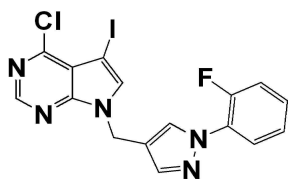
(traces)를 제거하여 4-(1-클로로프로필)-1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3- 트리아졸 (1.1g, 100 %)을 수득하고, 이를 추가 정제없이 사용하였다. LCMS m/z = 242.1[MH]⁺

[0634]

단계 3 : 4-클로로-5-아이오도-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (제조예 71, 898 mg, 3.21 mmol)을 DMF (20 mL)에 용해시키고, Cs₂CO₃ (2.09 g, 6.43 mmol)를 첨가하고 반응물을 실온에서 30 분 동안 교반한 다음 얼음/물 수조 (ice/water bath)에서 냉각시켰다. DMF (7 mL) 중의 4-(1-클로로프로필)-1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸 (단계 2, 1.54 g, 6.43 mmol)을 적하시키고, 실온으로 가온한 다음, 50 °C에서 24 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물과 EtOAc 사이에 분배시키고 층을 분리시켰다. 유기층을 감압하에서 증발시키고, 잔류 오일을 EtOAc : 헵탄 (10:90 내지 50:50)으로 용리시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 (1.24 g, 44 %). ¹HNMR (400MHz, CDCl₃): 0.95 (t, 3H), 2.42-2.60 (m, 2H), 6.15 (m, 1H), 7.24-7.39 (m, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.94 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.64 (s, 1H). LCMS m/z = 483.0 [MH]⁺

[0635]

제조예 67: 4-클로로-7-((1-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일)메틸)-5-아이오도-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘



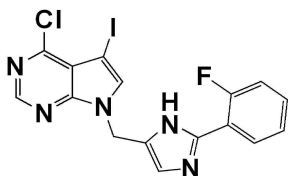
[0636]

[0637]

DMF (200 mL) 중의 4-클로로-5-아이오도-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (제조예 71, 20 g, 71.7 mmol)의 혼합물에 K₂CO₃ (49.5 g, 358.5 mmol)를 첨가하고 4-(클로로메틸)-1-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸 (제조예 98, 20 g, 95.2 mmol)을 첨가하기 전에 혼합물을 실온에서 10 분 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 60 °C에서 6 시간 동안 교반하고, 여과하고, 감압하에서 농축시켜 조생성물을 수득하고, 이를 EtOAc 및 물로 세척하여 표제 화합물 (20 g, 62.5 %)을 황색 고체로서 수득하였다. ¹HNMR (400MHz, CDCl₃): 5.41 (s, 2H), 7.20-7.32 (m, 3H), 7.42 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.84-7.87 (m, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.68 (s, 1H). LCMS m/z = 453.9 [MH]⁺

[0638]

제조예 68: 4-클로로-7-((2-(2-플루오로페닐)-1H-이미다졸-5-일)메틸)-5-아이오도-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘



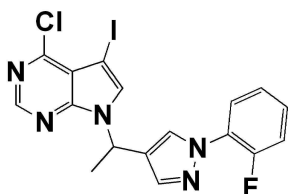
[0639]

[0640]

DMF (100 mL) 중의 5-클로로메틸-2-(2-플루오로페닐)-1H-이미다졸 (제조예 108, 11 g, 52.22 mmol)의 교반된 용액에 탄산 세슘 (42.43 g, 130.55 mmol)을 0 °C 에서 첨가하고 DMF (50 mL) 중 4-클로로-5-아이오도-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (제조예 71, 14.6 g, 52.22 mmol)을 동일한 온도에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하고, EtOAc로 희석시켰다. 혼합 유기물을 H₂O, 염수로 세척하고 건조시키고 (Na₂SO₄) 진공에서 증발 건조시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다 (8g, 33.77 %). ¹HNMR (400MHz, MeOD-d₄): 5.48 (s, 2H), 7.20-7.26 (m, 3H), 7.41 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.92 (t, 1H), 8.60 (s, 1H). LCMS m/z = 453.8 [MH]⁺

[0641]

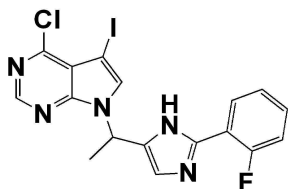
제조예 69: 4-클로로-7-(1-(1-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일)에틸)-5-아이오도-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘



[0642]

[0643] DMF (50 mL) 중 4-(1-클로로에틸)-1-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸 (W02013/ 071232 화합물 32, 2.17 g, 9.7 mmol)의 용액에 4-클로로-5-아이오도-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (제조예 71, 2.46 g, 8.8 mmol) 및 Cs_2CO_3 (14.3 g, 44.0 mmol)를 첨가하고 반응물을 60 °C에서 18 시간 동안 교반하였다. 냉각 후, 물을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc (60 mL \times 2)로 추출하였다. 유기 추출물을 수집하고, 염수로 세척하고, 건조시키고 증발시켜 잔류물을 수득하고, 이를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (펫. 에테르(pet.ether)/EtOAc = 1/9)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (0.5 g, 12 %). ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6): 1.89 (d, 3H), 6.20 (q, 1H), 7.30-7.50 (m, 3H), 7.72 (t, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.69 (s, 1H). LCMS m/z = 468.0 $[\text{MH}]^+$

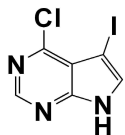
[0644] 제조예 70: 4-클로로-7-(1-(2-(2-플루오로페닐)-1H-이미다졸-5-일)에틸)-5-아이오도-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘



[0645]

[0646] THF (150 mL) 중의 4-클로로-5-아이오도-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (제조예 71, 5 g, 17.89 mmol)의 교반된 용액에 DIAD (3.90 mL, 19.68 mmol) 이어서 PPh_3 (5.25 g, 20.038 mmol)을 0 °C에서 첨가하고, 0 °C에서 10 분 동안 교반하였다. 이 혼합물에 0 °C에서 THF (100 mL) 중의 1-(2-(2-플루오로페닐)-1H-이미다졸-5-일) 에탄-1-올 (제조예 135, 3.68 mg, 17.89 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반 하였다. 반응물을 H_2O 로 담금질 (quenching)하고 EtOAc로 추출하였다. 혼합 추출물을 물, 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 진공에서 증발 건조시켰다. 잔류물을 20 % EtOAc : 헥산 중 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득 하였다 (4 g, 48 %). LCMS m/z = 468.8 $[\text{MH}]^+$

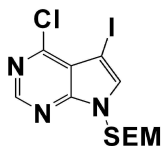
[0647] 제조예 71: 4-클로로-5-아이오도-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘



[0648]

[0649] DMF (3.3 L) 중의 4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (500 g, 3255.84 mmol) 및 NIS (805.74 g, 3581.43 mmol)의 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 얼음물 (20 L)에 붓고, 생성된 고체를 여과하고, 포화 티오황산 나트륨 (saturated sodium thiosulphate) 용액 (4 x 2.5 L), 물 (4 x 2.5 L)로 세척하고 진공하에서 건조시켜서 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다 (780 g, 85.8 %). ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6): 7.94 (s, 1H), 8.59 (s, 1H). LCMS m/z = 279.6 $[\text{MH}]^+$

[0650] 제조예 72: 4-클로로-5-아이오도-7-([2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘

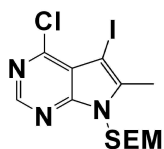


[0651]

[0652] THF (2.5 L) 중의 4-클로로-5-아이오도-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (제조예 71, 100 g, 357.82 mmol)의 빙냉된 (ice-cooled) 용액에 NaH (60 %, 15.74 g, 393.60 mmol)를 첨가하고, 생성된 현탁액을 0 °C에서 1 시간 동안 교반하였다. SEM-Cl (69.81 mL, 393.60 mmol)을 적하하고, 반응물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응물을 0 °C로 냉각시키고 염수 용액으로 담금질하고 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 혼합 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 감압하에서 농축시켰다. 조생성물을 EtOAc : 헥산 (7 : 93)으로 용리시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득 하였다 (85 g, 58.0 %). ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6): 0.10 (s, 9H), 0.82 (t, 2H), 3.51 (t, 2H), 5.60 (s, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.69 (s, 1H).

LCMS m/z = 410.0 [MH]⁺

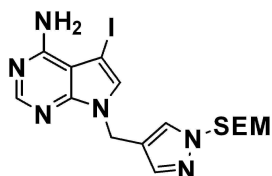
[0653] 제조예 73: 4-클로로-5-아이오도-6-메틸-7-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘



[0654]

[0655] THF 중의 4-클로로-5-아이오도-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (제조예 72, 43g, 105.68mmol) 500 mL)의 용액에 N₂ 하에서 -78 °C에서 LDA (79.26 mL, 158.52 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 -20 °C에서 2 시간 동안 교반하고 -78 °C로 재냉각시키고 MeI (8 mL, 126.82 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 -20 °C에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 NH₄Cl 용액으로 담금질시키고 EtOAc (3 x 500 mL)로 추출하였다. 혼합 유기물을 물 (100 mL), 염수 (100 mL)로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 진공에서 증발 건조시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (헥. 에테르/EtOAc 10 : 1)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체로서 수득 하였다 (10 g, 65 %)을 얻었다. ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆): 0.11 (s, 9H), 0.83 (t, 2H), 2.54 (s, 3H), 3.47 (t, 2H), 5.70 (s, 2H), 8.62 (s, 1H). LCMS m/z = 424, 426 [MH]⁺

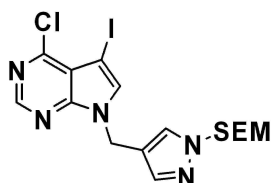
[0656] 제조예 74: 5-아이오도-7-((1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민



[0657]

[0658] 디옥산 (30 mL) 중의 4-클로로-5-아이오도-7-((1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (제조예 75, 5 g, 10.2 mmol)의 용액에 NH₄OH (100mL)를 첨가하고, 반응물을 밀봉된 튜브 내에서 120 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. 냉각된 반응물을 얼음 냉수로 희석하고, 생성된 고체를 여과하고, 물로 세척하고, 이어서 헥산으로 세척하고 감압하에서 건조시켜 표제 화합물 (복합 배치(composite batch)에 대하여, 12 g, 83.3 %)을 백색 고체로서 수득하였다. ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆): 0.10 (s, 9H), 0.76 (m, 2H), 3.46 (t, 2H), 5.17 (s, 2H), 5.34 (s, 2H), 6.58 (br s, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.13 (s, 1H).

[0659] 제조예 75: 4-클로로-5-아이오도-7-((1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘

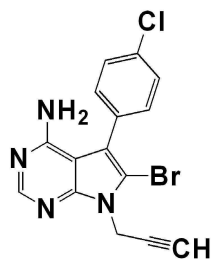


[0660]

[0661] DMF (400 mL) 중의 4-클로로-5-아이오도-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (제조예 71, 20 g, 71.56 mmol)의 교반된 용액에 NaH (오일 중의 60 %, 3.4g, 85.87 mmol)를 첨가하고 이어서 4-(클로로메틸)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸 (26.49 g, 107.34 mmol)을 첨가하고 반응물을 실온에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 및 EtOAc (각각 250 mL)로 희석하고, 층을 분리하고, 유기층을 물로 세척하고 이어서 염수 용액으로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 진공에서 농축시켰다. 조생성물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (15.2g, 43.3 %)을 무색 고무(gum)로서 수득하였다. ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆): 0.11 (s, 9H), 0.73 (m, 2H), 3.43 (t, 2H), 5.32 (m, 4H), 7.57 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.67 (s, 1H). LCMS m/z

= 489.6 [MH]⁺

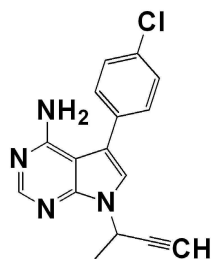
[0662] 제조예 76: 6-브로모-5-(4-클로로페닐)-7-(프로프-2-인-1-일)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민



[0663]

[0664] DMF (6 mL) 중의 6-브로모-5-(4-클로로페닐)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (제조예 78, 107 mg, 0.331 mmol)의 용액에 프로파르길(propargyl) 브로마이드 (73.8 mg, 0.5 mmol) mmol)을 첨가하고, 혼합물을 0 °C로 냉각시켰다. NaOEt (27 mg, 0.4 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응물을 aq. EtOAc (3 x 50 mL)로 추출하였다. 혼합 유기 추출물을 20 % LiCl 용액으로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 진공에서 농축시켰다. 조생성물을 EtOAc : 헵탄 (0 : 100 내지 100 : 0)으로 용리시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 베이지색 고체로서 수득하였다 (67 mg, 55.9 %). ¹HNMR (400MHz, CDCl₃): 2.98 (s, 1H), 5.04 (br s, 2H), 5.15 (s, 2H), 7.45-7.53 (m, 4H), 8.36 (s, 1H). LCMS m/z = 363.0 [MH]⁺

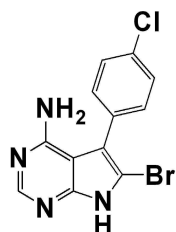
[0665] 제조예 77: 7-(부트-3-인-2-일)-5-(4-클로로페닐)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민



[0666]

[0667] EtOH : 물 (125 mL, 9:1) 중의 7-(부트-3-인-2-일)-5-아이오도-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (제조예 86, 5 g, 16.02 mmol)의 교반된 용액에 4-클로로페닐보론산 (3.50 g, 22.43 mmol), 이어서 Na₂CO₃ (6.79 g, 64.08 mmol)를 첨가하고 생성된 반응 혼합물을 Ar (g)으로 15 분 동안 탈기시켰다. Pd(PPh₃)₄ (1.11 g, 0.96 mmol)를 첨가하고, 반응물을 90 °C에서 5 시간 동안 교반하였다. 냉각된 혼합물을 여과하고 여액을 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 물로 희석하고, DCM으로 추출하고, 혼합 유기 추출물을 건조시키고 (Na₂SO₄), 진공에서 농축시켰다. 조생성물을 EtOAc : 헵탄 (50 : 50)으로 용리시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다 (2.7g, 56.84 %). ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆): 1.70 (d, 3H), 3.62 (s, 1H), 5.70 (m, 1H), 6.22 (br s, 2H), 7.48-7.53 (m, 5H), 8.17 (s, 1H). LCMS m/z = 297.0 [MH]⁺

[0668] 제조예 78: 6-브로모-5-(4-클로로페닐)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민

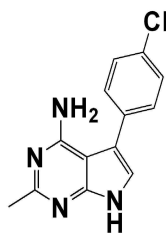


[0669]

[0670] THF (3.3 mL) 중의 6-브로모-5-(4-클로로페닐)-7-{[2-(트리메틸실릴)에톡시] 메틸}-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (제조예 82, 150 mg, 0.331 mmol) 및 TBAF (343 mg, 1.24 mmol)의 혼합물을 70 °C에서 18 시간 동안 가열하였다. 1M HCl (2 mL) 및 물 (2 mL)을 첨가하고, 냉각된 혼합물을 sat. NaHCO₃의 첨가에 의해 염기성화시켰다.

다. 혼합물을 DCM (3 x 50 mL)으로 추출하고, 혼합 유기 추출물을 건조시키고 (Na₂SO₄), 감압하에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하고, 이를 추가 정제없이 사용하였다. LCMS m/z = 324.9 [MH]⁺

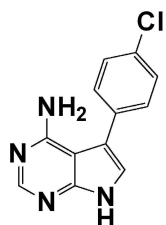
[0671] 제조예 79: 5-(4-클로로페닐)-2-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민



[0672]

[0673] TFA (3 mL) 중의 5-(4-클로로페닐)-2-메틸-7-([2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (제조예 81, 500 mg, 1.28 mmol)의 용액을 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 용액을 헵탄으로 희석시키고 진공에서 농축시켜 TFA를 제거하였다. 잔류물을 MeCN (12 mL)에 용해시키고, 35 % 수성 NH₄OH (~6 mL)를 첨가하여 pH를 ~10으로 조정하고, 혼합물을 추가의 MeCN 및 물로 희석하고, 생성된 고체를 여과하고 진공하에서 건조시켜 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제없이 사용하였다. LCMS m/z = 289.0 [MNa]⁺

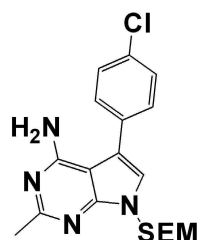
[0674] 제조예 80: 5-(4-클로로페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민



[0675]

[0676] DCM (180 mL) 중의 5-(4-클로로페닐)-7-([2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (제조예 83, 18 g, 48.0 mmol)에 빙냉된 (ice cooled) 교반된 용액에 TFA (73.52 mL, 960.13 mmol)를 첨가하고 생성된 현탁액을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, MeOH (80 mL)로 희석하고, EDA (57.75 mL, 480.06 mmol)로 처리하고, 용액을 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고 여과하고, 생성된 고체를 물로 세척하고 진공하에서 건조시켜 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (10 g, 85.11 %). ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆): 6.06 (br s, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.46-7.51 (m, 4H), 8.11 (s, 1H), 11.84 (br s, 1H). LCMS m/z = 245.0 [MH]⁺

[0677] 제조예 81: 5-(4-클로로페닐)-2-메틸-7-([2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민

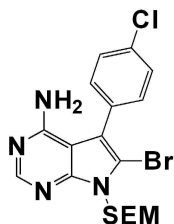


[0678]

[0679] 4-클로로-5-아이오도-2-메틸-7-([2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (제조예 84, 1.1 g, 2.60 mmol)을 NH₄OH (3 mL) 및 디옥산 (1 mL)에 현탁시키고 반응물을 반응물을 마이크로파 조사하에서 130 °C에서 60 분 동안 가열하였다. 냉각된 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 물에 현탁시키고 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 건조시켜 갈색 고체를 수득하였다. 이 고체 (680 mg, 1.68 mmol), 4-클로로페닐보론산 (312 mg, 1.93 mmol) 및 Na₂CO₃ (713 mg, 6.73 mmol)의 혼합물을 EtOH (9 mL) 및 물 (1 mL)에 현탁시키고, 5 분 동안 탈기시켰다. Pd(PPh₃)₄ (97.1 mg, 0.084 mmol)를 첨가하고, 반응물을 18 시간 동안 90 °C로 가열하였다. 냉각된 반응물을 물로 희석시키고, EtOAc로 추출하고, 유기상을 염수로 세척하고 건조시키고 (MgSO₄) 여과하고 진공에

서 농축시켰다. 조생성물을 50-100 % EtOAc : 헵탄으로 용리시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 고체로서 수득하였다 (500 mg, 49.4 %). LCMS m/z = 390.1 [MH]⁺.

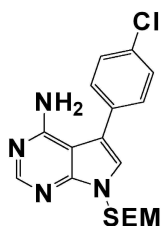
[0680] 제조예 82: 6-브로모-5-(4-클로로페닐)-7-([2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민



[0681]

[0682] DMF (20 mL) 중의 5-(4-클로로페닐)-7-([2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (제조예 83, 500mg, 1.334 mmol)의 교반된 용액에 NBS (284.8 mg, 1.6 mmol)를 첨가하고 반응물을 실온에서 5 시간 동안 교반하였다. 반응물을 물로 희석시키고, EtOAc로 추출하고, 혼합 유기 추출물을 물로 세척하고, 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 감압하에서 농축시켜 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다 (500 mg, 82.62 %). ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆): 0.08 (s, 9H), 0.85 (t, 2H), 3.58 (t, 2H), 5.60 (s, 2H), 6.09 (br s, 2H), 7.42 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 8.18 (s, 1H). LCMS m/z = 454.8 [MH]⁺

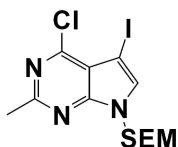
[0683] 제조예 83: 5-(4-클로로페닐)-7-([2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민



[0684]

[0685] EtOH : 물 (620 mL, 9:1) 중의 5-아이오도-7-([2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (제조예 33, 25 g, 64.05 mmol)의 교반된 용액에 4-클로로페닐보론산 (14.02 g, 89.68 mmol), 이어서 Na₂CO₃ (27.15 g, 256.21 mmol)를 첨가하고 혼합물을 15 분 동안 Ar로 탈기시켰다. Pd(PPh₃)₄ (4.44 g, 3.84 mmol)를 첨가하고, 반응물을 90 °C에서 5 시간 동안 교반하였다. 냉각된 혼합물을 여과하고, 여액을 농축시키고, 잔류물을 물로 희석시키고 DCM으로 추출하였다. 혼합 유기층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 진공에서 농축시켰다. 조생성물을 EtOAc : 헥산 (40 : 60)으로 용리시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다 (18 g, 74.94 %). ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 0.08 (s, 9H), 0.84 (t, 2H), 3.55 (t, 2H), 5.53 (s, 2H), 6.21 (br s, 2H), 7.46-7.53 (m, 5H), 8.18 (s, 1H). LCMS m/z = 451.0 [MH]⁺

[0686] 제조예 84: 4-클로로-5-아이오도-2-메틸-7-([2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘

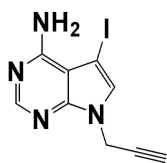


[0687]

[0688] DMF (25 mL) 중의 4-클로로-5-아이오도-2-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (1.7 g, 5.79 mmol)의 혼합물에 60 % NaH 분산액 (0.290 g, 7.24 mmol)을 천천히 첨가하고 혼합물을 Ar 하에서 15 분 동안 교반하였다. SEM-Cl (1.28 mL, 7.24 mmol)을 5 분에 걸쳐 나누어 첨가하고, 반응물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 포화 수성 중탄산 나트륨 (sat. aq. sodium bicarbonate)(25 mL)을 첨가하고 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기 추출물을 건조시키고 (MgSO₄), 감압하에서 농축시켜 표제 화합물을 오일로 수득(1.1g, 44.9 %)하고, 이를 추가 정제없이 사용하였다. ¹HNMR (400MHz, MeOD-d₄): -0.05 (s, 9H), 0.89 (t, 2H), 2.71 (s, 3H), 3.59 (t, 2H), 5.63

(s, 2H), 7.78 (s, 1H). LCMS m/z = 423.9 [MH]⁺

[0689] 제조예 85: 5-아이오도-7-(프로프-2-인-1-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민

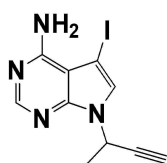


[0690]

[0691] 4-클로로-5-아이오도-7-(프로프-2-인-1-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (제조예 90, 8 g, 0.025 mol) 및 수성 NH₄OH 용액 (30 %, 100 mL)의 혼합물을 4 시간 동안 90 °C로 가열한 후 실온에서 16 시간 더 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고 EtOAc (15 mL)로 세척하여 표제 화합물 (6.8 g, 90 %)을 얻었다. ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆)

3.57 (s, 1H), 4.95 (s, 2H), 6.66 (br s, 2H), 7.52 (s, 1H), 8.13 (s, 1H). LCMS m/z = 299.0 [MH]⁺

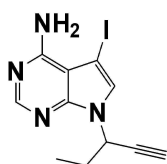
[0692] 제조예 86: 7-(부트-3-인-2-일)-5-아이오도-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민



[0693]

[0694] 디옥산 (120 mL) 중의 7-(부트-3-인-2-일)-4-클로로-5-아이오도-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (제조예 91, 28 g, 84.45 mmol)의 교반된 용액에 NH₄OH (400 mL)를 첨가하고 반응물을 반응물을 밀봉된 튜브 내에서 120 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. 냉각된 혼합물을 여과하고, 고체를 물로 세척하고, 이어서 50 % EtOAc-헥산으로 세척하고 진공에서 건조시켜 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득 하였다 (20 g, 75.87 %). ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 1.63 (d, 3H), 3.51 (d, 1H), 5.61 (m, 1H), 6.67 (br s, 2H), 7.60 (s, 1H), 8.12 (s, 1H). LCMS m/z = 312.8 [MH]⁺

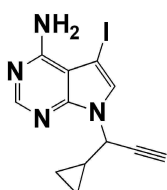
[0695] 제조예 87: 5-아이오도-7-(펜트-1-인-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민



[0696]

[0697] 디옥산 (1.75 L) 중의 4-클로로-5-아이오도-7-(펜트-1-인-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (제조예 92, 350.0 g, 1.012 mol)의 혼합물에 NH₃ · H₂O (5.0 L)를 첨가하고 반응물을 오토클레이브 (10L)에서 80 °C에서 10 시간 동안 교반하였다. 냉각된 반응 혼합물을 여과하고 EtOAc (7.0 L)에 용해시켰다. 용액을 염수 (2 x 5.0 L)로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 진공에서 농축시켰다. 조질의 (crude) 고체를 24 시간 동안 트리튜레이션 (trituration)하고 (펫. 에테르 (pet. ether) : EtOAc = 3.0 L : 300.0 mL), 여과하고 건조시켜 표제 화합물을 갈색 고체로서 수득하였다 (200.0g, 60.61 %). ¹HNMR (400MHz, CDCl₃): 0.97 (t, 3H), 1.96-2.02 (m, 2H), 2.50 (d, 1H), 5.55 (m, 1H), 5.76 (br s, 2H), 7.33 (s, 1H), 8.26 (s, 1H).

[0698] 제조예 88: 5-아이오도-7-(1-사이클로프로필프로프-2-인-1-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민

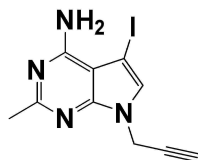


[0699]

[0700] 제조예 85에 기술된 절차에 따라, 4-클로로-7-(1-사이클로프로필프로프-2-인-1-일)-5-아이오도-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (제조예 93)으로부터 표제 화합물을 얻은 황색 고체로서 수득하였다 (1.8g, 65 %). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) 0.38 (m, 1H), 0.48 (m, 1H), 0.61-0.66 (m, 2H), 1.54 (m, 1H), 3.53 (s, 1H), 5.17 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.10 (s, 1H). LCMS m/z = 338.8 [MH] $^+$

[0701]

[0702] 제조예 89: 5-아이오도-2-메틸-7-(프로프-2-인-1-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민

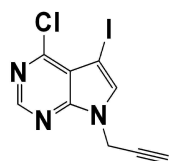


[0703]

[0704] 밀봉된 튜브 내에서 1,4-디옥산 (40 mL) 중의 4-클로로-5-아이오도-2-메틸-7-(프로프-2-인-1-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (제조예 94, 10 g, 30.21 mmol)의 용액에 수산화 암모늄 용액 (75 mL)을 첨가하고 반응물을 110 °C에서 10 시간 동안 교반하였다. 반응 부피가 원래 부피의 절반으로 감소되었고 냉각되었다. 고체가 침전되고 여과에 의해 수집되고, Et₂O로 세척되고 건조되어 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다 (4.8g, 50.9 %). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) 2.39 (s, 3H), 3.38 (s, 1H), 4.92 (s, 2H), 6.57 (br s, 2H), 7.39 (s, 1H). LCMS m/z = 312.9 [MH] $^+$

[0705]

제조예 90: 4-클로로-5-아이오도-7-(프로프-2-인-1-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘

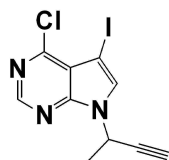


[0706]

[0707] DMF (750 mL) 중의 4-클로로-5-아이오도-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (155 g, 0.554 mol)의 교반된 용액에 NaOEt (21 % EtOH, 215.7 g, 0.665 mol) 용액을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 10 분 동안 교반한 후, 0 °C로 냉각시켰다. 프로파르길 브로마이드 (톨루엔 중의 80 % 용액, 123.7g, 0.831mol)를 적하하고, 반응물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 냉수 (1 L)로 희석하고, 생성된 현탁액을 여과하고 물로 세척하고, 이어서 헥산 (2 x 200 mL)으로 세척하고 감압하에서 건조시켜 표제 화합물을 얻은 황색 고체로서 수득하였다 (162 g, 92.5 %). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) 3.49 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 8.05 (s, 1H), 8.69 (s, 1H). LCMS m/z = 318.0 [MH] $^+$

[0708]

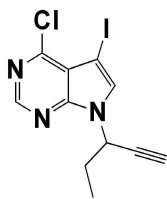
제조예 91: 7-(부트-3-인-2-일)-4-클로로-5-아이오도-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘



[0709]

[0710] DMF (1L) 중의 4-클로로-5-아이오도-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (80 g, 286.26 mmol)의 교반된 용액에 K₂CO₃ (79.12 g, 572.51 mmol), 이어서 부트(but)-3-인-2-일메탄술폰산염 (63.62 g, 429.38 mmol)를 첨가하고 반응물을 80 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응물을 0 °C로 냉각시키고 물로 희석시켰다. 생성된 고체를 여과하고, 에테르로 세척하고, 진공에서 건조시켜 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다 (49 g, 51.63 %). ^1H NMR (400MHz, CDCl₃) 1.70 (d, 3H), 2.54 (d, 1H), 5.78 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 8.61 (s, 1H). LCMS m/z = 331.6 [MH] $^+$

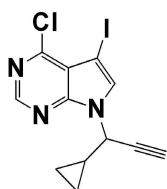
[0711] 제조예 92: 4-클로로-5-아이오도-7-(펜트-1-인-3-일)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘



[0712]

[0713] K_2CO_3 (296.72 g, 2146.92 mmol) 및 펜트-1-인-3-일 메탄술폰산염 (제조예 138, 313.4 g, 1932.22 mmol)을 5 °C로 냉각된 DMF (2500 mL) 중의 4-클로로-5-아이오도-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘 (제조예 71, 300 g, 1073.46 mmol)의 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 80 °C에서 5 시간 동안 교반하였다. 물 (4L)을 냉각된 혼합물에 첨가하고, 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 생성된 고체 물질을 여과하고, 물 (3L), 10 % EtOAc : 헥산, 디에틸 에테르 (500mL)로 세척하고 건조시켜 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다 (190g, 57.2 %). 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) 0.97 (t, 3H), 1.96-2.09 (m, 2H), 2.55 (s, 1H), 5.61 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 8.60 (s, 1H). LCMS m/z = 345.9 [MH] $^+$

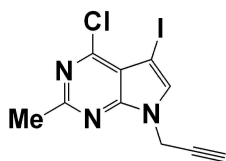
[0714] 제조예 93: 4-클로로-7-(1-사이클로프로필프로프-2-인-1-일)-5-아이오도-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘



[0715]

[0716] 0-5 °C에서 DMF (75 mL) 중의 4-클로로-5-아이오도-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘 (9.0 g, 34.61 mmol)의 교반된 용액에 Cs_2CO_3 (33.75 g, 103.8 mmol) 이어서 (1-클로로프로프-2-인-1-일)사이클로프로판 (9.91 g, 86.53 mmol)을 첨가하고 반응물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석시키고 EtOAc로 추출하고, 혼합 유기상을 물로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 감압하에서 농축시켰다. 조생성물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다 (6.5 g, 38 %). 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) 0.38 (m, 1H), 0.53 (m, 1H), 0.65-0.76 (m, 2H), 1.62-1.69 (m, 1H), 3.62 (s, 1H), 5.31 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.67 (s, 1H). LCMS m/z = 357.8 [MH] $^+$

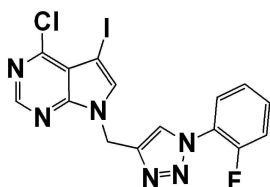
[0717] 제조예 94: 4-클로로-5-아이오도-2-메틸-7-(프로프-2-인-1-일)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘



[0718]

[0719] DMF (55 mL) 중의 4-클로로-5-아이오도-2-메틸-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘 (10 g, 34.13 mmol)의 용액에 소듐 에톡사이드 용액 (19.177 mL, 51.195 mmol, 에탄올 중의 2.67 M) 이어서, 프로파르길 브로마이드 (4.56 mL, 51.19 mmol)를 0 °C에서 첨가하고 생성된 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물, 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 진공에서 증발 건조시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중의 2 % EtOAc)로 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득 하였다 (4 g, 35.34 %). 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) 2.73 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 7.50 (s, 1H). LCMS m/z = 332 [MH] $^+$

[0720] 제조예 95: 4-클로로-7-((1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-5-아이오도-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘



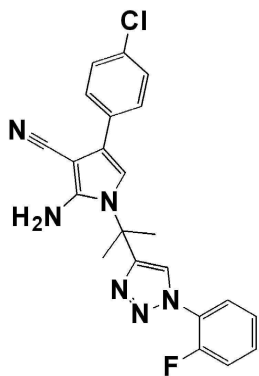
[0721]

[0722]

톨루엔 : t-BuOH (1000 mL, 4:1) 중의 4-클로로-5-아이오도-7-(프로프-2-인-1-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (제조예 90, 48 g, 151.17 mmol)의 교반된 용액에 CuI (15.83 g, 83.14 mmol) 및 DIPEA (263.3 mL, 1511.72 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 10 분 동안 교반하였다. 1-아지도-2-플루오로벤젠 (제조예 145, 31.09 g, 226.76 mmol)을 0 °C에서 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 48 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 및 암모니아수로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 혼합 추출물을 물, 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 진공에서 증발 건조시켰다. 잔류물을 20 % EtOAc-헥산으로 트리투레이션 (trituration)하여 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다 (38 g, 55.3 %). ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 5.68 (s, 2H), 7.42 (t, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.80 (t, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.69 (s, 1H). LCMS m/z = 455 [MH]⁺

[0723]

제조예 96: 2-아미노-4-(4-클로로페닐)-1-{2-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로판-2-일}-피롤-3-카보니트릴



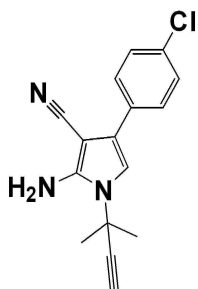
[0724]

[0725]

1-아지도-2-플루오로벤젠 (제조예 145, 38 mg, 0.26 mmol), CuI (19 mg, 0.10 mmol) 및 휴닉 염기(0.31 mL, 1.8 mmol)를 톨루엔 (2.5 mL) 및 tBuOH (0.6 mL) 중의 2-아미노-4-(4-클로로페닐)-1-[2-메틸부트-3-인-2-일]-1H-피롤-3-카보니트릴 (제조예 97, 50mg, 0.18mmol)의 용액에 N₂ 하에서 첨가하고 반응물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물에 붓고, EtOAc로 2 회 추출하고, 혼합 유기 추출물을 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 감압하에서 증발시켰다. 조생성물을 EtOAc:헥탄 (20:80 내지 80:20)으로 용리시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 짙은 녹색 오일로서 표제 화합물을 수득하였다 (78.4 mg, 71.7 %). LCMS m/z = 421.4 [MH]⁺

[0726]

제조예 97: 2-아미노-4-(4-클로로페닐)-1-[2-메틸부트-3-인-2-일]-1H-피롤-3-카보니트릴



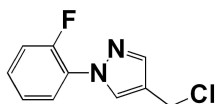
[0727]

[0728]

말로노니트릴 (187 mg, 2.8 mmol)을 MeOH (10 mL) 중의 4-클로로-N-(2-메틸부트-3-인-2-일)벤즈아미드 (587 mg, 2.1 mmol)에 첨가하고 용액을 얼음/물 수조에서 냉각하면서 N₂ 하에서 탈기시켰다. 물 (1.5 mL) 중의 KOH (336 mg, 5.93 mmol)를 적하하고 반응물을 65 °C에서 1 시간 동안 교반하였다. 냉각된 혼합물을 물에 붓고,

EtOAc (3 x)로 추출하고, 혼합 유기 추출물을 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고 진공에서 농축시켰다. 생성된 갈색 오일을 EtOAc : 헵탄 (20:80 내지 80:20)으로 용리시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 짙은 황색 오일로서 표제 화합물을 수득하였다 (288mg, 48.4 %). ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) 1.85 (s, 6H), 2.68 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 6.46 (s, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.52 (d, 2H). LCMS *m/z* = 284.3 [MH]⁺

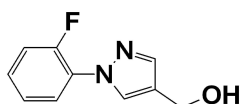
[0729] 제조예 98: 4-(클로로메틸)-1-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸



[0730]

[0731] DCM (200 mL) 중의 1-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일)메탄올 (제조예 99, 20 g, 130.2 mmol)의 용액에 0 °C에서 SOCl₂ (45.3 mL, 625 mmol)를 적하하였다. 첨가가 완료된 후, 반응물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축시켜 표제 생성물 (20 g, 99 %)을 짙은 갈색 오일로서 수득하고, 이를 추가 정제없이 다음 단계에서 직접 사용하였다. ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) 4.62 (s, 2H), 7.22-7.36 (m, 3H), 7.83 (s, 1H), 7.88-7.92 (m, 1H), 8.05 (d, 1H).

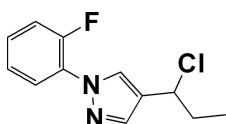
[0732] 제조예 99: 1-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일)메탄올



[0733]

[0734] 1-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-카르보알데히드 (20.0 g, 131.6 mmol) 및 MeOH (200 mL)의 혼합물에 NaBH₄ (12 g, 315.6 mmol)를 0 °C에서 여러 번 첨가하였다. 첨가가 완료된 후, 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응물을 0 °C에서 물 (100 mL)로 조심스럽게 담금질하였다. 혼합물을 EtOAc (200 mL x 3)로 추출하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 진공에서 농축시켜 표제 화합물 (20 g, 99 %)을 갈색 고체로서 수득하였다. ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) 2.02 (br s, 1H), 4.68 (s, 2H), 7.20-7.31 (m, 3H), 7.75 (s, 1H), 7.87 (m, 1H), 8.00 (d, 1H). LCMS *m/z* = 193.1 [MH]⁺

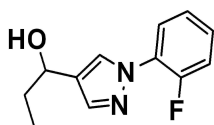
[0735] 제조예 100: 4-(1-클로로프로필)-1-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸



[0736]

[0737] DCM (20 mL) 중의 1-(1-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일)프로판-1-올 (제조예 101, 0.5 g, 2.42 mmol)의 용액에 SOCl₂ (2 mL)를 첨가하고, 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응물을 진공에서 증발 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다 (0.58g, 100 %). ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) 1.09 (t, 3H), 2.15 (m, 2H), 4.95 (t, 1H), 7.20-7.30 (m, 3H), 7.74 (s, 1H), 7.87 (m, 1H), 8.00 (s, 1H). LCMS *m/z* = 235.1 [MH]⁺

[0738] 제조예 101: 1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]프로판-1-올



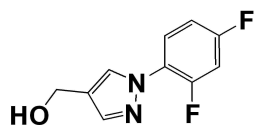
[0739]

[0740] THF (50 mL) 중의 1-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-카르보알데히드 (3 g, 15.8 mmol)의 용액에 EtMgBr (31.6 mL, 31.6 mmol)을 0 °C에서 적하하고 반응물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응물을 담금질하기 위해 물을 첨가하고 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 수집하고, 염수로 세척하고, 건조시키고 증발시켰다. 조생성물을 DCM : MeOH (95 : 5)로 용리시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토 그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였

다 (3g, 86 %). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 1.00 (t, 3H), 1.88 (m, 2H), 4.71 (m, 1H), 7.19-7.27 (m, 3H), 7.71 (s, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.95 (s, 1H). LCMS m/z = 221.2 [MH] $^+$

[0741] 제조예 102: 1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일)메탄올

[0742]



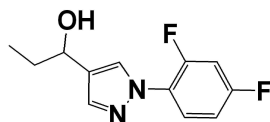
[0743]

MeOH (20 mL) 중의 1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-피라졸-4-카르브알데히드 (0.7 g, 3.365 mmol)의 용액에 NaBH_4 (0.32 g, 8.43 mmol)를 0 °C에서 적하하였다. 냉각 (cooling)을 제거하고, 반응 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 담금질시키고, EtOAc (150 mL x 2)로 추출하였다. 혼합 추출물을 염수 (2 × 100 mL)로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 진공에서 증발시켜 표제 화합물 (0.70 g, 99 %)을 오일로서 수득하였다.

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 4.45 (d, 2H), 5.02 (t, 1H), 7.24 (t, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.80 (m, 1H), 8.04 (s, 1H). LCMS m/z = 211.1 [MH] $^+$

[0744] 제조예 103: 1-(1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일)프로판-1-올

[0745]

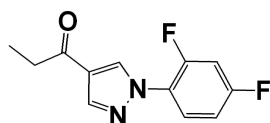


[0746]

MeOH (60 mL) 중의 1-(1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일)프로판-1-온 (1.5 g, 6.35 mmol)의 용액에 NaBH_4 (360 mg, 9.52 mmol)를 0 °C에서 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응물을 1N HCl (2 mL)로 담금질하고, 용매를 감압하에서 증발시키고, 잔류물을 EtOAc (20 mL)와 물 (30 mL) 사이에서 분배시켰다. 수성상을 EtOAc (20 mL x 2)로 추출하고, 혼합 추출물을 건조시키고 (Na_2SO_4), 진공에서 증발 건조시켰다. 잔류물을 0 내지 15 %의 DCM 중의 MeOH로 20 분 내에서 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (1.0g, 66 %)을 붉은 색 오일로서 얻었다. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 0.88 (t, 3H), 1.67 (q, 2H), 4.50 (q, 1H), 5.04 (d, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.99 (s, 1H). LCMS m/z = 239.2 [MH] $^+$

[0747] 제조예 104: 1-(1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일)프로판-1-온

[0748]



[0749]

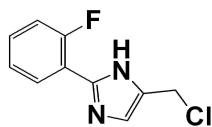
단계 1 : EtOH (200 mL) 중의 (E)-2-(에톡시메틸렌)-3-옥소펜탄니트릴 (Australian J. Chem. 44 (9) 1263-73, 1991; 6 g, 39.17 mmol), Et_3N (11.89 g, 117.5 mmol) 및 (2,4-디플루오로페닐)히드라진 하이드로클로라이드 (10.61 g, 58.75 mmol)의 혼합물을 N_2 분위기 하에서 2 시간 동안 환류하에 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고 용매를 감압하에서 제거하여 잔류물을 수득하였다. 조생성물을 펫. 에테르 (pet. ether) : EtOAc (10 : 1 내지 1 : 1)로 용리시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 1-(5-아미노-1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일)프로판-1-온을 황색 오일로서 수득하였다 (5 g, 50.8 %). LCMS m/z = 252.1 [MH] $^+$

[0750]

단계 2 : THF (150 mL) 중의 1-(5-아미노-1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일)프로판-1-온 (5 g, 19.9 mmol)의 혼합물에 실온에서 tert- 부틸 니트레이트 (4.1 g, 39.8 mmol)를 적하하고, 반응물을 65 °C에서 4 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에서 증발시키고, 잔류물을 펫. 에테르 (pet. ether) : EtOAc (10 : 1 내지 1 : 1)로 용리시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 황색 오일로서 수득 하였다 (2 g, 42.54 %). ^1H NMR (400MHz, $\text{MeOD}-d_4$) 1.19 (t, 3H), 2.92 (q, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.84 (m,

1H), 8.20 (s, 1H), 8.65 (s, 1H). LCMS m/z = 237.1 [MH]⁺

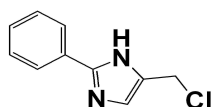
[0751] 제조예 105: 5-(클로로메틸)-2-(2-플루오로페닐)-1H-이미다졸



[0752]

[0753] (2-플루오로페닐)-1H-이미다졸-5-일)메탄올 (제조예 110, 100 mg, 0.52 mmol)을 SOCl₂ (0.075 mL, 1.041 mmol)와 함께 80 °C에서 3 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 진공에서 증발 건조시키고, 잔류물을 CHCl₃에 용해시키고 증발 건조시켜 표제 화합물을 갈색 고체로서 수득하였다 (80 mg, 73 %). ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 4.90 (s, 2H), 7.42-7.57 (m, 2H), 7.68 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.02 (m, 1H). LCMS m/z = 175 [M-Cl]⁺

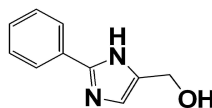
[0754] 제조예 106: 5-(클로로메틸)-2-페닐-1H-이미다졸



[0755]

[0756] 제조예 105와 유사한 방법으로, (2-페닐-1H-이미다졸-5-일)메탄올 (제조예 107)로부터 표제 화합물을 회백색 고체로서 제조하였다 (312 mg, 93 %). ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 4.93 (s, 2H), 7.64-7.66 (m, 3H), 7.86 (s, 1H), 8.18-8.21 (m, 2H).

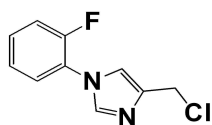
[0757] 제조예 107: (2-페닐-1H-이미다졸-5-일)메탄올



[0758]

[0759] 제조예 110과 유사한 방법으로, 벤즈아미딘 하이드로클로라이드로부터 표제 화합물을 회백색 고체로서 제조하였다 (3.6 g, 43 %). 이 화합물을 정제없이 제조예 106에서 사용하였다. ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 4.43 (s, 2H), 4.87-5.06 (m, 1H), 6.91-7.04 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.91 (m, 2H), 12.31-12.44 (m, 1H). LCMS m/z = 175.0 [MH]⁺

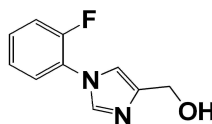
[0760] 제조예 108: 4-(클로로메틸)-1-(2-플루오로페닐)-1H-이미다졸



[0761]

[0762] DCM (1 mL) 중의 (1-(2-플루오로페닐)-1H-이미다졸-4-일)메탄올 (제조예 109, 80 mg, 0.416 mmol)의 교반된 용액에 SOCl₂ (0.06 mL, 0.833 mmol)를 0 °C에서 첨가하였다. 생성된 용액을 가열하여 16 시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 감압하에서 농축시켜 표제 화합물 (80mg, 91.24 %)을 회백색 고체로서 수득하였다. ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 4.83 (s, 2H), 7.40-7.78 (m, 5H), 7.93 (s, 1H).

[0763] 제조예 109: (1-(2-플루오로페닐)-1H-이미다졸-4-일)메탄올

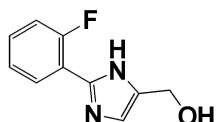


[0764]

[0765] THF (2 mL) 중의 1-(2-플루오로페닐)-1H-이미다졸-4-카르복실산 (300 mg, 1.46 mmol)의 교반된 용액에 보란-

THF 착물 (Borane-THF complex)(1M 용액)을 실온에서 적하하고 2시간 동안 가열하여 환류시킨 다음 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0 °C로 냉각시키고, MeOH (1.5 mL)를 적하하고 혼합물을 증발 건조시켰다. 잔류물을 1.5N 2N HCl 용액에 용해시키고 2 시간 동안 환류시키고, 0 °C로 냉각시키고, 2mL의 2N NaOH 용액으로 적하하는 방식으로 처리하였다. 고체를 여과에 의해 제거하고 건조시켜 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다 (250mg, 89 %). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) 4.21 (d, 2H), 4.99 (t, 1H), 7.32-7.52 (m, 4H), 7.63 (t, 1H), 7.96 (s, 1H). LCMS m/z = 193 [MH] $^+$

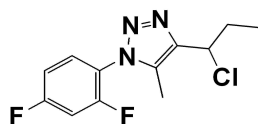
[0766] 제조예 110: (2-(2-플루오로페닐)-1H-이미다졸-5-일)메탄올



[0767]

[0768] NH_4Cl (30 mL) 중의 2-플루오로- 벤즈아미딘 하이드로클로라이드 (3 g, 17.18 mmol), 1,3- 디히드록시-프로판-2-온 (3.17 g, 35.22 mmol) 및 NH_4Cl (4.2 g)의 현탁액을 80 °C에서 1 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (50 mL x 3)로 추출하고, 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 진공에서 증발시켜 고체를 수득하고, DCM 중의 2 % 메탄올로 용리시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토 그래피로 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다 (2.2g, 66.6 %). LCMS m/z = 175 [M-Cl] $^+$

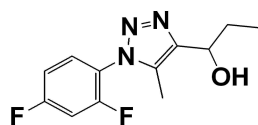
[0769] 제조예 111: 4-(1-클로로프로필)-1-(2,4-디플루오로페닐)-5-메틸-1H-1,2,3-트리아 졸



[0770]

[0771] DCM (80 mL) 중의 1-(1-(1-(2,4-디플루오로페닐)-5-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)프로판-1-올 (제조예 112, 2.8g, 11.1mmol) DCM (80 mL)에 0 °C에서 SOCl_2 (2.64 g, 22.2 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 40 °C에서 5 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 증발 건조시켜 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다 (2.4 g, 80 %). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 1.11 (t, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.38 (m, 2H), 5.07 (t, 1H), 7.08 (m, 2H), 7.53 (m, 1H). LCMS m/z = 272.1 [MH] $^+$

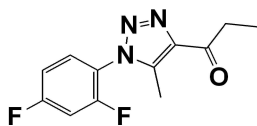
[0772] 제조예 112: 1-(1-(2,4-디플루오로페닐)-5-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)프로판-1-올



[0773]

[0774] MeOH (25 mL) 중의 1-(1-(1-(2,4-디플루오로페닐)-5-메틸-1H-1,2,3-트리아졸 -4-일)프로판-1-올 (제조예 113, 1.24 g, 4.94 mmol)의 용액에 0 °C에서 NaBH_4 (374 mg, 9.88 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 1N HCl로 담금질하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc (50 mL)로 희석시키고, 염수 (30 mL)로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 진공에서 증발 건조시켰다. 잔류물을 펫. 에테르 (pet. ether)(10-70%) 중의 EtOAc로 용리시키는 콤비-플래시 (combi-flash)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득 하였다 (1.1g, 88 %). ^1H NMR (400MHz, $\text{MeOD}-d_4$) 1.01 (t, 3H), 2.02 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 4.81 (t, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.65 (m, 1H). LCMS m/z = 254.1 [MH] $^+$

[0775] 제조예 113: 1-(1-(2,4-디플루오로페닐)-5-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)프로판-1-온

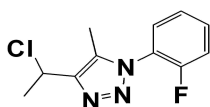


[0776]

[0777] 단계 1: DCM (150 mL) 중의 1-(2,4-디플루오로페닐)-5-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-카르복실산 (7 g, 29.3 mmol)의 교반된 용액에 0-5 °C에서 N^2 하에 HATU (22.3 g, 58.6 mmol) 및 DIPEA (11.34 g, 87.9 mmol)를 동시에 첨가하고 용액을 15 분 동안 교반하였다. N,O-디메틸히드록실아민 (3.7 g, 38 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (150 mL)로 희석시키고 DCM (150 mL \times 2)으로 추출하였다. 혼합 유기층을 염수 (100 mL)로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 펫. 에테르 (pet. ether)(20-70%) 중의 EtOAc로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 1-(2,4-디플루오로페닐)-N-메톡시-N,5-디메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-카르복사미드 (7.6 g)를 얻은 고체로서 수득하였다.

[0778] 단계 2: THF (25 mL) 중의 1-(2,4-디플루오로페닐)-N-메톡시-N,5-디메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-카르복사미드 (단계 1, 2 g, 7.09 mmol)의 용액에 0 °C에서 N_2 하에 EtMgBr (1.42 mL, 14.2 mmol, 1M)을 첨가하고 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응물을 NH_4Cl 용액 (20 mL)으로 담금질시키고 EtOAc (100 mL \times 2)로 추출하였다. 혼합 유기물을 염수 (50 mL)로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 진공에서 증발 건조시켰다. 잔류물을 펫. 에테르 (pet. ether)(10-70%) 중의 EtOAc로 용리시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (1.24 g, 69 %). 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) 1.19 (t, 3H), 2.44 (s, 3H), 3.16 (q, 2H), 7.06 (m, 2H), 7.42 (m, 1H). LCMS m/z = 252.2 [MH] $^+$

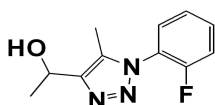
[0779] 제조예 114: 4-(1-클로로에틸)-1-(2-플루오로페닐)-5-메틸-1H-1,2,3-트리아졸



[0780]

[0781] DCM (10 mL) 중의 1-(1-(2-플루오로페닐)-5-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)에탄올 (제조예 115, 650 mg, 2.94 mmol)의 용액에 0 °C에서 $SOCl_2$ (699 mg, 5.88 mmol)를 첨가하였다. 그 다음, 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 건조될 때까지 증발시켜 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다 (600 mg, 85 %). LCMS m/z = 240.1 [MH] $^+$

[0782] 제조예 115: 1-(1-(2-플루오로페닐)-5-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)에탄-1-올



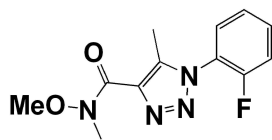
[0783]

[0784] 단계 1: THF (30 mL) 중의 1-(2-플루오로페닐)-N-메톡시-N,5-디메틸-1H-1,2,3-트리아 졸-4-카르복사미드 (제조예 116, 900 mg, 3.4 mmol)의 용액에 0 °C에서 CH_3MgBr (2.3 mL, 6.8 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 염화 암모늄 용액 (20 mL)으로 담금질시키고 EtOAc (30 mL \times 2)로 추출하였다. 혼합 유기물을 염수 (50 mL)로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 진공에서 증발 건조시켜 1-(1-(2-플루오로페닐)-5-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)에탄-1-올 (700 mg, 94 %)을 수득하고, 이것을 추가 정제없이 단계 2에서 사용하였다. LCMS m/z = 220.1 [MH] $^+$

[0785] 단계 2: MeOH (20 mL) 중의 1-(1-(2-플루오로페닐)-5-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)에탄올 (700 mg, 3.2 mmol)의 용액에 0 °C에서 $NaBH_4$ (182 mg, 4.8 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1N HCl로 담금질시키고 용매를 진공에서 제거하였다. 잔류물을 EtOAc (20 mL)로 추출하고, 염수 (10 mL)로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 진공에서 증발 건조시켰다. 잔류물을 펫. 에테르 (pet. ether) 중의 10-50 % EtOAc로 용리시키는 콤비-플래시 (combi-flash)로 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득

하였다 (650 mg, 91 %). LCMS $m/z = 222.1$ $[MH]^+$

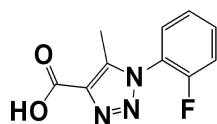
[0786] 제조예 116: 1-(2-플루오로페닐)-N-메톡시-N,5-디메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-카르복스아미드



[0787]

[0788] DCM (80 mL) 중의 1-(2-플루오로페닐)-5-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-카르복실산 (제조예 117, 5 g, 22.6 mmol) 의 용액에 HATU 12.88 g, 33.9 mmol 및 DIPEA (12 mL, 67.8 mmol)를 N_2 하에 0-5 °C에서 동시에 첨가하고 20 분 동안 교반하였다. N,O-디메틸히드록실아민 (3.3 g, 33.9 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 14 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (50 mL)로 희석시키고 DCM (100 mL \times 2)으로 추출하였다. 혼합 유기 추출물을 염수 (100 mL)로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 펫. 에테르 (pet. ether)(20-60%) 중의 EtOAc로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색 고체의 상기 표제 화합물을 얻었다 (4.8 g, 80 %). LCMS $m/z = 265.1$ $[MH]^+$

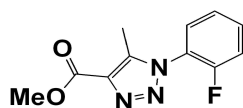
[0789] 제조예 117: 1-(2-플루오로페닐)-5-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-카르복실산



[0790]

[0791] MeOH/ H_2O (30 mL/10 mL) 중의 1-(2-플루오로페닐)-5-메틸-1H-1,2,3-트리아졸 -4-카르복실레이트 (제조예 118, 5.5g, 23.4mmol)의 용액에 LiOH (1.68 g, 70.2mmol)를 첨가하고 반응물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 잔류물을 1N HCl로 처리하였다. 생성된 고체를 여과하여 수집하고 물 (20 mL)로 세척하고 건조시켜 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (5 g, 96 %). 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) 2.41 (s, 3H), 7.50 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.71-7.76 (m, 2H), 13.25 (br s, 1H). LCMS $m/z = 222.1$ $[MH]^+$

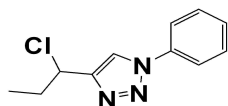
[0792] 제조예 118: 메틸 1-(2-플루오로페닐)-5-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-카르복실레이트



[0793]

[0794] DMSO (100 mL) 중의 분쇄된 K_2CO_3 (14.35 g, 104 mmol)의 현탁액에 1-아지도-2-플루오로벤젠 (제조예 145, 7.13 g, 52 mmol) 및 메틸 3-옥소부타노에이트 (6 g, 52 mmol)를 첨가하고 반응물을 실온에서 14 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (50 mL)에 붓고 고체를 수집하여 물 (50 mL) 및 디에틸에테르 (20 mL)로 세척하여 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다 (5.5 g, 44.7 %). 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) 2.42 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 7.50 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.71-7.77 (m, 2H). LCMS $m/z = 236.1$ $[MH]^+$

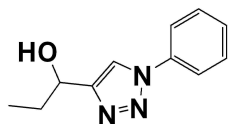
[0795] 제조예 119: 4-(1-클로로프로필)-1-페닐-1H-1,2,3-트리아졸



[0796]

[0797] DCM (10 mL) 중의 1-(1-페닐-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)프로판-1-올 (제조예 120, 200 mg, 1.057 mmol)의 용액에 $SOCl_2$ (0.23 mL, 3.171 mmol)를 0 °C에서 첨가하고 반응 혼합물을 환류하에 3 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 증발 건조시켜 표제 화합물 (200mg, 85.4 %)을 수득하고, 이를 추가 정제없이 사용하였다. 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) 1.03 (t, 3H), 2.15-2.30 (m, 2H), 5.31 (t, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.61 (t, 2H), 7.91 (d, 2H).

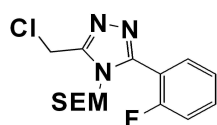
[0798] 제조예 120: 1-(1-페닐-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)프로판-1-올



[0799]

[0800] 톨루엔 : t-BuOH (4 : 1, 28 mL) 중의 1-펜틴-3-올 (1 g, 11.89 mmol)의 교반된 용액에 CuI (1.24 g, 6.538 mmol) 및 DIPEA (20.7 mL, 118.88 mmol)를 첨가 하였다. 반응 혼합물을 실온에서 10 분 동안 교반한 후, 0 °C에서 페닐아자이드 (제조예 143, 2.61 g, 21.40 mmol)를 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 NH₄OH로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 혼합 유기물을 물, 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 감압하에서 증발 건조시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피로 정제하여 회백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다 (1.3g, 53.7 %). ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 0.91 (t, 3H), 1.73-1.89 (m, 2H), 4.67 (m, 1H), 5.34 (d, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.58 (t, 2H), 7.91 (d, 2H), 8.63 (s, 1H). LCMS m/z = 204.4 [MH]⁺

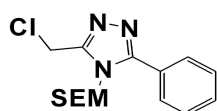
[0801] 제조예 121: 3-(클로로메틸)-5-(2-플루오로페닐)-4-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸



[0802]

[0803] DCM (40 mL) 중의 3-(클로로메틸)-5-(2-플루오로페닐)-4H-1,2,4-트리아졸 (제조예 123, 400 mg, 1.896 mmol)의 교반된 용액에 SEM-Cl (1.009 mL, 5.687 mmol)를 0 °C에서 적하하고 반응물을 10 분 동안 교반하고 0 °C에서 Et₃N (1.056 mL, 7.583 mmol)을 적하하고, 실온에서 8 시간 동안 교반하였다. 얼음-냉각된(ice-cold) 물로 반응물을 담금질시키고 수성 NaHCO₃ 용액으로 염기성화시켰다. 2 개의 층을 분리시키고, 수성층을 DCM (40 mL)으로 추출하였다. 혼합 유기물을 건조시키고 (Na₂SO₄), 감압하에서 증발시켰다. 잔류물을 헥산 중 10-15 % EtOAc를 사용하여 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일 액체로서 수득하였다 (180 mg, 27.77 %, 2 개의 이성질체의 혼합물). LCMS m/z = 342 [MH]⁺

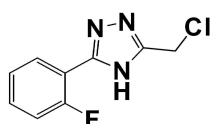
[0804] 제조예 122: 3-(클로로메틸)-5-페닐-4-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸



[0805]

[0806] 제조예 121과 유사한 방법으로, 3-(클로로메틸)-5-페닐-4H-1,2,4-트리아졸 (300 mg, 1.554 mmol)을 사용하여 표제 화합물을 제조하였다 (160mg, 31.78 %, 2 개의 이성질체의 혼합물). LCMS m/z = 324 [MH]⁺

[0807] 제조예 123: 3-(클로로메틸)-5-(2-플루오로페닐)-4H-1,2,4-트리아졸 하이드로클로라이드



[0808]

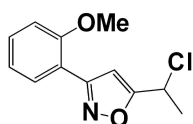
[0809] 단계 1: n- 부탄올 (50 mL) 중의 에틸 (Z)-2-아미노-2-(2-(2-플루오로벤조일)히드라조노)아세테이트 (제조예 143, 6.2 g, 24.484 mmol)의 용액을 180 °C에서 24 시간 동안 교반하였다. 반응물을 진공에서 증발 건조시키고, 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (실리카 겔, 헥산 중의 10-20 % EtOAc)로 정제하여 에틸 5-(2-플루오로페닐)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복실레이트 및 부틸 5-(2-플루오로페닐)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복실레이트를 회백색 고체 (2.5 g, 43 %)로 수득하고, 이를 단계 2에서 사용하였다. LCMS m/z = 236.0, 264.0 [MH]⁺

[0810] 단계 2: 무수 (dry) THF (140 mL) 중의 LAH (1.297 g, 34.185 mmol)의 교반된 현탁액에 무수 THF (20 mL) 중의

단계 1의 화합물 (6 g, 22.79 mmol)의 용액을 0 °C에서 적하하였다. 반응 혼합물을 0 °C에서 1 시간 동안 교반하고, 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0 °C로 냉각시키고 피셔 워크업 (Fischer workup)(1.3 mL H₂O + 1.3 mL 15 % NaOH + 2.6 mL H₂O)에 의해 급냉시키고, 고체를 셀라이트® 베드 (bed)를 통해 여과하였다. 혼합 여액을 감압하에서 농축시키고, 잔류물을 DCM 중의 3-5 % MeOH를 사용하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (5-(2-플루오로페닐)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일) 메탄올을 황색 고체로서 수득하였다 (1.07g, 24 %). ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆, 100°C) 4.64 (s, 2H), 5.20 (br s, 1H), 7.29 (br s, 2H), 7.45 (br s, 1H), 7.97 (t, 1H), 13.70 (br s, 1H). LCMS m/z = 194 [MH]⁺

[0811] 단계 3: (5-(2-플루오로페닐)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메탄올 (단계 2, 350 mg, 1.81 mmol)을 SOCl₂ (48 mmol, 3 mL)에 용해시키고, 1.5 시간 동안 ~ 80 °C로 가열하였다. 냉각된 반응 혼합물을 진공에서 증발 건조시키고, 잔류물을 톨루엔으로 여러 번 공비시켜 표제 화합물을 얻은 황색 고체로서 수득하였다 (450mg, 100 %). ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 4.82 (s, 2H), 7.33-7.43 (m, 2H), 7.54 (m, 1H), 7.99 (m, 1H). LCMS m/z = 212.2 [MH]⁺

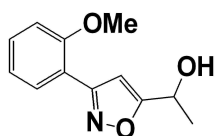
[0812] 제조예 124 : 5-(1-클로로에틸)-3-(2-메톡시페닐)이소옥사졸



[0813]

[0814] DCM (3 mL) 중의 1-(3-(2-메톡시페닐)이소옥사졸-5-일)에탄-1-올 (제조예 125, 100 mg, 0.46 mmol)의 교반된 용액에 SOCl₂ (0.11 mL, 1.60 mmol)를 첨가하고 환류하에 4 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 N₂ 하에 진공에서 증발 건조시켜 표제 화합물 (107mg)을 수득하고, 이를 추가 정제없이 사용하였다.

[0815] 제조예 125: 1-(3-(2-메톡시페닐)이소옥사졸-5-일)에탄-1-올



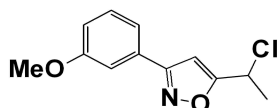
[0816]

[0817] 단계 1: 물 (5 mL) 중의 2-메톡시벤즈알데하이드 (1 g, 7.35 mmol) 및 KOH (989 mg, 17.63 mmol)의 교반된 용액에 NH₂OH · HCl (612 mg, 8.814 mmol)를 첨가하고 반응물을 2 시간 동안 70 °C로 가열하였다. 반응 혼합물을 0 °C에서 2N HCl로 pH 3으로 산성화시키고, EtOAc (50 mL x 3)로 추출하였다. 혼합 유기물을 물 (20 mL x 2), 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 진공에서 증발 건조시켜 2-메톡시벤즈알데하이드 옥심을 회백색 고체 (1.1 g)로서 수득하고, 이를 추가 정제없이 파트 2 (Part 2)에서 사용하였다. ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 2.50 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 6.95 (t, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.65 (d, 1H), 8.28 (s, 1H), 11.20 (s, 1H).

[0818] 단계 2: DMF (5 mL) 중의 2-메톡시벤즈알데하이드 옥심 (단계 1, 500 mg, 3.311 mmol)의 교반된 용액에 NCS (530 mg, 3.974 mmol)를 첨가하고, 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응물을 물로 희석하고 MTBE (2x)로 추출하였다. 혼합 추출물을 물, 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 진공에서 증발 건조시켜 (Z)-N-하이드록시-2-메톡시벤즈이미도일 클로라이드 (400 mg, 65.08 %)를 회백색 고체로서 수득하고, 이것을 추가 정제없이 사용하였다.

[0819] 단계 3 : 톨루엔 (7 mL) 중의 (Z)-N-하이드록시-2-메톡시벤즈이미도일 클로라이드 (300 mg, 21.17 mmol) 및 톨루엔 (3 mL) 중의 메틸프로파릴 알코올 (167 mg, 2.39 mmol)의 교반된 용액에 Et₃N (0.51 mL, 3.696 mmol)을 0 °C에서 첨가 하였다. 반응 혼합물을 3 시간 동안 80 °C로 가열하였다. 반응물을 여과하고 여액을 감압하에서 농축시키고, 잔류물을 헥산 중 10-20 % EtOAc를 사용하여 콤비 플래시로 정제하여 표제 화합물을 얻은 갈색 액체로서 수득하였다 (325mg, 68.19 %). ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 1.44 (d, 3H), 3.87 (d, 3H), 4.89 (m, 1H), 5.75 (m, 1H), 6.67-6.74 (m, 1H), 7.01-7.25 (m, 2H), 7.45-7.54 (m, 1H), 7.71-7.75 (m, 1H).

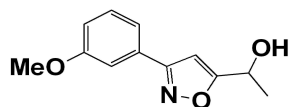
[0820] 제조예 126: 5-(1-클로로에틸)-3-(3-메톡시페닐)이소옥사졸



[0821]

[0822] 1-(3-(3-메톡시페닐)이소옥사졸-5-일)에탄-1-올 (제조예 127)로부터 표제 화합물을 제조예 124와 유사한 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) 1.88 (d, 3H), 3.81 (s, 3H), 5.57 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.38-7.48 (m, 3H).

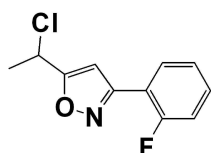
[0823] 제조예 127: 1-(3-(3-메톡시페닐)이소옥사졸-5-일)에탄-1-올



[0824]

[0825] 제조예 124와 유사한 방법으로, 3-메톡시벤즈알데하이드로부터 출발하여 표제 화합물을 담황색 고체로서 44 % 수율 (210 mg)로 제조하였다. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) 1.45 (d, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.88 (m, 1H), 5.78 (d, 1H), 7.06 (m, 1H), 7.38-7.47 (m, 3H). LCMS m/z = 220.4 [MH] $^+$

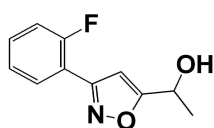
[0826] 제조예 128: 5-(1-클로로에틸)-3-(2-플루오로페닐)이소옥사졸



[0827]

[0828] DCM 중의 1-(3-(2-플루오로페닐)이소옥사졸-5-일)에탄-1-올 (제조예 129, 1.0 g, 4.826 mmol)의 교반된 용액에 SOCl_2 (1.225 mL, 16.891 mmol)를 0-5 $^\circ\text{C}$ 에서 첨가하였다. 반응물을 환류하에 5 시간 동안 가열하고, 진공에서 증발 건조시키고, 잔류물을 EtOAc로 희석하고, 물, 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 진공에서 증발 건조시켰다. 잔류물을 13 % EtOAc/헥산으로 용리시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 갈색 액체로서 수득하였다 (600 mg, 55 %). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) 1.89 (d, 3H), 5.61 (q, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.32-7.46 (m, 2H), 7.58 (m, 1H), 7.90 (m, 1H). LCMS m/z = 225 [M] $^+$

[0829] 제조예 129: 1-(3-(2-플루오로페닐)이소옥사졸-5-일)에탄-1-올



[0830]

[0831] 톨루엔 중의 2-플루오로-N-하이드록시벤즈이미도일 클로라이드 (제조예 130, 28 g, 161.3 mmol) 및 부트-3-인-2-올 (13.53 mL, 177.4 mmol)의 교반된 용액에 Et $_3\text{N}$ (38.202 mL, 274.225 mmol)을 0-5 $^\circ\text{C}$ 에서 첨가하였다. 반응물을 60 $^\circ\text{C}$ 에서 4 시간 동안 교반하여 냉각시키고, 고체를 여과에 의해 제거 하였다. 여액을 감압하에서 농축시켰다. 생성된 잔류물을 15 % EtOAc/헥산을 사용하여 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 갈색 액체로서 수득하였다 (15g, 45 %). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) 1.46 (d, 3H), 4.92 (m, 1H), 5.83 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 7.32-7.42 (m, 2H), 7.58 (m, 1H), 7.89 (m, 1H). LCMS m/z = 208.2 [MH] $^+$

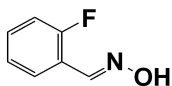
[0832] 제조예 130: 2-플루오로-N-하이드록시벤즈이미도일 클로라이드



[0833]

[0834] DMF (50 mL) 중의 (E)-2-플루오로벤즈알데하이드 옥심 (제조예 131, 25.0 g, 179.69 mmol)의 교반된 용액에 NCS (26.39 g, 197.66 mmol)를 10-20 °C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하고, 물로 희석하고 Et₂O로 추출 하였다. 혼합 유기 추출물을 물로 세척하고, 이어서 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 진공에서 증발 건조시켜 표제 화합물 (28 g, 90 %)을 백색의 끈적한 액체 (gummy liquid)로서 수득하였다. ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 7.32 (m, 2H), 7.54 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 12.61 (s, 1H).

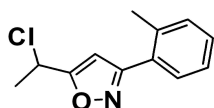
[0835] 제조예 131: (E)-2-플루오로벤즈알데하이드 옥심



[0836]

[0837] EtOH 중의 2-플루오로벤즈알데하이드 (48 g, 386.75 mmol) 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (29.56 g, 425.42 mmol)의 현탁액에 10 °C 이하의 물을 첨가하였다. NaOH 수용액을 10 °C에서 적하하고, 반응물을 실온에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응물을 HCl (5N)로 pH 4로 산성화시키고 DCM으로 추출하였다. 혼합 유기물을 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 4 % EtOAc/헥산을 사용하여 실리카겔 상에서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (32 g, 59.47 %). ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 7.21-7.28 (m, 2H), 7.44 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 8.23 (s, 1H). LCMS m/z = 139 [M]⁺

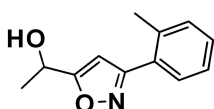
[0838] 제조예 132: 5-(1-클로로에틸)-3-(o-톨릴)이소옥사졸



[0839]

[0840] DCM (5 mL) 중의 1-[3-(o-톨릴)이소옥사졸-5-일]에탄-1-올 (제조예 133, 100 mg, 0.49 mmol)의 교반된 용액에 SOCl₂ (0.1 mL, 1.476 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 6 시간 동안 환류하에서 가열하였다. 냉각된 반응 혼합물을 감압하에서 농축시키고 DCM과 함께 증발시켜 표제 화합물 (104mg, 미정제(crudes))을 갈색 오일로서 수득하였다. ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 1.88 (d, 3H), 2.43 (s, 3H), 5.59 (q, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.30-7.43 (m, 3H), 7.55 (d, 1H). LCMS m/z = 222.0 [MH]⁺

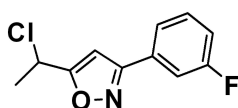
[0841] 제조예 133: 1-[3-(o-톨릴)이소옥사졸-5-일]에탄-1-올



[0842]

[0843] 톨루엔 (10mL) 중 N-하이드록시-2-메틸벤젠카복시이미도일 클로라이드 (400 mg, 2.358 mmol)의 교반된 용액에 부트-3-인-2-올 (181mg, 2.594mmol), 이어서 Et₃N (0.55mL, 4.01 mmol)을 첨가하고, 반응물을 80 °C에서 3 시간 동안 교반하였다. 냉각된 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 감압하에서 농축시켜 갈색 액체를 수득 하였다. 이를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 담황색 액체의 상기 표제 화합물 (250 mg, 52.16 %)을 얻었다. ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 2.43 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 4.90 (m, 1H), 5.77 (d, 1H), 6.67 (s, 1H), 7.29-7.40 (m, 3H), 7.51 (d, 1H). LCMS m/z = 204.2 [MH]⁺

[0844] 제조예 134: 5-(1-클로로에틸)-3-(3-플루오로페닐)이소옥사졸

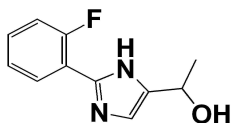


[0845]

[0846] DCM (5 mL) 중의 1-[3-(3-플루오로페닐)이소옥사졸-5-일]에탄올 (100 mg, 0.483 mmol)의 교반된 용액에 SOCl₂ (0.12 mL, 1.69 mmol)를 첨가하고, 반응물을 5 시간 동안 환류하에서 교반하였다시켰다. 냉각된 반응 혼합물을

감압하에서 농축시켰다; 생성된 크루드 (crude)를 헥산으로 트리튬레이션하고, 여과하고, 감압하에서 건조시켜 담황색 고체로서 표제 화합물 (108 mg, 정량적)을 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) 1.93 (d, 3H), 5.15 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 7.13 (m, 1H), 7.40-7.57 (m, 3H).

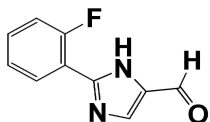
[0847] 제조예 135: 1-(2-(2-플루오로페닐)-1H-이미다졸-5-일)에탄-1-올



[0848]

[0849] 무수 (dry) THF (250 mL) 중의 2-(2-플루오로페닐)-1H-이미다졸-5-카르보알데히드 (제조예 136, 8 g, 42.105 mmol)의 교반된 용액에 CH_3MgBr (90.2 mL, 126.32 mmol, 1.4 M)을 0 °C에서 천천히 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0 °C에서 30 분 동안 교반한 후, 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0 °C로 냉각시키고 포화 염화 암모늄 용액으로 담금질시키고 EtOAc로 추출하였다. 혼합 유기물을 물, 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 감압하에서 농축시켜 표제 화합물을 담황색 고체 (6.3 g, 72.6 %)로 수득하였다. LCMS m/z = 207.2 [MH] $^+$

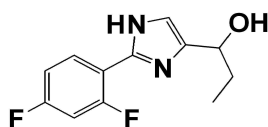
[0850] 제조예 136: 2-(2-플루오로페닐)-1H-이미다졸-5-카르보알데히드



[0851]

[0852] DCM (320 mL) 중의 (2-(2-플루오로페닐)-1H-이미다졸-5-일)메탄올 (제조예 110, 10 g, 52.08 mmol)의 교반된 용액에 MnO_2 (45.28 g, 520.83 mmol) 0 °C에서 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 8 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트®를 통해 여과하고 베드 (bed)를 DCM으로 세척하였다. 혼합 여액을 진공에서 증발 건조시키고, 잔류물을 헥산으로 트리튬레이션에 의해 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체 (7.8 g, 79 %)로서 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 7.36 (m, 2H), 7.52 (m, 1H), 8.00 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 13.2 (br s, 1H). LCMS m/z = 191 [MH] $^+$

[0853] 제조예 137: 1-(2-(2,4-디플루오로페닐)-1H-이미다졸-4-일)프로판-1-올



[0854]

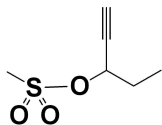
[0855] 단계 1: THF (200 mL) 중 LiHMDS (360 mL, 359.5 mmol)의 0 °C 용액에 THF (100 mL) 중의 2,4-디플루오로벤조 니트릴 (20 g, 143.8 mmol)을 적하하였다. 반응물을 실온으로 가온하고 4 시간 동안 교반하고, c.HCl (100 mL)을 적하하여 온도를 30 °C 미만으로 유지하였다. EtOAc를 첨가하고 수성층을 수집하였다. 6N NaOH를 조심스럽게 첨가하여 pH를 10으로 조정하고, 유기층을 수집하고, 건조 및 증발 건조시켜 2,4-디플루오로벤조이미다졸 (10 g, 44 %)을 수득하고, 이를 추가의 정제없이 단계 2에서 사용하였다.

[0856] 단계 2: $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (250 mL) 중의 2,4-디플루오로벤조이미다졸 (10 g, 64.0 mmol)의 용액에 1,3-디하이드록시 프로판-2-온 (11.5 g, 128.0 mmol) 및 NH_4Cl (13.7 g)을 첨가하였다. 반응물을 80 °C에서 2 시간 동안 교반하고, 냉각시키고, 물로 희석시키고, EtOAc로 추출하고, 건조시키고, 증발 건조시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 9/1)로 정제하여 (2-(2,4-디플루오로페닐)-1H-이미다졸-4-일)메탄올 (2 g, 15 %)를 수득하고, 단계 3에서 추가 정제없이 사용하였다.

[0857] 단계 3: DCM (100 mL) 중의 (2-(2,4-디플루오로페닐)-1H-이미다졸-4-일)메탄올 (단계 2, 2 g, 8.09 mmol)의 용액에 MnO_2 (22.6 g, 66.6 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 4 시간 동안 교반하고, 혼합물을 여과시켰다. 여액을 수집하고 진공에서 증발시켜 2-(2,4-디플루오로페닐)-1H-이미다졸-4-카르보알데히드 (1.5 g, 75 %)를 수득하였으며, 이를 추가 정제없이 단계 4에서 사용하였다.

[0858] 단계 4: THF (50 mL) 중의 2-(2,4-디플루오로페닐)-1H-이미다졸-4-카르보알데히드 (단계 3, 1.5 g, 7.2 mmol)의 용액에 EtMgBr (21.6 mL, 21.6 mmol)을 0 °C에서 적하하였다. 첨가가 완료된 후, 반응물을 실온으로 가온시키고 2 시간 동안 교반하였다. 반응물을 담금질시키고 (NH₄Cl 용액), EtOAc로 추출하였다. 혼합 추출물을 세척하고 (염수), 건조시키고 증발시켜 표제 화합물 (1g, 58 %)을 수득하였다. LCMS m/z = 239.2 [MH]⁺

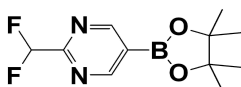
[0859] 제조예 138: 펜트-1-인-3-일 메탄술포네이트



[0860]

[0861] DCM (2400 mL) 중의 펜트-1-인-3-올 (300 g, 3566.33 mmol)의 얼음-냉각된 용액에 Et₃N (745.6 mL, 5349.48 mmol) 및 DMAP (43.56 g, 356.61 mmol)를 첨가하고 용액을 15 분 동안 교반하였다. 메탄 술포닐 클로라이드 (333.48 mL, 4279.59 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0 °C에서 물 (1200 mL)로 담금질시키고, 유기층을 분리하고, 물 (1200 mL)로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 갈색 액체로서 수득 하였다 (580 gm, 퀀트(quant.)). ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 0.98 (t, 3H), 1.82 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.86 (d, 1H), 5.21 (m, 1H).

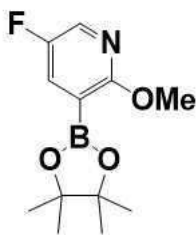
[0862] 제조예 139: 2-(디플루오로메틸)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일) 피리미딘



[0863]

[0864] DMF (11 mL) 중의 2-(디플루오로메틸)-5-브로모피리미딘 (500 mg, 2.23 mmol), 비스(피나콜라토)디보론 (623 mg, 2.5 mmol) 및 KOAc (657 mg, 6.7 mmol)의 혼합물을 N₂ 하에서 탈기시켰다. Pd(dppf)Cl₂.DCM (82 mg, 0.11 mmol)을 첨가하고, 반응물을 90 °C에서 2.5 시간 동안 교반하였다. 냉각된 반응물을 물에 붓고 EtOAc (2 x)로 추출하고, 혼합 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 미정제 물질 (crude material)을 EtOAc : 헵탄 (0 : 100 내지 20 : 80)으로 용리시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (388.8 mg, 68 %)을 얻었다. ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) 1.38 (s, 12H), 6.86-7.13 (dd, 1H), 8.52 (s, 2H). LCMS m/z = 175.0 [M-C₆H₁₀]⁺

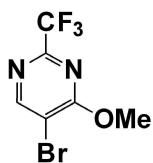
[0865] 제조예 140: 5-플루오로-2-메톡시-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)피리딘



[0866]

[0867] 디옥산 (10 mL) 중의 KOAc (238.2 mg, 2.42 mmol)의 교반된 용액에 3-브로 모-5-플루오로-2-메톡시피리딘 (250 mg, 1.21 mmol)을 첨가한 후, 비스피나콜라토디보론 (308.1 mg, 1.21 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 N₂로 10 분 동안 탈기시키고 PdCl₂(dppf).DCM (99.02mg, 0.12mmol)을 첨가하고 추가 10 분 동안 탈기시켰다. 반응 혼합물을 100 °C에서 45 분 동안 가열하고 감압하에서 증발 건조시켰다. 잔류물을 헥산 중의 50 % EtOAc에 용해시키고, 셀라이트® 통해 여과하고 진공에서 증발 건조시켜 표제 화합물 (250mg, 81.4 %)을 수득하고, 이를 추가 정제없이 사용하였다. LCMS m/z = 254 [MH]⁺

[0868] 제조예 141: 5-브로모-4-메톡시-2-(트리플루오로메틸)피리미딘

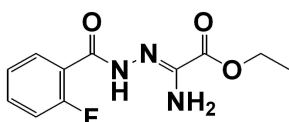


[0869]

[0870] 5-브로모-4-클로로-2-(트리플루오로메틸)피리미딘 (740 mg, 2.83 mmol)을 MeOH (5.5 mL)에 용해시키고 얼음/물 수조에서 냉각시켰다. NaOMe (156 mg, 2.83 mmol)를 2.5 mL의 MeOH에 용해시키고, 냉각된 용액에 적하하였다. 반응물을 실온으로 가온시키고 하룻밤동안 교반하였다. 추가 NaOMe (60mg)를 냉각된 반응물에 첨가하고, 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응물을 물로 담금질하고 DCM (2x)으로 추출하였다. 혼합 유기물을 건조시키고 (MgSO₄), 증발 건조시켜 표제 화합물을 주황색 오일 (638.7 mg, 98 %)로 수득하고, 이를 추가 정제없이 사용하였다. ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) 4.08 (s, 3H), 8.62 (s, 1H).

[0871]

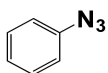
[0872] 제조예 142: 에틸(Z)-2-아미노-2-(2-(2-플루오로벤조일)히드라조노)아세테이트



[0873]

[0874] DCM (350 mL) 중의 에틸 2-에톡시-2-이미노아세테이트 (19 g, 123.26 mmol) 및 2-플루오로벤조일 히드라자이드 (19.68 g, 135.59 mmol)의 용액을 환류하에서 12 시간 동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과에 의해 수집하고 DCM (200 mL)으로 세척하여 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다 (24.5 g, 80 %). ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 1.28 (t, 3H), 4.25 (q, 2H), 6.66 (s, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.57 (m, 2H), 10.18 (s, 1H). LCMS m/z = 254 [MH]⁺

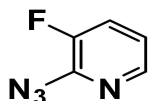
[0875] 제조예 143: 페닐아자이드



[0876]

[0877] 물 (20 mL) 중의 아닐린 (2 g, 21.475 mmol)의 교반된 용액에 HCl (10 mL),이어서 물 (10 mL) 중의 NaNO₂ (1.92 g, 27.918 mmol)의 용액을 0 °C에서 적하하였다. 반응 혼합물을 0 °C에서 30 분 동안 교반하고, 동일한 온도에서 물 (10 mL) 중의 NaN₃ (1.67 g, 25.77 mmol)의 용액을 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 0 °C에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 MTBE로 추출하고 혼합 유기물을 물, NaHCO₃ 및 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 감압하에서 농축시켜 (수조 온도를 10 °C로 유지함) 표제 화합물을 황색 액체로서 수득하였다 (2.61 g). ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 7.11 (d, 2H), 7.19 (t, 1H), 7.42 (t, 2H).

[0878] 제조예 144: 2-아지도-3-플루오로피리딘



[0879]

[0880] EtOH : H₂O (20 mL) 중의 2-브로모-3-플루오로-피리딘 (500 mg, 2.84 mmol)의 교반된 용액에 에틸렌디아민 (0.056 mL, 0.57 mmol), 아스코르브산 (Na-염) (112.6 mg, 0.57 mmol), CuI (54.11 mg, 0.3 mmol) 및 NaN₃ (277.0 mg, 4.3 mmol)을 0 °C에서 첨가하고 반응물을 80 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. 냉각된 혼합물을 진공에서 농축시키고, 잔류물을 EtOAc로 희석하고, 물로 세척한 후 염수로 세척하고 건조시켰다 (Na₂SO₄). 이어서, 유기층을 여과하고 감압하에서 증발시켜 표제 화합물을 황색 고체로서 수득 하였다 (300 mg, 75.91 %). ¹HNMR

(400MHz, DMSO-d₆) 7.47 (m, 1H), 7.81 (dd, 1H), 9.44 (d, 1H). LCMS m/z = 138 [MH]⁺, 110 [M-N₂]⁺

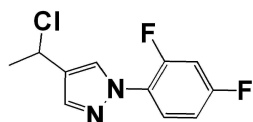
[0881] 제조예 145: 1-아지도-2-플루오로벤젠



[0882]

[0883] 내부 온도를 0-10 °C로 유지하면서, TFA (50 mL) 및 H₂SO₄ (20 mL) 중의 2-플루오로벤젠아민 (10 g, 90 mmol)의 용액에 H₂O (10 mL) 중의 NaNO₂ (6.52 g, 94.5 mmol)의 용액을 적하하였다. 첨가가 완료된 후, 혼합물을 0-10 °C에서 1 시간 동안 유지시키고, 내부 온도를 0-10 °C로 유지하면서 H₂O (10 mL) 중의 NaN₃ (6.44 g, 99 mmol)의 용액을 적하하고, 추가로 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM (50 mL)으로 추출하고, 혼합 추출물을 포화 수성 (sat aq.) NaHCO₃ (20 mL × 2), 염수 (20 mL)로 세척하였다 용매를 진공에서 제거하여 표제 화합물 (10 g, 81 %)을 황색 오일로서 수득하였다. ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) 7.05-7.12 (m, 5H).

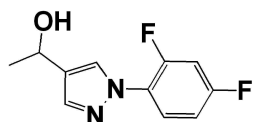
[0884] 제조예 146: 4-(1-클로로에틸)-1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-피라졸



[0885]

[0886] DCM (15 mL) 중의 1-(1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일)에탄올 (제조예 147, 6.0 g, 26.67 mmol)의 용액에 0 °C에서 N₂ 하에 SOCl₂ (4.83 mL, 66.67 mmol)를 첨가하고 반응물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압하에 농축시켜 표제 화합물을 갈색 오일로서 수득하였다 (6.46 g, 99 %). ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) 1.90 (d, 3H), 5.21 (q, 1H), 7.01 (m, 2H), 7.78-7.85 (m, 2H), 7.93 (s, 1H).

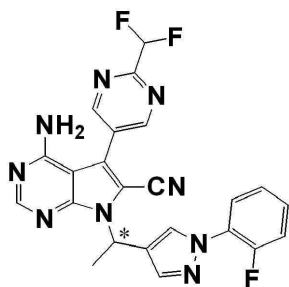
[0887] 제조예 147: 1-(1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일)에탄-1-올



[0888]

[0889] THF (50 mL) 중의 1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-피라졸-4-카르브 알데히드 (8 g, 38.462 mmol)의 용액에 CH₃MgBr (32 mL, 96.154 mmol)를 0 °C에서 빠르게 적하하였다. 이후, 혼합물을 실온으로 가온시키고, 추가로 30 분 동안 교반하였다. 혼합물을 NH₄Cl 용액으로 담금질시킨 후 EtOAc (50 mL)로 희석하고 염수 (150 mL × 2)로 세척하였다. 유기 용액을 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축시켜 목적 생성물을 주황색 오일로서 수득하였다 (6 g, 65 %). ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 1.38 (d, 3H), 4.77 (m, 1H), 5.08 (d, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.98 (d, 1H). LCMS m/z = 225.1 [MH]⁺

[0890] 실시예 1 및 2:
4-아미노-5-[2-(디플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]에틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르보니트릴, 거울상 이성질체 1 및 2



[0891]

[0892]

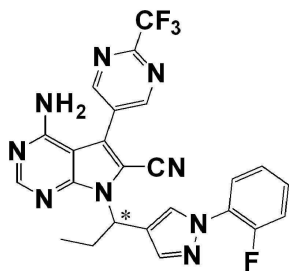
NMP (5 mL) 중의 6-브로모-5-[2-(디플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]에틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (실시예 46, 160 mg, 0.30 mmol)의 용액에 $Zn(CN)_2$ (106 mg, 0.91 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (27 mg, 0.03 mmol) 및 dppf (33 mg, 0.06 mmol)를 첨가하고 반응물을 마이크로파 조사하에 155 °C에서 3 시간 동안 교반하였다. 냉각된 반응물을 물로 희석하고, 혼합물을 EtOAc (30 mL \times 2)로 추출하였다. 유기층을 수집하고, 염수로 세척하고, 건조시키고, 감압하에 증발시켰다. 미정제물(crude)을 펫. 에테르 : EtOAc (20:80)로 용리시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 정제하여 4-아미노-5-[2-(디플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]에틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (80 mg, 56 %)을 얻었다. 생성물을 분취 HPLC 방법 E6에 의해 추가로 정제하여 실시예 1, 거울상 이성질체 1을 수득하였다. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): 2.01 (d, 3H), 6.36 (m, 1H), 7.00-7.25 (br s, 2H), 7.10 (t, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.74 (t, 2H), 8.25 (d, 1H), 8.38 (s, 1H), 9.09 (s, 2H). LCMS m/z = 476.2 [MH] $^+$; RT [HPLC 방법 E7] = 9.845 분.

[0893]

추가로 용리하여 실시예 2, 거울상 이성질체 2를 제공하였다. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): 2.01 (d, 3H), 6.36 (m, 1H), 7.00-7.25 (br s, 2H), 7.10 (t, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.74 (t, 2H), 8.25 (d, 1H), 8.38 (s, 1H), 9.09 (s, 2H). LCMS m/z = 476.2 [MH] $^+$; RT [HPLC 방법 E7] = 10.941 분.

[0894]

실시예 3 및 4: 4-아미노-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]프로필}-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르보니트릴, 거울상 이성질체 1 및 2



[0895]

[0896]

6-브로모-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]프로필}-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (실시예 50)으로부터 4-아미노-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]프로필}-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르보니트릴을, 실시예 1/2에 기재된 절차에 따라, 66 % 수율로 제조하였다.

[0897]

이를 분취 HPLC 방법 H3에 의해 추가로 정제하여 실시예 3, 거울상 이성질체 1을 수득하였다. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): 0.86 (t, 3H), 2.50 (d, 2H), 6.10 (t, 1H), 7.19 (br s, 2H), 7.30-7.48 (m, 3H), 7.75-7.80 (m, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.21 (s, 2H). LCMS m/z = 508.2 [MH] $^+$; RT [HPLC 방법 C16] = 4.128 분.

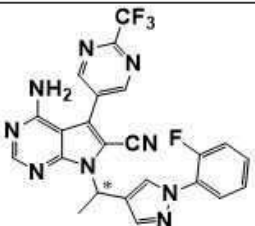
[0898]

추가 용리하여 실시예 4, 거울상 이성질체 2를 수득하였다. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): 0.86 (t, 3H), 2.53 (m, 2H), 6.10 (m, 1H), 7.18 (br s, 2H), 7.35-7.46 (m, 3H), 7.74-7.79 (m, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.21 (s, 2H). LCMS m/z = 508.1 [MH] $^+$; RT [HPLC 방법 C16] = 7.540 분.

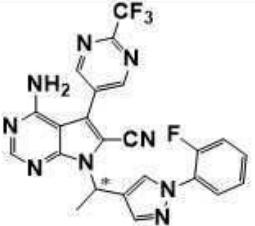

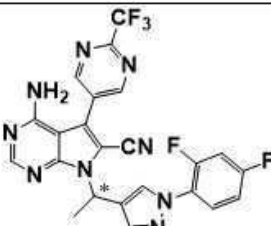
[0899]

실시예 5 내지 19

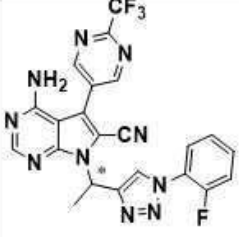


[0900] 적절한 키랄 HPLC 또는 SFC 조건을 사용하여 적절한 라세미 화합물로부터 하기의 실시예를 수득하였다.

Ex No.	구조	분리 방법 출발 물질	분석 데이터
5	 <p>거울상 이성질체 1</p>	HPLC 방법 C34; 4-아미노-7-(1-(1-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일)에틸)-5-(2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일)-7H-피롤로[2,3-d] 피리미딘-6-카보니트릴 (실시예 31).	¹ HNMR (400MHz, DMSO-d ₆) 2.01 (d, 3H), 6.38 (q, 1H), 7.00-7.25 (br s, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.74 (m, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.19 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 494.2 [MH] ⁺ ; RT [HPLC 방법 C11] = 4.324 분.

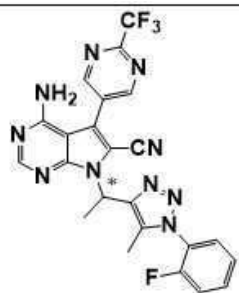
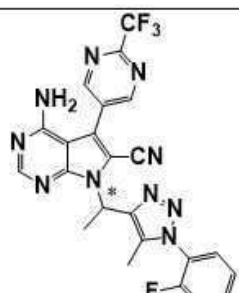

[0901]

6	 <p>거울상 이성질체 2</p>	HPLC 방법 C34; 4-아미노-7-(1-(1-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일)에틸)-5-(2-(트리플루오로 메틸)피리미딘-5-일)-7H-피롤로[2,3-d] 피리미딘-6-카보니트릴 (실시예 31).	¹ HNMR (400MHz, DMSO-d ₆) 2.01 (d, 3H), 6.38 (q, 1H), 7.00-7.25 (br s, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.74 (m, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.19 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 494.2 [MH] ⁺ ; RT [HPLC 방법 C11] = 7.111 분.
7	 <p>거울상 이성질체 1</p>	HPLC 방법 C25B; 4-아미노-7-{1-[1-(2,4-디플루오로 페닐)-1H-피라졸-4-일]에틸}-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d] 피리미딘-6-카보니트릴 (실시예 32)	¹ HNMR (400MHz, DMSO-d ₆) 2.00 (d, 3H), 6.37 (q, 1H), 7.00-7.25 (br s, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.70-7.80 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.19 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 512.2 [MH] ⁺ ; RT [HPLC 방법 C8] = 2.672 분.
8	 <p>거울상 이성질체 2</p>	HPLC 방법 C25B; 4-아미노-7-{1-[1-(2,4-디플루오로 페닐)-1H-피라졸-4-일]에틸}-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d] 피리미딘-6-카보니트릴 (실시예 32)	¹ HNMR (400MHz, DMSO-d ₆) 2.00 (d, 3H), 6.37 (q, 1H), 7.00-7.25 (br s, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.70-7.80 (m, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.19 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 512.2 [MH] ⁺ ; RT [HPLC 방법 C8] = 3.283 분.

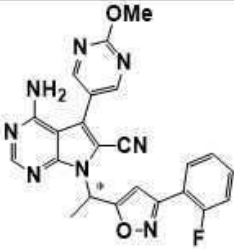

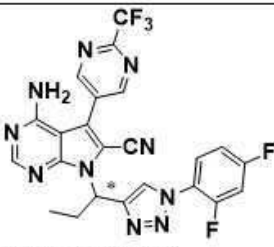
[0902]

9	 <p>거울상 이성질체 1</p>	<p>HPLC 방법 C23A; 4-아미노-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴 (실시예 28)</p>	<p>¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆): 2.06 (d, 3H), 6.53 (q, 1H), 7.20 (br s, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.55-7.63 (m, 2H), 7.79 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 9.20 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 495.1 [MH]⁺; RT [HPLC 방법 C6] = 2.270 분.</p>
10	 <p>거울상 이성질체 2</p>	<p>HPLC 방법 C23A; 4-아미노-7-{1-[1-(2-플루오로 페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-5-[2-(트리플루오로 메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴 (실시예 28)</p>	<p>¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆): 2.06 (d, 3H), 6.52 (q, 1H), 7.21 (br s, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.55-7.63 (m, 2H), 7.77 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 9.20 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 495.1 [MH]⁺; RT [HPLC 방법 C6] = 4.536 분.</p>
11	 <p>거울상 이성질체 1</p>	<p>HPLC 방법 C21; 4-아미노-7-{1-[1-(2,4-디플루오로 페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴 (실시예 33)</p>	<p>¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆): 2.07 (d, 3H), 6.53 (q, 1H), 7.25-7.38 (m, 3H), 7.68 (m, 1H), 7.83 (m, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 9.20 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 513.1 [MH]⁺; RT [HPLC 방법 C5] = 2.393 분.</p>

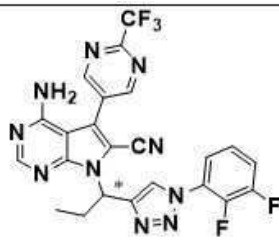
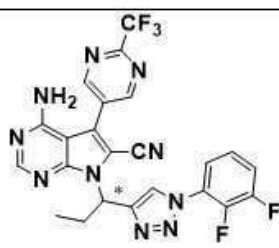
[0903]

12	 <p>거울상 이성질체 1</p>	<p>HPLC 방법 C32</p> <p>4-amino-7-(1-(1-(2-fluorophenyl)-5-methyl-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)에틸)-5-(2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴 (실시예 34)</p>	<p>¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆): 2.07 (s, 3H), 2.12 (d, 3H), 6.58 (m, 1H), 7.18 (br s, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.67 (m, 1H), 8.40 (s, 1H), 9.20 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 509.2 [MH]⁺, RT [HPLC 방법 C16A] = 5.733 분</p>
13	 <p>거울상 이성질체 2</p>	<p>HPLC 방법 C32</p> <p>4-amino-7-(1-(1-(2-fluorophenyl)-5-methyl-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)에틸)-5-(2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일)-7H-피롤로[2,3-d] 피리미딘-6-카보니트릴 (실시예 34)</p>	<p>¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆): 2.06 (s, 3H), 2.12 (d, 3H), 6.58 (m, 1H), 7.19 (br s, 2H), 7.47 (m, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.67 (m, 1H), 8.40 (s, 1H), 9.20 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 509.2 [MH]⁺, RT [HPLC 방법 C16A] = 6.505 분</p>
14	 <p>거울상 이성질체 1</p>	<p>HPLC 방법 F7</p> <p>4-아미노-7-(1-[3-(2-플루오로페닐)-1,2-옥사졸-5-일]에틸)-5-(2-메톡시 피리미딘-5-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴 (실시예 39)</p>	<p>¹HNMR (400MHz, MeOD-d₄) 2.18 (d, 3H), 4.12 (s, 3H), 6.58 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.55 (br s, 1H), 7.92 (m, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.78 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 457.2 [MH]⁺, RT [HPLC 방법 F4] = 9.189 분</p>

[0904]

15	 <p>거울상 이성질체 2</p>	<p>HPLC 방법 F7</p> <p>4-아미노-7-{1-[3-(2-플루오로페닐)-1,2-옥사졸-5-일]에틸}-5-(2-메톡시 피리미딘-5-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴 (실시예 39)</p>	<p>¹HNMR (400MHz, MeOD-d₄) 2.18 (d, 3H), 4.11 (s, 3H), 6.58 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.51 (br s, 1H), 7.92 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.78 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 457.2 [MH]⁺; RT [HPLC 방법 F4] = 13.190 분</p>
16	 <p>거울상 이성질체 1</p>	<p>HPLC 방법 H1</p> <p>4-아미노-7-{1-[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d] 피리미딘-6-카보니트릴 (실시예 38)</p>	<p>¹HNMR (400MHz, CDCl₃) 1.04 (t, 3H), 2.60-2.65 (m, 1H), 2.67-2.76 (m, 1H), 5.36 (br s, 2H), 6.40 (t, 1H), 7.06 (m, 2H), 7.91 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 9.15 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 527.1 [MH]⁺; RT [HPLC 방법 H2] = 3.613 분</p>
17	 <p>거울상 이성질체 2</p>	<p>HPLC 방법 H1;</p> <p>4-아미노-7-{1-[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d] 피리미딘-6-카보니트릴 (실시예 38)</p>	<p>¹HNMR (400MHz, CDCl₃) 1.04 (t, 3H), 2.60-2.65 (m, 1H), 2.67-2.76 (m, 1H), 5.36 (br s, 2H), 6.40 (t, 1H), 7.06 (m, 2H), 7.87 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 9.15 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 527.1 [MH]⁺; RT [HPLC 방법 H2] = 5.132 분</p>

[0905]

18	 <p>거울상 이성질체 1</p>	<p>HPLC 방법 C21; 4-아미노-7-{1-[1-(2,3- 디플루오로페닐)-1H- 1,2,3-트리아졸-4- 일]프로필}-5-[2- (트리플루오로메틸)피리 미딘-5-일]-7H- 피롤로[2,3-d] 피리미딘- 6-카보니트릴 (실시예 36)</p>	<p>¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 0.92 (t, 3H), 2.56-2.62 (m, 2H), 6.29 (t, 1H), 7.20 (br s, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.67 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 9.22 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 527.0 [MH]⁺; RT [HPLC 방법 C9] = 2.133 분</p>
19	 <p>거울상 이성질체 2</p>	<p>HPLC 방법 C21; 4-아미노-7-{1-[1-(2,3- 디플루오로페닐)-1H- 1,2,3-트리아졸-4- 일]프로필}-5-[2- (트리플루오로메틸)피리 미딘-5-일]-7H- 피롤로[2,3-d] 피리미딘- 6-카보니트릴 (실시예 36)</p>	<p>¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 0.92 (t, 3H), 2.56-2.62 (m, 2H), 6.30 (t, 1H), 7.20 (br s, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.67 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 9.22 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 527.0 [MH]⁺; RT [HPLC 방법 C9] = 2.558 분</p>

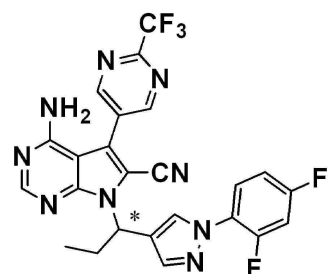
[0906]

[0907]

실시예 20 및 21: 4-아미노-7-{1-[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]프로필}-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르보니트릴, 거울상 이성질체 1 및 2

[0908]

[0909]



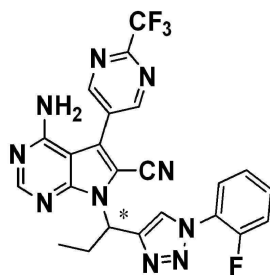
NMP (2 mL) 중의 6-브로모-7-{1-[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]프로필}-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (실시예 51, 150 mg, 0.25 mmol)에 N₂ 하에서 Zn(CN)₂ (59 mg, 0.5 mmol), dppf (14 mg, 0.025 mmol) 및 Pd₂(dba)₃ (23 mg, 0.025 mmol)을 첨가하고, 반응물을 마이크로파 조사하에 1.5 시간 동안 155 °C에서 가열하였다. 냉각된 혼합물을 물 (25 mL)로 희석하고, 혼합물을 DCM (15 mL × 4)으로 추출 하였다. 혼합 유기층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 여액을 감압하에서 증발시켰다. 잔류물을 55 % 내지 65 %의 물 (0.1 % TFA) 중의 MeCN으로 용리시키는 분취-HPLC로 정제하여 4-아미노-7-{1-[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]프로필}-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르보니트릴을 황색 고체로서 얻었다 (90 mg, 68 %). 이 고체를 키랄 HPLC 방법 E8에 의해 추가로 정제하여 실시예 20, 거울상 이성질체 1을 수득하였다. ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆): 0.86 (t, 3H), 2.53 (m, 2H), 6.10 (m, 1H), 7.17 (br s, 2H), 7.24 (t, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.76 (m, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 9.21 (s, 2H). LCMS *m/z* = 526.2 [MH]⁺; RT [HPLC 방법 C17] = 3.301 분.

[0910]

추가 용리가 실시예 21, 거울상 이성질체 2를 제공하였다. ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆): 0.86 (t, 3H), 2.53 (m, 2H), 6.10 (m, 1H), 7.17 (br s, 2H), 7.24 (t, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.76 (m, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.38 (s,

1H), 9.21 (s, 2H). LCMS m/z = 526.2 $[MH]^+$; RT [HPLC 방법 C17] = 7.568 분.

[0911] 실시예 22 및 23: 4-아미노-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-[2-(트리플루오로메틸)피리딘-5-일]-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-6-카르보닐, 거울상 이성질체 1 및 2

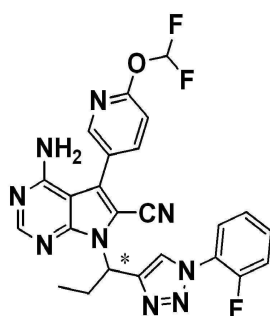


[0912]

[0913] DMF (30mL) 중의 6-브로모-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-[2-(트리플루오로메틸)피리딘-5-일]-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (실시예 52, 3.3g, 6.238mmol)의 용액에 $Zn(CN)_2$ (1.04 g, 8.82 mmol), dppf (0.65 g, 1.176 mmol) 및 $Pd_2(dba)_3$ (0.57 g, 0.624 mmol)을 첨가하고 반응물을 N_2 하에 140 °C에서 2 시간 동안 마이크로파 반응기에서 교반하였다. 냉각된 혼합물을 농축시키고 EtOAc (150 mL)로 희석시켰다. 유기 용액을 염수 (2×100 ml)로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 진공에서 농축시켰다. 조생성물을 분취-HPLC로 정제하여 4-아미노-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-[2-(트리플루오로메틸)피리딘-5-일]-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-6-카르보닐 (1.7g, 56 %)을 백색 고체로서 수득하였다. 화합물을 키랄 HPLC 방법 C20B에 의해 추가로 정제하여, 실시예 23, 거울상 이성질체 1을 수득하였다. 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$): 0.92 (t, 3H), 2.57-2.62 (m, 2H), 6.30 (t, 1H), 7.20 (br s, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.52-7.60 (m, 2H), 7.80 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 9.22 (s, 2H). LCMS m/z = 509.2 $[MH]^+$; RT [HPLC 방법 C5] = 2.143 분.

[0914] 추가 용리가 실시예 23, 거울상 이성질체 2를 제공하였다. 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$): 0.92 (t, 3H), 2.57-2.62 (m, 2H), 6.30 (t, 1H), 7.22 (br s, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.52-7.60 (m, 2H), 7.80 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 9.22 (s, 2H). LCMS m/z = 509.2 $[MH]^+$; RT [HPLC 방법 C5] = 2.585 분.

[0915] 실시예 24: 4-아미노-5-[6-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일]-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-6-카르보닐, 단일 거울상 이성질체



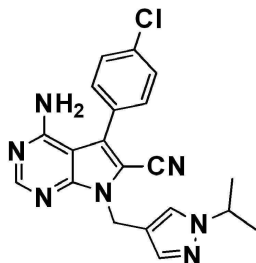
[0916]

[0917] DMF (1 mL) 중의 6-브로모-5-[6-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일]-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민, 단일 거울상 이성질체 (실시예 55, 66 mg, 0.12 mmol)의 용액에 시안화구리 (32 mg, 0.35 mmol)를 첨가하고 반응물을 N_2 로 탈기시키고 마이크로파 조사하에 165 °C에서 1 시간 동안 가열하였다. 냉각된 반응물을 DCM (30 mL)으로 희석시키고, 30 % NH_4OH 를 첨가하고, 혼합물을 45 분 동안 격렬하게 교반하였다. 상을 분리시키고, 수성상을 DCM으로 추출하고, 혼합 유기 추출물을 30 % NH_4OH (30 mL)로 세척한 다음, 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 주황색 오일을 DCM/헵탄에 현탁시키고 감압하에서 증발시켜 주황색 고체를 얻었다. 이를 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (27 mg, 44 %)을

수득하였다. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): 0.92 (t, 3H), 2.56-2.62 (m, 2H), 6.25 (m, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.42-7.47 (m, 1H), 7.55-7.65 (m, 2H), 7.80 (m, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.75 (s, 1H). LCMS m/z = 506.3 [MH] $^+$

[0918]

실시예 25: 4-아미노-5-(4-클로로페닐)-7-{[1-(프로판-2-일)-1H-피라졸-4-일]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르보니트릴



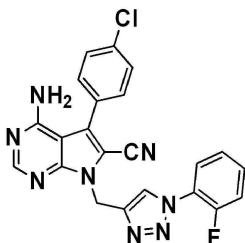
[0919]

[0920]

DMF (3 mL) 중의 6-브로모-5-(4-클로로페닐)-7-{[1-(프로판-2-일)-1H-피라졸-4-일]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (실시예 43, 0.15 g, 0.34 mmol)의 용액에 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (40 mg, 0.50 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (31 mg, 0.034 mmol) 및 dppf (38 mg, 0.068 mmol)를 첨가하고, 반응물을 140 °C에서 3 시간 동안 교반하였다. 냉각된 혼합물을 물로 희석시키고, EtOAc로 추출하고, 유기상을 염수로 세척하고, 건조시키고 증발시켰다. 조생성물을 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물 (25.6 mg, 19 %)을 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): 1.35 (d, 6H), 4.46 (m, 1H), 5.34 (s, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.54 (d, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.76 (s, 1H), 8.35 (s, 1H). LCMS m/z = 392.2 [MH] $^+$

[0921]

실시예 26: 4-아미노-5-(4-클로로페닐)-7-{[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르보니트릴



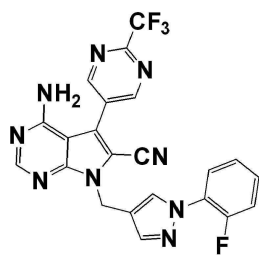
[0922]

[0923]

마이크로파 바이알에서 DMF (0.4 mL) 중의 6-브로모-5-(4-클로로페닐)-7-{[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (실시예 56, 20 mg, 0.04 mmol), $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (4.71 mg, 0.04 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1.84 mg, 0.002 mmol) 및 TFP (1.40 mg, 0.006 mmol)의 혼합물을 Ar 하에서 퍼징 하였다. 그 다음, 반응물을 마이크로파 조사하에 18 시간 동안 90 °C에서 가열하였다. 냉각된 혼합물을 셀라이트®를 통해 여과하고, 여액을 MeOH : DCM (0 : 100 내지 5 : 95)로 용리시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (4.6 mg, 26 %)을 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 5.10 (s, 2H), 5.45 (br s, 2H), 7.28-7.58 (m, 7H), 7.92 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.50 (s, 1H). LCMS m/z = 445.1 [MH] $^+$

[0924]

실시예 27: 4-아미노-7-{[1-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]메틸}-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르보니트릴



[0925]

[0926]

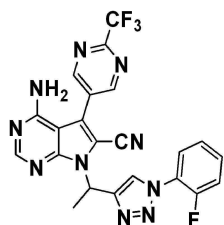
6-브로모-7-{[1-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]메틸}-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (실시예 40, 1.5 g, 2.81 mmol), $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (660 mg, 5.63 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (258 mg, 0.281 mmol), dppf (306 mg, 0.563 mmol) 및 DMF (15 mL)의 혼합물을 마이크로파 조사하에 N_2 하에서 140 °C에서 1 시간 동안 교반하였다. 냉각된 혼합물을 감압하에 농축시켜 잔류물을 수득하고 이를 실리카 겔 컬럼 (DCM : MeOH = 10 : 1로 용리)으로 정제하여 표제 화합물 (500 mg, 수율 : 37.1 %)을 갈색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6): 5.54 (s, 2H), 7.18 (br s, 2H), 7.32-7.47 (m, 3H), 7.76 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.41 (s, 1H), 9.21 (s, 2H). LCMS m/z = 480.0 $[\text{MH}]^+$

[0927]

고체 물질을 실리카 겔 컬럼 (50-100 % EtOAc/ CH_2Cl_2 구배로 용리됨)에 의해 추가로 정제하여 에탄올 중에서 슬러리화된 열은 황색 고체로서 목적하는 생성물을 수득하였다. 슬러리를 1 시간 동안 냉각시키고 진공 여과에 의해 수집하고, 최소 냉각된 (minimal chilled) 에탄올로 세척하였다. 고 (high) 진공하에서 하룻밤동안 건조시킨 후, 표제 화합물을 결정질 (crystalline) 고체 (415 mg, 30.8 %)로 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6): 5.55 (s, 2H), 7.19 (br s, 2H), 7.34-7.38 (m, 1H), 7.41-7.50 (m, 2H), 7.78 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 9.22 (s, 2H). LCMS m/z = 480.0 $[\text{MH}]^+$

[0928]

실시예 28: 4-아미노-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르보니트릴



[0929]

[0930]




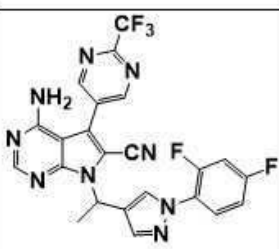
DMF (6 mL) 중의 6-브로모-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (실시예 44, 0.2 g, 0.36 mmol)의 용액에 N_2 하에서 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (64mg, 0.55mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (33 mg, 0.036 mmol) 및 dppf (40 mg, 0.072 mmol)를 첨가하고 반응물을 140 °C 마이크로파 조사하에 1.5 시간 동안 교반하였다. 냉각된 혼합물을 물 및 EtOAc 사이에 분배시키고, 층을 분리하고, 유기상을 염수로 세척하고, 건조시키고, 감압하에서 증발시켰다. 조생성물을 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물 (110mg, 61.8 %)을 수득하였다. LCMS m/z = 495.1 $[\text{MH}]^+$

[0931]


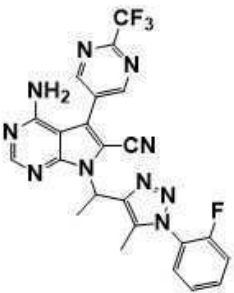

실시예 29 내지 36

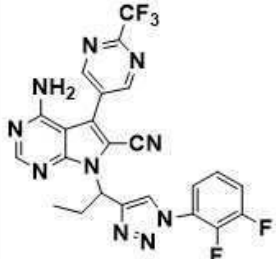
[0932]

하기 실시예는 적절한 브로모 출발 물질로부터 실시예 28에 기재된 것과 유사한 절차에 따라 제조되었다.

Ex. No.	구조	출발 물질	분석 데이터
29 ^a		6-브로모-7-[[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]메틸]-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (실시예 41)	¹ HNMR (400MHz, DMSO-d ₆): 5.53 (s, 2H), 7.00-7.30 (m, 3H), 7.53 (t, 1H), 7.70-7.85 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 9.21 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 498.2 [MH] ⁺
30 ^a		6-브로모-5-[2-(디플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7-[[1-(2-플루오로 페닐)-1H-피라졸-4-일]메틸]-7H-피롤로 [2,3-d]피리미딘-4-아민 (실시예 42)	¹ HNMR (400MHz, DMSO-d ₆) 5.52 (s, 2H), 6.94-7.50 (m, 6H), 7.74-7.78 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 9.11 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 462.2 [MH] ⁺
31		6-브로모-7-[[1-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]메틸]-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-yl]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (실시예 47)	LCMS <i>m/z</i> = 512.2 [MH] ⁺
32		6-브로모-7-[[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]메틸]-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-yl]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (실시예 48)	LCMS <i>m/z</i> = 512.0 [MH] ⁺

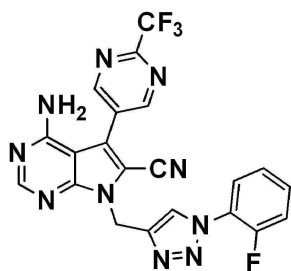
[0933]

33		6-브로모-7-{1-[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (실시예 45)	¹ HNMR (400MHz, DMSO-d ₆) 2.06 (d, 3H), 6.53 (q, 1H), 7.32-7.40 (m, 3H), 7.69 (m, 1H), 7.84 (m, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 9.21 (s, 2H). LCMS m/z = 513.1 [MH] ⁺
34		6-브로모-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-5-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (실시예 49)	LCMS m/z = 509.1 [MH] ⁺
35		6-브로모-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d] 피리미딘-4-아민 (실시예 52)	¹ HNMR (400MHz, MeOD-d ₄): 0.93 (t, 3H), 2.60 (m, 2H), 6.31 (m, 1H), 7.30-7.65 (m, 5H), 7.80 (m, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 9.24 (s, 2H). LCMS m/z = 509.1 [MH] ⁺

36 ^a		6-브로모-7-{1-[1-(2,3-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (실시예 54)	LCMS m/z = 527.0 [MH] ⁺
-----------------	---	---	------------------------------------

^a DMF 대신에, NMP를 반응 용매로 사용하였다.

실시예 37: 4-아미노-7-([1-(2-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸)-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르보니트릴



[0937]

[0938]

단계 1: 디옥산 (10 mL) 중의 N'-(7-((1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-5-아이오도-7H-[2,3-d]피리미딘-4-일)-N,N-디메틸포름이미드아미드 (제조예 60, 500 mg, 1.02 mmol)의 용액에 H₂O (2 mL), 2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일보론산 (391 mg, 2.04 mmol), PdCl₂(dppf) (75 mg, 0.102 mmol) 및 K₂CO₃ (282 mg, 2.04 mmol)을 첨가하고 반응물을 N₂ 하에 100 °C에서 5 시간 동안 교반하였다. 냉각된 혼합물을 여과하고 여액을 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc (150 mL)로 희석하고, 용액을 염수 (2 x 150 mL)로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축시켰다. 조생성물을 MeOH : DCM (1 : 20)으로 용리시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 N'-(7-((1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-5-(2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N,N-디메틸포름이미드아미드를 황색 고체로서 수득하였다 (300 mg, 57 %). LCMS m/z = 511.2 [MH]⁺

[0939]

단계 2: MeOH (5 mL) 중의 N'-(7-((1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-5-(2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N,N-디메틸포름 이미드아미드 (단계 1, 300 mg, 0.588 mmol)의 용액에 NH₃·H₂O (5 mL)를 첨가하고 반응물을 밀봉된 튜브 내에서 70 °C에서 18 시간 동안 교반하였다. 냉각된 혼합물을 농축시켜 갈색 고체를 수득하였다 (240 mg, 90 %).

[0940]

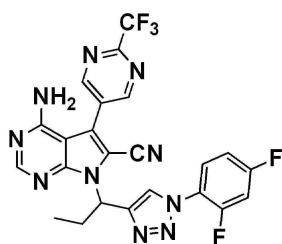
단계 3: DMF (4 mL) 중의, 단계 2로부터의 고체의 얼음-냉각된 (ice-cooled) 용액에 1 분에 걸쳐 NBS (103 mg, 0.578 mmol)를 조금씩 첨가한 다음, 혼합물을 실온으로 가온시키고 18 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축시키고, 조생성물을 MeOH : DCM (1:20)으로 용리시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다 (140 mg, 50 %). LCMS m/z = 511.2 [MH]⁺

[0941]

단계 4: 마이크로파 바이알에서 DMF (4 mL) 중의, 단계 3으로부터의 화합물 (140 mg, 0.262 mmol)의 용액에 CuCN (71 mg, 0.787 mmol)을 첨가하였다. 용액을 N₂로 2 분간 탈기시킨 다음, 반응물을 마이크로파 조사하에서 160 °C에서 2 시간 동안 가열하였다. 냉각된 반응물을 여과하고 진공에서 농축시켰다. 조생성물을 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (9.4 mg, 7 %). ¹HNMR (400MHz, MeOD-d₄): 5.83 (s, 2H), 7.33-7.49 (m, 2H), 7.52-7.62 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.51 (d, 1H), 9.19 (s, 2H). LCMS m/z = 481.1 [MH]⁺

[0942]

실시예 38: 4-아미노-7-{1-[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-6-카르보니트릴



[0943]

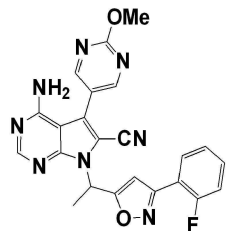
[0944]

DMF (3 mL) 중의 6-브로모-7-{1-[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (실시예 53, 170 mg, 0.29 mmol), Zn(CN)₂ (137 mg, 1.17 mmol), Pd₂(dba)₃ (40 mg, 0.044 mmol) 및 dppf (48 mg, 0.087 mmol)의 용액을 마이크로파 조사하에서

145 °C에서 2 시간 동안 교반하였다. 냉각된 혼합물을 감압하에서 증발시켜 잔류물을 수득하고, 이를 MeOH : DCM (0 : 100 내지 10 : 90)으로 용리시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적 화합물을 갈색 고체로서 수득하였다 (80 mg, 52.44 %) LCMS m/z = 527.0 [MH]⁺

[0945]

실시예 39: 4-아미노-7-((1-[3-(2-플루오로페닐)-1,2-옥사졸-5-일]에틸)-5-(2-메톡시피리미딘-5-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르보니트릴



[0946]

[0947]

단계 1: DMF (8 mL) 중의 4-클로로-5-아이오도-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (제조에 71, 1.2 g, 4.285 mmol)의 용액에 18-크라운-6 (1.13 g, 4.285 mmol), K₂CO₃ (1.18 g, 8.571 mmol) 및 5-(1-클로로에틸)-3-(2-플루오로페닐)이소옥사졸 (제조에 128, 1.34 g, 4.714 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 60 °C에서 2 시간 동안 교반하고, 진공에서 증발 건조시키고, EtOAc (80 mL)로 희석하고, 염수 (2 x 100 mL)로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축시켰다. 잔류물을 MeOH : DCM (1 : 30)으로 용리시키면서 20 g 실리카 컬럼상에서 정제하여 (4-클로로-5-아이오도-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)에틸)-3-(2-플루오로페닐)이소옥사졸 (1.42 g, 71 %)을 주황색 고체로서 수득하였다. LCMS m/z = 468.9 [MH]⁺

[0948]

단계 2: 디옥산 (15 mL) 중의, 단계 1로부터의 화합물 (1.42 g, 3.04 mmol)의 용액에 NH₃ · H₂O (5 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 밀봉된 튜브에서 90 °C에서 밤새 교반한 후, 증발 건조시켜 백색 고체로서 1-((1-[3-(2-플루오로페닐)이소옥사졸-5-일]에틸)-3-아이오도-1H-피롤로[2,3-d]피리딘-4-아민 (1.3 g, 97.0 %)을 수득하였고 이는 3 단계에서 사용되었다. LCMS m/z = 450.0 [MH]⁺

[0949]

단계 3: 디옥산 (16 mL) 중의 단계 2로부터의 화합물 (1.3 g, 2.895 mmol)의 용액에 H₂O (4 mL), 2-메톡시피리미딘-5-일보르산 (0.54 g, 3.474 mmol), PdCl₂(pddf) · DCM (0.21g, 0.289 mmol) 및 K₂CO₃ (0.8 g, 5.790 mmol)을 첨가하고 혼합물을 N₂ 하에서 90 °C에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 진공에서 증발 건조시켰다. 잔류물을 MeOH : DCM (1 : 20)로 용리시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 7-((1-[3-(2-플루오로페닐)이소옥사졸-5-일]에틸)-5-(2-메톡시피리미딘-5-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민을 갈색 고체로서 수득하였고 (0.77 g, 수율 61 %), 이는 4 단계에서 사용되었다. LCMS m/z = 432.1 [MH]⁺

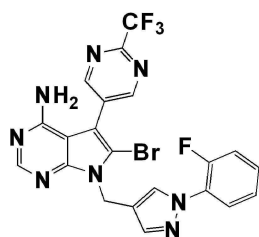
[0950]

단계 4: DMF (15 mL) 중의, 단계 3으로부터의 화합물 (0.77 g, 1.786 mmol)의 용액에 NBS (0.35 g, 1.965 mmol)를 분취 첨가하였다. 혼합물을 0 °C에서 밤새 교반하고, 농축시키고 EtOAc (80 mL)로 희석시켰다. 유기층을 염수 (2 x 70 mL)로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 진공에서 증발 건조시켰다. 잔류물을 MeOH : DCM (1 : 20)로 용리시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 5-(4-아미노-6-브로모-7-((1-[3-(2-플루오로페닐)이소옥사졸-5-일]에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)피리미딘-2-올을 갈색 고체로서 수득하였고 (0.56 g, 62 %), 이는 5 단계에서 사용되었다. LCMS m/z = 510.0, 512.0 [MH]⁺

[0951]

단계 5: 마이크로파 바이알에서 DMF (15 mL) 중의 단계 4로부터의 화합물 (560 mg, 1.1 mmol)의 용액에 Zn(CN)₂ (193 mg, 1.65 mmol), dppf (123 mg, 0.22 mmol) 및 Pd₂(dba)₃ (100 mg, 0.11 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 N₂ 분위기하에서 140 °C에서 2 시간 동안 마이크로파 반응기에서 교반하였다. 혼합물을 농축시키고 EtOAc (100 mL)로 희석시키고, 염수 (2 x 100 mL)로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축시켰다. 잔류물을 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물 (92.9 mg, 18 %)을 황색 고체로서 수득하였다. ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆): 2.06 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 6.51 (m, 1H), 6.98-7.17 (m, 3H), 7.32-7.45 (m, 2H), 7.60 (m, 1H), 7.89 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.74 (s, 2H). LCMS m/z = 457.2 [MH]⁺

[0952] 실시예 40: 6-브로모-7-([1-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]메틸)-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민.







[0953]

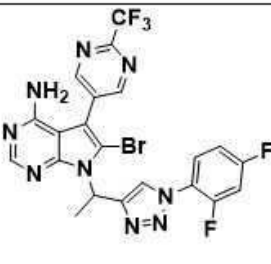
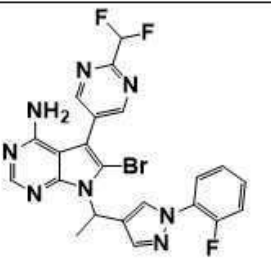
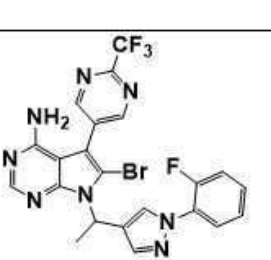

[0954] 7-([1-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]메틸)-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민(실시예 57, 13g, 28.6 mmol) 및 DCM (130mL)의 혼합물에 0 °C에서 NBS (5.09g, 28.6 mmol)를 여러 번 나누어 첨가하고, 혼합물을 0 °C에서 60 분 동안 교반하였다. 반응물을 담금질 (5 % NaHCO₃ 용액)시키고, DCM (150 mL × 3)으로 추출하고, 세척하고 (염수, 100 mL × 1), 건조시키고 (Na₂SO₄), 용매를 진공에서 제거하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 (DCM : MeOH = 20 : 1로 용리됨)으로 정제하여 표제 화합물 (13 g, 86 %)을 황색 고체로서 수득하였다. ¹HNMR (400MHz, CDCl₃): 5.54 (s, 2H), 5.65 (br s, 2H), 7.19-7.29 (m, 3H), 7.81-7.82 (m, 2H), 8.16 (m, 1H), 8.44 (s, 1H), 9.06 (s, 2H). LCMS *m/z* = 532.9 [MH]⁺

[0955] 실시예 41 내지 55


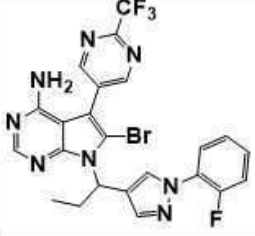


[0956] 하기 실시예는 적절한 피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 출발 물질로부터 실시 예 40에 기재된 것과 유사한 절차에 따라 제조되었다.

Ex. No.	구조	출발 물질	분석 데이터
41		7-([1-(2,4-Diflu오로 페닐)-1H-피라졸-4-일]메틸)-5-(2-(트리플루오로 메틸) 피리미딘-5-일)-7H-피롤로[2,3-d] 피리미딘-4-아민 (실시예 279)	¹ HNMR (400MHz, DMSO-d ₆) 5.46 (s, 2H), 6.66 (br s, 2H), 7.23 (t, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.70-7.85 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 9.06 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 550.9 및 552.9 [MH] ⁺
42		5-[2-(디플루오로메틸) 피리미딘-5-일]-7-([1-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (실시예 204)	¹ HNMR (400MHz, DMSO-d ₆) 5.46 (s, 2H), 6.61 (br s, 2H), 7.05 (t, 1H), 7.30-7.50 (m, 3H), 7.75 (m, 2H), 8.34 (s, 2H), 8.98 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 515.1 및 517.1 [MH] ⁺
43		5-(4-클로로페닐)-7-([1-(프로판-2-일)-1H-피라졸-4-일]메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (실시예 254)	LCMS <i>m/z</i> = 447.1 [MH] ⁺
44		7-([1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸)-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (실시예 216)	LCMS <i>m/z</i> = 548.1 및 550.0 [MH] ⁺


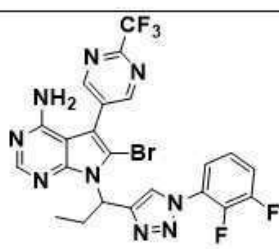

[0957]

45		7-{1-[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (실시예 217)	LCMS m/z = 566.0 및 568.0 [MH] ⁺
46		5-[2-(디플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]에틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (실시예 205)	¹ HNMR (400MHz, DMSO-d ₆) 2.08 (d, 3H), 6.26 (br s, 1H), 6.54 (br s, 2H), 7.10 (t, 1H), 7.25-7.50 (m, 3H), 7.75 (m, 2H), 8.20 (m, 2H), 8.98 (s, 2H). LCMS m/z = 529.1 및 531.1 [MH] ⁺
47		7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]에틸}-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (실시예 277)	LCMS m/z = 547.0 및 549.0 [MH] ⁺
48		7-{1-[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]에틸}-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d] 피리미딘-4-아민 (실시예 275)	LCMS m/z = 564.9 및 566.9 [MH] ⁺

[0958]

49		7-(1-([1-(2-플루오로페닐)-5-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸)-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (실시예 273)	LCMS m/z 562.0 [MH ⁺]
50		7-(1-([1-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]프로필)-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (실시예 271)	LCMS m/z = 561.0 및 563.0 [MH ⁺]
51		7-(1-([1-(2,4-Diflu오로페닐)-1H-피라졸-4-일]프로필)-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d] 피리미딘-4-아민 (실시예 274)	¹ HNMR (400MHz, DMSO-d ₆) 0.84 (t, 3H), 2.48 (m, 2H), 5.98 (br s, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.25-7.40 (br s, 2H), 7.58 (t, 1H), 7.70-7.80 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 9.11 (s, 2H). LCMS m/z = 579.0 및 581.1 [MH ⁺]
52		7-(1-([1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필)-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d] 피리미딘-4-아민 (실시예 224)	¹ HNMR (400MHz, CDCl ₃) 1.03 (t, 3H), 2.65 (m, 2H), 5.19 (br s, 2H), 6.27 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.41(m, 1H), 9.11 (s, 2H). LCMS m/z = 562.0 [MH ⁺]

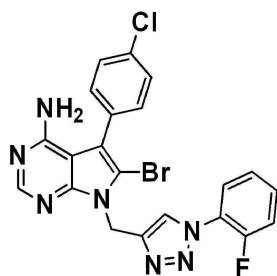
[0959]

53		7-{1-[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]propyl}-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (실시예 235)	LCMS m/z = 580.1 [MH] ⁺
54		7-{1-[1-(2,3-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-(2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (실시예 187/188, 단계 1)	LCMS m/z = 580.0 [MH] ⁺
55	 단일 거울상 이성질체	(+) 5-[6-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일]-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민, 거울상 이성질체 2 (실시예 142)	¹ HNMR (400MHz, DMSO-d ₆): 0.86 (t, 3H), 2.48-2.55 (m, 2H), 6.14 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.52-7.66 (m, 2H), 7.80 (m, 2H), 7.90 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.67 (s, 1H). LCMS m/z = 561.1 [MH] ⁺

[0960]

[0961]

실시예 56: 6-브로모-5-(4-클로로페닐)-7-{[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민



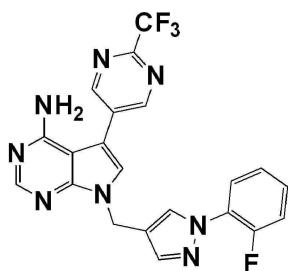
[0962]

[0963]

t-BuOH (0.5 mL) 및 톨루엔 (2 mL) 중의 6-브로모-5-(4-클로로페닐)-7-(프로 프-2-인-1-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (제조예 76, 67 mg, 0.19 mmol)의 현탁액에 CuI (19.6 mg, 0.102 mmol), 휴닉 염기(0.33 mL, 1.85 mmol) 및 2-플루오로페닐 아지드 (35.6 mg, 0.259 mmol)을 첨가하고 반응물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. NH₄OH (20 mL)를 첨가하고 혼합물을 EtOAc (3 x 50 mL)로 추출하였다. 혼합 유기 추출물을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고 감압하에서 증발시켰다. 조생성물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (26 mg, 28 %)을 수득하였다. ¹HNMR (400MHz, CDCl₃): 5.20 (br s, 2H), 5.78 (s, 2H), 7.28-7.34 (m, 2H), 7.44-7.51 (m, 5H), 7.94 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.36 (m, 1H). LCMS m/z = 499.9 [MH]⁺

[0964]

실시예 57: 7-{[1-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]메틸}-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민



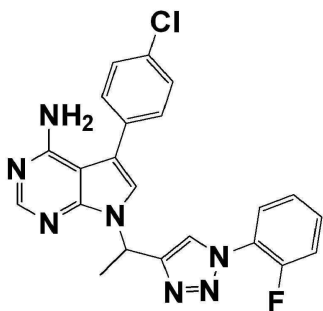
[0965]

[0966]

DMF (170 mL) 및 물 (17 mL) 중의 7-((1-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일)에틸)-5-아이오도-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (제조예 55, 17g, 39.2 mmol), 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-2-(트리플루오로메틸)피리미딘 (16 g, 58.8 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (1.43 g, 1.96 mmol) 및 K₂CO₃ (13.5 g, 98 mmol)의 혼합물을 N₂ 하에서 6 시간 동안 85 °C에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과 및 농축시켜 흑색 고체를 수득하고, 이를 펫. 에테르 (pet. ether) : EtOAc (2 : 1)로 용리시키는 실리카 겔 컬럼에 의해 정제하여 담황색 고체로서 표제 화합물 (13 g, 73 %)을 수득하였다. ¹HNMR (400MHz, CDCl₃): 5.25 (br s, 2H), 5.45 (s, 2H), 7.20-7.30 (m, 3H), 7.76 (s, 1H), 7.86 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.10 (d, 1H); 8.48 (s, 1H), 9.03 (s, 2H). LCMS *m/z* = 455.1 [MH]⁺

[0967]

실시예 58: 5-(4-클로로페닐)-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민



[0968]

[0969]

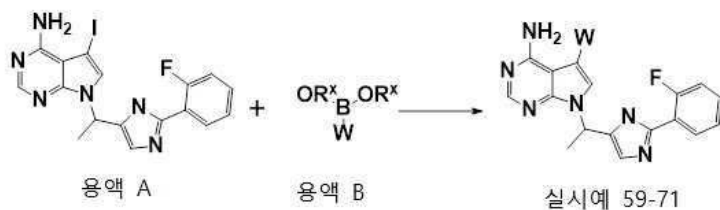
톨루엔 (24 mL) 및 tBuOH (8 mL) 중의 7-(부트-3-인-2-일)-5-(4-클로로페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (제조예 77, 800 mg, 2.70 mmol)의 교반된 용액에 CuI (283 mg, 1.49 mmol), DIPEA (0.29 mL, 1.69 mmol)를 첨가한 다음, 혼합물을 얼음에서 냉각시켰다. 1-아지도-2-플루오로벤젠 (676 mg, 4.87 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트®를 통해 여과하고, EtOAc로 세척하고, 여액을 진공에서 농축시켰다. 고체를 물로 희석하고, EtOAc로 추출하고, 혼합 유기 추출물을 물로 세척하고, 이어서 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 감압하에서 농축시켰다. 조화합물 (crude compound)을 EtOAc:헥산 (60 : 40)으로 용리시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 담황색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다 (550 mg, 46.9 %). ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆): 1.91 (d, 3H), 6.12-6.22 (br s, 2H), 6.31 (m, 1H), 7.42-7.59 (m, 8H), 7.80 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.66 (s, 1H). LCMS *m/z* = 434.0 [MH]⁺

[0970]

실시예 59 내지 71

[0971]

실시예 59 내지 71은 아래에 기술된 9 단계 반응 프로토콜을 사용하여 7-{1-[2-(2-플루오로페닐)-1H-이미다졸-5-일]에틸}-5-아이오도-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (제조예 57) 및 13개의 상이한 보론산 또는 에스테르의 팔라듐 촉매된 보론산 교차 결합 (cross-coupling)을 통해 제조되었다.



[0972]

[0973]

[0974]

[0975]

[0976]

[0977]

[0978]

[0979]

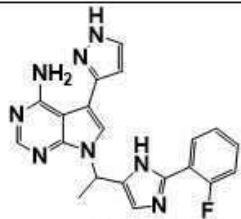
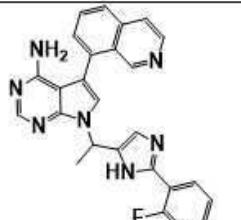
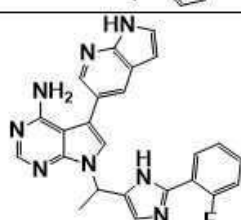
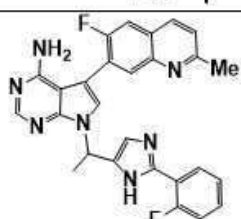
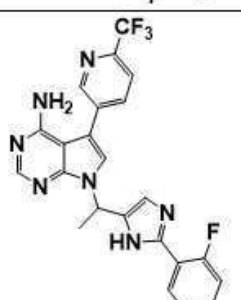
[0980]

[0981]

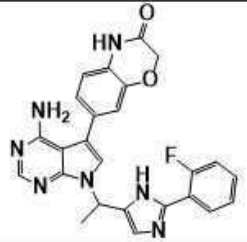
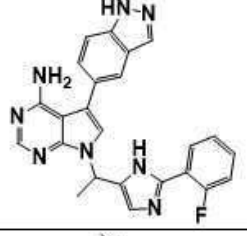
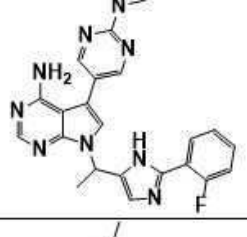
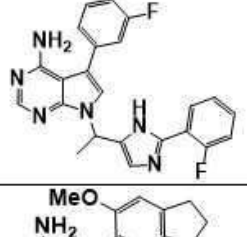
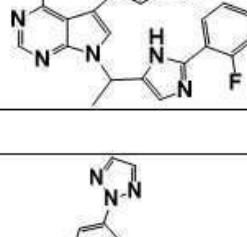
1. 디옥산:EtOH:H₂O (7:3:2)의 탈기된 혼합물 중의 보론산 또는 에스테르 단량체의 0.3M 용액을 제조 하였다 (용액 B).
2. 디옥산:EtOH:H₂O (7:3:2)의 탈기된 혼합물 중의 7-{1-[2-(2-플루오로페닐)-1H-이미다졸-5-일]-에틸}-5-아이오도-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (제조예 57)의 0.2 M 용액을 제조하였다 (용액 A).
3. 탈기된 증류수 중의 Na₂CO₃ 0 mL 2M 용액을 제조하였다 (용액 C).
4. 아르곤 퍼징 조건 하에서 각 반응 바이알에 500 μ L의 용액 A (1.5 eq, 150 mmol)를 첨가한 다음 500 μ L의 용액 B (1 eq, 100 μ mol)를 첨가하였다.
5. 150 μ L (3 eq, 300 μ mol)의 용액 C를 각 바이알에 첨가하였다.
6. 아르곤 플로우(flow)하에 Pd(PPh₃)₄ (0.1 eq, 10 μ mol, 12 mg)를 고체로서 디스펜스하였다.
7. 각 반응 바이알을 100 $^{\circ}$ C에서 16 시간 동안 교반하였다.
8. 반응물을 여과하고 용매를 써모 익스플로러 (thermo explorer)에서 증발시켰다 (1 시간, 5 토르, 및 45 $^{\circ}$ C).
9. 1 mL DMSO를 조생성물에 첨가하였다. QC 분석을 위해 DMSO 용액 10 μ L를 DMSO로 200 μ L로 희석하고, 잔류량(remaining amount)을 분취-HPLC에 제공하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0982]

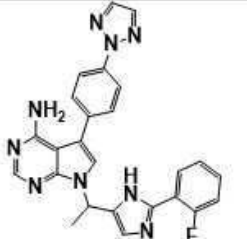
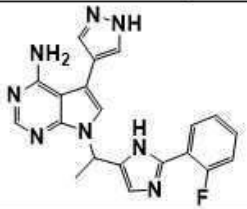
Ex. No.	구조	정제 방법	분석 데이터
59		HPLC 방법 N1	RT [HPLC 방법 M1] = 1.43 분 LCMS m/z = 447.25 [MH] ⁺

60		HPLC 방법 L2	RT [HPLC 방법 M1] = 1.29 분 LCMS m/z = 389.25 [MH] ⁺
61		HPLC 방법 P1	RT [HPLC 방법 M1] = 1.32 분 LCMS m/z = 450.27 [MH] ⁺
62		HPLC 방법 P1	RT [HPLC 방법 M1] = 1.35 분 LCMS m/z = 439.29 [MH] ⁺
63		HPLC 방법 P1	RT [HPLC 방법 M1] = 1.38 분 LCMS m/z = 482.29 [MH] ⁺
64		HPLC 방법 N1	RT [HPLC 방법 M1] = 1.44 분 LCMS m/z = 468.27 [MH] ⁺

[0983]

65		HPLC 방법 N1	RT [HPLC 방법 M1] = 1.34 분 LCMS m/z = 470.3 [MH] ⁺
66		HPLC 방법 L2	RT [HPLC 방법 M1] = 1.34 분 LCMS m/z = 439.29 [MH] ⁺
67		HPLC 방법 N1	RT [HPLC 방법 M1] = 1.36 분 LCMS m/z = 444.32 [MH] ⁺
68		HPLC 방법 P1	RT [HPLC 방법 M1] = 1.49 분 LCMS m/z = 431.3 [MH] ⁺
69		HPLC 방법 L2	RT [HPLC 방법 M1] = 1.46 분 LCMS m/z = 466.27 [MH] ⁺

[0984]

70		HPLC 방법 P1	RT [HPLC 방법 M1] = 1.46 분 LCMS m/z = 466.27 [MH] ⁺
71		HPLC 방법 L2	RT [HPLC M1] = 1.24 분 LCMS m/z = 389.26 [MH] ⁺

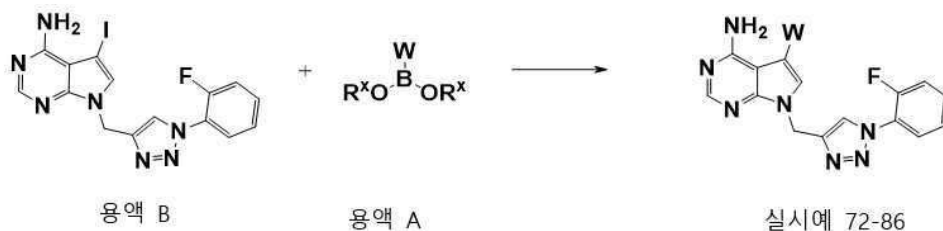
[0985]

[0986]

[0987]

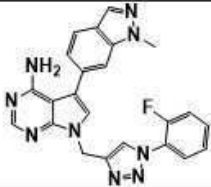
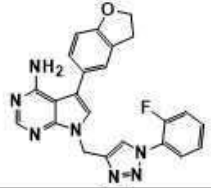
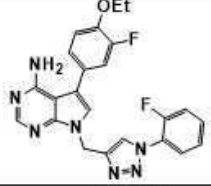
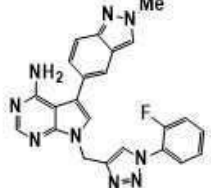
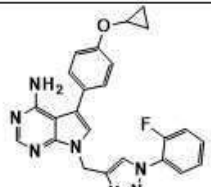
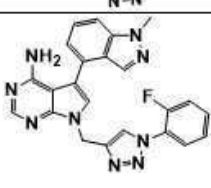
실시예 72 내지 86

실시예 72 내지 86은 아래에 기술된 8 단계 반응 프로토콜을 사용하여 7-([1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸)-5-아이오도-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (제조예 41) 및 15 개의 상이한 보론산 또는 에스테르의 팔라듐 촉매된 보론산 교차-커플링을 통해 제조되었다.

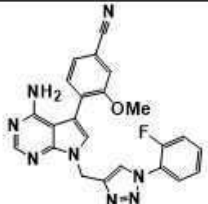

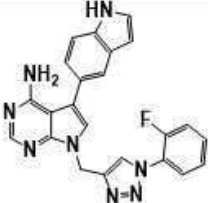
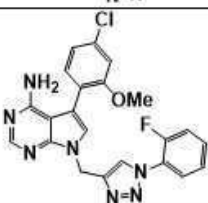
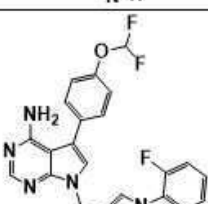
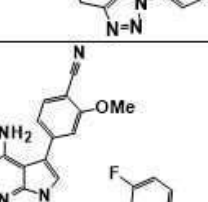


1. DMF:H₂O (4:1)의 탈기된 혼합물 중의 보론산 또는 에스테르 단량체의 0.2M 용액을 제조하였다 (용액 A).
2. DMF:H₂O (4:1)의 탈기된 혼합물 중의 7-([1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸)-5-아이오도-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (제조예 41)의 0.2M 용액을 제조하였다 (용액 B).
3. 아르곤 퍼징 조건 하에서 각 반응 바이알에 500 μ L의 용액 A (1 eq, 100 μ mol)를 첨가한 후 500 μ L의 용액 B (1 eq, 100 μ mol)를 첨가하였다.
4. 무수 Cs₂CO₃ 98mg (3 eq, 300 μ mol)을 각 바이알에 첨가하였다.
5. PdCl₂(dppf) · DCM (0.17 eq, 17 μ mol, ~15 mg) 을 아르곤 플로우 하에서 디스펜스하였다.
6. 각 반응 바이알을 100 $^{\circ}$ C에서 16 시간 동안 교반하였다.
7. 반응물을 여과하고 용매를 써모 익스플로러에서 증발시켰다 (1 시간, 5t 토르, 45 $^{\circ}$ C)에서 증발시켰다.
8. 1 mL DMSO를 조생성물에 첨가하였다. QC 분석을 위하여 10 μ L의 DMSO 용액을 DMSO로 200 μ L로 희석하고, 잔류량을 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

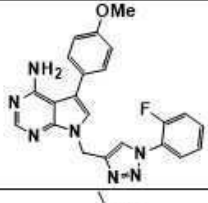
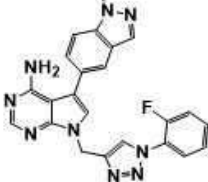
Ex. No.	구조	정제방법	분석 데이터
72		HPLC 방법 N2	RT [HPLC 방법 M1] = 1.48 분 LCMS m/z = 441.3 [MH] ⁺

73		HPLC 방법 N2	RT [HPLC 방법 M1] = 1.45 분 LCMS m/z = 440.32 [MH] ⁺
74		HPLC 방법 N2	RT [HPLC 방법 M1] = 1.46 분 LCMS m/z = 428.27 [MH] ⁺
75		HPLC 방법 N2	RT [HPLC 방법 M1] = 1.52 분 LCMS m/z = 448.27 [MH] ⁺
76		HPLC 방법 N2	RT [HPLC 방법 M1] = 1.41 분 LCMS m/z = 440.32 [MH] ⁺
77		HPLC 방법 P1	RT [HPLC 방법 M1] = 1.53 분 LCMS m/z = 442.27 [MH] ⁺
78		HPLC 방법 P1	RT [HPLC 방법 M1] = 1.44 분 LCMS m/z = 440.28 [MH] ⁺

[0998]

79		HPLC 방법 P1	RT [HPLC 방법 M1] = 1.45 분 LCMS m/z = 441.3 [MH] ⁺
80		HPLC 방법 N1	RT [HPLC 방법 M1] = 1.39 분 LCMS m/z = 426.28 [MH] ⁺
81		HPLC 방법 N1	RT [HPLC 방법 M1] = 1.44 분 LCMS m/z = 425.3 [MH] ⁺
82		HPLC 방법 N1	RT [HPLC 방법 M1] = 1.51 분 LCMS m/z = 450.23 [MH] ⁺
83		HPLC 방법 N2	RT [HPLC 방법 M1] = 1.75 분 LCMS m/z = 452.27 [MH] ⁺
84		HPLC 방법 N2	RT [HPLC 방법 M1] = 1.48 분 LCMS m/z = 441.25 [MH] ⁺

[0999]

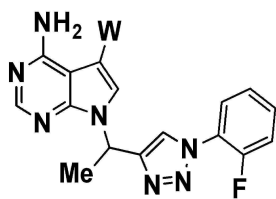
85		HPLC 방법 N1	RT [HPLC 방법 M1] = 1.46 분 LCMS m/z = 416.28 [MH] ⁺
86		HPLC 방법 N2	RT [HPLC 방법 M1] = 1.44 분 LCMS m/z = 440.28 [MH] ⁺

[1000]

[1001]

실시예 87 내지 100

[1002] 일반 (generic) 구조의 하기 화합물:



[1003]

[1004] 하기 절차에 따라 제조되었다.

[1005] 1. DMF : H₂O (4 : 1)의 탈기된 혼합물 중의 적절한 보론산의 0.2M 용액을 제조하였다 (용액 A).

[1006] 2. DMF : H₂O (4 : 1)의 탈기된 혼합물 중의 7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-5-아이오도-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (제조예 42)의 DMF : H₂O (4 : 1)의 0.2M 용액을 제조하였다 (용액 B).

[1007] 3. Ar 하에서 각 반응 바이알에 500 μ L의 용액 A (1 eq, 100 μ mol)을 첨가한 후 500 μ L의 용액 B (1 eq, 100 μ mol)을 첨가하였다.

[1008] 4. 98mg (3 eq, 300 μ mol)의 무수 Cs₂CO₃를 각각의 바이알에 첨가하였다.

[1009] 5. PdCl₂ (dppf) · DCM (0.17 eq, 17 μ mol, ~15 mg)을 Ar 하에서 제공하였다 (dispense).

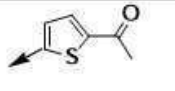
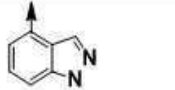
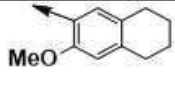
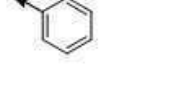
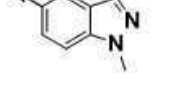
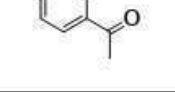
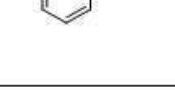
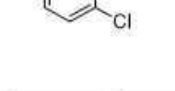
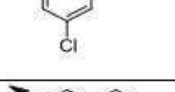
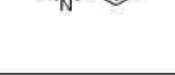
[1010] 6. 각 반응 바이알을 100 °C에서 16 시간 동안 교반하였다.

[1011] 7. 반응물을 여과하고 용매를 진공에서 증발시켰다.

[1012] 8. DMSO (1 mL)를 조생성물에 첨가하고 용액을 분취 HPLC로 정제하여 목적하는 화합물을 수득하였다.

Ex. No.	W 기의 구조	정제방법	분석 데이터
87		HPLC 방법 L1	LCMS m/z = 460.22 [MH] ⁺ ; RT [HPLC 방법 M1] = 1.47 분
88		HPLC 방법 K1	LCMS m/z = 446.31 [MH] ⁺ ; RT [HPLC 방법 M1] = 1.56 분
89		HPLC 방법 K1	LCMS m/z = 466.27 [MH] ⁺ ; RT [HPLC 방법 M1] = 1.55 분
90		HPLC 방법 L1	LCMS m/z = 464.18 [MH] ⁺ ; RT [HPLC 방법 M1] = 1.57 분

[1013]

91		HPLC 방법 L1	LCMS m/z = 448.18 [MH] ⁺ ; RT [HPLC 방법 M1] = 1.51 분
92		HPLC 방법 L1	LCMS m/z = 454.23 [MH] ⁺ ; RT [HPLC 방법 M1] = 1.47 분
93		HPLC 방법 L1	LCMS m/z = 484.26 [MH] ⁺ ; RT [HPLC 방법 M1] = 1.61 분
94		HPLC 방법 J1	LCMS m/z = 400.29 [MH] ⁺ ; RT [HPLC 방법 M1] = 1.49 분
95		HPLC 방법 L1	LCMS m/z = 454.36 [MH] ⁺ ; RT [HPLC 방법 M1] = 1.46 분
96		HPLC 방법 K1	LCMS m/z = 442.24 [MH] ⁺ ; RT [HPLC 방법 M1] = 1.48 분
97		HPLC 방법 K1	LCMS m/z = 468.18 [MH] ⁺ ; RT [HPLC 방법 M1] = 1.61 분
98		HPLC 방법 K1	LCMS m/z = 452.15 [MH] ⁺ ; RT [HPLC 방법 M1] = 1.61 분
99		HPLC 방법 J1	LCMS m/z = 452.24 [MH] ⁺ ; RT [HPLC 방법 M1] = 1.62 분
100		HPLC 방법 J1	LCMS m/z = 451.3 [MH] ⁺ ; RT [HPLC 방법 M1] = 1.51분

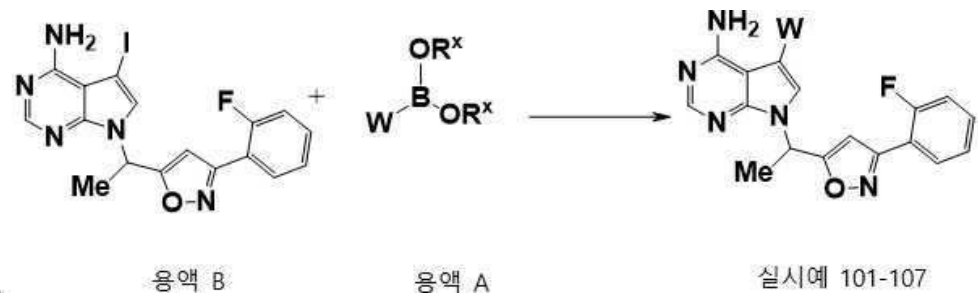
[1014]

[1015] ^a 보로닉 에스테르 대신에 보로네이트 에스테르가 사용되었다.

[1016] 화살표가 있는 결합은 W 기의 연결 지점을 나타낸다

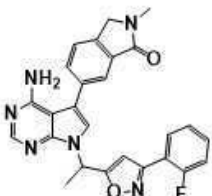
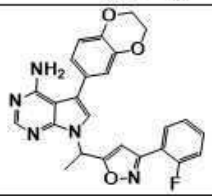
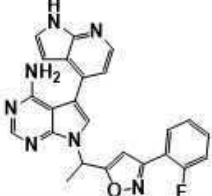
[1017] 실시예 101 내지 107

[1018] 하기에 기재된 반응 프로토콜을 사용하여 7-{1-[3-(2-플루오로페닐)이소옥사졸-5-일]에틸}-5-아이오도-7H-피콜로[2,3-d]피라미딘-4-아민 (제조예 59) 및 7 개의 상이한 보론산 또는 보로네이트 에스테르의 팔라듐 촉매된 보론산 교차-커플링을 통해 다음의 실시예를 제조하였다.

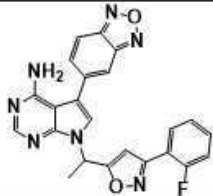
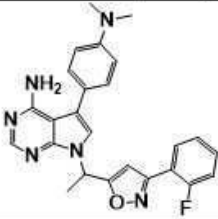
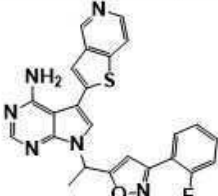
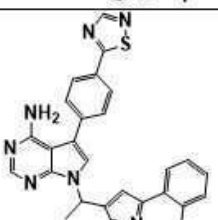


[1019]

- [1020] 1. DMF : H₂O (4 : 1)의 탈기된 혼합물 중의 보론산 또는 에스테르 단량체의 0.2 M 용액을 제조하였다 (용액 A).
- [1021] 2. DMF : H₂O (4 : 1)의 탈기된 혼합물 중의 7-{1-[3-(2-플루오로페닐)이소옥사졸-5-일]에틸}-5-아이오도-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (제조예 59)을 제조하였다 (용액 B).
- [1022] 3. 아르곤 퍼징 조건 하에서 각 반응 바이알에 500 μ L의 용액 A (1 eq, 100 μ mol)을 첨가한 후 500 μ L의 용액 B (1 eq, 100 μ mol)를 첨가하였다.
- [1023] 4. 무수 Cs₂CO₃ 98mg (3 eq, 300 μ mol)을 각 바이알에 첨가하였다.
- [1024] 5. PdCl₂ (dppf) · DCM (0.17 eq, 17 μ mol, ~ 15 mg)을 아르곤 흐름 하에서 제공하였다
- [1025] 6. 각 반응 바이알을 100 °C에서 16 시간 동안 교반하였다.
- [1026] 7. 반응물을 여과하고 용매를 썬모 익스플로러 (1 시간, 5t 토르, 45 °C)에서 증발시켰다.
- [1027] 8. 1 mL DMSO를 조생성물에 첨가하였다. QC 분석을 위하여 10 μ L의 DMSO 용액을 DMSO로 200 μ L로 희석하고, 잔류량을 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

Ex. No.	구조	정제 방법	분석 데이터
101		HPLC 방법 L2	RT [HPLC 방법 M1] = 1.52 분 LCMS m/z = 469.22 [MH] ⁺
102		HPLC 방법 K1	RT [HPLC 방법 M1] = 1.58 분 LCMS m/z = 458.2 [MH] ⁺
103		HPLC 방법 L2	RT [HPLC 방법 M1] = 1.49 분 LCMS m/z = 440.28 [MH] ⁺

[1028]

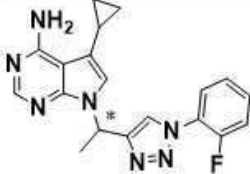
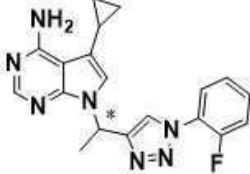
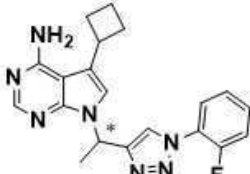
104		HPLC 방법 K1	RT [HPLC 방법 M1] = 1.65 분 LCMS m/z = 442.18 [MH] ⁺
105		HPLC 방법 K1	RT [HPLC 방법 M1] = 1.6 분 LCMS m/z = 443.2 [MH] ⁺
106		HPLC 방법 K1	RT [HPLC 방법 M1] = 1.49 분 LCMS m/z = 457.12 [MH] ⁺
107		HPLC 방법 L2	RT [HPLC 방법 M1] = 1.68 분 LCMS m/z = 484.13 [MH] ⁺

[1029]


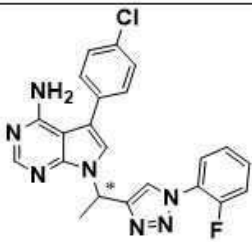

[1030]

실시예 108 내지 182

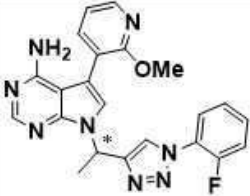

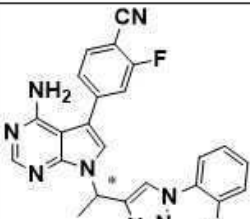
[1031] 하기 실시예는 기재된 키랄 HPLC 또는 SFC 조건을 사용하여 적절한 라세미 화합물로부터 수득되었다.

Ex. No.	구조	분리 방법 출발 물질	분석 데이터
108	 <p>거울상 이성질체 1</p>	SFC 방법 A7; 5-사이클로프로필-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (실시예 238)	¹ HNMR (400MHz, DMSO-d ₆) 0.52-0.58 (m, 2H), 0.84-0.89 (m, 2H), 1.82 (d, 3H), 2.04 (m, 1H), 6.18 (m, 1H), 6.58 (br s, 2H), 6.97 (d, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.55-7.62 (m, 2H), 7.82 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.55 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 364.4 [MH] ⁺ ; RT [SFC 방법 A8] = 4.338 분
109	 <p>거울상 이성질체 2</p>	SFC 방법 A7; 5-사이클로프로필-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (실시예 238)	¹ HNMR (400MHz, DMSO-d ₆) 0.52-0.58 (m, 2H), 0.84-0.89 (m, 2H), 1.82 (d, 3H), 2.04 (m, 1H), 6.18 (m, 1H), 6.58 (br s, 2H), 6.97 (d, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.55-7.62 (m, 2H), 7.82 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.55 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 364.4 [MH] ⁺ ; RT [SFC 방법 A8] = 4.645 분
110	 <p>거울상 이성질체 2</p>	SFC 방법 A9; 5-사이클로부틸-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (실시예 247)	¹ HNMR (400MHz, DMSO-d ₆) 1.91-1.95 (m, 1H), 2.00-2.20 (m, 8H), 2.33-2.42 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 6.31 (m, 1H), 7.23-7.31 (m, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.92 (m, 2H), 8.26 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 378.2 [MH] ⁺ ; RT [SFC 방법 A8] = 5.199 분

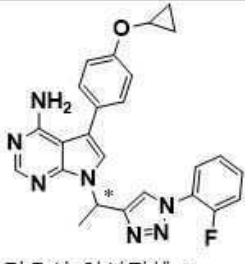
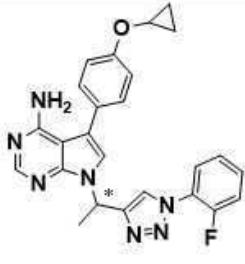
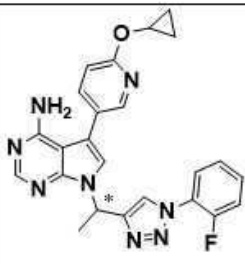
[1032]

111	 <p>거울상 이성질체 1</p>	<p>SFC 방법 A1; 5-(4-클로로페닐)-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (실시예 58)</p>	<p>¹HNMR (400MHz, CDCl₃) 2.12 (d, 3H), 5.48 (br s, 2H), 6.48 (m, 1H), 7.35-7.60 (m, 8H), 7.98 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.38 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 434.1 [MH]⁺; [α]_D MeOH = -51.12°; RT [SFC 방법 A2] = 6.350 분</p>
112	 <p>거울상 이성질체 2</p>	<p>SFC 방법 A1; 5-(4-클로로페닐)-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (실시예 58)</p>	<p>¹HNMR (400MHz, CDCl₃) 2.12 (d, 3H), 5.49 (m, 2H), 6.45 (m, 1H), 7.32-7.60 (m, 8H), 7.98 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.38 (m, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 434.1 [MH]⁺; [α]_D MeOH = +48.3°; RT [SFC 방법 A2] = 6.884 분</p>
113	 <p>거울상 이성질체 1</p>	<p>SFC 방법 B1; 7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-5-(2-메톡시피리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (실시예 215)</p>	<p>¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 1.90 (d, 3H), 3.86 (s, 3H), 6.04 (br s, 2H), 6.31 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.53-7.65 (m, 3H), 7.82 (m, 1H), 8.17 (m, 2H), 8.65 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 431.2 [MH]⁺; [α]_D MeOH = -27.9°; RT [SFC 방법 B2] = 5.598 분</p>


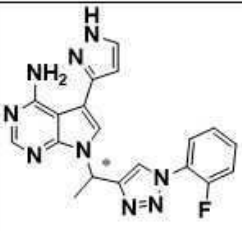
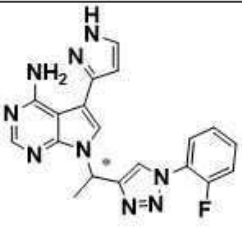
[1033]

114	 <p>거울상 이성질체 2</p>	<p>SFC 방법 B1; 7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-5-(2-메톡시피리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (실시예 215)</p>	<p>¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 1.90 (d, 3H), 3.86 (s, 3H), 6.04 (br s, 2H), 6.31 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.53-7.65 (m, 3H), 7.82 (m, 1H), 8.17 (m, 2H), 8.65 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 431.2 [MH]⁺; [α]_D MeOH = +32.6°; RT [SFC 방법 B2] = 5.775 분</p>
115	 <p>거울상 이성질체 1</p>	<p>SFC 방법 A1; 4-(4-아미노-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)-2-플루오로벤조니트릴 (실시예 239)</p>	<p>¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 1.95 (d, 3H), 6.34 (m, 1H), 6.48 (br s, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 7.52-7.60 (m, 2H), 7.82 (m, 1H), 7.96 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.68 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 443.0 [MH]⁺; RT [SFC 방법 A2] = 6.451 분</p>
116	 <p>거울상 이성질체 2</p>	<p>SFC 방법 A1; 4-(4-아미노-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)-2-플루오로벤조니트릴(실시예 239)</p>	<p>¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 1.95 (d, 3H), 6.34 (m, 1H), 6.48 (br s, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 7.52-7.60 (m, 2H), 7.82 (m, 1H), 7.96 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.68 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 443.0 [MH]⁺; RT [SFC 방법 A2] = 7.408 분</p>



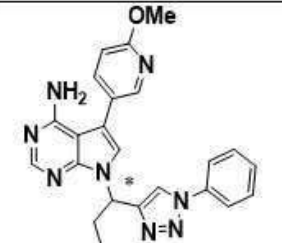
[1034]

117	 <p>거울상 이성질체 1</p>	<p>SFC 방법 C1</p> <p>5-[4-(사이클로프로필옥시)페닐]-7-[1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (실시예 212)</p>	<p>¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆): 0.68 (m, 2H), 0.78 (m, 2H), 1.90 (d, 3H), 3.87 (m, 1H), 6.32 (q, 1H), 7.14 (m, 2H), 7.37-7.44 (m, 4H), 7.55-7.61 (m, 2H), 7.81 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.65 (s, 1H) LCMS <i>m/z</i> = 456.5 [MH]⁺; [α]_D MeOH = +48.8°; RT [SFC 방법 C2] = 6.871 분</p>
118	 <p>거울상 이성질체 2</p>	<p>SFC 방법 C1</p> <p>5-[4-(사이클로프로필옥시)페닐]-7-[1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (실시예 212)</p>	<p>¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆): 0.68 (m, 2H), 0.78 (m, 2H), 1.90 (d, 3H), 3.87 (m, 1H), 6.32 (q, 1H), 7.14 (m, 2H), 7.37-7.44 (m, 4H), 7.55-7.61 (m, 2H), 7.81 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.65 (s, 1H) LCMS <i>m/z</i> = 456.5 [MH]⁺; [α]_D MeOH = -42.9°; RT [SFC-방법 C2] = 7.555분</p>
119	 <p>거울상 이성질체 1</p>	<p>SFC 방법 A3;</p> <p>5-[4-(사이클로프로필옥시)피리딘-3-일]-7-[1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (실시예 213)</p>	<p>¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 0.69 (m, 2H), 0.78 (m, 2H), 1.91 (d, 3H), 4.22 (m, 1H), 6.18 (br s, 2H), 6.32 (q, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.53-7.61 (m, 2H), 7.77-7.84 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.65 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 457.1 [MH]⁺; [α]_D MeOH = -48.8°; RT [SFC 방법 A5] = 5.808 분</p>

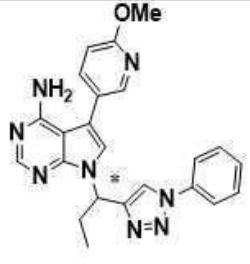
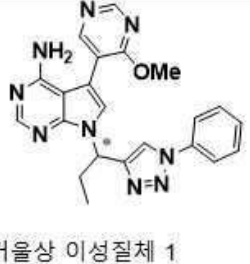

[1035]

120	 <p>거울상 이성질체 2</p>	<p>SFC 방법 A3; 5-[4-(사이클로프로필옥시)피리딘-3-일]-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (실시예 213)</p>	<p>¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 0.69 (m, 2H), 0.78 (m, 2H), 1.91 (d, 3H), 4.22 (m, 1H), 6.18 (br s, 2H), 6.32 (q, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.53-7.61 (m, 2H), 7.77-7.84 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.65 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 457.1 [MH]⁺; [α]_D MeOH = +50.1°; RT [SFC 방법 A5] = 6.269 분</p>
121	 <p>거울상 이성질체 1</p>	<p>HPLC 방법 F1; 7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-5-(1H-피라졸-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (실시예 218)</p>	<p>¹HNMR (400MHz, MeOD-d₄) 1.96 (d, 3H), 6.30 (m, 1H), 6.59 (m, 1H), 7.28-7.33 (m, 2H), 7.46 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.37 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 390.1 [MH]⁺; RT [HPLC 방법 F3] = 6.657분</p>
122	 <p>거울상 이성질체 2</p>	<p>HPLC 방법 F1; 7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-5-(1H-피라졸-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (실시예 218)</p>	<p>¹HNMR (400MHz, MeOD-d₄) 1.96 (d, 3H), 6.30 (m, 1H), 6.59 (m, 1H), 7.28-7.33 (m, 2H), 7.46 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.37 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 390.1 [MH]⁺; RT [HPLC 방법 F3] = 11.212 분</p>

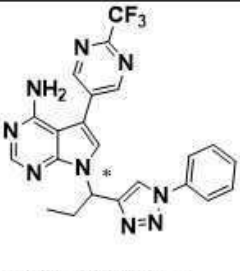
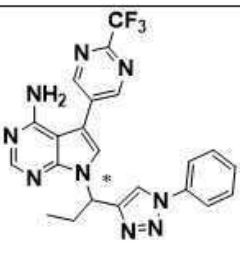

[1036]

123	 <p>거울상 이성질체 1</p>	<p>HPLC 방법 C20B; 7-{1-[1-(2,4-디플루오로 페닐)-1H-1,2,3-트리아졸- 4-일]에틸}-5-[2- (트리플루오로 메틸) 피리미딘-5-일]-7H- 피롤로[2,3-d] 피리미딘- 4-아민 (실시예 217)</p>	<p>¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 1.97 (d, 3H), 6.37 (q, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.54-7.70 (m, 3H), 7.87 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 9.09 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 488.1 [MH]⁺; RT [HPLC 방법 C5] = 2.711 분</p>
124	 <p>거울상 이성질체 2</p>	<p>HPLC 방법 C20B; 7-{1-[1-(2,4-디플루오로 페닐)-1H-1,2,3-트리아졸- 4-일]에틸}-5-[2- (트리플루오로 메틸) 피리미딘-5-일]-7H- 피롤로[2,3-d] 피리미딘- 4-아민 (실시예 217)</p>	<p>¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 1.97 (d, 3H), 6.36 (q, 1H), 7.33-7.45 (m, 3H), 7.67 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 9.08 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 488.1 [MH]⁺; RT [HPLC 방법 C5] = 3.982 분</p>
125	 <p>거울상 이성질체 1</p>	<p>HPLC 방법 B4; 5-(6-메톡시피리딘-3-일)- 7-[1-(1-페닐-1H-1,2,3- 트리아졸-4-일)프로필]- 7H-피롤로[2,3-d] 피리미딘-4-아민 (실시예 220)</p>	<p>¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 0.84 (t, 3H), 2.35 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 6.06 (t, 1H), 6.18 (br s, 2H), 6.90 (d, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.60 (m, 2H), 7.78 (m, 1H), 7.89 (m, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.93 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 427.2 [MH]⁺; RT [HPLC 방법 B2] = 4.530 분</p>




[1037]

126	 <p>거울상 이성질체 2</p>	<p>HPLC 방법 B4; 5-(6-메톡시피리딘-3-일)- 7-[1-(1-페닐-1H-1,2,3- 트리아졸-4-일)프로필]- 7H-피클로[2,3-d] 피리미딘-4-아민 (실시예 220)</p>	<p>¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 0.84 (t, 3H), 2.35 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 6.08 (t, 1H), 6.18 (br s, 2H), 6.90 (d, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.60 (m, 2H), 7.78 (m, 1H), 7.89 (m, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.93 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 427.2 [MH]⁺; RT [HPLC 방법 B2] = 9.460 분</p>
127	 <p>거울상 이성질체 1</p>	<p>SFC 방법 C4; 5-(4-메톡시피리미딘-5- yl)-7-[1-(1-페닐-1H-1,2,3- 트리아졸-4-일)프로필]- 7H-피클로[2,3- d]피리미딘-4-아민 (실시예 248)</p>	<p>¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 0.86 (t, 3H), 2.38 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 6.18 (m, 1H), 6.30 (s, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.60 (m, 2H), 7.88 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.94 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 428.3 [MH]⁺; [α]_D MeOH = -21.8°; RT [SFC 방법 C2] = 6.113 분</p>
128	 <p>거울상 이성질체 2</p>	<p>SFC 방법 C4; 5-(4-메톡시피리미딘-5- yl)-7-[1-(1-페닐-1H-1,2,3- 트리아졸-4-일)프로필]- 7H-피클로[2,3- d]피리미딘-4-아민 (실시예 248)</p>	<p>¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 0.86 (t, 3H), 2.38 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 6.10 (m, 1H), 6.30 (s, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.60 (m, 2H), 7.88 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.94 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 428.3 [MH]⁺; [α]_D MeOH = +23.6°; RT [SFC 방법 C2] = 6.382 분</p>


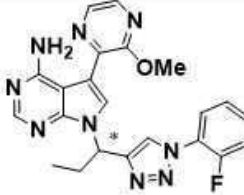
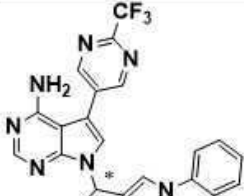
[1038]

<p>129</p>	 <p>거울상 이성질체 1</p>	<p>HPLC 방법 B4; 7-[1-(1-페닐-1H-1,2,3- 트리아졸-4-일)프로필]-5- [2- (트리플루오로메틸)피리 미딘-5-yl]-7H-피롤로[2,3- d]피리미딘-4-아민 (실시예 219)</p>	<p>¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆): 0.87 (t, 3H), 2.34-2.44 (m, 2H), 6.12 (t, 1H), 7.12 (s, 2H), 7.47 (m, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.89 (m, 3H), 8.34 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 9.08 (s, 2H). LCMS m/z = 466.1 [MH]⁺, RT [HPLC 방법 E2] = 10.002 분</p>
<p>130</p>	 <p>거울상 이성질체 2</p>	<p>HPLC 방법 B4; 7-[1-(1-페닐-1H-1,2,3- 트리아졸-4-일)프로필]-5- [2- (트리플루오로메틸)피리 미딘-5-yl]-7H- 피롤로[2,3-d]피리미딘-4- 아민 (실시예 219)</p>	<p>¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆): 0.86 (t, 3H), 2.33-2.43 (m, 2H), 6.11 (t, 1H), 6.80 (s, 2H), 7.49 (m, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.88 (m, 3H), 8.29 (m, 1H), 8.94 (s, 1H), 9.07 (s, 2H). LCMS m/z = 466.1 [MH]⁺, RT [HPLC 방법 E2] = 12.342 분</p>
<p>131</p>	 <p>거울상 이성질체 1</p>	<p>SFC 방법 A7; 5-(4-클로로페닐)-7-[1-[1- (2-플루오로페닐)-1H- 1,2,3-트리아졸-4- 일]프로필]-7H- 피롤로[2,3-d] 피리미딘- 4-아민 (실시예 211)</p>	<p>¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 0.85 (t, 3H), 2.38 (m, 2H), 6.12 (m, 1H), 6.18 (br s, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.48-7.63 (m, 7H), 7.83 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.72 (s, 1H). LCMS m/z = 448.2 [MH]⁺, RT [SFC 방법 A8] = 6.274 분</p>




[1039]

132	 <p>거울상 이성질체 2</p>	<p>SFC 방법 A7; 5-(4-클로로페닐)-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (실시예 211)</p>	<p>¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 0.85 (t, 3H), 2.38 (m, 2H), 6.12 (m, 1H), 6.18 (br s, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.48-7.63 (m, 7H), 7.83 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.72 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 448.2 [MH]⁺; [α]_D MeOH = +53.2°; RT [SFC 방법 A8] = 7.088 분</p>
133	 <p>거울상 이성질체 1</p>	<p>SFC 방법 B4; 7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-[4-메톡시피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (실시예 244)</p>	<p>¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 0.85 (t, 3H), 2.35 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 6.12 (t, 1H), 6.32 (br s, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.53-7.62 (m, 2H), 7.82 (m, 2H), 8.18 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.76 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 446.2 [MH]⁺; [α]_D MeOH = -18.2°; RT [SFC 방법 B2] = 5.194 분</p>
134	 <p>거울상 이성질체 2</p>	<p>SFC 방법 B4; 7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-[4-메톡시피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (실시예 244)</p>	<p>¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 0.85 (t, 3H), 2.35 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 6.12 (t, 1H), 6.32 (br s, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.53-7.62 (m, 2H), 7.82 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.76 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 446.2 [MH]⁺; [α]_D MeOH = +20.6°; RT [SFC 방법 B2] = 5.597 분</p>

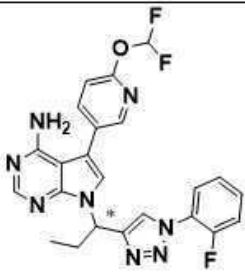
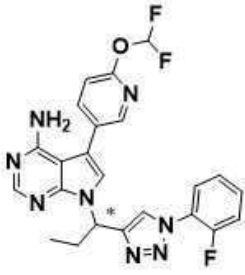
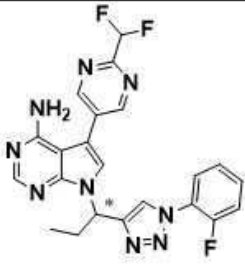
[1040]

<p>135</p>	 <p>거울상 이성질체 1</p>	<p>SFC 방법 D1; 7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-(3-메톡시피라진-2-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (실시예 251)</p>	<p>¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 0.86 (t, 3H), 2.48 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 6.25 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.52-7.62 (m, 2H), 7.84 (m, 1H), 8.22-8.30 (m, 3H), 8.78 (s, 1H), 8.82 (d, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 446.2 [MH]⁺; [α]_D MeOH = -98.9°; RT [SFC 방법 D2] = 8.390 분</p>
<p>136</p>	 <p>거울상 이성질체 2</p>	<p>SFC 방법 D1; 7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-(3-메톡시피라진-2-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (실시예 251)</p>	<p>¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 0.86 (t, 3H), 2.48 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 6.25 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.52-7.62 (m, 2H), 7.84 (m, 1H), 8.22-8.30 (m, 3H), 8.78 (s, 1H), 8.82 (d, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 446.2 [MH]⁺; [α]_D MeOH = +87.6°; RT [SFC 방법 D2] = 9.059 분</p>
<p>137</p>	 <p>거울상 이성질체 1</p>	<p>SFC 방법 C29; 7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d] 피리미딘-4-아민 (실시예 224)</p>	<p>¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 0.86 (t, 3H), 2.39 (m, 2H), 6.13 (m, 1H), 6.66 (br s, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.52-7.70 (m, 2H), 7.80 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 9.06 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 484.2 [MH]⁺; RT [HPLC 방법 C6] = 3.893 분</p>




[1041]

<p>138</p>	 <p>거울상 이성질체 2</p>	<p>SFC 방법 C29; 7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (실시예 224)</p>	<p>¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆): 0.86 (t, 3H), 2.39 (m, 2H), 6.13 (m, 1H), 6.66 (br s, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.52-7.70 (m, 2H), 7.80 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 9.06 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 484.2 [MH]⁺; RT [HPLC 방법 C6] = 5.176 분</p>
<p>139</p>	 <p>거울상 이성질체 1</p>	<p>SFC 방법 C5; 7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (실시예 223)</p>	<p>¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 0.86 (t, 3H), 2.39 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 6.09 (m, 1H), 6.24 (br s, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.57-7.65 (m, 4H), 7.85 (m, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.72 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 463.1 [MH]⁺; [α]_D MeOH = +37.1°; RT [SFC 방법 C2] = 2.90 분</p>
<p>140</p>	 <p>거울상 이성질체 2</p>	<p>SFC 방법 C5; 7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (실시예 223)</p>	<p>¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 0.86 (t, 3H), 2.39 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 6.09 (m, 1H), 6.24 (br s, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.57-7.65 (m, 4H), 7.85 (m, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.72 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 463.1 [MH]⁺; [α]_D MeOH = -33.7°; RT [SFC 방법 C2] = 3.19 분</p>



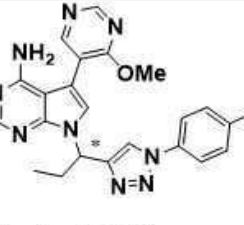
[1042]

141	 <p>거울상 이성질체 1</p>	<p>SFC 방법 B4; 5-[6-(디플루오로 메톡시) 피리딘-3-일]-7-[1-[1-(2- 플루오로페닐)-1H-1,2,3- 트리아졸-4-일]프로필]- 7H-피롤로[2,3- d]피리미딘-4-아민 (실시예 240)</p>	<p>¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 0.86 (t, 3H), 2.39 (m, 2H), 6.10 (m, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.52-7.62 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.72 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 481.3 [MH]⁺; [α]_D MeOH = -31.7°; RT [SFC 방법 B2] = 6.160 분</p>
142	 <p>거울상 이성질체 2</p>	<p>SFC 방법 B4; 5-[6-(디플루오로 메톡시) 피리딘-3-일]-7-[1-[1-(2- 플루오로페닐)-1H-1,2,3- 트리아졸-4-일]프로필]- 7H-피롤로[2,3- d]피리미딘-4-아민 (실시예 240)</p>	<p>¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 0.86 (t, 3H), 2.39 (m, 2H), 6.10 (m, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.52-7.62 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.72 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 481.3 [MH]⁺; [α]_D MeOH = +37.1°; RT [SFC 방법 B2] = 7.065 분</p>
143	 <p>거울상 이성질체 1</p>	<p>HPLC 방법 C22A; 5-[2-(디플루오로메틸) 피리미딘-5-일]-7-[1-[1-(2- 플루오로페닐)-1H- 1,2,3-트리아졸-4- 일]프로필]-7H- 피롤로[2,3-d] 피리미딘- 4-아민 (실시예 221)</p>	<p>¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 0.85 (t, 3H), 2.39 (m, 2H), 6.12 (m, 1H), 6.60 (br s, 2H), 6.88-7.14 (dd, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.52-7.62 (m, 2H), 7.82-7.80 (m, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 9.00 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 466.1 [MH]⁺; RT [HPLC 방법 C7] = 2.873 분</p>

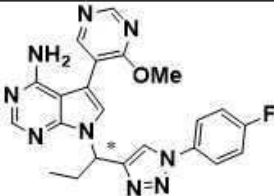

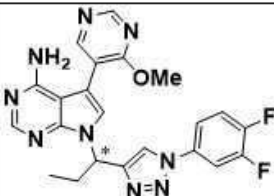
[1043]

144	 <p>거울상 이성질체 2</p>	<p>HPLC 방법 C22A; 5-[2-(디플루오로메틸) 피리미딘-5-일]-7-{1-[1-((2-플루오로페닐)-1H- 1,2,3-트리아졸-4- 일]프로필}-7H- 피롤로[2,3-d] 피리미딘- 4-아민 (실시예 221)</p>	<p>¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 0.85 (t, 3H), 2.39 (m, 2H), 6.12 (m, 1H), 6.60 (br s, 2H), 6.88-7.14 (dd, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.52-7.62 (m, 2H), 7.82-7.80 (m, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 9.00 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 466.1 [MH]⁺; RT [HPLC 방법 C7] = 3.931 분</p>
145	 <p>거울상 이성질체 1</p>	<p>HPLC 방법 C24A; 5-[2-(디메틸아미노) 피리미딘-5-일]-7-{1-[1-((2-플루오로페닐)-1H- 1,2,3-트리아졸-4- 일]프로필}-7H- 피롤로[2,3-d]피리미딘-4- 아민 (실시예 222)</p>	<p>¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 0.84 (t, 3H), 2.33 (m, 2H), 3.16 (s, 6H), 6.08 (m, 1H), 6.24 (br s, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.56-7.63 (m, 2H), 7.84 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.41 (s, 2H), 8.69 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 459.2 [MH]⁺; RT [HPLC 방법 A] = 1.278 분</p>
146	 <p>거울상 이성질체 2</p>	<p>HPLC 방법 C24A; 5-[2-(디메틸아미노) 피리미딘-5-일]-7-{1-[1-((2-플루오로페닐)-1H- 1,2,3-트리아졸-4- 일]프로필}-7H- 피롤로[2,3-d]피리미딘-4- 아민 (실시예 222)</p>	<p>¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 0.84 (t, 3H), 2.33 (m, 2H), 3.16 (s, 6H), 6.08 (m, 1H), 6.24 (br s, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.56-7.63 (m, 2H), 7.84 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.41 (s, 2H), 8.69 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 459.2 [MH]⁺; RT [HPLC 방법 A] = 1.278 분</p>

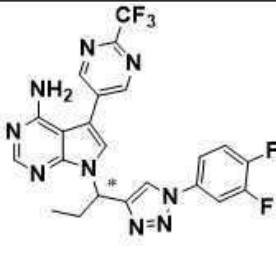
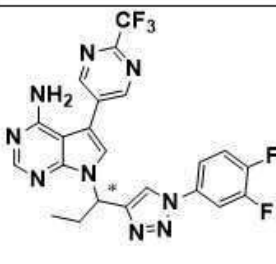
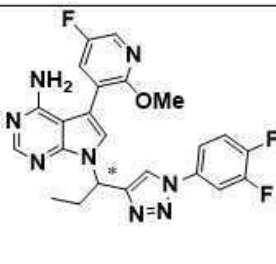
[1044]

147	 <p>거울상 이성질체 1</p>	<p>HPLC 방법 F2; 7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-(1H-피라졸-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (실시예 226)</p>	<p>¹HNMR (400MHz, MeOD-d₄) 0.96 (t, 3H), 2.43-2.51 (m, 2H), 6.09 (m, 1H), 6.64 (s, 1H), 7.35-7.45 (m, 2H), 7.56 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.85 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.43 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 404.1 [MH]⁺; RT [HPLC 방법 D3] = 4.538 분</p>
148	 <p>거울상 이성질체 2</p>	<p>HPLC 방법 F2; 7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-(1H-피라졸-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (실시예 226)</p>	<p>¹HNMR (400MHz, MeOD-d₄) 0.96 (t, 3H), 2.43-2.51 (m, 2H), 6.09 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 7.35-7.45 (m, 2H), 7.56 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.83 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.43 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 404.1 [MH]⁺; RT [HPLC 방법 D3] = 5.961 분</p>
149	 <p>거울상 이성질체 1</p>	<p>SFC 방법 A4; 7-{1-[1-(4-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-[4-메톡시피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (실시예 241)</p>	<p>¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 0.84 (t, 3H), 2.33 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 6.08 (m, 1H), 6.29 (br s, 2H), 7.42-7.48 (m, 3H), 7.95 (m, 2H), 8.16 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.92 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 446.01 [MH]⁺; [α]_D²⁰ MeOH = +24.1°; RT [SFC 방법 A5] = 6.959 분</p>

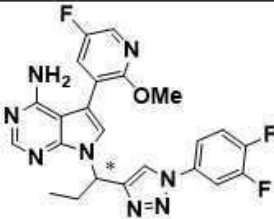
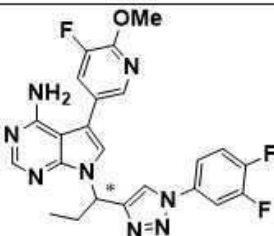
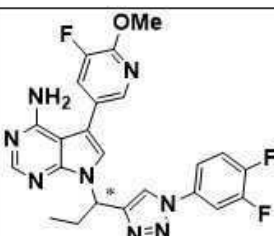
[1045]

150	 <p>거울상 이성질체 2</p>	<p>SFC 방법 A4; 7-{1-[1-(4-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-[4-메톡시피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (실시예 241)</p>	<p>¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 0.84 (t, 3H), 2.33 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 6.08 (m, 1H), 6.32 (br s, 2H), 7.42-7.50 (m, 3H), 7.95 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.92 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 446.01 [MH]⁺; [α]_D MeOH = -23.8°; RT [SFC 방법 A5] = 7.770 분</p>
151	 <p>거울상 이성질체 1</p>	<p>SFC 방법 A3; 7-{1-[1-(3,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-[4-메톡시피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (실시예 245)</p>	<p>¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) : 0.84 (t, 3H), 2.33 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 6.08 (m, 1H), 6.32 (br s, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.77 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 465.3 [MH]⁺; [α]_D MeOH = +28.5°</p>
152	 <p>거울상 이성질체 2</p>	<p>SFC 방법 A3; 7-{1-[1-(3,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-[4-메톡시피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (실시예 245)</p>	<p>¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆): 0.84 (t, 3H), 2.33 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 6.08 (m, 1H), 6.32 (br s, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.77 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 465.3 [MH]⁺; [α]_D MeOH = -22.5°</p>



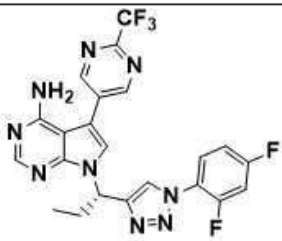
[1046]

<p>153</p>	 <p>거울상 이성질체 1</p>	<p>HPLC 방법 G2; 7-{1-[1-(3,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d] 피리미딘-4-아민 (실시예 227)</p>	<p>¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 0.85 (t, 3H), 2.31-2.43 (m, 2H), 6.10 (t, 1H), 6.70 (s, 2H), 7.72 (m, 2H), 7.82 (m, 1H), 8.08 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 9.06 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 502.2 [MH]⁺; RT [HPLC 방법 G1] = 6.820 분</p>
<p>154</p>	 <p>거울상 이성질체 2</p>	<p>HPLC 방법 G2; 7-{1-[1-(3,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d] 피리미딘-4-아민 (실시예 227)</p>	<p>¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 0.87 (t, 3H), 2.34-2.43 (m, 2H), 6.12 (t, 1H), 7.27 (s, 2H), 7.68 (m, 2H), 7.75 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 9.09 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 502.1 [MH]⁺; RT [HPLC 방법 G1] = 9.739 분</p>
<p>155</p>	 <p>거울상 이성질체 1</p>	<p>HPLC 방법 B6; 7-{1-[1-(3,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d] 피리미딘-4-아민 (실시예 228)</p>	<p>¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 0.85 (t, 3H), 2.31 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 6.07 (m, 1H), 6.61 (br s, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 8.08 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.96 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 481.2 [MH]⁺; RT [HPLC 방법 B2] = 3.866 분</p>


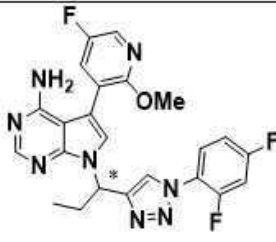

[1047]

156	 <p>거울상 이성질체 2</p>	<p>HPLC 방법 B6; 7-{1-[1-(3,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (실시예 228)</p>	<p>¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 0.84 (t, 3H), 2.31 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 6.06 (m, 1H), 6.25 (br s, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 8.10 (m, 2H), 8.16 (s, 1H), 8.95 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 481.2 [MH]⁺; RT [HPLC 방법 B2] = 5.840분</p>
157	 <p>거울상 이성질체 1</p>	<p>HPLC 방법 B5; 7-{1-[1-(3,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (실시예 229)</p>	<p>¹HNMR (400MHz, MeOD-d₄) 0.85 (t, 3H), 2.31-2.39 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 5.99 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.50 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 481.2 [MH]⁺; RT [HPLC 방법 B2] = 4.327 분</p>
158	 <p>거울상 이성질체 2</p>	<p>HPLC 방법 B5; 7-{1-[1-(3,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (실시예 229)</p>	<p>¹HNMR (400MHz, MeOD-d₄) 0.84 (t, 3H), 2.33-2.38 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 5.99 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.50 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 481.2 [MH]⁺; RT [HPLC 방법 B2] = 5.926 분</p>

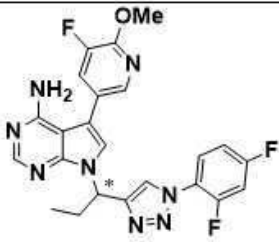
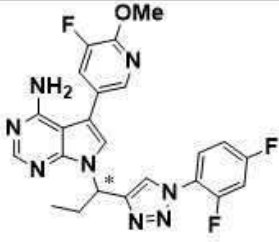

[1048]

159	 <p>거울상 이성질체 1</p>	<p>SFC 방법 A6; 7-{1-[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-[4-메톡시피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (실시예 246)</p>	<p>¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 0.86 (t, 3H), 2.32-2.40 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 6.08 (m, 1H), 6.32 (br s, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.62-7.70 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.76 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 464.2 [MH]⁺; [α]_D MeOH = +23.2 °; RT [SFC 방법 A5] = 6.709 분</p>
160	 <p>거울상 이성질체 2</p>	<p>SFC 방법 A6; 7-{1-[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-[4-메톡시피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (실시예 246)</p>	<p>¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 0.86 (t, 3H), 2.32-2.40 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 6.08 (m, 1H), 6.32 (br s, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.62-7.70 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.76 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 464.2 [MH]⁺; [α]_D MeOH = -23.5°; RT [SFC 방법 A5] = 7.063 분</p>
161	 <p>거울상 이성질체 1</p>	<p>HPLC 방법 C21; 7-{1-[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (실시예 235)</p>	<p>¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 0.86 (t, 3H), 2.39 (m, 2H), 6.12 (m, 1H), 6.65 (br s, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.85-7.91 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.69 (d, 1H), 9.06 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 502.0 [MH]⁺; RT [HPLC 방법 C9] = 4.472 분 (+) 선풍성</p>



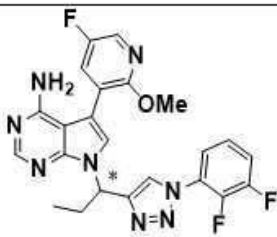
[1049]

162	 <p>거울상 이성질체 2</p>	<p>HPLC 방법 C21; 7-{1-[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d] 피리미딘-4-아민 (실시예 235)</p>	<p>¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 0.86 (t, 3H), 2.39 (m, 2H), 6.12 (m, 1H), 6.65 (br s, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.85-7.91 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.69 (d, 1H), 9.06 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 502.0 [MH]⁺; RT [HPLC 방법 C9] = 4.841 분 (-) 선광성</p>
163	 <p>거울상 이성질체 1</p>	<p>HPLC 방법 B6; 7-{1-[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d] 피리미딘-4-아민 (실시예 231)</p>	<p>¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 0.84 (t, 3H), 2.32-2.38 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 6.09 (t, 1H), 6.38 (br s, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.59-7.75 (m, 3H), 7.85 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.71 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 481.2 [MH]⁺; RT [HPLC 방법 B3] = 7.019 분</p>
164	 <p>거울상 이성질체 2</p>	<p>HPLC 방법 B6; 7-{1-[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d] 피리미딘-4-아민 (실시예 231)</p>	<p>¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 0.84 (t, 3H), 2.32-2.36 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 6.09 (t, 1H), 6.40 (br s, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.59-7.75 (m, 3H), 7.85 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.71 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 481.2 [MH]⁺; RT [HPLC 방법 B3] = 9.528 분</p>




[1050]

165	 <p>거울상 이성질체 1</p>	<p>HPLC 방법 B5;</p> <p>7-{1-[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (실시예 232)</p>	<p>¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 0.84 (t, 3H), 2.37 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 6.09 (m, 1H), 6.51 (br s, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.96 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.69 (d, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 481.2 [MH]⁺; RT [HPLC 방법 B2] = 4.230 분</p>
166	 <p>거울상 이성질체 2</p>	<p>HPLC 방법 B5;</p> <p>7-{1-[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (실시예 232)</p>	<p>¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 0.84 (t, 3H), 2.37 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 6.09 (m, 1H), 6.51 (br s, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.96 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.69 (d, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 481.2 [MH]⁺; RT [HPLC 방법 B2] = 10.052 분</p>
167	 <p>거울상 이성질체 1</p>	<p>HPLC 방법 F8;</p> <p>5-[2-(디플루오로메틸)피리미딘-5-yl]-7-{1-[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (실시예 230)</p>	<p>¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 0.87 (t, 3H), 2.38-2.42 (m, 2H), 6.15 (t, 1H), 7.05 (dd, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.65-7.71 (m, 3H), 7.90 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 9.03 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 484.2 [MH]⁺; RT [HPLC 방법 C5] = 3.056 분</p>




[1051]

168	 <p>거울상 이성질체 2</p>	<p>HPLC 방법 F8; 5-[2-(디플루오로메틸) 피리미딘-5-일]-7-[1-[1-((2,4-디플루오로페닐)-1H- 1,2,3-트리아졸-4- 일]프로필]-7H- 피롤로[2,3-d] 피리미딘- 4-아민 (실시예 230)</p>	<p>¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 0.85 (t, 3H), 2.37-2.42 (m, 2H), 6.12 (t, 1H), 6.79 (br s, 2H), 7.02 (dd, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.85 (m, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 9.00 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 484.1 [MH]⁺; RT [HPLC 방법 C5] = 4.166 분</p>
169	 <p>거울상 이성질체 1</p>	<p>HPLC 방법 C30; 7-[1-[1-(2,3-디플루오로 페닐)-1H-1,2,3-트리아졸- 4-일]프로필]-5-(5- 플루오로-2- 메톡시피리딘-3-일)-7H- 피롤로[2,3-d] 피리미딘- 4-아민 (실시예 233)</p>	<p>¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 0.84 (t, 3H), 2.35 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 6.10 (m, 1H), 6.40 (br s, 2H), 7.44 (m, 1H), 7.58-7.63 (m, 2H), 7.68 (m, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.78 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 481.1 [MH]⁺; RT [HPLC 방법 C10] = 2.190 분</p>
170	 <p>거울상 이성질체 2</p>	<p>HPLC 방법 C30; 7-[1-[1-(2,3-디플루오로 페닐)-1H-1,2,3-트리아졸- 4-일]프로필]-5-(5- 플루오로-2- 메톡시피리딘-3-일)-7H- 피롤로[2,3-d] 피리미딘- 4-아민 (실시예 233)</p>	<p>¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 0.84 (t, 3H), 2.35 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 6.10 (m, 1H), 6.30 (br s, 2H), 7.44 (m, 1H), 7.58-7.63 (m, 2H), 7.68 (m, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.78 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 481.1 [MH]⁺; RT [HPLC 방법 C10] = 2.511 분</p>




[1052]

171	 <p>거울상 이성질체 1</p>	<p>HPLC 방법 C30;</p> <p>7-{1-[1-(2,5-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (실시예 234)</p>	<p>¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 0.84 (t, 3H), 2.34 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 6.09 (m, 1H), 6.30 (br s, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.60-7.65 (m, 2H), 7.84 (m, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.75 (d, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 481.1 [MH]⁺; RT [HPLC 방법 C10] = 2.214 분</p>
172	 <p>거울상 이성질체 2</p>	<p>HPLC 방법 C30;</p> <p>7-{1-[1-(2,5-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (실시예 234)</p>	<p>¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 0.84 (t, 3H), 2.34 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 6.09 (m, 1H), 6.30 (br s, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.60-7.65 (m, 2H), 7.84 (m, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.75 (d, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 481.1 [MH]⁺; RT [HPLC 방법 C10] = 2.570 분</p>
173	 <p>거울상 이성질체 1</p>	<p>SFC 방법 C3;</p> <p>5-사이클로프로필-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (실시예 236)</p>	<p>¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 0.54 (m, 2H), 0.76-0.85 (m, 6H), 2.20-2.33 (m, 2H), 5.95 (m, 1H), 6.60 (br s, 2H), 7.02 (s, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.52-7.62 (m, 2H), 7.81 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.61 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 378.4 [MH]⁺; [α]_D MeOH = -26.0°; RT [SFC 방법 C2] = 5.618 분</p>

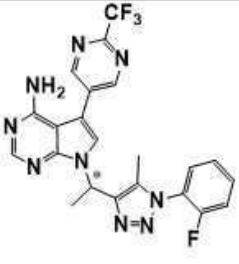


[1053]

<p>174</p>	 <p>거울상 이성질체 1</p>	<p>SFC 방법 D4; 7-{사이클로프로필[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸}-5-(4-메톡시피리미딘-5-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (실시예 243)</p>	<p>¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 0.45 (m, 1H), 0.58 (m, 2H), 0.71 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 5.46 (d, 1H), 6.29 (s, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.56-7.63 (m, 3H), 7.84 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.76 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 458.1 [MH]⁺; [α]_D MeOH = +29.5°; RT [SFC 방법 D2] = 8.319 분</p>
<p>175</p>	 <p>거울상 이성질체 1</p>	<p>HPLC 방법 C33; 7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]프로필}-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (실시예 271)</p>	<p>¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 0.83 (t, 3H), 2.31 (m, 2H), 5.92 (t, 1H), 6.63 (br s, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.74 (t, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 9.06 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 483.2 [MH]⁺; RT [HPLC 방법 C12] = 3.70 분</p>
<p>176</p>	 <p>거울상 이성질체 2</p>	<p>HPLC 방법 C33; 7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]프로필}-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (실시예 271)</p>	<p>¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 0.83 (t, 3H), 2.31 (m, 2H), 5.92 (t, 1H), 6.63 (br s, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.74 (t, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 9.06 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 483.2 [MH]⁺; RT [HPLC 방법 C12] = 4.460 분</p>

[1054]

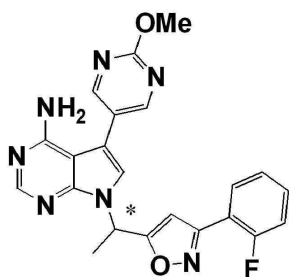
177	 <p>거울상 이성질체 1</p>	<p>HPLC 방법 C20B; 7-{1-[2-(2,4-디플루오로 페닐)-2H-이미다졸-4- 일]프로필}-5-[2- (트리플루오로 메틸)피리미딘-5-일]-7H- 피롤로[2,3-d] 피리미딘- 4-아민 (실시예 276)</p>	<p>¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 0.82 (t, 3H), 2.26 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 5.88 (t, 1H), 6.59 (s, 2H), 7.13 (t, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.98 (t, 1H), 8.24 (s, 1H), 9.05 (s, 2H), 12.22 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 501.2 [MH]⁺; RT [HPLC 방법 C2] = 2.994 분</p>
178	 <p>거울상 이성질체 2</p>	<p>HPLC 방법 C20B; 7-{1-[2-(2,4-디플루오로 페닐)-2H-이미다졸-4- 일]프로필}-5-[2- (트리플루오로 메틸)피리미딘-5-일]-7H- 피롤로[2,3-d] 피리미딘- 4-아민 (실시예 276)</p>	<p>¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 0.82 (t, 3H), 2.26 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 5.88 (t, 1H), 6.59 (s, 2H), 7.13 (t, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.98 (t, 1H), 8.24 (s, 1H), 9.05 (s, 2H), 12.22 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 501.2 [MH]⁺; RT [HPLC 방법 C2] = 3.524 분</p>
179	 <p>거울상 이성질체 1</p>	<p>HPLC 방법 C34; 7-{1-[1-(2- 플루오로페닐)-5-메틸- 1H-1,2,3-트리아졸-4- 일]에틸}-5-[2- (트리플루오로메틸)피리 미딘-5-일]-7H- 피롤로[2,3-d]피리미딘-4- 아민 (실시예 273)</p>	<p>¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 1.98 (d, 3H), 2.17 (s, 3H), 6.31 (m, 1H), 6.65 (br s, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.54-7.65 (m, 3H), 7.93 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 9.07 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 484.2 [MH]⁺; RT [HPLC 방법 F5] = 3.796 분</p>

[1055]

180	 <p>거울상 이성질체 2</p>	<p>HPLC 방법 C34</p> <p>7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-5-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (실시예 273)</p>	<p>¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 1.98 (d, 3H), 2.17 (s, 3H), 6.31 (m, 1H), 6.65 (br s, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.54-7.65 (m, 3H), 7.93 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 9.07 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 484.2 [MH]⁺; RT [HPLC 방법 F5] = 4.868 분</p>
181	 <p>거울상 이성질체 1</p>	<p>SFC 방법 C1;</p> <p>5-(4-클로로페닐)-7-{1-[3-(2-플루오로페닐)-1,2-옥사졸-5-일]에틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (실시예 258)</p>	<p>¹HNMR (400MHz, CDCl₃): 2.01 (d, 3H), 5.18 (br s, 2H), 6.46 (q, 1H), 6.65 (d, 1H), 7.12-7.30 (m, 4H), 7.48 (s, 4H), 7.95 (t, 1H), 8.38 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 434.3 [MH]⁺; [α]_D MeOH = +23.3°; RT [SFC 방법 C2] = 2.90 분</p>
182	 <p>거울상 이성질체 2</p>	<p>SFC 방법 C1;</p> <p>5-(4-클로로페닐)-7-{1-[3-(2-플루오로페닐)-1,2-옥사졸-5-일]에틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (실시예 258)</p>	<p>¹HNMR (400MHz, CDCl₃): 2.01 (d, 3H), 5.18 (br s, 2H), 6.46 (q, 1H), 6.65 (d, 1H), 7.12-7.30 (m, 4H), 7.48 (s, 4H), 7.95 (t, 1H), 8.38 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 434.3 [MH]⁺; [α]_D MeOH = -22.3°</p>

[1056]

[1057] 실시예 183 및 184: 7-{1-[3-(2-플루오로페닐)이소옥사졸-5-일]에틸}-5-(2-메톡시 피리미딘-5-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민, 거울상 이성질체 1 및 2



[1058]

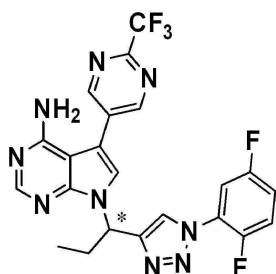
[1059] EtOH : H₂O (30 mL, 4 : 1) 중의 7-{1-[3-(2-플루오로페닐)이소옥사졸-5-일] 에틸}-5-아이오도-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (제조예 59, 1 g, 2.226 mmol)의 교반된 용액에 2-메톡시피리미딘-5-일보론산 (0.514 g, 3.34 mmol) 및 Na₂CO₃ (0.944 g, 8.904 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 Ar으로 15 분 동안 탈기시키고 Pd(PPh₃)₄ (0.154 g, 0.134 mmol)를 첨가하고 반응물을 90 °C에서 6 시간 동안 가열하였다. 냉각된 혼합물을 진공에서 농축 건조시키고, H₂O로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 혼합 추출물을 건조시키고 (Na₂SO₄), 증발 건조시키고, 잔류물을 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (530mg, 55 %)을 회백색 고체로서

수득하였다. 이것은 동시 반응 (parallel reaction)의 생성물 (210 mg)과 혼합하였다.

[1060] 생성물을 키랄 SFC 방법 A7로 정제하여 실시예 183, 거울상 이성질체 1, (-) 7-{1-[3-(2-플루오로페닐)-1,2-옥사졸-5-일]에틸}-5-(2-메톡시피리미딘-5-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (238.5 mg)을 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): 1.95 (d, 3H), 3.96 (s, 3H), 6.32 (q, 1H), 6.46 (br s, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.85 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.63 (s, 2H). LCMS m/z = 432.3 [MH] $^+$; RT [SFC 방법 A8] = 7.434 분; $[\alpha]_D$ MeOH = -11.7°

[1061] 추가로 용리하여 실시예 184, 거울상 이성질체 2, (+) 7-{1-[3-(2-플루오로페닐)-1,2-옥사졸-5-일]에틸}-5-(2-메톡시피리미딘-5-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (323.8 mg)을 얻었다. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): 1.95 (d, 3H), 3.96 (s, 3H), 6.32 (q, 1H), 6.46 (br s, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.85 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.63 (s, 2H). LCMS m/z = 432.3 [MH] $^+$; RT [SFC 방법 A8] = 8.212 분; $[\alpha]_D$ MeOH = +12.6° .

[1062] 실시예 185 및 186: 7-{1-[1-(2,5-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민, 거울상 이성질체 1 및 2



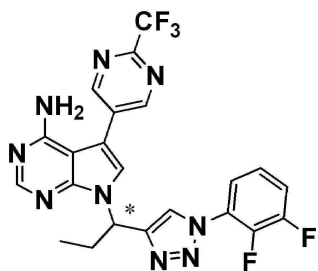
[1063]

[1064] 단계 1: 디옥산 (20 mL) 및 물 (5 mL) 중의 7-{1-[1-(2,5-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-아이오도-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (제조예 49, 400 mg, 0.83 mmol)의 용액에 N_2 하에서 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-2-(트리플루오로메틸)피리미딘 (250 mg, 0.91 mmol), Pd(dppf) Cl_2 (61 mg, 0.08 mmol), K_2CO_3 (344 mg, 2.49 mmol)를 첨가하고 반응물을 85 °C에서 6 시간 동안 가열하였다. 냉각된 혼합물을 감압하에서 증발시키고, 잔류물을 HPLC로 정제하여 7-{1-[1-(2,5-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (125 mg, 30 %)을 수득하였다.

[1065] 단계 2: 라세미 생성물을 방법 C31을 사용하여 키랄 HPLC에 의해 추가로 정제하여 7-{1-[1-(2,5-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민, 거울상 이성질체 1, 실시예 185를 백색 고체 (77 mg)로서 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): 0.86 (t, 3H), 2.39 (m, 2H), 6.13 (m, 1H), 6.78 (br s, 2H), 7.49 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 9.07 (s, 2H). LCMS m/z = 502.1 [MH] $^+$ RT [HPLC 방법 C10] = 2.318 분.

[1066] 추가 용리로 거울상 이성질체 2, 실시예 186을 백색 고체로서 수득하였다 (46 mg). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): 0.86 (t, 3H), 2.39 (m, 2H), 6.13 (m, 1H), 6.84 (br s, 2H), 7.49 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 9.07 (s, 2H). LCMS m/z = 502.1 [MH] $^+$ RT [HPLC 방법 C10] = 2.871 분.

[1067] 실시예 187 및 188: 7-{1-[1-(2,3-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민, 거울상 이성질체 1 및 2



[1068]

[1069]

단계 1: 7-{1-[1-(2,3-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-아이오도-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (제조예 50) 및 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-2-(트리플루오로메틸)피리미딘으로부터 7-{1-[1-(2,3-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민을 실시예 185/186의 단계 1에서 기술된 것과 유사한 절차에 따라 제조하였다.

[1070]

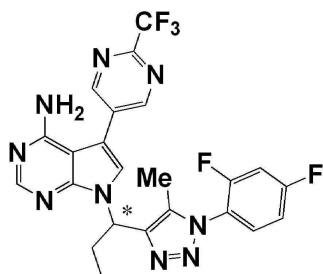
단계 2: 단계 1의 화합물을 키랄 HPLC 방법 F9로 정제하여 7-{1-[1-(2,3-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민, 거울상 이성질체 1 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): 0.86 (t, 3H), 2.39 (m, 2H), 6.14 (m, 1H), 6.72 (br s, 2H), 7.46 (m, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 9.07 (s, 2H). LCMS m/z = 502.1 $[\text{MH}]^+$; RT [HPLC 방법 C10] = 2.311 분.

[1071]

및 거울상 이성질체 2; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): 0.86 (t, 3H), 2.39 (m, 2H), 6.14 (m, 1H), 6.72 (br s, 2H), 7.46 (m, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 9.07 (s, 2H). LCMS m/z = 502.1 $[\text{MH}]^+$; RT [HPLC 방법 C10] = 2.843 분.

[1072]

실시예 189 및 190: 7-{1-[1-(2,4-디플루오로페닐)-5-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민, 거울상 이성질체 1 및 2



[1073]

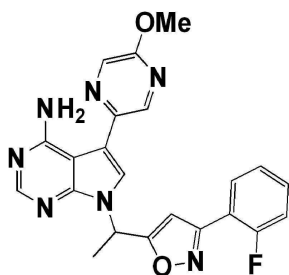
[1074]

디옥산 중의 N'-(7-(1-(1-(2,4-디플루오로페닐)-5-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)프로필)-5-(2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N,N-디메틸포름아미드 (제조예 9, 2.8 g, 4.92 mmol)의 용액에 NH_4OH (25 mL)를 첨가하고 밀봉 튜브를 100 °C에서 18 시간 동안 가열하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 EtOAc (150 mL) 및 물로 희석시켰다. 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 진공에서 증발 건조시켰다. 잔류물을 분취-HPLC로 정제하여 7-{1-[1-(2,4-디플루오로페닐)-5-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-7H-피콜로[2,3-d] 피리미딘-4-아민을 백색 고체 (1.9 g, 75 %)로서 수득하였다. 고체를 키랄팩 (CHIRALPAK) IC 컬럼을 사용하여 HPLC로 분리하여 거울상 이성질체 1 (700 mg, 36 %)을 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, MeOD- d_4): 0.87 (t, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.42 (m, 2H), 6.01 (t, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.98 (s, 2H). LCMS m/z = 516.2 $[\text{MH}]^+$; RT [HPLC 방법 C13] = 2.297 분;

[1075]

추가 용리로 거울상 이성질체 2 (725 mg, 38 %)를 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, MeOD- d_4): 0.87 (t, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.42 (m, 2H), 6.01 (t, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.98 (s, 2H). LCMS m/z = 516.2 $[\text{MH}]^+$; RT [HPLC 방법 C13] = 3.405 분.

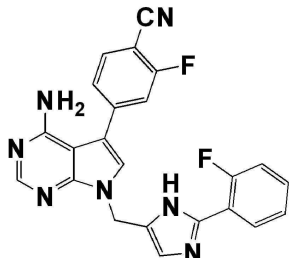
[1076] 실시예 191: 7-{1-[3-(2-플루오로페닐)-1,2-옥사졸-5-일]에틸}-5-(5-메톡시피라진-2-일)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민



[1077]

[1078] 디옥산 : 물 (2.5 mL, 4 : 1) 중의 7-{1-[3-(2-플루오로페닐)이소옥사졸-5-일]에틸}-5-아이오도-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (제조예 59, 100 mg, 0.226 mmol), 2-메톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)피라진 (105 mg, 0.445 mmol) 및 K₃PO₄ (189 mg, 0.89 mmol)의 교반된 용액을 N₂로 30 분 동안 탈기시켰다. 여기에 Pd₂(dba)₃ (20.38 mg, 0.022 mmol), 이어서 SPhos (18.25 mg, 0.045 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 추가 5 분 동안 탈기시키고 16 시간 동안 110 °C로 가열하였다. 반응 혼합물을 물과 EtOAc 사이에 분배시키고, EtOAc로 추출하였다. 혼합 유기물을 물, 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 진공에서 증발 건조시켰다. 잔류물을 MeOH : DCM (0 : 100 - 1 : 10)으로 용리시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 이어 분취-TLC로 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다 (18.5 mg, 19.3 %). ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆): 1.98 (d, 3H), 3.94 (s, 3H), 6.33 (q, 1H), 6.90 (m, 1H), 7.30-7.45 (m, 3H), 7.56 (q, 1H), 7.86 (m, 1H), 8.13 (br s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.33 (m, 1H), 8.89 (s, 1H). LCMS m/z = 432.2 [MH]⁺

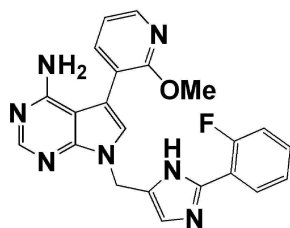
[1079] 실시예 192: 4-(4-아미노-7-{[2-(2-플루오로페닐)-1H-이미다졸-5-일]메틸}-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-5-일)-2-플루오로벤조니트릴



[1080]

[1081] EtOH : 물 (4 : 1, 5 mL) 중의 7-{[2-(2-플루오로페닐)-1H-이미다졸-5-일]메틸}-5-아이오도-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (제조예 58, 100 mg, 0.23 mmol), (4-시아노-3-플루오로페닐)보론산 (76.76 mg, 0.46 mmol) 및 Na₂CO₃ (97.47 mg, 0.92 mmol)의 교반된 용액을 N₂로 30 분 동안 탈기시켰다. 여기에 Pd(PPh₃)₄ (15.9 mg, 0.014 mmol)를 첨가하고 생성된 갈색 현탁액을 6 시간 동안 110 °C로 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고 EtOAc (2X)로 추출 하였다. 혼합 추출물을 물, 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 MeOH : DCM (0 : 100 - 1 : 10)으로 용리시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체로 수득하였다 (24 mg, 24.4 %). ¹HNMR (400MHz, MeOH-d₄) : 5.58 (s, 2H), 7.32-7.44 (m, 3H), 7.56 (m, 1H), 7.60-7.67 (m, 3H), 7.93 (t, 1H), 8.09 (m, 1H), 8.40 (s, 1H). LCMS m/z = 428 [MH]⁺

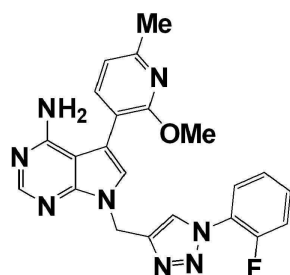
[1082] 실시예 193: 7-{[2-(2-플루오로페닐)-1H-이미다졸-5-일]메틸}-5-(2-메톡시피리딘-3-일)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민



[1083]

[1084] 7-([2-(2-플루오로페닐)-1H-이미다졸-5-일]메틸)-5-아이오도-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (제조예 68, 500 mg, 1.15 mmol) 및 (2-메톡시피리딘-3-일)보론산 (352 mg, 2.3 mmol)을 사용하여 실시예 192와 유사한 방식으로 표제 화합물을 백색 고체로서 제조 하였다 (235 mg, 41 %). ^1H NMR (400MHz, MeOD- d_4): 3.92 (s, 3H), 5.40 (s, 2H), 7.03 (dd, 1H), 7.12-7.30 (m, 4H), 7.40 (q, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.95 (t, 1H), 8.12-8.22 (m, 3H). LCMS m/z = 416 [MH] $^+$

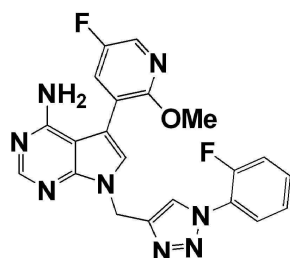
[1085] 실시예 194: 7-([1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸)-5-(2-메톡시-6-메틸피리딘-3-일)피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민



[1086]

[1087] EtOH : 물 (4 : 1, 3 mL) 중의 7-([1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸)-5-아이오도-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (제조예 95, 150 mg, 0.345 mmol), (2-메톡시-6-메틸피리딘-3-일)보론산 (86.32 mg, 0.517 mmol) 및 Na_2CO_3 (146.14 mg, 1.37 mmol)의 교반된 용액에 Ar로 15 분간 동안 탈기시키고 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (39.8 mg, 0.034 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 100 $^\circ\text{C}$ 에서 16 시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 혼합 유기물을 건조시키고 (Na_2SO_4), 진공에서 증발 건조시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 및 분취-TLC로 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다 (26 mg, 15 %). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): 2.44 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 5.55 (s, 2H), 6.00 (br s, 2H), 6.92 (d, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.51-7.61 (m, 3H), 7.82 (t, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.61 (s, 1H). LCMS m/z = 431 [MH] $^+$

[1088] 실시예 195: 5-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)-7-([1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민

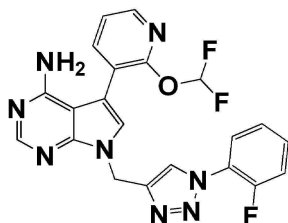


[1089]

[1090] 7-([1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸)-5-아이오도-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (제조예 95) 및 5-플루오로-2-메톡시-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)피리딘 (제조예 140)을 사용하여 실시예 194와 유사한 방식으로 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다 (25 mg, 20.8 %). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): 3.85 (s, 3H), 5.56 (s, 2H), 6.23 (br s, 2H), 7.42 (t, 1H), 7.47-7.63 (m, 4H), 7.81 (t, 1H),

8.11 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.62 (s, 1H). LCMS m/z = 435 [MH]⁺

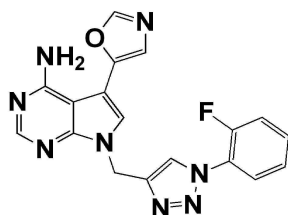
[1091] 실시예 196: 5-[2-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일]-7-([1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민



[1092]

[1093] DMF : 물 (4 : 1, 10mL) 중의 7-([1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸 -4-일]메틸)-5-아이오도-7H-피롤로 [2,3-d]피리미딘-4-아민 (제조예 95, 100 mg, 0.23 mmol), 2-(디플루오로메톡시)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)피리딘 (155 mg, 0.575 mmol) 및 Cs₂CO₃ (299.7 mg, 0.92 mmol)의 교반된 용액을 15 분 동안 Ar으로 탈기시켰다. PdCl₂(dppf).DCM (37.5 mg, 0.046 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 100 °C에서 6 시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 혼합된 유기물을 건조시키고 (Na₂SO₄), 진공에서 증발 건조시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 및 분취-TLC로 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다 (12.5 mg, 12.02 %). ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆): 5.59 (s, 2H), 6.22 (br s, 2H), 7.32-7.90 (m, 8H), 8.19 (s, 1H), 8.22 (m, 1H), 8.61 (m, 1H). LCMS m/z = 453 [MH]⁺

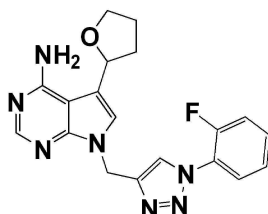
[1094] 실시예 197: 7-([1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸)-5-(1,3-옥사졸-5-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민



[1095]

[1096] 7-([1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸)-5-아이오도-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (제조예 95, 150 mg, 0.345 mmol) 및 5-(4,4,5,5-테트라 메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)옥사졸 (168.1mg, 0.862mmol)을 사용하여 실시예 196과 유사한 방식으로 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (15 mg, 11.6 %). ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆): 5.62 (s, 2H), 7.32-7.43 (m, 3H), 7.54 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.81 (t, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.40 (d, 1H). LCMS m/z = 377.0 [MH]⁺

[1097] 실시예 198: 7-([1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸)-5-(테트라히드로푸란-2-일)-7H-피롤로 [2,3-d]피리미딘-4-아민

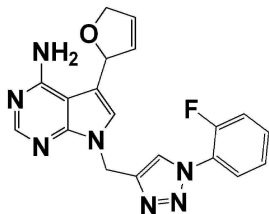


[1098]

[1099] MeOH (2.0 mL) 중의 5-(2,5-디히드로푸란-2-일)-7-([1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (실시예 199, 40mg, 0.106mmol)의 교반된 용액에 50 % 습윤 (moist) Pd/C (20.0 mg)를 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 H₂ 하에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트® 를 통해 여과하고, 용매를 진공에서 증발 건조시켰다. 잔류물을 분취-TLC로 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체로서

수득하였다 (10 mg, 32 %). ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6): 1.24 (s, 1H), 1.87-2.23 (m, 3H), 3.83 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 4.96 (m, 1H), 5.47 (s, 2H), 6.79 (br s, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.53-7.62 (m, 2H), 7.81 (t, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.55 (s, 1H). LCMS m/z = 380 $[\text{MH}]^+$

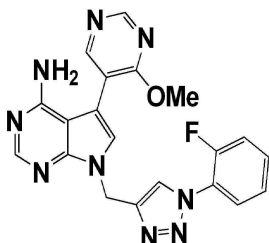
[1100] 실시예 199: 5-((1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민



[1101]

[1102] 7-([1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸)-5-아이오도-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (제조예 95, 2.0 g, 4.59 mmol)의 탈기된 용액에 Bu_4NCl (1.59 g, 5.74 mmol), NaOAc (1.31 g, 13.78 mmol), 2,3-디히드로푸란 (3.47 mL, 45.95 mmol) 및 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1.03 g, 4.59 mmol)를 첨가하였다. 탈기를 15 분 동안 중단하고 생성된 반응 혼합물을 2 시간 동안 50 $^\circ\text{C}$ 로 가열하였다. 반응 혼합물을 물로 희석시키고 EtOAc 로 추출하였다. 혼합 유기물을 물, 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 진공에서 증발 건조시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제한 후 분-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득 하였다 (80 mg, 4.6 %). ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) 4.67 (s, 2H), 5.47 (s, 2H), 6.02 (br s, 1H), 6.22 (m, 2H), 6.67 (br s, 2H), 7.42 (t, 1H), 7.51-7.64 (m, 2H), 7.81 (t, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.56 (s, 1H). LCMS m/z = 378 $[\text{MH}]^+$

[1103] 실시예 200: 7-([1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸)-5-(4-메톡시피리미딘-5-일)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민

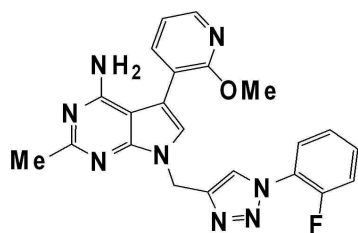


[1104]

[1105] MeCN : H_2O (80 mL, 4 : 1) 중의 7-([1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸 -4-일]메틸)-5-아이오도-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (제조예 95, 2 g, 4.56 mmol)의 탈기된 용액에 (4-메톡시피리미딘-5-일)보론산 (1.19 g, 5.055 mmol)을 첨가한 후, 이어서 CsF (3.49 g, 23.0 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 Ar으로 15 분 동안 탈기시키고 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.69 g, 0.597 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 70 $^\circ\text{C}$ 에서 6 시간 동안 가열 하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 DCM으로 추출하였다. 혼합 유기물을 건조시키고 (Na_2SO_4), 진공에서 증발 건조시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제한 후, DCM-에테르로 트리투레이션 (trituration) 하여 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다(1.5 g, 78 %). ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) 3.93 (s, 3H), 5.57 (s, 2H), 6.33 (s, 2H), 7.42 (t, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.52-7.62 (m, 2H), 7.81 (t, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.75 (s, 1H). LCMS m/z = 418 $[\text{MH}]^+$

[1106] 실시예 201: 실시예 201을 제조하지 않았다.

[1107] 실시예 202: 7-([1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸)-5-(2-메톡시피리딘-3-일)-2-메틸-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민



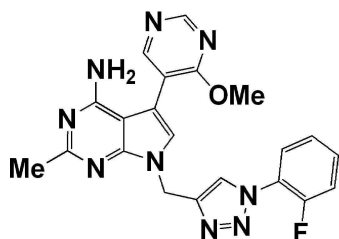
[1108]

[1109]

EtOH-물 (4 : 1)(8.0 mL) 중의 7-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일메틸]-5-아이오도-2-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (제조예 54, 150.0 mg, 0.334 mmol)의 교반된 용액에 2-메톡시-3-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보로란-2-일)-피리딘 (153.2 mg, 1.002 mmol) 및 Na_2CO_3 (106.16 mg, 1.002 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 Ar으로 15 분 동안 탈기시키고 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (38.6 mg, 0.033 mmol)를 첨가하고 5 분 동안 Ar으로 탈기시킨 다음 6 시간 동안 90 °C로 가열하였다. 반응 혼합물을 5 % MeOH/DCM으로 셀라이트®를 통해 여과하였다. 혼합 유기물을 감압하에서 증발 건조시키고, 잔류물을 톨루엔과 공비시켰다. 고형분을 Et_2O 로 트리튬레이션하고 분취 TLC (3 % MeOH : DCM)로 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다 (45.0 mg, 31.31 %). ^1H NMR (400MHz, $\text{MeOD}-d_4$) 2.53 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 5.59 (s, 2H), 7.03 (dd, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.54 (m, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.81 (t, 1H), 8.14 (dd, 1H), 8.37 (d, 1H). LCMS m/z = 431 $[\text{MH}]^+$

[1110]

실시예 203: 7-{[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸}-5-(4-메톡시피리미딘-5-일)-2-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민



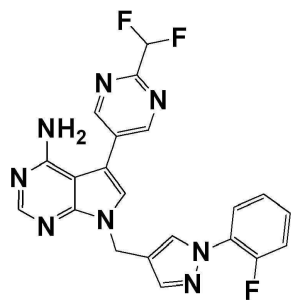
[1111]

[1112]

7-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일메틸]-5-아이오도-2-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (제조예 54, 200.0 mg, 0.445 mmol) 및 4-메톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보로란-2-일)-피리미딘 (94 mg, 0.49 mmol)을 사용하여 실시예 202에 기술된 것과 유사한 방식으로 표제 화합물을 회백색 고체로서 제조하였다 (32.19 mg, 16.8 %). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 2.60 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.91 (s, 2H), 5.60 (s, 2H), 7.25-7.32 (m, 3H), 7.44 (m, 1H), 7.92 (m, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.75 (s, 1H). LCMS m/z = 432 $[\text{MH}]^+$

[1113]

실시예 204: 5-(2-(디플루오로메틸)피리미딘-5-일)-7-{[1-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민



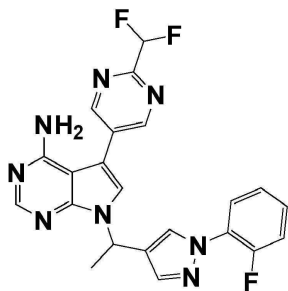
[1114]

[1115]

DMF (20 mL) 중의 7-{[1-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]메틸}-5-아이오도-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (제조예 55, 375 mg, 0.86 mmol)의 용액에 N_2 하에서 2-(디플루오로메틸)피리미딘-5-일보론산 (0.3 g, 1.73 mmol), Na_2CO_3 용액 (5 mL) 및 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (63 mg, 0.086 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 100 °C에서 6 시간 동

안 교반한 다음 물을 냉각된 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (40 mL x 2)로 추출하고, 혼합 유기물을 염수로 세척하고, 건조시키고 진공에서 증발 건조시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (DCM : MeOH = 9 : 1)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 (200 mg, 58 %). ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 5.38 (s, 2H), 6.59 (br s, 2H), 7.05 (t, 1H), 7.33-7.50 (m, 3H), 7.74 (m, 2H), 7.77 (s, 1H), 8.30 (s, 2H), 8.98 (s, 2H). LCMS *m/z* = 437.1 [MH]⁺

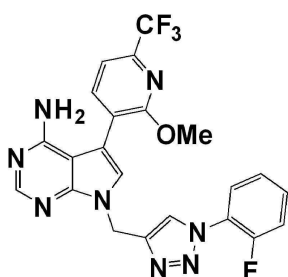
[1116] 실시예 205: 5-[2-(디플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]에틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민



[1117]

[1118] DMF (30 mL) 중의 7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]에틸}-5-아이오도-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (제조예 56, 360 mg, 0.80 mmol)의 용액에 2-(디플루오로메틸)피리미딘-5-일보론산 (279 mg, 1.60 mmol), Na₂CO₃ 용액 (8 mL)을 첨가하였다. Pd(dppf)Cl₂ (59 mg, 0.08 mmol)를 N₂ 하에서 첨가하였다. 반응물을 100 °C에서 밤새 교반하고, 냉각시키고 물을 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc (50 mL x 2)로 추출하고, 혼합 추출물을 염수로 세척하고, 건조시키고 진공에서 증발 건조시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (DCM : MeOH = 10 : 1)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 (300mg, 70 %). ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 1.88 (d, 3H), 6.17 (q, 1H), 6.53 (br s, 2H), 7.00 (t, 1H), 7.30-7.45 (m, 3H), 7.74 (t, 1H), 7.80 (d, 2H), 8.26 (m, 2H), 8.99 (s, 2H). LCMS *m/z* = 451.2 [MH]⁺

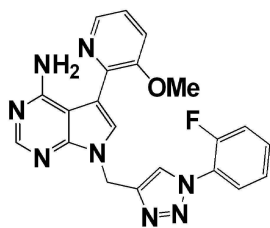
[1119] 실시예 206: 7-{[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸}-5-[2-메톡시-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민



[1120]

[1121] MeCN/물 (8.0mL) 중의 7-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일메틸]-5-아이오도-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (제조예 95, 100.0 mg, 0.229 mmol)의 교반된, 탈기된 용액에 2-메톡시-6-트리플루오로메틸피리딘-3-보론산 (65.6 mg, 0.298 mmol), CsF (138.5 mg, 0.917mmol)를 혼합하고 혼합물을 N₂로 추가로 5 분 동안 탈기시켰다. 반응물을 90 °C에서 16 시간 동안 가열하고, 추가의 2-메톡시-6-트리플루오로메틸피리딘-3-보론산 (0.5 eq)을 첨가하고, 반응물을 추가로 16 시간 동안 90 °C로 가열하였다. 반응 혼합물을 셀라이트®를 통해 여과하고 진공에서 증발 건조시켰다. 잔류물을 분취 TLC (헥산 중의 70 % EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 갈색 고체로서 수득하였다 (13.0mg, 11.7 %). ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) 4.03 (s, 3H), 5.04 (s, 1H), 5.63 (s, 2H), 7.26-7.50 (m, 6H), 7.72 (d, 1H), 7.90 (t, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.38 (s, 1H). LCMS *m/z* = 485 [MH]⁺

[1122] 실시예 207: 7-{[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸}-5-(3-메톡시피리딘-2-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민



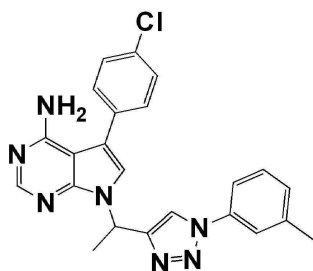
[1123]

[1124]

DMF (10 mL) 중의 7-{[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸}-5-아이오도-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (제조예 95, 200 mg, 0.46 mmol) 및 3-메톡시-2-(트리부틸스타닐)피리딘 (845.8 mg, 2.298 mmol)의 교반된 용액에 무수(dry) LiCl (58.4 mg, 1.379 mmol)를 첨가하고 생성된 혼합물을 Ar으로 15 분 동안 탈기시켰다. Pd(PPh₃)₄를 첨가하고, 반응 혼합물을 100 °C에서 16 시간 동안 가열하였다. 반응물을 물로 담금질하고, EtOAc로 추출하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 진공에서 농축시키고, 잔류물을 플래시 크로마토그래피로 정제한 후 이어서 분취 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다 (11.5 mg, 6 %). ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 3.98 (s, 3H), 5.60 (s, 2H), 7.18 (br s, 1H), 7.27 (dd, 1H), 7.41 (t, 1H), 7.51-7.63 (m, 3H), 7.80 (t, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 9.95 (br s, 1H). LCMS m/z = 417 [MH]⁺

[1125]

실시예 208: 5-(4-클로로페닐)-7-{1-[1-(3-메틸페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민



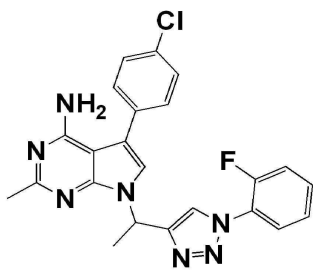
[1126]

[1127]

7-(부트-3-인-2-일)-5-(4-클로로페닐)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (제조예 77, 50 mg, 0.30 mmol)의 탈기된 용액에 t-부틸 에테르 중의 3-메틸페닐아지드 (0.58 mL, 0.286 mmol)의 0.5 (M) 용액, t-BuOH : 톨루엔 (4 : 1, 5 mL) 중의 DIPEA (0.27 mL, 2.9 mmol) 및 CuI (16 mg, 0.145 mmol)를 첨가하고 밀봉된 튜브에서 반응물을 100 °C에서 16 시간 동안 가열하였다. 냉각된 혼합물을 셀라이트®의 패드 (pad)를 통해 여과하고, 여액을 EtOAc (70 mL)로 희석시키고, 물 (25 mL) 및 염수 (25 mL)로 세척하였다. 유기 용액을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 분취 TLC로 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다 (12.4 mg, 17 %). ¹HNMR (400MHz, MeOD-d₄) 2.00 (d, 3H), 2.42 (s, 3H), 6.29-6.35 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.39-7.48 (m, 5H), 7.60 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.51 (s, 1H). LCMS m/z = 430.0 [MH]⁺

[1128]

실시예 209: 5-(4-클로로페닐)-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-2-메틸-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민



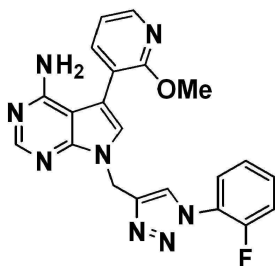
[1129]

[1130]

N'-[7-(부트-3-인-2-일)-5-(4-클로로페닐)-2-메틸-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일]-N,N-디메틸이미도포름아미드

(제조예 13, 175 mg, 0.48 mmol), 2-플루오로 페닐 아지드 (104 mg, 0.72 mmol), CuI (50.6 mg, 0.263 mmol) 및 DIPEA (0.84 mL, 4.8 mmol)을 t-BuOH (1 mL) 및 톨루엔 (4 mL)에 현탁시켰다. 반응물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc와 물 사이에 분배시키고, 유기층을 염수로 세척하고 건조시키고 (MgSO₄) 여과하고 진공에서 농축시켰다. 조생성물을 EtOAc : 헵탄 (70 : 100 내지 100 : 0)으로 용리시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 생성물을 TFA로 처리한 후 암모니아 수산화물로 처리한 다음, 혼합물을 물로 희석시키고 EtOAc로 추출하였다. 혼합 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 감압하에서 농축시켜 표제 화합물을 고체로서 수득하였다 (130 mg, 60 %). ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 1.85 (d, 3H), 3.35 (s, 3H), 6.09 (br s, 2H), 6.33 (m, 1H), 7.38-7.48 (m, 6H), 7.54-7.62 (m, 2H), 7.80 (m, 1H), 8.64 (m, 1H). LCMS *m/z* = 448.1 [MH]⁺

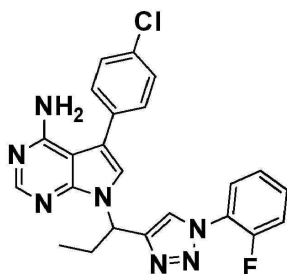
[1131] 실시예 210: 7-{[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸}-5-(2-메톡시-피리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민



[1132]

[1133] EtOH : 물 (750 mL, 4 : 1) 중의 7-{[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸}-5-아이오도-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (실시예 41, 60 g, 0.137 mol), (2-메톡시-피리딘-3-일)보론산 (31.6 g, 0.206 mol) 및 Na₂CO₃ (58.4 g, 0.551 mol)를 N₂ 하에서 30 분 동안 탈기시켰다. Pd(PPh₃)₄ (15.97 g, 0.0137 mol)를 첨가하고 반응물을 N₂ 하에서 90 °C에서 16 시간 동안 가열하였다. 냉각된 반응물을 물 (1 L) 및 EtOAc (500 mL)로 희석하고, 층을 분리하고 수성(aqueous)을 EtOAc (2 x 1 L)로 추출하였다. 혼합 유기층을 물 (2 x 250 mL)로 세척한 후, 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 감압하에서 농축시켰다. 조생성물을 포화 암모니아성 MeOH : DCM, 0 : 100 - 10 : 100으로 용리시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (35 g, 61.4 %). ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 3.86 (s, 3H), 5.56 (s, 2H), 6.05 (br s, 2H), 7.08 (m, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.53-7.65 (m, 3H), 7.81 (m, 1H), 8.17 (s, 2H), 8.63 (s, 1H). LCMS *m/z* = 417.1 [MH]⁺

[1134] 실시예 211: 5-(4-클로로페닐)-7-{[1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민

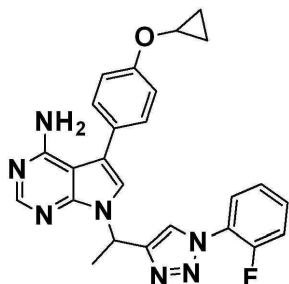


[1135]

[1136] EtOH (13.5 mL) 및 H₂O (3.5 mL) 중의 7-{[1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필]-5-아이오도-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (제조예 45, 3.0 g, 6.47 mmol), 4-클로로페닐보론산 (2.02 g, 12.9 mmol) 및 Na₂CO₃ (2.7 g, 25.9 mmol)의 현탁액을 N₂로 탈기시켰다. Pd(PPh₃)₄ (449 mg, 0.39 mmol)를 첨가하고 반응물을 80 °C에서 2 시간 동안 교반하였다. 냉각된 혼합물을 셀라이트[®]를 통해 여과하고, 10 % MeOH : DCM으로 세척하고, 여액을 감압하에서 증발시켰다. 조생성물을 MeOH : DCM (1 : 99)로 용리시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토

그래피로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다 (1.9g, 65.5 %). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) 0.83 (t, 3H), 2.36 (m, 2H), 6.10 (m, 1H), 6.22-6.35 (br s, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.42-7.61 (m, 7H), 7.81 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.72 (s, 1H). LCMS m/z = 447.9 [MH] $^+$

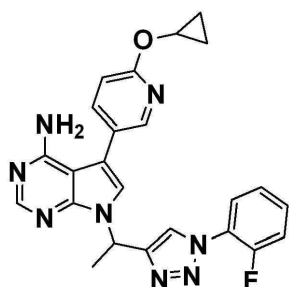
[1137] 실시예 212: 5-[4-(사이클로프로필옥시)페닐]-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민



[1138]

[1139] 실시예 211에 기재된 절차에 따라, 7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-5-아이오도-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (제조예 42) 및 4-사이클로프로필옥시페닐보론산으로부터 표제 화합물을 회색 고체 (550 mg, 34 %)로서 제조하였다. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) 0.68 (m, 2H), 0.78 (m, 2H), 1.90 (d, 3H), 3.87 (m, 1H), 6.10 (br s, 2H), 6.32 (q, 1H), 7.14 (m, 2H), 7.37-7.44 (m, 4H), 7.55-7.61 (m, 2H), 7.81 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.65 (s, 1H). LCMS m/z = 456.0 [MH] $^+$

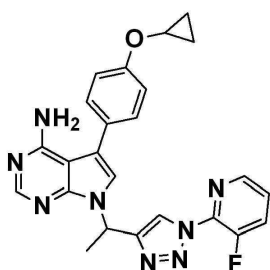
[1140] 실시예 213: 5-[6-(사이클로프로필옥시)피리딘-3-일]-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민



[1141]

[1142] 3 당량의 보론산을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 211에 기술된 것과 유사한 방법에 따라, 7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-5-아이오도-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (제조예 42) 및 6-사이클로프로필옥시-3-피리디닐 보론산으로부터 표제 화합물을 회백색 고체를 수득하였다 (590 mg, 25 %). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) 0.69 (m, 2H), 0.78 (m, 2H), 1.91 (d, 3H), 4.22 (m, 1H), 6.18 (br s, 2H), 6.32 (q, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.53-7.61 (m, 2H), 7.77-7.84 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.26 (m, 1H), 8.65 (s, 1H). LCMS m/z = 457.1 [MH] $^+$

[1143] 실시예 214: 5-[4-(사이클로프로필옥시)페닐]-7-{1-[1-(3-플루오로피리딘-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민



[1144]

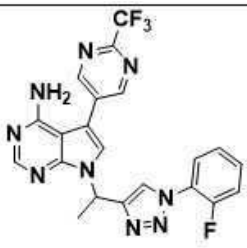


[1145] 실시예 211에 기재된 것과 유사한 방법에 따라, 7-{1-[1-(3-플루오로피리딘-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-5-아이오도-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (제조예 42) 및 4-사이클로프로폭시페닐 보론산으로부터 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (26 mg, 37 %). ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 0.67 (m, 2H), 0.79 (m, 2H), 1.95 (d, 3H), 3.87 (m, 1H), 6.35 (m, 1H), 7.13 (d, 2H), 7.37-7.42 (m, 3H), 7.69-7.73 (m, 1H), 8.12-8.19 (m, 2H), 8.48 (m, 1H), 8.74 (s, 1H). LCMS *m/z* = 457.0 [MH]⁺

[1146] 실시예 215 내지 234




[1147] 디옥산 : H₂O (4 : 1 v/v) 중 적절한 아이오도 출발 물질 (1 당량), 보론산 또는 에스테르 (1.5-2.0 당량), Pd(dppf)Cl₂ (0.1 당량) 및 K₂CO₃ (1-3 당량)의 혼합물을 N₂로 탈기시켰다. 반응 혼합물을 N₂ 하에서 90 °C에서 2 내지 4 시간 동안 교반하였다. 냉각된 혼합물을 물에 붓고 DCM으로 추출하였다. 혼합 유기 추출물을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고 진공에서 농축시켰다. 조생성물을 DCM : MeOH로 용리시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토 그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

Ex. No.	구조	출발 물질	분석 데이터
215 ^{b,c}		7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-5-아이오도-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (제조예 42) 및 2-메톡시피리딘-3-보론산	¹ HNMR (400MHz, DMSO-d ₆) 1.90 (d, 3H), 3.86 (s, 3H), 6.04 (br s, 2H), 6.31 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.53-7.65 (m, 3H), 7.82 (m, 1H), 8.17 (s, 2H), 8.65 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 431.2 [MH] ⁺

[1148]


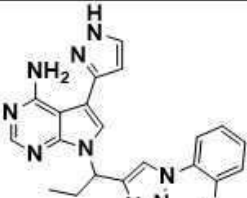
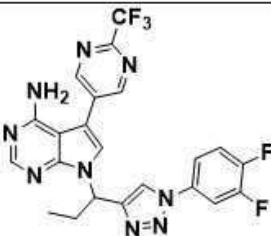
216 ^d		7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-5-아이오도-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (제조예 42) 및 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-2-(트리플루오로메틸)피리미딘	¹ HNMR (400MHz, DMSO-d ₆) 1.95 (d, 3H), 6.35 (m, 1H), 6.66 (br s, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.55-7.61 (m, 2H), 7.80 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.67 (s, 1H), 9.05 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 470.1 [MH] ⁺
217		7-{1-[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-5-아이오도-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (제조예 44) 및 2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일보론산	¹ HNMR (400MHz, DMSO-d ₆) 1.97 (d, 3H), 6.40 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.85-8.08 (m, 4H), 8.51 (m, 1H), 8.51 (s, 1H), 9.10 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 488.2 [MH] ⁺
218 ^{d,e}		7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-5-아이오도-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (제조예 42) 및 3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-피라졸	LCMS <i>m/z</i> = 390.1 [MH] ⁺

[1149]




219		5-아이오도-7-[1-(1-페닐-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)프로필]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (제조예 51) 및 2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일보론산	¹ HNMR (400MHz, DMSO-d ₆) 0.88 (t, 3H), 2.35-2.44 (m, 2H), 6.13 (t, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.88 (d, 2H), 8.02 (m, 1H), 8.45 (m, 1H), 8.97 (s, 1H), 9.10 (s, 2H).
220		5-아이오도-7-[1-(1-페닐-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)프로필]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (제조예 51) 및 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-2-(트리플루오로메틸)피리미딘	¹ HNMR (400MHz, DMSO-d ₆) 0.87 (t, 3H), 2.36-2.44 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 6.12 (t, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.80 (m, 2H), 7.90 (m, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.98 (s, 1H).
221 ^a		7-[1-(1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)프로필]-5-아이오도-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (제조예 45) 및 2-(디플루오로메틸)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)피리미딘	¹ HNMR (400MHz, DMSO-d ₆) 0.86 (t, 3H), 2.36 (m, 2H), 6.12 (m, 1H), 6.28 (m, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.52-7.63 (m, 3H), 7.75 (d, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.72 (s, 1H). LCMS m/z = 466.2 [MH] ⁺

[1150]

222		7-[1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필]-5-아이오도-7H-피롤로[2,3-d] 피리미딘-4-아민 (제조예 45) 및 2-(디메틸아미노)피리미딘-5-일보론산	¹ HNMR (400MHz, DMSO-d ₆) 0.83 (t, 3H), 2.32 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 6.09 (t, 1H), 6.22 (br s, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.54-7.62 (m, 4H), 7.82 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.70 (s, 1H). LCMS m/z = 463.2 [MH] ⁺
223		7-[1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필]-5-아이오도-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (제조예 45) 및 5-플루오로-2-메톡시-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일) 피리딘	¹ HNMR (400MHz, DMSO-d ₆) 0.83 (t, 3H), 2.32 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 6.09 (t, 1H), 6.22 (br s, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.54-7.62 (m, 4H), 7.82 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.70 (s, 1H). LCMS m/z = 463.2 [MH] ⁺
224 ^d		7-[1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일] 프로필]-5-아이오도-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (제조예 45) 및 2-(트리플루오로메틸) 피리미딘-5-일보론산	¹ HNMR (400MHz, CDCl ₃) 0.98 (t, 3H), 2.44-2.59 (m, 2H), 6.09 (t, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.93 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 9.05 (s, 2H). LCMS m/z = 484.2 [MH] ⁺

225 ^{a,c}		7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-아이오도-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (제조예 45) 및 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)옥사졸	¹ HNMR (400MHz, CDCl ₃) 0.94 (t, 3H), 2.40-2.57 (m, 2H), 5.75 (s, 2H), 6.12 (t, 1H), 7.22-7.32 (m, 3H), 7.41 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.93 (m, 2H), 8.07 (s, 1H), 8.34 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 405.2 [MH] ⁺
226 ^{d,e}		7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-아이오도-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (제조예 45) 및 3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-피라졸	¹ HNMR (400MHz, CDCl ₃) 0.96 (t, 3H), 2.46-2.62 (m, 2H), 4.12 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 6.11 (m, 1H), 6.56 (d, 1H), 7.23-7.31 (m, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.89 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.28 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 404.1 [MH] ⁺
227 ^c		7-{1-[1-(3,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-아이오도-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (제조예 48) 및 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-2-(트리플루오로메틸)피리미딘	¹ HNMR (400MHz, CDCl ₃) 0.99 (t, 3H), 2.45-2.48 (m, 2H), 6.14 (t, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 9.02 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 502.1 [MH] ⁺

[1152]

228		7-{1-[1-(3,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-아이오도-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (제조예 48) 및 5-플루오로-2-메톡시-3-피리디닐보론산	¹ HNMR (400MHz, MeOD-d ₄) 0.99 (t, 3H), 2.45-2.56 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 6.24 (t, 1H), 7.48-7.56 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.90 (m, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.73 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 481.1 [MH] ⁺
229		7-{1-[1-(3,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-아이오도-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (제조예 48) 및 3-플루오로-2-메톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)피리딘	¹ HNMR (400MHz, DMSO-d ₆) 0.80 (t, 3H), 2.45 (m, 2H), 6.15 (m, 1H), 7.65-7.80 (m, 6H), 8.15 (m, 2H), 8.45 (m, 1H), 9.00 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 481.2 [MH] ⁺
230		7-{1-[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-아이오도-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (제조예 46) 및 2-(디플루오로메틸)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)피리미딘 (제조예 139)	¹ HNMR (400MHz, DMSO-d ₆) 0.87 (t, 3H), 2.38-2.45 (m, 2H), 6.15 (m, 1H), 6.91-7.18 (dd, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.67-7.88 (m, 4H), 8.03 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 9.03 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 484.2 [MH] ⁺

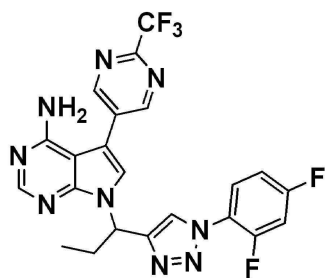
[1153]

231		7-{1-[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-아이오도-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (제조예 46) 및 5-플루오로-2-메톡시-3-피리디닐 보론산	¹ HNMR (400MHz, MeOD-d ₄) 0.99 (t, 3H), 2.48-2.56 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 6.26 (t, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.85 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.55 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 481.1 [MH] ⁺
232		7-{1-[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-아이오도-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (제조예 46) 및 3-플루오로-2-메톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)피리딘	
233		7-{1-[1-(2,3-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-아이오도-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (제조예 50) 및 5-플루오로-2-메톡시-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)피리딘	LCMS <i>m/z</i> = 481.2 [MH] ⁺

234		7-{1-[1-(2,5-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-아이오도-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (제조예 49) 및 5-플루오로-2-메톡시-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)피리딘	LCMS <i>m/z</i> = 481.1 [MH] ⁺
-----	--	--	---

^a 반응 용매로서 DMF를 사용하였고, ^b K₂CO₃ 대신에 Cs₂CO₃를 사용하였으며, ^c Pd(dppf)Cl₂ 대신에 PdCl₂(dppf). DCM을 사용하고, ^d Na₂CO₃를 염기로서 사용하고, ^e DMF/물 (5:1 v/v)을 반응 용매로서 사용하였다.

실시예 235: 7-{1-[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민



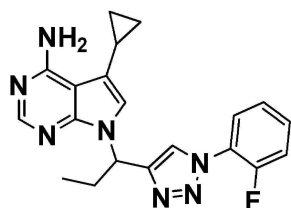
[1157]

[1158]

디옥산 (1100 ml) 및 H₂O (275 ml) 중의 7-(1-(1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3- 트리아졸-4-일)프로필)-5-아이오도-7H-피롤로[2,3-d] 피리미딘-4-아민 (제조예 46, 55g, 114.33 mmol)에 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란(dioxaborolan)-2-일)-2-(트리플루오로메틸)피리미딘 (37.6 g, 137.2 mmol) Na₂CO₃ (36.3 g, 343 mmol) 및 Pd(PPh₃)₄ (13.2 g, 13 mmol)을 첨가하고 반응물을 N₂ 하에 90 °C에서 10 시간 동안 교반하였다. 냉각된 혼합물을 진공하에서 농축시키고, 잔류물을 EtOAc로 희석시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 (헵.에테르(pet. ether) : EtOAc = 1 : 10을 사용함)으로 정제하여 백색 고체 (32.8 g, 57 %)의 표제의 화합물을 수득하였다. ¹HNMR (400MHz의, DMSO-D₆): 0.86 (t, 3H), 2.35-2.43 (m, 2H), 6.13 (t, 1H), 6.67 (br s, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.90 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 9.07 (s, 2H). LCMS m/z = 502.1 [MH]⁺

[1159]

실시예 236: 5-사이클로프로필-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민



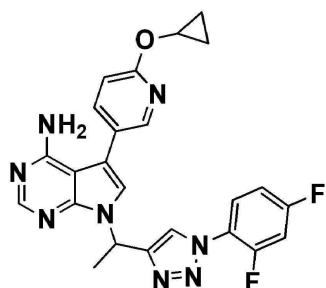
[1160]

[1161]

디옥산:H₂O (2:1, 60 mL) 중의 7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-아이오도-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (제조예 45, 2.0 g, 4.32 mmol) 및 K₃PO₄ (4.58 g, 21.59 mmol)의 교반된 용액에 사이클로프로필 보론산 (927 mg, 1.79 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 Ar하에서 탈기시켰다. PdCl₂(dppf)₂.DCM (705 mg, 0.86 mmol)을 첨가하고 반응물을 N₂ 하에 80 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. 냉각된 혼합물을 감압하에 농축시키고, 잔류물을 EtOAc에 용해시키고, 물로 세척한 후 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄) 및 농축시켰다. 조생성물을 MeOH : DCM로 용리시키는 분취-TLC (prep-TLC)로 2 회 정제하여 갈색 고체의 표제의 화합물 (250mg, 15.34 %)을 수득하였다. ¹HNMR (400MHz, MeOD-d₄) 0.64 (m, 2H), 0.84-0.92 (m, 5H), 1.98 (m, 1H), 2.30-2.43 (m, 2H), 5.95 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.36-7.43 (m, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.81 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.33 (s, 1H). LCMS m/z = 378.4 [MH]⁺

[1162]

실시예 237: 5-(6-사이클로프로폭시피리딘-3-일)-7-{1-[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민

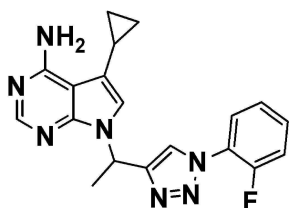


[1163]

[1164] 디옥산 (20 mL) 및 H₂O (5 mL) 중의 7-{1-[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-5-아이오도-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (제조예 44, 1g, 2.14 mmol) 용액에 6-사이클로프로폭시피리딘-3-일보론산 (462 mg, 2.57 mmol), Pd(PPh₃)₄ (247 mg, 0.214 mmol) 및 Na₂CO₃ (680 mg, 6.42 mmol)를 N₂ 하에서 첨가하고, 반응물을 90 °C에서 5 시간 동안 가열하였다. 냉각된 혼합물을 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 DCM : MeOH (15 : 1)로 용리시키는 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체의 표제의 화합물 (500mg, 49 %)을 수득하였다. LCMS *m/z* = 475.1 [MH]⁺

[1165]

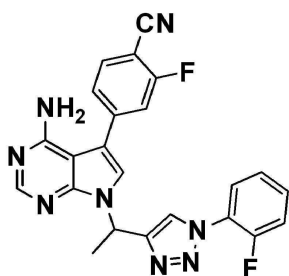
[1166] 실시예 238: 5-사이클로프로필-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민



[1167]

[1168] 디옥산 (220 mL) 및 H₂O (110 mL) 중의 7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-5-아이오도-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (제조예 42, 36.1 g, 80.4 mmol), 사이클로프로필보론산 (14.2 g, 161 mmol), S-Phos (13.5 g, 32.2 mmol), 및 K₃PO₄ (68.2 g, 321 mmol)의 현탁액을 N₂로 30 분 동안 탈기시켰다. Pd₂(dba)₃ (14.7 mmol, 16.1 mmol)를 첨가하고, 반응물을 100 °C에서 18 시간 동안 가열하였다. 냉각된 혼합물을 EtOAc (800 mL)와 물 (600 mL) 사이에 분배시키고, 혼합물을 셀라이트® (셀라이트®)를 통해 여과하고 층을 분리시켰다. 수성 상을 EtOAc로 추출하고, 혼합 유기 추출물을 건조시키고 (MgSO₄), 진공에서 농축시켰다. 조생성물을 아세톤 : DCM (30:70 내지 0 : 100)으로 용리시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 밝은 오렌지색 고체의 표제 화합물 (6.74g, 23 %)을 수득하였다. ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 0.51-0.57 (m, 2H), 0.83 (m, 2H), 1.81 (d, 3H), 2.04 (m, 1H), 6.15 (q, 1H), 6.56 (s, 2H), 6.97 (s, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.53-7.61 (m, 2H), 7.81 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.54 (s, 1H). LCMS *m/z* = 364.24 [MH]⁺

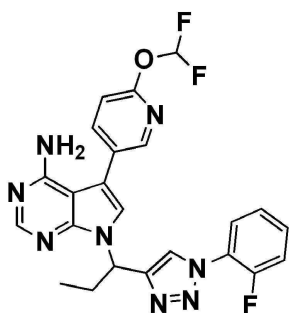
[1169] 실시예 239: 4-(4-아미노-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-5-일}-2-플루오로벤조트릴



[1170]

[1171] 디옥산-물 (water) (15:7.5 mL) 중의 7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-5-아이오도-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (제조예 42, 1.5 g, 3.34 mmol) 교반된 용액에 4-시아노-3-플루오로페닐보론산 (1.1 g, 6.67 mmol), 포타슘 포스페이트 (2.83 g, 13.35 mmol) 및 S-Phos (0.274 mg, 0.668 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 N₂로 15 분 동안 탈기시키고, Pd₂(dba)₃ (0.306 mg, 0.334 mmol)을 첨가하고, 반응물을 N₂로 10 분 동안 탈기시킨 다음, 100 °C에서 1 시간 동안 교반하였다. 냉각된 혼합물을 셀라이트®를 통해 여과하고 여액을 진공 농축시켰다. 조생성물을 EtOAc : Hex (60:40)로 용리시키는 실리카겔 상의 컬럼 크로마토 그래피로 정제하여 갈색 고체의 표제의 화합물 (550mg, 37.16 %)을 수득하였다. ¹HNMR (400MHz, MeOD-d₄) 2.02 (d, 3H), 6.36 (m, 1H), 7.36-7.43 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 7.52-7.58 (m, 2H), 7.76-7.82 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.42 (s, 1H). LCMS *m/z* = 443.0 [MH]⁺

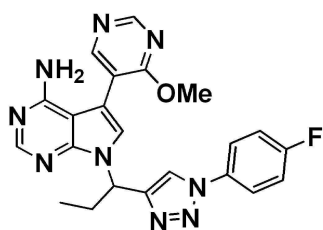
- [1172] 실시예 240: 5-[6-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일]-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민



[1173]

- [1174] MeCN (8 mL) 및 H₂O (2 mL) 중의 7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-아이오도-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (제조예 45, 470 mg, 1.0 mmol), (2-디플루오로메톡시)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3-디옥사보로란(borolan)-2-일)피리딘 (385 mg, 1.4 mmol) 및 CsF (623 mg, 4.1 mmol)의 용액을 N₂ 하에서 탈기시켰다. Pd(PPh₃)₄ (234 mg, 0.20 mmol)을 첨가하고, 반응물을 75 °C에서 18 시간 동안 교반하였다. 냉각된 반응물을 물에 붓고 EtOAc(2 x)로 추출하였다. 혼합 유기 추출물을 건조시키고 (MgSO₄), 여과시키고 진공하에서 농축시켰다. 조생성물을 MeOH : DCM (0 : 100 내지 10:90)으로 용리시키는 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 생성물을 EtOAc : 헵탄 (50:50 내지 100 : 0)으로 용리시키는 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 재정제하여 황색 폼(foam)의 표제의 화합물 (211mg, 43.8 %)을 수득하였다. ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆): 0.86 (t, 3H), 2.39 (m, 2H), 6.10 (m, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.52-7.62 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.72 (s, 1H). LCMS *m/z* = 481.3 [MH]⁺

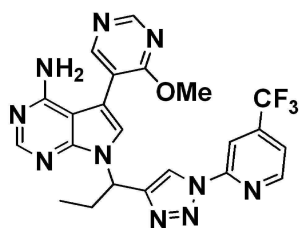
- [1175] 실시예 241: 7-{1-[1-(4-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-[4-메톡시피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민



[1176]

- [1177] 실시예 240에 기재된 방법과 유사한 방법에 따라, 7-{1-[1-(4-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-아이오도-7H-피롤로[2,3-d] 피리미딘-4-아민 (제조예 47) 및 4-메톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보로란-2-일)-피리미딘으로부터, 오렌지색 발포체(foam)의 표제의 화합물 (240.5 mg, 54 %)을 수득하였다. ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 0.84 (t, 3H), 2.33 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 6.08 (m, 1H), 6.32 (br s, 2H), 7.42-7.50 (m, 3H), 7.95 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.92 (s, 1H). LCMS *m/z* = 446.2 [MH]⁺

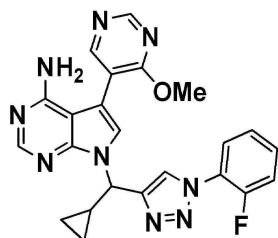
- [1178] 실시예 242: 5-(4-메톡시피리미딘-5-일)-7-(1-[1-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민



[1179]

[1180] 실시예 240에 기재된 방법과 유사한 방법에 따라, 5-아이오도-7-(1-{1-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-1H-1,2,3-트리아졸-4-일}프로필)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (제조예 52), 및 4-메톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보로란-2-일)-피리미딘으로부터, 회백색 고체의 표제의 화합물 (18 mg, 11 %)을 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) 0.85 (t, 3H), 2.39 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 6.11 (q, 1H), 6.32 (br s, 2H), 7.61 (s, 1H), 8.06 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.41 (m, 3H), 8.74 (s, 1H), 8.97 (s, 1H). LCMS m/z = 496.8 [MH] $^+$

[1181] 실시예 243: 7-{사이클로프로필[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸}-5-(4-메톡시피리미딘-5-일)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민

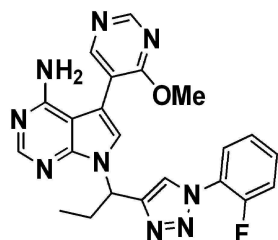


[1182]

[1183] 실시예 240에 기재된 절차에 따라, 7-{사이클로프로필[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸}-5-아이오도-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (제조예 53) 및 4-메톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보로란-2-일)-피리미딘으로부터, 옅은 갈색 고체의 표제 화합물 (900 mg, 44 %)을 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) 0.45 (m, 1H), 0.58 (m, 2H), 0.71 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 5.46 (d, 1H), 6.29 (s, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.56-7.63 (m, 3H), 7.84 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.76 (s, 2H). LCMS m/z = 458.0 [MH] $^+$

[1184]

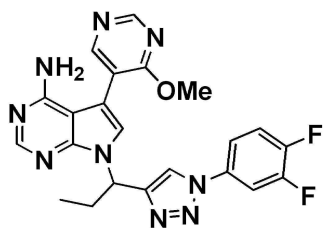
[1185] 실시예 244: 7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-[4-메톡시피리미딘-5-일]-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민



[1186]

[1187] MeCN : 물 (4 L, 4:1) 중의 7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]-프로필}-5-아이오도-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (제조예 45, 100 g, 216.0 mmol)의 교반된 용액에 4-메톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보로란-2-일)-피리미딘(71.36 g, 302.37 mmol)를 첨가하고, 생성된 반응물을 15 분 동안 아르곤으로 탈기하였다. $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (24.95 g, 21.6 mmol), 이어서 CsF (131.23 g, 863.9 mmol)를 첨가하고, 반응물을 70 $^{\circ}\text{C}$ 에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 물 및 염수로 세척하고, 유기상을 건조시키고 (Na_2SO_4), 진공에서 농축시켰다. 조생성물을 MeOH : EtOAc (3 : 97)로 용리시키는 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 황색 고체를 수득하였다. 이를 뜨거운 (60 $^{\circ}\text{C}$) EtOAc 및 목탄으로 처리하고, 혼합물을 셀라이트®를 통해 여과하고, 여액을 감압하에서 증발시켰다. 생성된 고체를 MeCN에 현탁시키고, 1 시간 동안 교반하고, 여과하고, MTBE로 세척하고, 건조시켜 회백색 고체의 표제 화합물 (39 g, 45 %)로 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) 0.84 (t, 3H), 2.33 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 6.08 (m, 1H), 6.32 (br s, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.54-7.63 (m, 2H), 7.82 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.75 (s, 1H). LCMS m/z = 445.8 [MH] $^+$

[1188] 실시예 245: 7-{1-[1-(3,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-[4-메톡시피리미딘-5-일]-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민



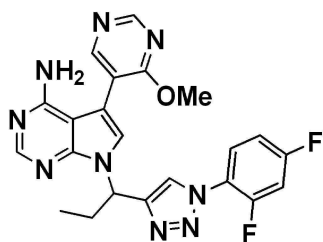
[1189]

[1190]

MeCN (13 mL) 및 H₂O (4 mL) 중의 7-{1-[1-(3,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-아이오도-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (제조예 48, 400 mg, 0.86 mmol), 4-메톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보로란-2-일)-피리미딘 (275mg, 1.16 mmol) 및 CsF (510mg, 3.32 mmol)의 현탁액을 N₂ 하에서 탈기시켰다. Pd(PPh₃)₄ (100mg, 0.09 mmol)을 첨가하고 반응물을 70 °C에서 2 시간 동안 가열하였다. 냉각된 반응물을 약간의 염수가 포함된 물에 붓고 EtOAc로 2 회 추출하였다. 혼합 (combined) 유기층을 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고 감압하에서 증발시켰다. 생성된 오일을 MeOH : EtOAc (0 : 100 내지 10:90)로 용리시키는 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 오렌지색 발포체로서 표제 화합물 (235 mg, 58.7 %)을 수득하였다. ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 0.84 (t, 3H), 2.33 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 6.08 (m, 1H), 6.32 (br s, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 8.10 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.95 (s, 1H). LCMS *m/z* = 465.3 [MH]⁺

[1191]

실시예 246: 7-{1-[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-[4-메톡시피리미딘-5-일]-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민



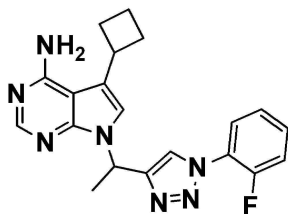
[1192]

[1193]

실시예 245에 기재된 절차에 따라, 7-{1-[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-아이오도-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4아민 (제조예 46) 및 4-메톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보로란-2-일)-피리미딘으로부터, 표제 화합물을 60 % 수율 (241.4 mg)로 수득하였다. ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 0.84 (t, 3H), 2.33 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 6.09 (m, 1H), 6.32 (br s, 2H), 7.36 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.75 (s, 1H). LCMS *m/z* = 464.2 [MH]⁺

[1194]

실시예 247: 5-사이클로부틸-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민



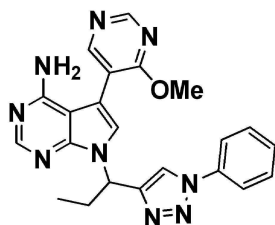
[1195]

[1196]

THF (150 mL) 중의 7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-5-아이오도-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (제조예 42, 3g, 6.68 mmol)의 용액을 아르곤으로 30 분 동안 탈기시켰다. Pd(OAc)₂ (300 mg, 1.34 mmol), s-Phos (1.1 g, 2.67 mmol), 이어서 사이클로부틸 징크 브로마이드 (67 mL, 33.39 mmol, THF 중 0.5 M)를 첨가하고, 반응물을 N₂하에서 6 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 물로 세척하고 이어서 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 진공에서 농축시켰다. 조생성물을 MeOH : DCM (2.5: 97.5)으로 용리

시키는 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 2 회 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체로서 표제 화합물 (800mg, 31.75 %)을 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) 1.91-1.95 (m, 1H), 2.00-2.20 (m, 8H), 2.33-2.42 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 6.31 (m, 1H), 7.23-7.31 (m, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.92 (m, 2H), 8.26 (s, 1H). LCMS m/z = 378.2 $[\text{MH}]^+$

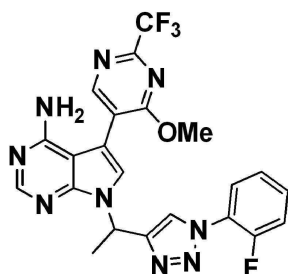
[1197] 실시예 248: 5-(4-메톡시피리미딘-5-일)-7-{1-[1-페닐-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민



[1198]

[1199] MeOH (33 mL) 중의 N'-{5-(4-메톡시피리미딘-5-일)-7-[1-(1-페닐-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)프로필]-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일}-N,N-디메틸포름아미드아미드 (제조예 6, 1g, 2.072mmol)의 교반된 용액에 Aq. NH_4OH (66 mL)를 첨가하고 반응물을 밀봉된 관에서 80 $^\circ\text{C}$ 에서 12 시간 동안 교반하였다. 냉각된 반응 혼합물을 DCM으로 희석하고 물로 세척한 후 염수로 세척하였다. 유기층을 건조시키고 (Na_2SO_4) 진공에서 농축시켰다. 조생성물을 MeOH : DCM (3 : 97)로 용리시키는 실리카겔 컬럼크로마토그래피로 정제하여 회백색 고체로서의 표제 화합물 (530 mg, 59.55 %)을 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) 0.84 (t, 3H), 2.32 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 6.06 (m, 1H), 6.36 (br s, 2H), 7.48 (m, 3H), 7.59 (m, 2H), 7.88 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.93 (s, 1H). LCMS m/z = 427.6 $[\text{MH}]^+$

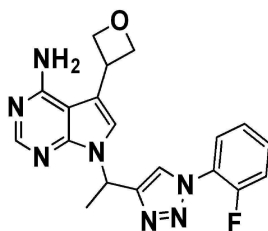
[1200] 실시예 249: 7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-5-[4-메톡시-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민



[1201]

[1202] 디옥산 (0.2 mL) 중의 4-클로로-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-5-[4-메톡시-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘 (제조예 36, 38mg, 0.07mmol)의 용액에 37 % 수성 NH_4OH (0.4 mL)를 첨가하고, 반응물을 마이크로파 조사하에서 130 $^\circ\text{C}$ 에서 45 분 동안 가열하였다. 반응물을 ~10mL의 물에 붓고 EtOAc로 추출하였다. 혼합 유기물을 건조시키고 (MgSO_4), 여과하고 진공하에서 농축시켜 37 mg의 조생성물을 제조하였다. 조물질 (crude material)을 분취 HPLC (prep HPLC) 컬럼으로 정제하여 표제 화합물 (1.4 mg, 4 %)을 수득하였다. LCMS m/z = 500.0 $[\text{MH}]^+$

[1203] 실시예 250: 7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-5-(옥세탄-3-일)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민



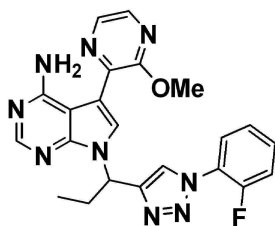
[1204]

[1205]

디옥산 (0.3 mL) 중의 4-클로로-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-5-(옥세탄-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (제조예 35, 77 mg, 0.19 mmol)의 용액에 37% aq. NH_4OH (0.6 mL)을 첨가하고, 반응물을 마이크로파 조사하에서 30 분 동안 130 $^{\circ}\text{C}$ 로 가열하였다. 37 % aq. NH_4OH (0.1 mL)를 더 첨가하고 반응물을 마이크로파 조사하에서 130 $^{\circ}\text{C}$ 로 추가 30 분 동안 가열하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 DCM으로 추출하고, 혼합 유기 추출물을 건조시키고 (MgSO_4), 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 생성된 밝은 오렌지색 오일을 MeOH:DCM (5:95 내지 10:90)로 용리시키는 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (32.4mg, 44.8 %)을 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) 1.88 (d, 3H), 4.50-4.60 (m, 3H), 5.04 (m, 2H), 6.24-6.28 (m, 1H), 6.77 (s, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.54-7.63 (m, 2H), 7.84 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.61 (s, 1H). LCMS m/z = 380.1 $[\text{MH}]^+$

[1206]

실시예 251: 7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-(3-메톡시피라진-2-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민



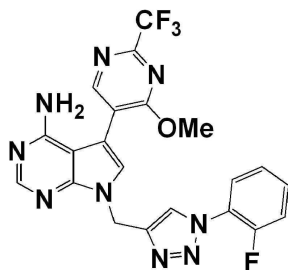
[1207]

[1208]

실시예 250에 기재된 것과 유사한 절차에 따라, 4-클로로-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-(3-메톡시피라진-2-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (제조예 37)로부터 표제 화합물 (252 mg, 73 %)을 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) 0.86 (t, 3H), 2.45 (m, 2H), 4.10 (s, 3H), 6.13 (t, 1H), 7.30 (br s, 2H), 7.48 (m, 1H), 7.55-7.62 (m, 2H), 7.82 (m, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.76 (s, 1H). LCMS m/z = 446.2 $[\text{MH}]^+$

[1209]

실시예 252: 7-{[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸}-5-[4-메톡시-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d] 피리미딘-4-아민



[1210]

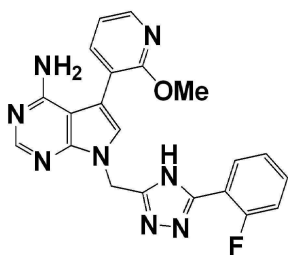
[1211]

단계 1: EtOH (4.5 mL) 및 H_2O (0.5 mL) 중의 4-클로로-7-{[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸}-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (제조예 64, 0.22 mmol, 100 mg), 5-브로모-4-메톡시-2-(트리플루오로메틸)피리미딘 (제조예 141, 0.29 mmol, 74 mg) 및 Na_2CO_3 (0.88 mmol, 93 mg) 현탁액을 N_2 로 몇 분 동안 탈기시켰다. $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.022 mmol, 25 mg)를 첨가하고 반응물을 90 $^{\circ}\text{C}$ 로 3 시간 동안 가열하였다. 반응물을 물로 담금질 (quenching)시키고 EtOAc(2X)로 세척하였다. 혼합된 유기물을 건

조시킴 (MgSO₄), 진공에서 증발 건조시켜 황색 고체를 수득하고 이를 24 g Isco 실리카 겔 골드 컬럼, 10-30-50 % EtOAc/DCM 구배를 사용하여 정제하여 4-클로로-7-{[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸}-5-[4-메톡시-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]피롤로[2,3-d]피리미딘 (62.4 mg)을 백색 고체로서 수득하였다. 이 화합물을 단계 2에서 추가 정제없이 사용하였다.

[1212] 단계 2: 마이크로파 바이알에서 디옥산 (0.2 mL) 중의 단계 1의 생성물 (0.12 mmol, 62 mg)에 수성 NH₄OH (37 mL의 0.4 mL)를 첨가하고, 바이알을 130 °C에서 30 분 동안 마이크로파 조사하였다. 추가로 0.3 mL의 NH₄OH를 첨가하고 반응물을 동일한 조건으로 재처리하였다: 혼합물을 물(20 mL)에 붓고 EtOAc (30 mL x 2)로 추출하였다. 혼합된 유기물을 건조시키고 (MgSO₄), 증발 건조시켜 회백색 고체 (47.9 mg)를 수득하였다. 생성된 고체를 분취(prepare) HPLC로 정제하여 표제 화합물 (8mg, 13.7 %)을 수득하였다. LCMS *m/z* = 486.0 [MH]⁺

[1213] 실시예 253: 7-{[5-(2-플루오로페닐)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일]메틸}-5-(2-메톡시피리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민

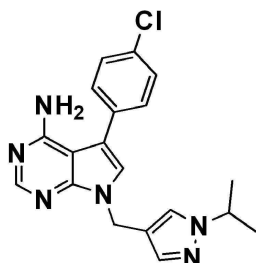


[1214]

[1215] 단계 1: DCM (16 mL) 중의 N'-(7-((5-(2-플루오로페닐)-4-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸(2-메톡시피리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N,N-디메틸포름아미드아미드 (제조예 30, 160 mg, 0.266 mmol)의 교반된 용액에 실온에서 TFA (0.408 mL, 5.324 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 교반하고 16 시간 동안 환류하에서 가열하고 감압하에서 증발 건조시켜 N'-(7-((5-(2-플루오로페닐)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸)-5-(2-메톡시피리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N,N-디메틸포름아미드아미드 (150 mg, 미정제물)를 끈적한 황색 액체로서 수득하였고 이를 단계 2에서 정제하지 않고 사용하였다.

[1216] 단계 2: MeOH (5 mL) 중의 단계 1의 화합물 (150 mg)의 교반된 용액에 0 °C에서 수성 NH₄OH (20 mL)를 첨가하고, 반응 혼합물을 60 °C에서 6 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM 중의 10 % MeOH로 추출하였다. 혼합 유기물을 건조시키고 (Na₂SO₄), 감압하에서 증발 건조시켰다. 잔류물을 분취-TLC로 정제하여 회백색 고체로서 표제 화합물(36 mg, 27 %)을 수득하였다. ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 3.87 (s, 3H), 5.51 (br s, 2H), 6.05 (br s, 2H), 7.08 (m, 1H), 7.38-7.65 (m, 3H), 7.64 (d, 2H), 7.95 (t, 1H), 8.17 (m, 2H), 14.21 (br s, 1H). LCMS *m/z* = 417 [MH]⁺

[1217] 실시예 254: 5-(4-클로로페닐)-7-{[1-(프로판-2-일)-1H-피라졸-4-일]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민



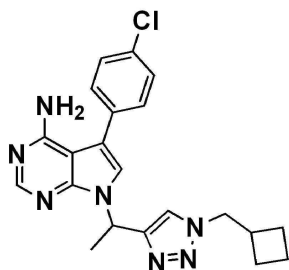
[1218]

[1219] DMF (20 mL) 중의 5-(4-클로로페닐)-7-(1H-피라졸-4-일메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (제조예 38, 0.7g, 2.16 mmol)의 용액에 2-브로모프로판 (0.32 g, 2.59 mmol) 및 Cs₂CO₃ (1.41 g, 4.32 mmol)를 첨가하고, 반응물을 18 시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응물을 물로 희석시키고, EtOAc로 추출하고, 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, 건조시키고 증발시켰다. 조생성물을 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물 (0.5 g, 63 %)을 수득하였다. ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 1.35 (d, 6H), 4.42 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 6.13 (br s, 2H),

7.41 (s, 1H), 7.41-7.49 (m, 5H), 7.78 (s, 1H), 8.19 (s, 1H). LCMS m/z = 367.2 [MH]⁺

[1220]

실시예 255: 5-(4-클로로페닐)-7-{1-[1-(사이클로부틸메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민



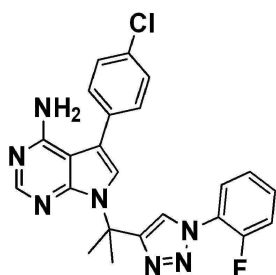
[1221]

[1222]

DMSO (5 mL) 중의 사이클로부틸메틸 브로마이드 (102 mg, 0.68 mmol)의 용액에 소듐 아자이드 (222 mg, 3.42 mmol)를 첨가하고 반응물을 60 °C 에서 2 시간 동안 교반하였다. 냉각된 혼합물을 물(5 mL)로 희석하고 에테르 (3 x 3 mL)로 추출 하였다. 7-(부트-3-인-2-일)-5-(4-클로로페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (제조예 77, 100 mg, 0.34 mmol), CuI (10 mg, 0.052 mmol), DIPEA (500 µL, 2.86 mmol), 톨루엔 (2 mL) 및 t-BuOH (0.5 mL)를 첨가하고 반응물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압하에서 증발시키고, 잔류물을 DCM : DMA (0 : 100 내지 90 : 10)로 용리시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 밝은 갈색 고체로서 표제 화합물 (29.2 mg, 10.5 %)을 수득하였다. ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 1.25 (m, 1H), 1.71-1.84 (m, 7H), 1.94-1.98 (m, 2H), 2.73 (m, 1H), 4.33 (d, 2H), 6.18 (m, 3H), 7.40 (s, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 8.06 (s, 1H), 8.17 (s, 1H). LCMS m/z = 408.18 [MH]⁺

[1223]

실시예 256: 5-(4-클로로페닐)-7-{2-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로판-2-일}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민



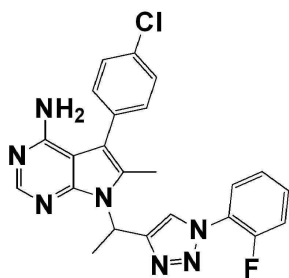
[1224]

[1225]

2-아미노-4-(4-클로로페닐)-1-{2-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로판-2-일}-1H-피롤-3-카보 니트릴 (제조예 96, 23 mg, 0.05 mmol)을 포름 아마이드 (0.2 mL, 5 mmol)에 용해시키고, 반응물을 마이크로파 조사하에서 180 °C 에서 90 분 동안 가열하였다. 냉각된 혼합물을 물 (10 mL)로 희석하고, EtOAc (2 × 10 mL)로 추출하고 혼합 유기상을 건조시키고 (MgSO₄), 여과시키고 감압하에서 증발시켰다. 조생성물을 MeOH : EtOAc로 용리시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 갈색 오일로서 표제 화합물을 수득하였다. ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 2.20 (s, 6H), 6.14 (br s, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.50-7.60 (m, 6H), 7.84 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.56 (s, 1H). LCMS m/z = 448.4 [MH]⁺

[1226]

실시예 257: 5-(4-클로로페닐)-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-6-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민



[1227]

[1228]

단계 1: 톨루엔:t-BuOH (1.5 mL:0.4 mL) 중의 N'-(7-(부트-3-인-2-일)-5-(4-클로로페닐)-6-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N,N-디메틸포름이미드amidide (제조에 15, 30 mg, 0.08 mmol)의 교반된 용액에 1-아지도-2- 플루오로-벤젠 (32.21 mg, 0.21 mmol), DIPEA (0.15 mL) 및 CuI (8.6 mg)를 N₂ 분위기하에 0 °C에서 첨가하였다.

[1229]

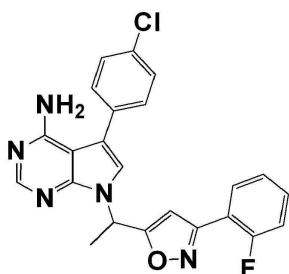
반응물을 실온에서 16 시간 동안 교반하고, EtOAc로 희석하고, 물, 염수로 세척하고 건조시키고 (Na₂SO₄) 진공에서 증발 건조시켜 갈색 고무 (gum)로서 N'-5-(4-클로로페닐)-7-(1-(1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)에틸)-6-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N,N-디메틸포름이미드 (30 mg, 72.7%)를 수득하고 추가 정제없이 사용하였다.

[1230]

단계 2: NH₄OH (2 mL)를 밀봉된 튜브에서 MeOH (1.5 mL) 중의 단계 1의 화합물 (30 mg, 0.06 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 반응물을 60 °C에서 16 시간 동안 교반하고 진공에서 증발 건조시켰다. 잔류물을 EtOAc로 희석하고, 물, 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 진공에서 증발 건조시켰다. 잔류물을 헥산 중의 50 % EtOAc를 사용하여 분취-TLC로 정제하여 회백색 고체로서 표제 화합물 (19.0 mg, 51.73 %)을 수득하였다. ¹HNMR (400MHz, MeOH-d₄) 1.24 (m, 2H), 2.10 (d, 3H), 2.28 (s, 3H), 6.32 (q, 1H), 7.36-7.74 (m, 6H), 7.56 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.42 (d, 1H). LCMS m/z = 448.0 [MH]⁺

[1231]

실시예 258: 5-(4-클로로페닐)-7-{1-[3-(2-플루오로페닐)-1,2-옥사졸-5-일]에틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민



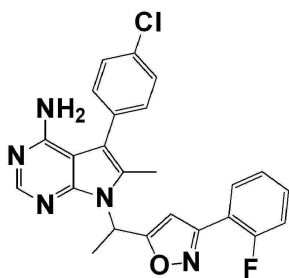
[1232]

[1233]

DMF (0.5 mL) 중의 5-(1-클로로에틸)-3-(2-플루오로페닐)이소옥사졸 (제조에 128, 50 mg, 0.204 mmol), 5-(4-클로로페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (제조에 80, 46.1 mg, 0.204 mmol) 및 Cs₂CO₃ (166.44 mg, 0.511 mmol)의 교반 현탁액을 5 시간 동안 N₂ 하에서 70 °C에서 가열하였다. 반응 혼합물을 진공에서 증발 건조시키고, EtOAc로 희석하고, 물로 세척하였다. 잔류물을 헥산 중 50 % EtOAc로 용리시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 밝은 황색 고체로서 표제 화합물 (25mg, 28 %)을 수득하였다. ¹HNMR (400MHz, MeOD-d₄) 2.01 (d, 3H), 6.33 (q, 1H), 6.77 (d, 1H), 7.20-7.30 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.46-7.52 (m, 5H), 7.88 (m, 1H), 8.20 (s, 1H). LCMS m/z = 434 [MH]⁺

[1234]

실시예 259: 5-(4-클로로페닐)-7-{1-[3-(2-플루오로페닐)-1,2-옥사졸-5-일]에틸}-6-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민



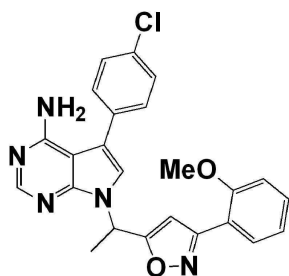
[1235]

[1236]

DMF (1.0 mL) 중의 5-(4-클로로페닐)-6-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (제조예 24, 25.0 mg, 0.097 mmol)의 교반된 용액에 Cs_2CO_3 (78.71 mg, 0.11 mmol)를 0 °C에서 첨가하였다. 5-(1-클로로에틸)-3-(2-플루오로페닐)이소옥사졸 (제조예 128, 23.9 mg, 0.242 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 60 °C에서 16 시간 동안 가열하였다. 반응물을 EtOAc로 희석하고, 물, 염수로 세척하고 건조시키고 (Na_2SO_4) 증발 건조시켰다. 잔류물을 분취-HPLC로 정제하여 맑은 갈색 고체로서 표제 화합물 (10 mg, 23 %)을 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, MeOH-d_4) 2.08 (d, 3H), 2.26 (s, 3H), 6.33 (q, 1H), 6.81 (d, 1H), 7.23-7.30 (m, 2H), 7.39 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.78-7.92 (m, 2H), 8.09 (s, 1H). LCMS m/z = 448 $[\text{MH}]^+$

[1237]

실시예 260: 5-(4-클로로페닐)-7-{1-[3-(2-메톡시페닐)-1,2-옥사졸-5-일]에틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민



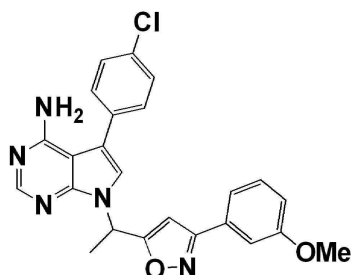
[1238]

[1239]

DMF (1mL) 중의 5-(4-클로로페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (제조예 80, 80 mg, 0.328 mmol) 및 5-(1-클로로에틸)-3-(2-메톡시페닐)이소옥사졸 (제조예 124, 93mg, 0.393mmol)의 교반된 용액에 Cs_2CO_3 (267 mg, 0.82 mmol)를 실온에서 첨가하고 생성된 혼합물을 60 °C에서 4 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)로 희석시키고 EtOAc (2 x 20 mL)로 추출하였다. 혼합 추출물을 물, 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4) 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 회백색 고체로서 표제 화합물 (12.5 mg, 8.55 %)을 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, MeOH-d_4) 1.99 (d, 3H), 3.87 (s, 3H), 6.32 (q, 1H), 6.80 (s, 1H), 7.00 (t, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.40-7.51 9m, 5H), 7.73 (dd, 1H). LCMS m/z = 446 $[\text{MH}]^+$

[1240]

실시예 261: 5-(4-클로로페닐)-7-{1-[3-(3-메톡시페닐)-1,2-옥사졸-5-일]에틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민



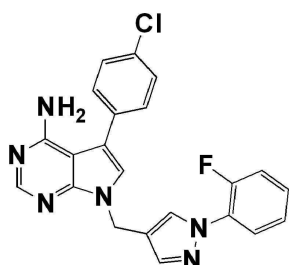
[1241]

[1242]

5-(4-클로로페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (제조예 80, 105 mg, 0.443 mmol) 및 5-(1-클로로에틸)-3-(3-메톡시페닐)이소옥사졸 (제조예 126, 90 mg, 0.369 mmol)을 사용하여 실시예 260과 유사한 방법으로 회백색 고체로서 표제 화합물 (28mg, 17%)을 제조하였다. ^1H NMR (400MHz, MeOH-d_4) 1.99 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 6.31

(q, 1H), 6.82 (s, 1H), 7.02 (m, 1H), 7.33-7.40 (m, 4H), 7.45-7.53 (m, 4H), 8.20 (s, 1H). LCMS m/z = 446 [MH]⁺

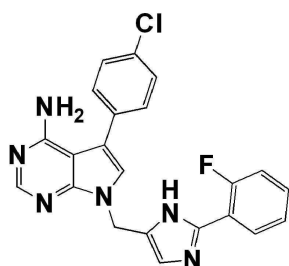
[1243] 실시예 262: 5-(4-클로로페닐)-7-{[1-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민



[1244]

[1245] 5-(4-클로로페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (제조예 80, 50 mg, 0.204 mmol) 및 4-(클로로메틸)-1-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸 (제조예 98, 43 mg, 0.204 mmol)을 사용하여 실시예 260과 유사한 방법으로 회백색 고체로서 표제 화합물 (23 mg, 27%)을 제조하였다. ¹HNMR (400MHz, MeOH-d₄) 5.39 (s, 2H), 7.25-7.44 (m, 4H), 7.45 (m, 4H), 7.73 (t, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.21 (s, 1H). LCMS m/z = 419 [MH]⁺

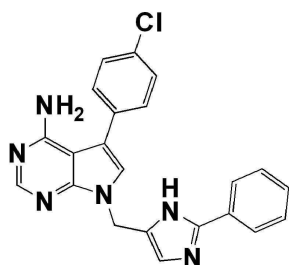
[1246] 실시예 263: 5-(4-클로로페닐)-7-{[2-(2-플루오로페닐)-1H-이미다졸-5-일]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민



[1247]

[1248] 5-(4-클로로페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (제조예 80, 58 mg, 0.24 mmol) 및 5-클로로메틸-2-(2-플루오로페닐)-1H-이미다졸 (제조예 105, 50 mg, 0.24 mmol)을 사용하여 실시예 260과 유사한 방법으로 회백색 고체로서 표제 화합물 (13mg, 13%)을 제조하였다. ¹HNMR (400MHz, MeOD-d₄) 5.41 (m, 1H), 7.14-7.33 (m, 4H), 7.38-7.50 (m, 5H), 7.95 (m, 1H), 8.20 (s, 1H). LCMS m/z = 419 [MH]⁺

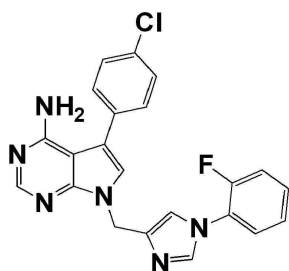
[1249] 실시예 264: 5-(4-클로로페닐)-7-[(2-페닐-1H-이미다졸-5-일)메틸]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민



[1250]

[1251] 5-(4-클로로페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (제조예 80, 300 mg, 1.23 mmol) 및 5-(클로로메틸)-2-페닐-1H-이미다졸 (제조예 106, 473 mg, 2.45 mmol)를 사용하여 실시예 260과 유사한 방법으로 옅은 황색 고체로서 표제 화합물 (25 mg, 5.1%)을 제조하였다. ¹HNMR (400MHz, MeOH-d₄) 5.39 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.34-7.49 (m, 7H), 7.82 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.20 (s, 1H). LCMS m/z = 401 [MH]⁺

[1252] 실시예 265: 5-(4-클로로페닐)-7-{[1-(2-플루오로페닐)-1H-이미다졸-4-일]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민



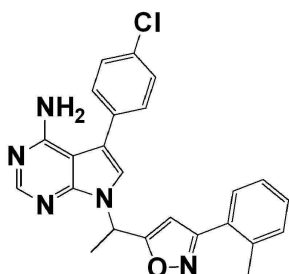
[1253]

[1254]

5-(4-클로로페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (제조예 80, 80mg, 1.23 mmol) 및 4-(클로로메틸)-1-(2-플루오로페닐)-1H-이미다졸 (제조예 08, 76 mg, 0.36 mmol)를 사용하여 실시예 260과 유사한 방법으로 회백색 고체로서 표제 화합물 (13.2 mg, 10%)을 제조하였다. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) 5.32 (s, 2H), 6.13 (br s, 2H), 7.30-7.54 (m, 8H), 7.55 (s, 1H), 7.62 (t, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.18 (s, 1H). LCMS m/z = 419 [MH] $^+$

[1255]

실시예 266: 5-(4-클로로페닐)-7-{1-[3-(2-메틸페닐)-1,2-옥사졸-5-일]에틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민



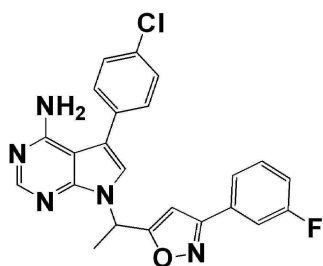
[1256]

[1257]

5-(4-클로로페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (제조예 80, 100mg, 0.41 mmol) 및 5-(1-클로로에틸)-3-(o-톨릴)아이소옥사졸 (제조예 132, 109 mg, 0.49 mmol)을 사용하여 실시예 260과 유사한 방법으로 회백색 고체로서 표제 화합물 (40 mg, 23 %)을 제조하였다. ^1H NMR (400MHz, MeOH- d_4) 2.00 (d, 3H), 2.41 (s, 3H), 6.34 (q, 1H), 6.62 (s, 1H), 7.22-7.36 (m, 3H), 7.39 (s, 1H), 7.44-7.52 (m, 5H), 8.20 (s, 1H). LCMS m/z = 430 [MH] $^+$

[1258]

실시예 267: 5-(4-클로로페닐)-7-{1-[3-(3-플루오로페닐)-1,2-옥사졸-5-일]에틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민



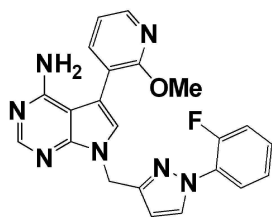
[1259]

[1260]

5-(4-클로로페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (제조예 80, 100mg, 0.41mmol) 및 5-(1-클로로에틸)-3-(3-플루오로페닐)아이소옥사졸 (제조예 134, 110mg, 0.49mmol)을 사용하여 실시예 260과 유사한 방법으로 회백색 고체로서 표제 화합물 (40 mg, 23 %)을 제조하였다. ^1H NMR (400MHz, MeOD- d_4) 2.00 (d, 3H), 6.31 (q, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.43-7.52 (m, 5H), 7.56 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 8.20 (s, 1H). LCMS m/z = 434 [MH] $^+$

[1261]

실시예 268: 7-{[1-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-3-일]메틸}-5-(2-메톡시피리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민



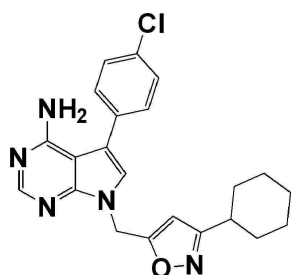
[1262]

[1263]

DMF (8 mL) 중의 5-(2-메톡시피리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (제조예 22, 115 mg, 0.47 mmol)의 교반된 용액에 Cs_2CO_3 (387.3 mg, 1.2 mmol) 및 3-클로로메틸-1-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸 (110 mg, 0.52 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하고, EtOAc로 희석하고, 물, 염수로 세척하고 건조시키고 (Na_2SO_4) 진공에서 증발 건조시켰다. 잔류물을 분취-TLC (50 % EtOAc-헥산)로 정제하여 회백색 고체로서 표제 화합물 (12 mg, 6 %)을 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 3.91 (s, 3H), 5.45 (s, 2H), 6.37 (d, 1H), 6.94 (dd, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.20-7.30 (m, 3H), 7.54 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.85 (t, 1H), 8.10 (m, 1H), 8.25 (s, 1H). LCMS m/z = 416 $[\text{MH}]^+$

[1264]

실시예 269: 5-(4-클로로페닐)-7-[(3-사이클로헥실-1,2-옥사졸-5-일)메틸]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민



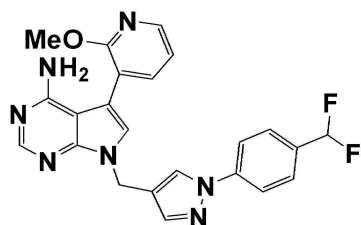
[1265]

[1266]

DMF (1mL) 중의 5-(4-클로로페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (제조예 80, 100 mg, 0.409 mmol)에 0 °C에서 NaH (오일 중의 60% 분산액, 15mg, 0.368 mmol)을 첨가하고, 그 후 5-(클로로메틸)-3-사이클로헥실아이소옥사졸 (82 mg, 0.409 mmol)을 첨가하고, 반응물을 밀봉된 튜브에서 60 °C에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응물을 H_2O 로 담금질(quenching)하고 EtOAc로 추출하였다. 혼합 유기물을 세척하고 (H_2O) 건조시키고 (Na_2SO_4) 진공에서 증발 건조시켰다. 잔류물을 100 % DCM 내지 95 : 5 DCM : MeOH로 용리시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 옅은 갈색 고체로서 표제 화합물 (96mg, 57 %)을 수득하였다. Mp: 173-175°C. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 1.21-1.38 (m, 5H), 1.63-1.72 (m, 3H), 1.81-1.86 (m, 2H), 2.62-2.68 (m, 1H), 5.53 (s, 2H), 6.23 (br s, 2H), 6.32 (s, 1H), 7.46-7.54 (m, 5H), 8.19 (s, 1H). LCMS m/z = 408.3 $[\text{MH}]^+$

[1267]

실시예 270: 7-({1-[4-(디플루오로메틸)페닐]-1H-피라졸-4-일}메틸)-5-(2-메톡시피리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민

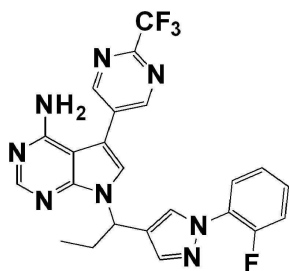


[1268]

[1269]

반응 바이알에서 5-(2-메톡시피리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (제조예 22; 125 μmol , 40 mg)에 1-브로모-4-(디플루오로메틸)벤젠 (625 μmol)을 첨가하였다. 무수 Cs_2CO_3 (312.5 μmol , 105 mg)을 첨가한 다음, Ar 하에서 트랜스 N,N' 디메틸사이클로헥산 1,2-디아민 (62.5 μmol , 10 μL)과 CuI (25 μmol , 4.8 mg)를 Ar 하에서 첨가하였다. 반응 바이알을 110 °C에서 30 시간 동안 교반하면서 가열하였다. 반응 혼합물을 DMSO (1 mL)로 희석하고 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LCMS RT = 1.48 분; LCMS m/z = 448.37 $[\text{MH}]^+$

[1270] 실시예 271: 7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]프로필}-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민

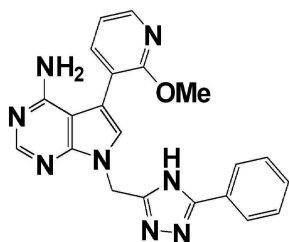


[1271]

[1272] N'-(7-(1-(1-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일)프로필)-5-(2-(트리플루오로 메틸)피리미딘-5-일)-7H-피롤로 [2,3-d]피리미딘-4-일)-N,N-디메틸포름아미드 (제조예 4, 300 mg, 0.56 mmol), MeOH (10 mL) 및 첨가된 $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (20 mL)의 용액을 밀봉된 튜브 내에서 하룻밤 동안 100 °C에서 교반하였다. 냉각된 혼합물을 희석시키고 (EtOAc), 염수로 세척하고, 유기층을 수집하고, 건조시키고, 증발시켰다. 조생성물을 분위 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (120 mg, 44%)을 수득하였다. ^1H NMR (DMSO-d_6) 0.83 (t, 3H), 2.27-2.36 (m, 2H), 5.92 (m, 1H), 6.64 (s, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.34-7.43 (m, 2H), 7.74 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 9.06 (s, 2H). LCMS m/z = 483.1 $[\text{MH}]^+$

[1273]

[1274] 실시예 272: 5-(2-메톡시피리딘-3-일)-7-[(5-페닐-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민

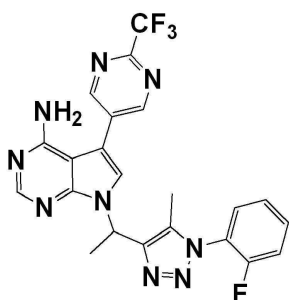


[1275]

[1276] 실시예 271과 유사한 방법을 사용하여, N'-(5-(2-메톡시피리딘-3-일)-7-((5-페닐-4-((2-(트리메틸실릴)에톡시) 메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N,N-디메틸포름아미드 (제조예 3 1)를 사용하여 회백색 고체로서 표제의 화합물 (31 mg, 28%)을 제조하였다. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) 3.90 (s, 3H), 5.52 (s, 2H), 5.73 (s, 2H), 7.06 (dd, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.46 (m, 3H), 7.64 (d, 1H), 7.97 (m, 2H), 8.17 (s, 2H), 13.98 (br s, 1H). LCMS m/z = 399 $[\text{MH}]^+$

[1277]

실시예 273: 7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-5-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민

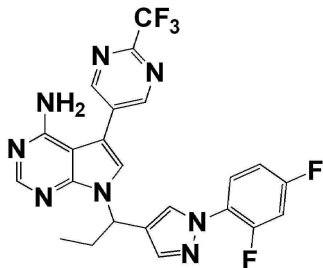


[1278]

[1279] 디옥산 (20 mL) 중의 N'-(7-(1-(1-(2-플루오로페닐)-5-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)에틸)-5-(2-(트리플루오로 메틸)피리미딘-5-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N,N-디메틸포름아미드 (제조예 8, 900 mg, 1.67

mmol) 및 $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (30 mL)의 혼합물을 16 시간 동안 90 °C에서 교반하였다. 진공에서 용매를 제거하고 잔류물을 MeOH로 트리티레이션 (trituration)하여 정제함으로써 갈색 고체로서 표제 화합물 (610 mg, 75%)을 수득하였다. LCMS m/z = 484.0 $[\text{MH}]^+$

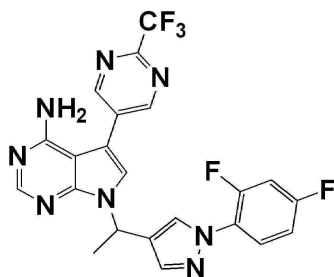
[1280] 실시예 274: 7-{1-[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]프로필}-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민



[1281]

[1282] 밀봉된 튜브 내에 N'-(7-(1-(1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일)프로필)-5-(2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N,N-디메틸포름아미드아미드 (제조예 5, 650 mg, 1.17 mmol), 디옥산 (10 mL) 및 $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (15 mL)를 채웠다. 밀봉된 튜브를 90 °C에서 16 시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고 진공에서 증발 건조시켰다. 잔류물을 8 분 내에 40 % 내지 50 %의 물 (0.1 % TFA) 중의 MeCN으로 용리시키는 분 취-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 갈색 고체 (420 mg, 71 %)로서 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6): 0.86 (m, 3H), 2.35 (m, 2H), 5.96 (t, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.10-8.40 (m, 4H), 8.54 (s, 1H), 9.13 (s, 2H). LCMS m/z = 501.5 $[\text{MH}]^+$

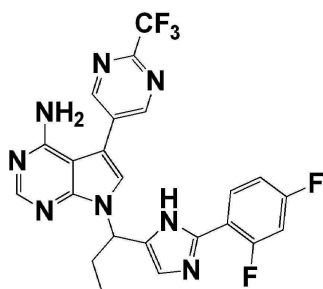
[1283] 실시예 275: 7-{1-[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]에틸}-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민



[1284]

[1285] N'-(7-(1-(1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일)에틸)-5-(2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N,N-디메틸포름아미드아미드 (제조예 3, 0.4g, 0.74 mmol)을 사용하여 실시예 274와 유사한 방법으로 표제 화합물 (300 mg, 83%)을 제조하였다. LCMS m/z = 487.0 $[\text{MH}]^+$

[1286] 실시예 276: 7-{1-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2H-이미다졸-4-일]프로필}-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민

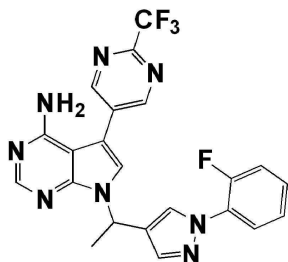


[1287]

[1288] N'-(7-(1-(2-(2,4-디플루오로페닐)-2H-이미다졸-4-일)프로필)-5-(2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N,N-디메틸포름아미드 아미드 (제조예 7, 0.45 g, 0.81 mmol)를 사용하여, 실시예

274와 유사한 방법으로 표제 화합물 (220 mg, 54 %)을 제조하였다. LCMS m/z = 501.0 $[MH]^+$

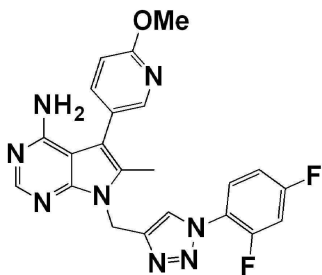
[1289] 실시예 277: 7-(1-(1-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일)에틸)-5-(2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민



[1290]

[1291] N'-(7-((1-(1-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일)에틸)-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N,N-디메틸포름아미드 (제조예 2, 666 mg, 1.28 mmol)을 사용하여, 실시예 274와 유사한 방법으로 표제 화합물 (400 mg, 67%)을 제조하였다. LCMS m/z = 469.1 $[MH]^+$

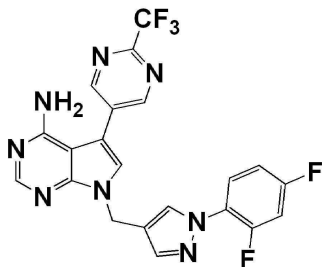
[1292] 실시예 278: 7-([1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸)-5-(6-메톡시피리딘-3-일)-6-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민



[1293]

[1294] N'-(7-([1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸)-5-(6-메톡시피리딘-3-일)-6-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N,N-디메틸포름아미드 (제조예 10, 220mg, 0.44 mmol)를 사용하여 실시예 274와 유사한 방법으로 표제 화합물 (54.5 mg, 28%)을 제조하였다. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): 2.39 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 5.59 (s, 2H), 5.86 (br s, 2H), 6.93 (d, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.85 (t, 1H), 8.13 (m, 2H), 8.54 (s, 1H). LCMS m/z = 449.2 $[MH]^+$

[1295] 실시예 279: 7-([1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]메틸)-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민



[1296]

[1297] N'-(7-((1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일)메틸)-5-(2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일)-[2,3-d]피리미딘-4-일)-N,N-디메틸포름아미드 (제조예 1, 750mg, 1.422mmol)를 사용하여 실시예 274와 유사한 방법으로 표제 화합물 (600 mg, 89%)을 제조하였다. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): 5.38 (s, 2H), 6.64 (br s, 2H), 7.23 (t, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.70-7.80 (m, 3H), 8.26 (s, 2H), 9.04 (s, 1H). LCMS m/z = 473.1 $[MH]^+$

[1298] 하기 화합물은 이전에 기술된 방법과 유사하게 제조되었다 :

[1299] 실시예 280: 5-(4-클로로페닐)-7-[(3-사이클로프로필-1,2-옥사졸-5-일)메틸]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4 아민 ;

¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 0.71 (m, 2H), 0.96 (m, 2H), 1.94 (m, 1H), 5.50 (s, 2H), 6.15 (s, 1H), 6.22 (br s, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.52 (d, 2H), 8.10 (s, 1H). LCMS *m/z* = 366.0 [MH]⁺

[1300] 실시예 281: 5-(4-클로로페닐)-7-[(1-사이클로펜틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸]-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민; ¹HNMR (400MHz, CDCl₃): 1.71-1.78 (m, 2H), 1.85-1.89 (m, 2H), 1.97-2.04 (m, 2H), 2.19-2.25 (m, 2H), 4.84-4.90 (m, 1H), 5.10 (br s, 2H), 5.11 (s, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.38-7.43 (m, 4H), 7.58 (s, 1H), 8.37 (s, 1H). LCMS *m/z* = 394.0 [MH]⁺

[1301] 실시예 282: 5-(4-클로로페닐)-7-[(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)메틸]-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민; ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆): 2.36 (s, 3H), 5.54 (s, 2H), 6.17 (br s, 2H), 7.37 (s, 2H), 7.46-7.52 (m, 5H), 7.75 (s, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.75 (s, 1H). LCMS *m/z* = 416.0 [MH]⁺

[1302] 실시예 283: 5-(4-클로로페닐)-7-{[3-(프로판-2-일)-1,2-옥사졸-5-일]메틸}-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민; ¹HNMR (400MHz, CDCl₃): 1.24 (d, 6H), 3.02 (m, 1H), 5.10 (m, 1H), 5.49 (s, 2H), 6.07 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.43 (m, 4H), 8.36 (s, 1H). LCMS *m/z* = 366.1 [MH]⁺

[1303] 실시예 284: 5-(4-클로로페닐)-7-[(5-페닐-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸]-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민; ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 0.85 (m, 2H), 0.97 (m, 2H), 1.98 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 6.16 (br s, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.49 (d, 2H), 8.15 (s, 1H), 13.47 (s, 1H). LCMS *m/z* = 366.0 [MH]⁺

[1304] 실시예 285: 5-(4-클로로페닐)-7-{[5-(2-플루오로페닐)-1H-이미다졸-2-일]메틸}-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민; ¹HNMR (400MHz, MeOD-d₄) 5.70 (s, 2H), 7.10-7.24 (m, 4H), 7.34 (s, 1H), 7.44 (m, 4H), 7.88 (m, 1H), 8.42 (s, 1H). LCMS *m/z* = 419.0 [MH]⁺

[1305] 실시예 286: 7-{[1-(2,6-디플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]메틸}-5-(2-메톡시피리딘-3-일)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민; ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 3.86 (s, 3H), 5.33 (s, 2H), 6.03 (br s, 2H), 7.07 (m, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.54-7.60 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.16 (m, 3H). LCMS *m/z* = 491.2 [MH]⁺

[1306] 실시예 287: 5-(4-클로로페닐)-7-{1-[1-(3-플루오로피리딘-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민; ¹HNMR (400MHz, MeOD-d₄): 2.03 (d, 3H), 6.36 (q, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.44-7.49 (m, 4H), 7.60 (m, 1H), 7.92-7.97 (m, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.41 (m, 1H), 8.58 (s, 1H). LCMS *m/z* = 435.0 [MH]⁺

[1307] 실시예 288: [4-(사이클로프로필옥시)페닐]-7-{1-[1-(3-플루오로피리딘-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민; ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 0.67 (m, 2H), 0.80 (m, 2H), 1.94 (d, 3H), 3.87 (m, 1H), 6.14 (br s, 2H), 6.32 (q, 1H), 7.14 (m, 2H), 7.40 (m, 3H), 7.71 (m, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.74 (s, 1H). LCMS *m/z* = 457.0 [MH]⁺

[1308] 실시예 289: 5-사이클로프로필-7-{[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸}-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민; ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 0.63 (m, 2H), 0.91 (m, 2H), 2.00 (m, 1H), 5.46 (s, 2H), 6.96 (s, 1H), 7.35-7.42 (m, 2H), 7.54 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.30 (s, 1H). LCMS *m/z* = 349.9 [MH]⁺

[1309] 실시예 290: 7-{[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸}-5-[2-메톡시메틸]사이클로프로필]-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민; ¹HNMR (400MHz, MeOD-d₄) 0.86 (m, 1H), 1.08 (m, 1H), 1.16-1.26 (m, 1H), 1.86

(m, 1H), 2.86 (dd, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.88 (m, 1H), 5.48 (s, 2H), 6.96 (s, 1H), 7.35-7.42 (m, 2H), 7.53 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.30 (s, 1H). LCMS m/z = 394.2 [MH]⁺

[1310] 실시예 292: [3-(4-아미노-7-([1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-5-일)아제티딘-1-일](사이클로프로필)메탄올; ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 0.72 (m, 4H), 1.58 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 4.27 (m, 2H), 4.78 (m, 1H), 5.49 (s, 2H), 6.55 (s, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.54-7.63 (m, 2H), 7.72 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.55 (s, 1H). LCMS m/z = 433.0 [MH]⁺

[1311] 실시예 293: 5-{1-[(사이클로프로필메틸)설폰일]아제티딘-3-일}-7-([1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민; ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 0.38 (m, 2H), 0.62 (m, 2H), 1.08 (m, 1H), 1.32 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 3.98 (m, 2H), 4.30 (m, 3H), 5.54 (s, 2H), 6.66 (br s, 2H), 7.42-7.67 (m, 4H), 7.86 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.60 (s, 1H). LCMS m/z = 483.1 [MH]⁺

[1312] 실시예 294: 5-사이클로부틸-7-([1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민, 거울상 이성질체 1; ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 1.91-1.95 (m, 1H), 2.00-2.20 (m, 8H), 2.33-2.42 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 6.31 (m, 1H), 7.23-7.31 (m, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.92 (m, 2H), 8.26 (s, 1H). LCMS m/z = 378.2 [MH]⁺; RT [SFC Method A8] = 4.963 mins

[1313] 실시예 295: 5-사이클로프로필-7-([1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]사이클로프로필)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민; ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) 0.69 (m, 2H), 0.91 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.89-1.94 (m, 3H), 5.46 (s, 2H), 6.86 (s, 1H), 7.17-7.26 (m, 2H), 7.36 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.80 (m, 1H), 8.29 (s, 1H). LCMS m/z = 376.0 [MH]⁺

[1314] 실시예 296: 7-([1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸)-5-(3-메톡시피라진-2-일)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민; ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 4.15 (s, 3H), 5.74 (s, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.52-7.64 (m, 2H), 7.79 (m, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.70 (d, 1H), 10.78 (br s, 1H). LCMS m/z = 418.2 [MH]⁺

[1315] 실시예 297: 7-([사이클로프로필[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸]-5-(2-메톡시피리딘-3-일)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민; ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 0.45 (m, 1H), 0.58 (m, 2H), 0.73 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 5.45 (d, 1H), 6.06 (br s, 2H), 7.08 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.54-6.62 (m, 3H), 7.66 (m, 1H), 7.84 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.77 (s, 1H). LCMS m/z = 457.0 [MH]⁺

[1316] 실시예 298: 7-([1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]사이클로프로필)-5-(2-메톡시피리딘-3-일)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민; ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) 1.80 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 5.04 (br s, 2H), 6.99 (m, 1H), 7.18-7.28 (m, 3H), 7.34-7.40 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.82 (m, 1H), 8.19 (m, 1H), 8.37 (s, 1H). LCMS m/z = 443.0 [MH]⁺

[1317] 실시예 299: 5-(1,3-벤즈옥사졸-7-일)-7-([1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민; ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 5.63 (s, 2H), 6.17 (br s, 2H), 7.39-7.61 (m, 5H), 7.67 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.81 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.63 (m, 1H), 8.78 (s, 1H). LCMS m/z = 427.0 [MH]⁺

[1318] 실시예 300: (-) 7-([사이클로프로필[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸]-5-(4-메톡시피리미딘-5-일)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-아민, 거울상 이성질체 2; SFC 방법 D4를 사용하여 분리; ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 0.45 (m, 1H), 0.58 (m, 2H), 0.71 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 5.46 (d, 1H), 6.29 (s, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.56-7.63 (m, 3H), 7.84 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.76 (s, 2H). LCMS

$m/z = 458.1$ [MH]⁺; RT [SFC Method D2] = 9.322 min; $[\alpha]_D$ MeOH = -19.9° .

- [1319] 실시예 301: 7-{[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸}-5-(1,3-옥사졸-2-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민; ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 5.65 (s, 2H), 7.40-7.67 (m, 5H), 7.86 (m, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 9.02 (br s, 1H). LCMS $m/z = 377.1$ [MH]⁺
- [1320]
- [1321] 실시예 302: 7-{[1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]-프로필}-5-(4-메톡시피리미딘-5-일)-2-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민; ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) 0.95 (t, 3H), 2.38-2.48 (m, 1H), 2.50-2.60 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 4.92 (s, 2H), 6.13 (m, 1H), 7.25-7.32 (m, 2H) 7.38-7.43 (m, 2H), 7.93 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.74 (s, 1H). LCMS $m/z = 460.2$ [MH]⁺
- [1322] 실시예 303: (+) 7-{[1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-(4-메톡시피리미딘-5-일)-2-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민, 거울상 이성질체 1; SFC 방법 B1을 사용하여 분리; ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 0.84 (t, 3H), 2.28-2.36 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 6.08 (m, 1H), 6.22 (br s, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.68 (m, 2H), 7.83 (m, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.74 (m, 2H). LCMS $m/z = 460.3$ [MH]⁺; RT [SFC 방법 B2] = 5.064 min; $[\alpha]_D$ MeOH = $+4.4^\circ$
- [1323] 실시예 304: (-) 7-{[1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-(4-메톡시피리미딘-5-일)-2-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민, 거울상 이성질체 2; SFC 방법 B1을 사용하여 분리; ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 0.84 (t, 3H), 2.28-2.36 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 6.08 (m, 1H), 6.22 (br s, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.55-7.64 (m, 2H), 7.83 (m, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.75 (s, 1H). LCMS $m/z = 460.3$ [MH]⁺; RT [SFC 방법 B2] = 5.884 min
- [1324] 실시예 305: (-) 7-{[1-[1-(2,3-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-(4-메톡시피리미딘-5-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민, 거울상 이성질체 1; SFC 방법 A10을 사용하여 분리; ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 0.87 (t, 3H), 2.36 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 6.10 (t, 1H), 6.32 (br s, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.65-7.73 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.76 (s, 2H). LCMS $m/z = 464.1$ [MH]⁺; RT [SFC 방법 A2] = 4.106 min; $[\alpha]_D$ MeOH = -25.2°
- [1325] 실시예 306: (+) 7-{[1-[1-(2,3-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-(4-메톡시피리미딘-5-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민, 거울상 이성질체 2; SFC 방법 A10을 사용하여 분리; ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 0.87 (t, 3H), 2.36 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 6.10 (t, 1H), 6.32 (br s, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.65-7.73 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.76 (s, 2H). LCMS $m/z = 464.1$ [MH]⁺; RT [SFC 방법 A2] = 4.455 min; $[\alpha]_D$ MeOH = $+27.3^\circ$
- [1326] 실시예 307: (+) 7-{[1-[1-(2,5-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-(4-메톡시피리미딘-5-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민, 거울상 이성질체 1; SFC 방법 F1을 사용하여 분리; ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 0.87 (t, 3H), 2.36 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 6.10 (t, 1H), 6.35 (br s, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.84 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.76 (s, 2H). LCMS $m/z = 464.1$ [MH]⁺; RT [SFC 방법 F2] = 7.170 min; $[\alpha]_D$ MeOH = $+25.9^\circ$
- [1327] 실시예 308: (-) 7-{[1-[1-(2,5-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-(4-메톡시피리미딘-5-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민, 거울상 이성질체 2; SFC 방법 F1을 사용하여 분리; ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 0.87 (t, 3H), 2.36 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 6.10 (t, 1H), 6.35 (br s, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.56 (s, 1H),

7.67 (m, 1H), 7.84 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.76 (s, 2H). LCMS m/z = 464.1 [MH]⁺; RT [SFC 방법 F2] = 7.535 min; $[\alpha]_D$ MeOH = -21.9°

[1328] 실시예 309: 7-{1-[1-(6-메톡시피리딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민, 거울상 이성질체 1; HPLC 방법 C30을 사용하여 분리; ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 0.87 (t, 3H), 2.34-2.40 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 6.11 (m, 1H), 7.00-7.06 (m, 3H), 7.90 (s, 1H), 8.20-8.35 (m, 2H), 8.67 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 9.08 (s, 2H). LCMS m/z = 497.2 [MH]⁺; RT [HPLC 방법 C10] = 2.339 min

[1329] 실시예 310: 7-{1-[1-(6-메톡시피리딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민, 거울상 이성질체 2; HPLC 방법 C30을 사용하여 분리; ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 0.86 (t, 3H), 2.35-2.41 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 6.10 (m, 1H), 6.70 (br s, 2H), 7.05 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 9.07 (s, 2H). LCMS m/z = 497.2 [MH]⁺; RT [HPLC 방법 C10] = 2.882 min

[1330] 실시예 311: 7-{1-[1-(3,5-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민, 거울상 이성질체 1; HPLC 방법 G3를 사용하여 분리; ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 0.86 (t, 3H), 2.37-2.41 (m, 2H), 6.10 (t, 1H), 6.67 (br s, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 9.06 (s, 2H). LCMS m/z = 502.1 [MH]⁺

[1331] 실시예 312: 7-{1-[1-(3,5-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민, 거울상 이성질체 2; HPLC 방법 G3를 사용하여 분리; ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 0.86 (t, 3H), 2.33-2.41 (m, 2H), 6.10 (t, 1H), 6.67 (br s, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 9.06 (s, 2H). LCMS m/z = 502.1 [MH]⁺

[1332] 실시예 313: 5-[2-(디플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7-{1-[1-(3,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민, 거울상 이성질체 2; HPLC 방법 C22A를 사용하여 분리; ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 0.85 (t, 3H), 2.33-2.41 (m, 2H), 6.09 (t, 1H), 6.77 (br s, 2H), 6.88-7.15 (dd, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.85 (m, 2H), 8.10 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 9.00 (s, 1H). LCMS m/z = 484.1 [MH]⁺; RT [HPLC 방법 C7] = 4.154 분.

[1333] 실시예 314: 7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]-2-메톡시 에틸}-5-(2-메톡시피리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민; ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 3.32 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.05 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 6.06 (br s, 2H), 6.42 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.54-7.66 (m, 3H), 7.83 (m, 1H), 8.16 (m, 2H), 8.74 (s, 1H). LCMS m/z = 461.3 [MH]⁺

[1334] 실시예 315: 7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일](옥세탄-3-일)메틸}-5-(4-메톡시피리미딘-5-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민; ¹HNMR (400MHz, MeOD-d₄) 4.05 (s, 3H), 4.32 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.64 (m, 1H), 4.91 (m, 1H), 6.70 (d, 1H), 7.39-7.48 (m, 3H), 7.55 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.46 (s, 2H), 8.75 (s, 1H). LCMS m/z = 474.2 [MH]⁺

[1335] 실시예 316: (+) 5-사이클로프로필-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민, 거울상 이성질체 2; SFC 방법 C3을 사용하여 분리; ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 0.54 (m, 2H), 0.76-0.85 (m, 6H), 2.20-2.33 (m, 2H), 5.95 (m, 1H), 6.60 (br s, 2H), 7.02 (s, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.52-7.62 (m, 2H), 7.81 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.61 (s, 1H). LCMS m/z = 378.4 [MH]⁺; RT [SFC 방법 C2] = 6.081 min; $[\alpha]_D$ MeOH = +29.5°

- [1336] 실시예 317: 5-사이클로프로필-7-{[1-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]에틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민; ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) 0.65 (m, 2H), 0.88 (m, 2H), 1.91 (m, 1H), 5.24 (s, 2H), 5.45 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 7.17-7.25 (m, 3H), 7.66 (s, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.29 (s, 1H). LCMS *m/z* = 349.2 [MH]⁺
- [1337] 실시예 318: 5-(4-클로로페닐)-7-{[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-N-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민; ¹HNMR (400MHz, MeOD-d₄) 2.00 (d, 3H), 2.98 (s, 3H), 6.34 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.36-7.47 (m, 6H), 7.54 (m, 1H), 7.81 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.38 (s, 1H). LCMS *m/z* = 447.8 [MH]⁺
- [1338] 실시예 319: 6-브로모-5-(4-클로로페닐)-7-{[1-(3-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민; LCMS *m/z* = 500.0 [MH]⁺
- [1339] 실시예 320: 4-아미노-5-[6-(사이클로프로필옥시)피리딘-3-일]-7-{[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴, 거울상 이성질체 1; HPLC 방법 Q1을 사용하여 분리; ¹HNMR (400MHz, CDCl₃): 0.77 (m, 4H), 2.12 (d, 3H), 4.20 (m, 1H), 5.31 (br s, 2H), 6.58 (m, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.98 (m, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.85 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.38 (s, 1H). LCMS *m/z* = 500.1 [MH]⁺
- [1340] 실시예 321: 4-아미노-5-[6-(사이클로프로필옥시)피리딘-3-일]-7-{[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴, 거울상 이성질체 2; HPLC 방법 Q1을 사용하여 분리; ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 0.79 (m, 2H), 0.86 (m, 1H), 2.10 (d, 3H), 4.33 (m, 1H), 6.52 (q, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.90 (m, 2H), 8.38 (s, 2H), 8.80 (s, 1H). LCMS *m/z* = 500.1 [MH]⁺
- [1341] 실시예 322: 4-아미노-7-{[1-[1-(3,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필]-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴, 거울상 이성질체 1; 방법 HPLC C34를 사용하여 분리; ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 0.93 (m, 3H), 2.50-2.57 (m, 2H), 6.26 (t, 1H), 7.20 (br s, 2H), 7.68 (m, 1H), 7.84 (m, 1H), 8.09 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 9.22 (s, 2H). LCMS *m/z* = 527.2 [MH]⁺; RT [HPLC 방법 C11] = 5.864 min
- [1342]
- [1343] X-선 결정학 방법
- [1344] 여러 가지 화합물에 대한 X-선 결정학 데이터를 얻기 위해 다음 방법을 사용하였다.
- [1345] 실시예 27에 대한 단결정 X-선 분석.
- [1346] 데이터 수집은 실온에서 Bruker APEX 회절계에서 수행되었다. 데이터 수집은 오메가 및 phi 스캔으로 구성된다. 구조는 단사정계 (Monoclinic class) 공간군 C2/c에서 SHELX 소프트웨어 슈트(suite)를 사용하는 직접법으로 분석되었다. 구조는 이후 풀-매트릭스 (full-matrix) 최소 제곱 법에 의해 리파인 (refine)되었다. 이방성 변위 (anisotropic displacement) 파라미터를 사용하여 모든 비-수소 원자(non-hydrogen atoms)가 발견되고 리파인되었다.
- [1347] 질소에 위치한 수소 원자는 푸리에 차이 맵 (Fourier difference map)거리에서 찾아내어 거리 제한으로 리파인되었다. 나머지 수소 원자는 계산된 위치에서 놓여 켈터 캐리어 원자 상에 라이드(ride)하도록 허용되었다. 최종 리파인먼트 (refinement)는 모든 수소 원자에 대한 등방성 변위 파라미터를 포함하였다. CF3 기는 무질서화되고 2 개의 점유로 모델링된다. 최종 R-지수는 3.8 %였다. 최종 차이 푸리에 (Fourier)는 누락되었거나 잘못 놓인 전자 밀도를 나타내지 않았다. 적합한 결정 (pertinent crystal), 데이터 수집 및 리파인먼트는 표 X선-EX27에 요약되어 있다.
- [1348] 표 X선-EX27. 실시예 27에 대한 결정 데이터 (crystal data) 및 구조 리파인먼트

[1349]	실험식	C22 H13 N9 F4
[1350]	화학식량	479.41
[1351]	온	296(2) K
[1352]	파장	1.54178 Å
[1353]	결정 시스템	단사정계
[1354]	공간군	C2/c
[1355]	단위 셀 치수	$a = 40.9109(10) \text{ Å}$ $\alpha = 90^\circ$
[1356]		$b = 6.1608(2) \text{ Å}$ $\beta = 116.502(3)^\circ$
[1357]		$c = 18.5613(5) \text{ Å}$ $\gamma = 90^\circ$
[1358]	부피	$4186.7(2) \text{ Å}^3$
[1359]	Z	8
[1360]	밀도 (계산)	1.521 Mg/m^3
[1361]	F^2 에 대한 적합도	1.034
[1362]	최종 R 지수 [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0.0383$, $wR2 = 0.0996$
[1363]	R 지수 (모든 데이터)	$R1 = 0.0484$, $wR2 = 0.1062$
[1364]	실시에 161에 대한 단결정 X-선 분석.	
[1365]	실시에 161의 화합물은 7-((1S)-1-[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필)-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민인 것으로 확인되었다.	
[1366]	데이터 수집은 실온에서 Bruker APEX 회절계에서 수행되었다. 데이터 수집은 오메가 및 phi 스캔으로 구성된다. 이 구조는 공간군 P21에서 SHELX 소프트웨어 슈트를 사용하는 직접법으로 분석되었다. 구조는 이후 풀-매트릭스(full-matrix) 최소 제곱 법에 의해 리파인(refine)되었다. 이방성 변위(anisotropic displacement) 파라미터를 사용하여 모든 비-수소 원자(non-hydrogen atoms)가 발견되고 리파인되었다. 질소에 위치한 수소 원자는 푸리에 차이 맵(Fourier difference map)거리에서 찾아내어 거리 제한으로 리파인되었다. 나머지 수소 원자는 계산된 위치에서 놓여 졌고 캐리어 원자 상에 라이드(ride)하도록 허용되었다. 최종 리파인먼트(refinement)는 모든 수소 원자에 대한 등방성 변위 파라미터를 포함하였다. 비대칭 잔위의 분자들은 의-대칭(pseudo-symmetry) 관계로 배열되었다. 비대칭 단위의 두 분자 모두 동일한 키랄성을 갖는다. 우도 방법(likelihood methods)(Hoofdt 2008)을 이용한 절대 구조 분석은 PLATON (Spek 2010)을 사용하여 수행되었다. 샘플은 거울상이 아닌 것으로 가정되었다; 결과는 절대 구조가 올바르게 지정되었음을 나타낸다. 최종 R-지수는 4.9 %였다. 최종 차이 푸리에(difference Fourier)는 누락되었거나 잘못 놓인 전자 밀도를 나타내지 않았다. 적합한 결정(pertinent crystal), 데이터 수집 및 리파인먼트는 표 X레이-EX161에 요약되어 있다.	
[1367]	표 X레이-EX161. 실시에 161에 대한 결정 데이터 및 구조 리파인먼트.	
[1368]	실험식	C22 H16 F5 N9
[1369]	화학식량	501.44
[1370]	온도	296(2) K
[1371]	파장	1.54178 Å
[1372]	결정 시스템	단사정계

[1373]	공간군	$P2_1$	
[1374]	단위 셀 치수	$a = 16.0097(8) \text{ \AA}$	$\alpha = 90^\circ$
[1375]		$b = 7.8827(5) \text{ \AA}$	$\beta = 102.096(3)^\circ$
[1376]		$c = 17.6077(10) \text{ \AA}$	$\gamma = 90^\circ$
[1377]	부피	$2172.8(2) \text{ \AA}^3$	
[1378]	Z	4	
[1379]	밀도 (계산)	1.533 Mg/m^3	
[1380]	F^2 에 대한 적합도	1.039	
[1381]	최종 R 지수 $[I > 2\sigma(I)]$	$R1 = 0.0491, wR2 = 0.1256$	
[1382]	R 지수 (모든 데이터)	$R1 = 0.0657, wR2 = 0.1381$	
[1383]	실시예 162에 대한 단결정 X-선 분석.		
[1384]	실시예 162의 화합물은 7- $\{[(1R)-1-[1-(2,4\text{-디플루오로페닐})-1H-1,2,3\text{-트리아졸-4-일}]프로필\}-5-[2-(\text{트리플루오로메틸})피리미딘-5-일]-7H\text{-피롤로}[2,3\text{-d}]\text{피리미딘-4-아민인 것으로 확인되었다.}$		
[1385]	데이터 수집은 실온에서 Bruker APEX 회절계에서 수행되었다. 데이터 수집은 오메가 및 phi 스캔으로 구되었다. 구조는 단사정계 공간군 그룹 $P2_1$ 에서 SHELX 소프트웨어 슈트를 사용하는 직접법으로 분석되었다. 구조는 풀-매트릭스 (full-matrix) 최소 제곱 법에 의해 리파인되었다. 이방성 변위 파라미터를 사용하여 모든 비-수소 원자가 발견되고 리파인되었다. 질소에 위치한 수소 원자는 푸리에 차이 맵 (Fourier difference map)거리에서 찾아내어 거리 제한으로 리파인되었다. 나머지 수소 원자는 계산된 위치에서 놓여 졌고 캐리어 원자 상에 라이드 (ride)하도록 허용되었다. 최종 리파인먼트 (refinement)는 모든 수소 원자에 대한 등방성 변위 파라미터를 포함하였다. 우도 방법 (likelihood methods)(Hooft 2008)을 이용한 절대 구조 분석은 PLATON (Spek 2010)을 사용하여 수행되었다. 제출된 샘플이 순수 거울상 (enantiopure)이라고 가정하면, 결과는 절대 구조가 올바르게 지정되었음을 나타낸다. 절대 배치 (absolute configuration)는 다른 단일 거울상 이성질체와 반대되는 것으로 확인되었다. 최종 R 지수는 5.8 %였다. 최종 차이 푸리에 (Fourier)는 누락되었거나 잘못 놓인 전자 밀도를 나타내지 않았다. 적합한 결정 (pertinent crystal), 데이터 수집 및 리파인먼트는 표 X레이-EX162에 요약되어 있다.		
[1386]	표 X레이-EX162. 실시예 162에 대한 결정 데이터 및 구조 리파인먼트.		
[1387]	실험식	$C_{22}H_{16}F_5N_9$	
[1388]	화학식량	501.44	
[1389]	온도	$296(2) \text{ K}$	
[1390]	파장	1.54178 \AA	
[1391]	결정 시스템	단사정계	
[1392]	공간군	$P2_1$	
[1393]	단위 셀 치수	$a = 16.0163(6) \text{ \AA}$	$\alpha = 90^\circ$
[1394]		$b = 7.8766(3) \text{ \AA}$	$\beta = 102.117(2)^\circ$
[1395]		$c = 17.6201(8) \text{ \AA}$	$\gamma = 90^\circ$

- [1396] 부피 2173.32(15) Å³
- [1397] Z 4
- [1398] 밀도 (계산) 1.533 Mg/m³
- [1399] F²에 대한 적합도 1.026
- [1400] 최종 R 지수 [I>2시그마(I)] R1 = 0.0576, wR2 = 0.1374
- [1401] R 지수 (모든 데이터) R1 = 0.0758, wR2 = 0.1487
- [1402] **소프트웨어 및 참고 자료 :**
- [1403] SHELXTL, 버전 5.1, Bruker AXS, 1997.
- [1404] PLATON, AL Spek, J. Appl. Cryst. 2003, 36, 7-13.
- [1405] MERCURY, CF Macrae, PR Edington, P. McCabe, E. Pidcock, GP Shields, R.Taylor, M. Towler 및 J. van de Streek, J. Appl. Cryst. 39, 453-457, 2006.
- [1406] OLEX2, Dolomanov, OV; Bourhis, LJ; Gildea, RJ; 하워드, JAK; Puschmann, H., (2009). J. Appl. Cryst., 42, 339-341.
- [1407] RWW Hooft et al. J. Appl. Cryst. (2008). 41. 96-103.
- [1408] HD Flack, Acta Cryst. 1983, A39, 867-881.
- [1409] CF 기관지 상피 세포에서 CFTR 강화의 유성 챔버 전기생리학적 분석
- [1410] 원발성 (primary) 낭포성 섬유증 인간 기관지 상피 세포 (CF hBE)를 공개된 방법에 따라 증식 및 배양하였다 (Neuberger et al., Cystic Fibrosis, Methods in Molecular Biology, 741, pp. 39-54 (2011)). 스냅웰 (Snapwell) 필터 (Corning Costar, cat. no. 3801) 상에 잘 분화 된 세포 (공기/액체 계면에서 > 30 일)를 유성 챔버 (Physiologic Instruments, Inc., San Diego, CA)에 올려두었다. F508del/F508del 배양물을 27 °C에서 분석하고 G551D/F508del 세포를 35 °C에서 분석하였다. HEPES 완충 생리 식염수 (조성 (mM) : 137 NaCl, 4 KCl, 1 MgCl₂, 1.8 CaCl₂, 10 HEPES Na)를 정단 (apical) 및 기저측 (basolateral) 챔버 모두에서 사용하였다. 챔버는 혼합을 촉진하기 위해 공기로 버블링되었고 전압은 제로로 고정되었다. 아밀로라이드 (30 μM), 포스콜린 (10 μM), 시험 화합물 (4 농도 증가) 및 CFTRinh-172 (20 μM)을 첨가 사이에 20-25 분 간격으로 연속적으로 첨가하였다. LabScribe2를 사용하여 단락 전류를 수집하고 분석하였다. 시험 화합물 반응은 DMSO에 대한 반응 (0 %) 및 양성 대조군 강화제 (100 %)의 최대 반응에 비례하여 측정되었다.
- [1411] F508del CFTR 강화 (Potentiation)의 FRT 이온 플럭스 분석
- [1412] 재조합 F508del V470 CFTR 및 할라이드-민감성 황색 형광 단백질 (Pedemonte et al., J. Clin. Invest. 115 (9) 2564-71 (2005))을 안정적으로 발현하는 피셔 랫 티로이드 (Fischer rat thyroid, FRT) 세포주를 50uL/웰의 배지에서 25,000 세포/웰로 검정색 벽으로 된, 깨끗한 바닥 (clear bottom) 조직-배양-처리된 (tissue-culture-treated) 384-웰 플레이트 (Corning, cat. no. 3712))에 시딩하였다.
- [1413] 하루 후, 세포를 27 °C/5 % CO₂에서 16-24 시간 동안 예비 배양하였다. 그 다음에, 세포를 dPBS로 세척하고, 포스콜린 (20 μM) 및 시험 화합물을 화합물 희석 완충액 (포스콜린 및 시험 화합물을 함유하는 dPBS) 20 μL를 첨가하여 30 분 동안 처리 하였다. 플레이트를 FLIPR384 형광 이미징 플레이트 판독기 (Molecular Devices)에 로딩 하였다. 초기 형광 판독 후, 요오드화물 완충액 (25 uL) (조성 (mM) : 137 NaI, 1.5 K₂PO₄, 8.1 NaH₂PO₄, 2.7 KCl, 0.5 MgCl₂, 1 CaCl₂)을 첨가하고 약 21 초 후에 제2 형광 판독을 하였다. 데이터 처리는 DMSO (0 %) 및 양성 대조군 강화제(100 %)에 대한 반응과 관련하여 최종 정규화된 종말점 형광의 초기 형광 판독, 다음의 스케일링(scaling)에 의한 제2 형광 판독의 분할 (division)을 포함한다.

Ex. No.	화합물 명칭	CF hBE Ussing EC ₅₀ (nM)	FRT EC ₅₀ (nM)
1	4-아미노-5-[2-(디플루오로메틸) 피리미딘-5-일]-7-{1-[1-(2-플루오로 페닐)-1H-피라졸-4-일] 에틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴, 거울상 이성질체 1	1.66	0.55
2	4-아미노-5-[2-(디플루오로메틸) 피리미딘-5-일]-7-{1-[1-(2-플루오로 페닐)-1H-피라졸-4-일] 에틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴, 거울상 이성질체 2	8.77	7.51
3	4-아미노-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]프로필}-5-[2-(트리플루오로메틸) 피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴, 거울상 이성질체 1	3.36	9.17
4	4-아미노-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]프로필}-5-[2-(트리플루오로메틸) 피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴, 거울상 이성질체 2	0.56	0.61
5	4-아미노-7-(1-(1-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일)에틸)-5-(2-(트리플루오로메틸) 피리미딘-5-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴, 거울상 이성질체 1	7.73	7.69
6	4-아미노-7-(1-(1-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일)에틸)-5-(2-(트리플루오로메틸) 피리미딘-5-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴, 거울상 이성질체 2	1.19	1.01

[1414]

7	4-아미노-7-{1-[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]에틸}-5-[2-(트리플루오로메틸) 피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d] 피리미딘-6-카보니트릴, 거울상 이성질체 1	1.84	2.76
8	4-아미노-7-{1-[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]에틸}-5-[2-(트리플루오로메틸) 피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d] 피리미딘-6-카보니트릴, 거울상 이성질체 2	15.49	35.18
9	4-아미노-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴, 거울상 이성질체 1	20.38	12.16
10	4-아미노-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴, 거울상 이성질체 2	70.28	77.56
11	4-아미노-7-{1-[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-5-[2-(트리플루오로메틸) 피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴, 거울상 이성질체 1	33.47	19.80
12	4-아미노-7-(1-(1-(2-플루오로페닐)-5-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)에틸)-5-(2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일)-7H-피롤로[2,3-d] 피리미딘-6-카보니트릴, 거울상 이성질체 1	22.46	6.66
13	4-아미노-7-(1-(1-(2-플루오로페닐)-5-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)에틸)-5-(2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일)-7H-피롤로[2,3-d] 피리미딘-6-카보니트릴, 거울상 이성질체 2	266.93	96.78
14	4-아미노-7-{1-[3-(2-플루오로페닐)-1,2-옥사졸-5-일]에틸}-5-(2-메톡시피리미딘-5-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴, 거울상 이성질체 1	12.96	23.61

[1415]

15	4-아미노-7-{1-[3-(2-플루오로페닐)-1,2-옥사졸-5-일]에틸}-5-(2-메톡시피리미딘-5-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴, 거울상 이성질체 2	7.00	7.22
16	4-아미노-7-{1-[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴, 거울상 이성질체 1	9.0	6.39
17	4-아미노-7-{1-[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴, 거울상 이성질체 2	49.5	45.29
18	4-아미노-7-{1-[1-(2,3-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴, 거울상 이성질체 1	12.49	10.79
19	4-아미노-7-{1-[1-(2,3-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴, 거울상 이성질체 2	34.70	69.62
20	4-아미노-7-{1-[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]프로필}-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴, 거울상 이성질체 1	5.48	14.15
21	4-아미노-7-{1-[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]프로필}-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴, 거울상 이성질체 2	0.45	0.87
22	4-아미노-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-[2-(트리플루오로메틸) 피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴, 거울상 이성질체 1	6.84	4.05
23	4-아미노-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-[2-(트리플루오로메틸) 피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴, 거울상 이성질체 2	32.50	41.79

[1416]

24	4-아미노-5-[6-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일]-7-[1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필]-7H-피롤로[2,3-d] 피리미딘-6-카보니트릴, 단일 거울상 이성질체	30.00	21.52
25	4-아미노-5-(4-클로로페닐)-7-[[1-(프로판-2-일)-1H-피라졸-4-일]메틸]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴	40.95	95.94
26	4-아미노-5-(4-클로로페닐)-7-[[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴	35.73	129.66
27	4-아미노-7-[[1-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]메틸]-5-[2-(트리플루오로메틸) 피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴	1.25	1.27
28	4-아미노-7-[1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸]-5-[2-(트리플루오로메틸) 피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴	N.D.	N.D.
29	4-아미노-7-[[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]메틸]-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴	2.24	2.33
30	4-아미노-5-[2-(디플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7-[[1-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]메틸]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴	2.03	0.59
31	4-아미노-7-[1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]에틸]-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴	N.D.	N.D.
32	4-아미노-7-[1-[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]에틸]-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴	N.D.	N.D.
33	4-아미노-7-[1-[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸]-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴	N.D.	N.D.

[1417]

34	4-아미노-7-[[1-(2-플루오로페닐)-5-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸]-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴	N.D.	N.D.
35	4-아미노-7-[[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필]-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴	N.D.	N.D.
36	4-아미노-7-[[1-(2,3-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필]-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴	N.D.	N.D.
37	4-아미노-7-[[1-(2-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸]-5-[2-(트리플루오로메틸) 피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴	16.28	13.53
38	4-아미노-7-[[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필]-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴	N.D.	N.D.
39	4-아미노-7-[[1-(3-(2-플루오로페닐)-1,2-옥사졸-5-일)에틸]-5-(2-메톡시피리미딘-5-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴	N.D.	N.D.
40	6-브로모-7-[[1-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]메틸]-5-[2-(트리플루오로메틸) 피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	1.30	2.18
41	6-브로모-7-[[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]메틸]-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	N.D.	N.D.
42	6-브로모-5-[2-(디플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7-[[1-(2-플루오로페닐) -1H-피라졸-4-일]메틸]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	N.D.	N.D.

[1418]

43	6-브로모-5-(4-클로로페닐)-7-([1-(프로판-2-일)-1H-피라졸-4-일] 메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	N.D.	N.D.
44	6-브로모-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	N.D.	N.D.
45	6-브로모-7-{1-[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	N.D.	N.D.
46	6-브로모-5-[2-(디플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7-{1-[1-(2-플루오로 페닐)-1H-피라졸-4-일]에틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	N.D.	N.D.
47	6-브로모-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]에틸}-5-[2-(트리플루오로메틸) 피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	N.D.	N.D.
48	6-브로모-7-{1-[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]에틸}-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	N.D.	N.D.
49	6-브로모-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-5-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	N.D.	N.D.
50	6-브로모-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]프로필}-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	N.D.	N.D.
51	6-브로모-7-{1-[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]프로필}-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	N.D.	N.D.

[1419]

52	6-브로모-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	N.D.	N.D.
53	6-브로모-7-{1-[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	N.D.	N.D.
54	6-브로모-7-{1-[1-(2,3-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	N.D.	N.D.
55	6-브로모-5-[6-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일]-7-{1-[1-(2-플루오로 페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민, 단일 거울상 이성질체	N.D.	N.D.
56	6-브로모-5-(4-클로로페닐)-7-[[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	N.D.	N.D.
57	7-{[1-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]메틸}-5-[2-(트리플루오로 메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	65.88	28.80
58	5-(4-클로로페닐)-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일] 에틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	28.89	231.93
59	5-(2-플루오로-4-메톡시페닐)-7-{1-[2-(2-플루오로페닐)-1H-이미다졸-5-일]에틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	32.00	195.46
60	7-{1-[2-(2-플루오로페닐)-1H-이미다졸-5-일]에틸}-5-(1H-피라졸-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	80.00	45.26
61	7-{1-[2-(2-플루오로페닐)-1H-이미다졸-5-일]에틸}-5-(이소퀴놀린-8-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	N.D.	1477.33
62	7-{1-[2-(2-플루오로페닐)-1H-이미다졸-5-일]에틸}-5-(7H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	N.D.	2223.78

[1420]

63	5-(6-플루오로-2-메틸 퀴놀린-7-일)-7-{1-[2-(2-플루오로페닐)-1H-이미다졸-5-일]에틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	N.D.	4536.99
64	7-{1-[2-(2-플루오로페닐)-1H-이미다졸-5-일]에틸}-5-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	80.28	80.00
65	7-(4-아미노-7-{1-[2-(2-플루오로페닐)-1H-이미다졸-5-일]에틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)-2H-1,4-벤즈옥사진-3(4H)-온	N.D.	1420.13
66	7-{1-[2-(2-플루오로페닐)-1H-이미다졸-5-일]에틸}-5-(1H-인다졸-5-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	1321.00	572.78
67	5-[2-(디메틸아미노)피리미딘-5-일]-7-{1-[2-(2-플루오로페닐)-1H-이미다졸-5-일]에틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	142.00	54.59
68	5-(3-플루오로-4-메틸페닐)-7-{1-[2-(2-플루오로페닐)-1H-이미다졸-5-일]에틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	26.14	111.69
69	7-{1-[2-(2-플루오로페닐)-1H-이미다졸-5-일]에틸}-5-(6-메톡시-2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	N.D.	915.49
70	7-{1-[2-(2-플루오로페닐)-1H-이미다졸-5-일]에틸}-5-[4-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	30.65	110.41
71	7-{1-[2-(2-플루오로페닐)-1H-이미다졸-5-일]에틸}-5-(1H-피라졸-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	N.D.	129.26
72	3-(4-아미노-7-[[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)-5-메톡시벤조니트릴	57.00	186.40
73	7-[[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸]-5-(1-메틸-1H-인다졸-6-yl)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	N.D.	320.24

[1421]

74.	5-(2,3-디하이드로-1-벤조푸란-5-일)-7-[[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	59.00	328.40
75	5-(4-에톡시-3-플루오로페닐)-7-[[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	38.02	99.58
76	7-[[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸]-5-(2-메틸-2H-인다졸-5-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	N.D.	2379.55
77	5-[4-(사이클로프로필옥시)페닐]-7-[[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	17.40	62.46
78	7-[[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸]-5-(1-메틸-1H-인다졸-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	N.D.	1378.73
79	4-(4-아미노-7-[[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)-3-메톡시벤조트릴	150.00	75.20
80	7-[[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸]-5-(7H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	N.D.	3780.33
81	7-[[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸]-5-(1H-인돌-5-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	338.00	378.76
82	5-(4-클로로-2-메톡시페닐)-7-[[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	25.00	77.38
83	5-[4-(디플루오로메톡시)페닐]-7-[[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	39.76	71.88
84	4-(4-아미노-7-[[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)-2-메톡시벤조트릴	N.D.	1563.65
85	7-[[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸]-5-(4-메톡시 페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	56.93	73.44

[1422]

86	7-[[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸]-5-(1-메틸-1H-인다졸-5-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	659.00	539.38
87	5-(2,4-디메톡시페닐)-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	55.00	102.18
88	7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-5-[4-(메틸 술팜닐)페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	38.17	41.28
89	5-[4-(디플루오로메톡시)페닐]-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	35.92	73.75
90	5-[2-플루오로-4-(메틸 술팜닐)페닐]-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	34.80	45.48
91	1-[5-(4-아미노-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)티오펜-2-일]에타논	N.D.	111.23
92	7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-5-(1-메틸-1H-인다졸-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	N.D.	2418.75
93	7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-5-(3-메톡시-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-2-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	N.D.	691.00
94	7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-5-페닐-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	140.00	361.46
95	7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-5-(1-메틸-1H-인다졸-5-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	N.D.	488.20
96	1-[4-(4-아미노-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)페닐]에타논	133.00	98.61
97	7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-5-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	164.00	230.89

[1423]

98	5-(4-클로로-3-플루오로페닐)-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	27.99	40.87
99	5-(3-클로로-5-플루오로페닐)-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	35.90	50.00
100	7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-5-(퀴놀린-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	N.D.	277.25
101	6-(4-아미노-7-{1-[3-(2-플루오로페닐)-1,2-옥사졸-5-일]에틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)-2-메틸-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1-온	N.D.	4063.27
102	5-(2,3-디하이드로-1,4-벤조다이옥신-6-일)-7-{1-[3-(2-플루오로페닐)-1,2-옥사졸-5-일]에틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	N.D.	321.59
103	7-{1-[3-(2-플루오로페닐)-1,2-옥사졸-5-일]에틸}-5-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	N.D.	5149.07
104	5-(2,1,3-벤즈옥사디아졸-5-일)-7-{1-[3-(2-플루오로페닐)-1,2-옥사졸-5-일]에틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	N.D.	331.23
105	5-[4-(디메틸아미노)페닐]-7-{1-[3-(2-플루오로페닐)-1,2-옥사졸-5-일]에틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	75.00	374.14
106	7-{1-[3-(2-플루오로페닐)-1,2-옥사졸-5-일]에틸}-5-(티에노[3,2-c] 피리딘-2-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	N.D.	2084.01
107	7-{1-[3-(2-플루오로페닐)-1,2-옥사졸-5-일]에틸}-5-[4-(1,2,4-티아디아졸-5-일)페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	122.00	172.41
108	5-사이클로프로필-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민, 거울상 이성질체 1	706.36	1198.68

[1424]

109	5-사이클로프로필-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민, 거울상 이성질체 2	68.57	36.53
110	5-사이클로부틸-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민, 거울상 이성질체 2	6.21	2.65
111	(-) 5-(4-클로로페닐)-7-((1R)-1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민, 거울상 이성질체 1	135.93	533.25
112	(+) 5-(4-클로로페닐)-7-((1S)-1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민, 거울상 이성질체 2	17.50	68.57
113	(-) 7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-5-(2-메톡시피리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민, 거울상 이성질체 1	818.00	826.09
114	(+) 7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-5-(2-메톡시피리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민, 거울상 이성질체 2	75.84	36.18
115	4-(4-아미노-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)-2-플루오로벤조니트릴, 거울상 이성질체 1	614.00	566.01
116	4-(4-아미노-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)-2-플루오로벤조니트릴, 거울상 이성질체 2	26.00	36.04
117	(+) 5-[4-(사이클로프로필옥시)페닐]-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민, 거울상 이성질체 1	49.27	58.82

[1425]

118	(-) 5-[4-(사이클로프로필옥시)페닐]-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민, 거울상 이성질체 2	162.50	378.28
119	(-) 5-[6-(사이클로프로필옥시)피리딘-3-일]-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민, 거울상 이성질체 1	187.00	676.58
120	(+) 5-[6-(사이클로프로필옥시)피리딘-3-일]-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민, 거울상 이성질체 2	5.48	33.40
121	7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-5-(1H-피라졸-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민, 거울상 이성질체 1	89.20	30.00
122	7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-5-(1H-피라졸-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민, 거울상 이성질체 2	N.D.	1045.61
123	7-{1-[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민, 거울상 이성질체 1	50.54	21.63
124	7-{1-[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민, 거울상 이성질체 2	N.D.	1236.99
125	5-(6-메톡시피리딘-3-일)-7-[1-(1-페닐-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)프로필]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민, 거울상 이성질체 1	199.00	395.01
126	5-(6-메톡시피리딘-3-일)-7-[1-(1-페닐-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)프로필]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민, 거울상 이성질체 2	11.96	21.55

[1426]

127	(-) 5-(4-메톡시피리미딘-5-일)-7-[1-(1-페닐-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)프로필]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민, 거울상 이성질체 1	447.83	407.51
128	(+) 5-(4-메톡시피리미딘-5-일)-7-[1-(1-페닐-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)프로필]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민, 거울상 이성질체 2	42.64	19.08
129	7-[1-(1-페닐-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)프로필]-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민, 거울상 이성질체 1	10.67	8.46
130	7-[1-(1-페닐-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)프로필]-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민, 거울상 이성질체 2	187.00	234.04
131	5-(4-클로로페닐)-7-[1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민, 거울상 이성질체 1	282.00	623.43
132	(+) 5-(4-클로로페닐)-7-[1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민, 거울상 이성질체 2	11.32	38.00
133	(-) 7-[1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필]-5-(4-메톡시피리미딘-5-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민, 거울상 이성질체 1	721.00	918.45
134	(+) 7-[1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필]-5-(4-메톡시피리미딘-5-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민, 거울상 이성질체 2	28.90	13.41
135	(-) 7-[1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필]-5-(3-메톡시피라진-2-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민, 거울상 이성질체 1	65.25	202.63

[1427]

136	(+) 7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-(3-메톡시피라진-2-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민, 거울상 이성질체 2	3.46	15.35
137	7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민, 거울상 이성질체 1	10.26	5.86
138	7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민, 거울상 이성질체 2	260.71	265.51
139	(+) 5-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민, 거울상 이성질체 1	3.00	5.71
140	(-) 5-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민, 거울상 이성질체 2	63.00	171.17
141	(-) 5-[6-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일]-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민, 거울상 이성질체 1	133.00	277.11
142	(+) 5-[6-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일]-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민, 거울상 이성질체 2	4.58	5.02
143	5-[2-(디플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민, 거울상 이성질체 1	25.98	10.50
144	5-[2-(디플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민, 거울상 이성질체 2	N.D.	731.90

[1428]

145	5-[2-(디메틸아미노)피리미딘-5-일]-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민, 거울상 이성질체 1	29.73	26.03
146	5-[2-(디메틸아미노)피리미딘-5-일]-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민, 거울상 이성질체 2	N.D.	1187.28
147	7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-(1H-피라졸-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민, 거울상 이성질체 1	N.D.	478.67
148	7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-(1H-피라졸-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민, 거울상 이성질체 2	25.69	12.44
149	(+) 7-{1-[1-(4-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-(4-메톡시피리미딘-5-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민, 거울상 이성질체 1	45.28	28.89
150	(-) 7-{1-[1-(4-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-(4-메톡시피리미딘-5-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민, 거울상 이성질체 2	926.00	297.54
151	(+) 7-{1-[1-(3,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-(4-메톡시피리미딘-5-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민, 거울상 이성질체 1	35.50	34.08
152	(-) 7-{1-[1-(3,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-(4-메톡시피리미딘-5-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민, 거울상 이성질체 2	445.00	182.50
153	7-{1-[1-(3,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민, 거울상 이성질체 1	19.78	59.02

[1429]

154	7-{1-[1-(3,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민, 거울상 이성질체 2	326.70	630.35
155	7-{1-[1-(3,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민, 거울상 이성질체 1	9.17	38.57
156	7-{1-[1-(3,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민, 거울상 이성질체 2	57.57	229.77
157	7-{1-[1-(3,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민, 거울상 이성질체 1	239.00	432.94
158	7-{1-[1-(3,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민, 거울상 이성질체 2	19.50	112.01
159	(+) 7-{1-[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-(4-메톡시피리미딘-5-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민, 거울상 이성질체 1	35.47	18.49
160	(-) 7-{1-[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-(4-메톡시피리미딘-5-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민, 거울상 이성질체 2	593.00	451.65
161	7-[(1S)-1-[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필]-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	10.88	8.60
162	7-[(1R)-1-[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필]-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	339.26	362.79

[1430]

163	7-{1-[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민, 거울상 이성질체 1	97.15	295.97
164	7-{1-[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민, 거울상 이성질체 2	4.58	8.18
165	7-{1-[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민, 거울상 이성질체 1	247.00	727.74
166	7-{1-[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민, 거울상 이성질체 2	9.00	24.58
167	5-[2-(디플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7-{1-[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민, 거울상 이성질체 1	50.52	24.97
168	5-[2-(디플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7-{1-[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민, 거울상 이성질체 2	2334.47	2951.43
169	7-{1-[1-(2,3-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민, 거울상 이성질체 1	4.90	7.98
170	7-{1-[1-(2,3-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민, 거울상 이성질체 2	48.76	214.23
171	7-{1-[1-(2,5-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민, 거울상 이성질체 1	3.87	11.65

[1431]

172	7-{1-[1-(2,5-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민, 거울상 이성질체 2	77.56	202.59
173	(-) 5-사이클로프로필-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민, 거울상 이성질체 1	26.66	29.26
174	(+) 7-{사이클로프로필[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸}-5-(4-메톡시피리딘-5-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민, 거울상 이성질체 1	31.55	19.63
175	7-{(1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]프로필)-5-[2-(트리플루오로 메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민, 거울상 이성질체 1	8.00	9.89
176	7-{(1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]프로필)-5-[2-(트리플루오로 메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민, 거울상 이성질체 2	106.00	203.77
177	7-{1-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2H-이미다졸-4-일]프로필}-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민, 거울상 이성질체 1	18.89	21.62
178	7-{1-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2H-이미다졸-4-일]프로필}-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민, 거울상 이성질체 2	N.D.	850.21
179	7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-5-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민, 거울상 이성질체 1	23.07	9.97
180	7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-5-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민, 거울상 이성질체 2	N.D.	1923.65

[1432]

181	(+)-5-(4-클로로페닐)-7-{1-[3-(2-플루오로페닐)-1,2-옥사졸-5-일]에틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민, 거울상 이성질체 1	24.49	538.07
182	(-)-5-(4-클로로페닐)-7-{1-[3-(2-플루오로페닐)-1,2-옥사졸-5-일]에틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민, 거울상 이성질체 2	445.98	467.58
183	7-{1-[3-(2-플루오로페닐)이소옥사졸-5-일]에틸}-5-(2-메톡시피리미딘-5-일)-7H-피롤로 [2,3-d]피리미딘-4-아민, 거울상 이성질체 1	305.28	508.58
184	7-{1-[3-(2-플루오로페닐)이소옥사졸-5-일]에틸}-5-(2-메톡시피리미딘-5-일)-7H-피롤로 [2,3-d]피리미딘-4-아민, 거울상 이성질체 2	32.64	49.67
185	7-{1-[1-(2,5-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-[2-(트리플루오로메틸) 피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민, 거울상 이성질체 1	14.36	34.73
186	7-{1-[1-(2,5-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-[2-(트리플루오로메틸) 피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민, 거울상 이성질체 2	296.86	630.77
187	7-{1-[1-(2,3-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-[2-(트리플루오로메틸) 피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민, 거울상 이성질체 1	12.97	13.18
188	7-{1-[1-(2,3-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-[2-(트리플루오로메틸) 피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민, 거울상 이성질체 2	243.00	551.27
189	7-{1-[1-(2,4-디플루오로페닐)-5-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-7H-피롤로[2,3-d] 피리미딘-4-아민, 거울상 이성질체 1	10.18	6.72

[1433]

190	7-{1-[1-(2,4-디플루오로페닐)-5-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-7H-피롤로[2,3-d] 피리미딘-4-아민, 거울상 이성질체 2	N.D.	457.35
191	7-{1-[3-(2-플루오로페닐)-1,2-옥사졸-5-일]에틸}-5-(5-메톡시 피라진-2-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	103.00	918.14
192	4-(4-아미노-7-[[2-(2-플루오로페닐)-1H-이미다졸-5-일]메틸]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)-2-플루오로벤조니트릴	118.31	83.03
193	7-[[2-(2-플루오로페닐)-1H-이미다졸-5-일]메틸]-5-(2-메톡시 피리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	116.56	43.77
194	7-[[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸]-5-(2-메톡시-6-메틸피리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	12.21	28.59
195	5-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)-7-[[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	25.29	63.62
196	5-[2-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일]-7-[[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	49.00	15.59
197	7-[[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸]-5-(1,3-옥사졸-5-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	811.00	254.38
198	7-[[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸]-5-(테트라하이드로푸란-2-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	2118.00	>25000
199	5-(2,5-디하이드로푸란-2-일)-7-((1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	N.D.	N.D.
200	7-[[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸]-5-(4-메톡시 피리미딘-5-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	477.59	100.23
201	실시예 201 은 제조되지 않음	-	-

[1434]

202	7-[[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸]-5-(2-메톡시 피리딘-3-일)-2-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	798.00	922.43
203	7-[[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸]-5-(4-메톡시 피리미딘-5-일)-2-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	2534.00	1606.59
204	5-(2-(디플루오로메틸)피리미딘-5-일)-7-[[1-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]메틸]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	N.D.	N.D.
205	5-[2-(디플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7-{[1-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]에틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	N.D.	N.D.
206	7-[[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸]-5-[2-메톡시-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	10.80	22.85
207	7-[[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸]-5-(3-메톡시 피리딘-2-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	238.33	225.67
208	5-(4-클로로페닐)-7-{[1-(3-메틸페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일] 에틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	55.00	404.18
209	5-(4-클로로페닐)-7-{[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-2-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	295.00	343.12
210	7-[[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸]-5-(2-메톡시-피리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	158.22	123.09
211	5-(4-클로로페닐)-7-{[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일] 프로필}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	25.92	109.46

[1435]

212	5-[4-(사이클로프로필옥시)페닐]-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	12.21	68.22
213	5-[6-(사이클로프로필옥시)피리딘-3-일]-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	23.11	58.63
214	5-[4-(사이클로프로필옥시)페닐]-7-{1-[1-(3-플루오로피리딘-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	39.64	90.62
215	7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-5-(2-메톡시피리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	183.73	79.27
216	7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	58.83	25.21
217	7-{1-[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	N.D.	N.D.
218	7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-5-(1H-피라졸-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	N.D.	N.D.
219	7-{1-(1-페닐-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)프로필}-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	N.D.	N.D.
220	5-(6-메톡시피리딘-3-일)-7-[1-(1-페닐-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)프로필]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	N.D.	N.D.
221	5-[2-(디플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	N.D.	N.D.

[1436]

222	5-[2-(디메틸아미노)피리미딘-5-일]-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	N.D.	N.D.
223	7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	7.23	11.13
224	7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	18.97	9.04
225	7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-(1,3-옥사졸-5-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	93.22	37.31
226	7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-(1H-피라졸-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	N.D.	N.D.
227	7-{1-[1-(3,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	N.D.	N.D.
228	7-{1-[1-(3,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	N.D.	N.D.
229	7-{1-[1-(3,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	N.D.	N.D.
230	5-[2-(디플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7-{1-[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	N.D.	N.D.
231	7-{1-[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	N.D.	N.D.

[1437]

232	7-{1-[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	N.D.	N.D.
233	7-{1-[1-(2,3-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	N.D.	N.D.
234	7-{1-[1-(2,5-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	N.D.	N.D.
235	7-{1-[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-[2-(트리플루오로메틸)피리딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	N.D.	N.D.
236	5-사이클로프로필-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	38.78	56.00
237	5-(6-사이클로프로폭시피리딘-3-일)-7-{1-[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	N.D.	N.D.
238	5-사이클로프로필-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	133.00	60.57
239	4-(4-아미노-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)-2-플루오로벤조니트릴	83.00	94.43
240	5-[6-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일]-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	N.D.	N.D.
241	7-{1-[1-(4-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-[4-메톡시 피리딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	N.D.	N.D.
242	5-(4-메톡시피리딘-5-일)-7-(1-[1-(4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	204.53	377.79

[1438]

243	7-{사이클로프로필[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸}-5-(4-메톡시피리미딘-5-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	95.27	56.23
244	7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-[4-메톡시피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	61.55	34.12
245	7-{1-[1-(3,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-[4-메톡시피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	N.D.	42.44
246	7-{1-[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-[4-메톡시피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	N.D.	17.24
247	5-사이클로부틸-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	12.43	16.20
248	5-(4-메톡시피리미딘-5-일)-7-{1-[1-페닐-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	55.40	25.93
249	7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-5-[4-메톡시-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	27.72	12.15
250	7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-5-(옥세탄-3-일)-7H-피롤로[2,3-d] 피리미딘-4-아민	N.D.	2197.25
251	7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-(3-메톡시 피라진-2-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	N.D.	5.41
252	7-[[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸]-5-[4-메톡시-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	23.91	27.62
253	7-[[5-(2-플루오로페닐)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일]메틸]-5-(2-메톡시 피리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	1344.00	719.10

[1439]

254	5-(4-클로로페닐)-7-[[1-(프로판-2-일)-1H-피라졸-4-일]메틸]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	140.00	422.22
255	5-(4-클로로페닐)-7-{1-[1-(cyclobutyl 메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	64.70	259.42
256	5-(4-클로로페닐)-7-{2-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로판-2-일}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	45.00	341.42
257	5-(4-클로로페닐)-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-6-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	38.30	288.88
258	5-(4-클로로페닐)-7-{1-[3-(2-플루오로페닐)-1,2-옥사졸-5-일]에틸}-7H-피롤로[2,3-d] 피리미딘-4-아민	147.40	343.47
259	5-(4-클로로페닐)-7-{1-[3-(2-플루오로페닐)-1,2-옥사졸-5-일]에틸}-6-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	52.01	205.66
260	5-(4-클로로페닐)-7-{1-[3-(2-메톡시페닐)-1,2-옥사졸-5-일]에틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	110.00	197.37
261	5-(4-클로로페닐)-7-{1-[3-(3-메톡시페닐)-1,2-옥사졸-5-일]에틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	232.00	168.99
262	5-(4-클로로페닐)-7-[[1-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]메틸]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	60.22	313.23
263	5-(4-클로로페닐)-7-[[2-(2-플루오로페닐)-1H-이미다졸-5-일]메틸]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	21.63	199.36
264	5-(4-클로로페닐)-7-[(2-페닐-1H-이미다졸-5-일)메틸]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	35.40	176.29
265	5-(4-클로로페닐)-7-[[1-(2-플루오로페닐)-1H-이미다졸-4-일]메틸]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	N.D.	3876.40
266	5-(4-클로로페닐)-7-{1-[3-(2-메틸페닐)-1,2-옥사졸-5-일]에틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	252.72	138.20

[1440]

267	5-(4-클로로페닐)-7-{1-[3-(3-플루오로페닐)-1,2-옥사졸-5-일]에틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	136.00	1123.17
268	7-{1-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-3-일}메틸}-5-(2-메톡시피리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	578.00	470.34
269	5-(4-클로로페닐)-7-{(3-사이클로헥실-1,2-옥사졸-5-일)메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	22.70	478.17
270	7-{1-[4-(디플루오로메틸)페닐]-1H-피라졸-4-일}메틸}-5-(2-메톡시피리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	47.71	451.22
271	7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]프로필}-5-[2-(트리플루오로 메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	N.D.	N.D.
272	5-(2-메톡시피리딘-3-일)-7-{(5-페닐-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	833.00	397.95
273	7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-5-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	N.D.	N.D.
274	7-{1-[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]프로필}-5-[2-(트리플루오로 메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	N.D.	N.D.
275	7-{1-[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]에틸}-5-[2-(트리플루오로 메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	N.D.	N.D.
276	7-{1-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2H-이미다졸-4-일]프로필}-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	N.D.	N.D.
277	7-(1-(1-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일)에틸)-5-(2-(트리플루오로 메틸)피리미딘-5-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	N.D.	N.D.

[1441]

278	7-[[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸]-5-(6-메톡시피리딘-3-일)-6-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	152.00	218.72
279	7-[[1-(2,4-디플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]메틸]-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	N.D.	N.D.
280	5-(4-클로로페닐)-7-[(3-사이클로프로필-1,2-옥사졸-5-일)메틸]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	126.70	2667.23
281	5-(4-클로로페닐)-7-[(1-사이클로펜틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	N.D.	170.33
282	5-(4-클로로페닐)-7-[(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)메틸]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	216.41	908.97
283	5-(4-클로로페닐)-7-[(3-(프로판-2-일)-1,2-oxazol-5-일)메틸]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	111.00	659.26
284	5-(4-클로로페닐)-7-[(5-페닐-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	551.50	N.D.
285	5-(4-클로로페닐)-7-[[5-(2-플루오로페닐)-1H-이미다졸-2-일]메틸]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	3504.00	3694.98
286	7-[[1-(2,6-디플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]메틸]-5-(2-메톡시피리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	176.00	80.98
287	5-(4-클로로페닐)-7-[1-[1-(3-플루오로피리딘-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	254.00	112.12
288	[4-(사이클로프로필옥시)페닐]-7-[1-[1-(3-플루오로피리딘-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	39.64	90.62
289	5-사이클로프로필-7-[[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	342.00	141.76

[1442]

290	7-[[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸]-5-[2-(메톡시메틸)사이클로프로필]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	997.00	668.58
291	실시예 291 은 제조되지 않았다.	-	-
292	[3-(4-아미노-7-[[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)아제티딘-1-일](사이클로프로필) 메탄올	N.D.	3205.94
293	5-{1-[(사이클로프로필메틸)술포닐]아제티딘-3-일}-7-[[1-(2-플루오로 페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	N.D.	1886.61
294	5-사이클로부틸-7-[[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민, 거울상 이성질체 1	189.00	167.01
295	5-사이클로프로필-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]사이클로프로필}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	389.33	184.93
296	7-[[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸]-5-(3-메톡시피라진-2-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	50.29	123.84
297	7-{사이클로프로필[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸}-5-(2-메톡시피리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	40.14	57.50
298	7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]사이클로프로필}-5-(2-메톡시피리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	245.00	179.96
299	5-(1,3-벤조옥사졸-7-일)-7-[[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	273.00	235.15

[1443]

300	(-) 7-{사이클로프로필[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸}-5-(4-메톡시피리미딘-5-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민, 거울상 이성질체 2	453.04	154.01
301	7-{[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸}-5-(1,3-옥사졸-2-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	461.00	359.89
302	7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-(4-메톡시피리미딘-5-일)-2-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	297.00	232.22
303	(+) 7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-(4-메톡시피리미딘-5-일)-2-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	1636.00	2738.32
304	(-) 7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-(4-메톡시피리미딘-5-일)-2-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민, 거울상 이성질체 2	134.86	190.32
305	(-) 7-{1-[1-(2,3-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-(4-메톡시피리미딘-5-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민, 거울상 이성질체 1	372.00	545.18
306	(+) 7-{1-[1-(2,3-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-(4-메톡시피리미딘-5-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민, 거울상 이성질체 2	26.12	22.22
307	(+) 7-{1-[1-(2,5-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-(4-메톡시피리미딘-5-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민, 거울상 이성질체 1	55.39	45.80
308	(-) 7-{1-[1-(2,5-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-(4-메톡시피리미딘-5-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민, 거울상 이성질체 2	430.00	361.69

[1444]

309	7-{1-[1-(6-메톡시피리딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민, 거울상 이성질체 1	69.00	69.05
310	7-{1-[1-(6-메톡시피리딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민, 거울상 이성질체 2	N.D.	1296.62
311	7-{1-[1-(3,5-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민, 거울상 이성질체 1	110.99	249.62
312	7-{1-[1-(3,5-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민, 거울상 이성질체 2	279.00	1019.89
313	5-[2-(디플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7-{1-[1-(3,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민, 거울상 이성질체 2	131.00	74.91
314	7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]-2-메톡시메틸}-5-(2-메톡시피리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	357.71	230.43
315	7-[[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일](옥세탄-3-일)메틸]-5-(4-메톡시피리미딘-5-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	2934.00	933.26
316	(+) 5-사이클로프로필-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민, 거울상 이성질체 2	541.00	754.28
317	5-사이클로프로필-7-[[1-(2-플루오로페닐)-1H-피라졸-4-일]메틸]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	87.01	128.66

[1445]

318	5-(4-클로로페닐)-7-{1-[1-(2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-N-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	397.00	2992.44
319	6-브로모-5-(4-클로로페닐)-7-{[1-(3-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민	N.D.	193.70
320	4-아미노-5-[6-(사이클로프로필옥시)피리딘-3-일]-7-{1-[1-(2,4-디플루오로 페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴, 거울상 이성질체 1	46.19	120.14
321	4-아미노-5-[6-(사이클로프로필)옥시]피리딘-3-일]-7-{1-[1-(2,4-디플루오로 페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴, 거울상 이성질체 2	140.59	359.50
322	4-아미노-7-{1-[1-(3,4-디플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}-5-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴, 거울상 이성질체 1	33.76	49.93

N.D. = not determined

[1446]

[1447]

35 °C 에서 수행된 G551D/F508del 유성 챔버 분석을 사용하여 다음 데이터를 얻었다.

실시예 번호	CF hBE EC ₅₀ (nM)
27	17
134	826
161	303
162	8452

[1448]